

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller

Bilaterale tiefe Hirnstimulation im Globus Pallidus internus bei therapierefraktärem Gilles de la Tourette-Syndrom

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anja Cerovecki
aus Zagreb

2010

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Norbert Müller

Mitberichterstatter: PD Dr. Sandra Bense

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 29.04.2010

Für meine Eltern.

1. Einleitung.....7

<i>1.1 Das Gilles de la Tourette- Syndrom (GTS)</i>	7
1.1.1. Historischer Überblick.....	7
1.1.2 Klinische Charakteristik und Komorbiditäten des GTS	8
1.1.3 Epidemiologie.....	9
1.1.4 Klassifikation der Tics.....	9
1.1.5 Diagnose des GTS	11
1.1.6 Differentialdiagnosen	12
1.1.7 Ätiologie	12
1.1.8 Genetik.....	12
1.1.9 Immunologische Faktoren	13
1.1.10 Pathophysiologie	13
1.1.11 Gehirnstrukturen.....	14
1.1.12 Bildgebung.....	14
1.1.13 Veränderungen der Neurotransmission	15
1.1.14 Bisherige Behandlungsmethoden	16
<i>1.2 Die Tiefe Hirnstimulation (THS)</i>	19
1.2.1 Indikationen.....	19
1.2.1.1 Neurologische Erkrankungen.....	19
1.2.1.2 Psychiatrische Erkrankungen.....	21
<i>1.3 THS bei GTS</i>	22
1.3.1 Geschichte der THS	22
1.3.2 Bisherige Stimulationsorte.....	22
1.3.2.1 Thalamus.....	22
1.3.2.2 Capsula interna	24
1.3.2.3 Nucleus accumbens.....	25
1.3.2.4 Globus Pallidus internus	26
1.3.2.5 Kombinierte Stimulationsziele.....	27

2. Methodik.....28

<i>2.1 Patientenauswahl und Patientenbetreuung</i>	28
<i>2.2 Zielpunktauswahl und Wirkmechanismen der THS</i>	30
<i>2.3 Operationsmethode und Elektrodenlokalisation</i>	30
<i>2.4 Mögliche Nebenwirkungen der THS</i>	33

2.4 Bilaterale Stimulation des Globus Pallidus internus	33
2.6 Stimulationsparameter	40
2.7 Psychopathologieskalen	42
2.7.1 Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)	42
2.7.2 Tourette`s Syndrome Global Scale (TSGS).....	42
2.7.3 Clinical Global Impression (CGI)	43
3. Ergebnisse.....	44
3.1 Patient 1	44
3.1.1 Fallvorstellung	44
3.1.2 OP am XXX.....	46
3.1.3 Post-OP	48
3.1.3.1 Klinischer Verlauf.....	48
3.1.3.2 Stimulationsparameter	49
3.1.3.3 Nebenwirkungen der DBS	50
3.1.3.4 Follow-up Untersuchungen.....	50
3.1.3.5 Neuropsychologie	51
3.1.3.6. MMPI-2	51
3.2 Patient 2	51
3.2.1 Fallvorstellung	51
3.2.2 OP am XXX.....	53
3.2.3 Post-OP	53
3.2.3.1 Klinischer Verlauf.....	53
3.2.3.2 Stimulationsparameter	54
3.2.3.3 Nebenwirkungen der DBS	55
3.2.3.5 Neuropsychologie (23.05.2008).....	55
3.2.3.6. MMPI-2	55
3.3 Patient 3	56
3.3.1 Fallvorstellung	56
3.3.2 OP am XXX.....	58
3.3.3 Post-OP	58
3.3.4 Re-OP am XXX.....	59
3.3.4.1 Klinischer Verlauf.....	59
3.3.4.2 Stimulationsparameter	60
3.3.4.3 Nebenwirkungen der THS	61
3.3.4.4 Follow-up Untersuchungen.....	61
3.3.4.5 MMPI-2	61
3.4 Patient 4	61
3.4.1 Fallvorstellung	61
3.4.2 OP am XXX.....	64
3.4.3 Post-OP	65

3.4.3.1 Klinischer Verlauf.....	65
3.4.3.2 Stimulationsparameter	67
3.4.3.3 Nebenwirkungen der THS	67
3.4.3.4 Follow-up Untersuchungen.....	67
3.4.3.5 MMPI-2	68
4. Diskussion.....	69
4.1 Diskussion der Methodik.....	69
4.2 Diskussion der Ergebnisse	72
5. Zusammenfassung	78
6. Literaturverzeichnis	80
7. Abkürzungsverzeichnis.....	93
8. Anhang.....	95
I. TSGS- Bewertungsbogen.....	95
II. Danksagung	97

1. Einleitung

1.1 Das Gilles de la Tourette- Syndrom (GTS)

1.1.1. Historischer Überblick

Erstmals beschrieben wurde die Symptomatik des Gilles de la Tourette-Syndroms (GTS) vor ca. 2000 Jahren vom griechischen Gelehrten, Arzt und Hippokrates-Schüler Aretios von Kappadokien, der Fälle von „Zuckungen, Grimassenschneiden, plötzlichen Flüchen, Gebell...“ vorstellte. Ähnliche Symptombeschreibungen gehen aus späteren, mittelalterlichen Schriftstücken hervor.

Die eigentliche Erstbeschreibung des GTS aber entstand im Jahre 1825 anhand eines Fallberichtes von Jacques Itard (1774-1838), einem französischen Arzt und Psychologen, über die adelige Französin Marquise de Dampierre. Diese litt seit ihrer Kindheit an Kontraktionen von Gesichts-, Hand-, Arm-, Hals- und Schultermuskulatur, sowie im weiteren Verlauf an Körperverdrehungen, Grimassieren, bizarrem Schreien und dem Aussprechen obszöner Wörter und verstarb 1884 im Alter von 81 Jahren, ohne ihre gesellschaftliche Stellung durch die beschriebene Ticsymptomatik verloren zu haben (Itard 1825).

1885 veröffentlichte der Franzose Georges Albert Edouard Brutus Gilles de la Tourette (1857–1904), ein Schüler des Neurologen Jean Martin Charcot (1825-1893) und Namensgeber des Tourette-Syndroms einen zweiteiligen Artikel in der Zeitschrift „Archive de Neurologie“. Unter dem Originaltitel „Etude sur une affection nerveuse caractérisée par l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie“ (frei übersetzt: Untersuchung über eine Nervenstörung, die durch Auffälligkeiten der motorischen Koordination gekennzeichnet und von Echolalie und Koprolalie begleitet ist, Gilles de la Tourette 1885) wurde hier anhand von 9 Falldarstellungen eine neuropsychiatrische Störung, charakterisiert durch motorische und vokale Tics sowie Koprolalie und Echopraxie, als „Maladie de Tics“ beschrieben.

Neben sechs Eigenbeobachtungen von Erkrankungsfällen wurden drei Fallberichte anderer Mediziner, unter anderem auch der von Jaques Itard dargestellt. Gilles de la Tourette begann mit der genauen Beobachtung und Erforschung der Erkrankung. So postulierte er eine familiäre Häufung von Tic-Störungen, eine ungleiche Geschlechterverteilung sowie das gehäufte Auftreten überdurchschnittlicher Intelligenz bei Patienten mit der beschriebenen Symptomatik und konnte das Syndrom von der Epilepsie abgrenzen, mit der die Erkrankung

damals oft verwechselt wurde (Hartung, 1995). Nach dem Tod Gilles de la Tourettes entstanden unterschiedliche Erklärungstheorien und daraus resultierende, verschiedenartige Behandlungsversuche der Erkrankung.

Psychoanalytische Theorien, die die Tic-Störungen und das Tourette Syndrom als Neurose mit organischem Faktor beschrieben, dominierten bis ins 20. Jahrhundert, wobei Sigmund Freud stets die organische Natur der Erkrankung betonte (Ferenci S.,1921).

Aus dem Jahre 1961 wird dann von der ersten erfolgreichen medikamentösen Behandlung (Haloperidol) und experimentalpsychologischen Vorgehensweisen berichtet. Seitdem wurden diverse Erklärungsmodelle diskutiert und Therapiemethoden angewandt, allerdings ist die Ätiologie des Tourette-Syndroms auch heute noch nicht hinreichend geklärt, die Therapie bisher nur teilweise zufriedenstellend. Vor allem vor dem Hintergrund des Leidensdrucks und der ausgesprochenen gesellschaftlichen Stigmatisierung der betroffenen Personen scheint ein besseres Verständnis Erkrankung wichtig, um damit Grundlagen für mögliche neue Behandlungsansätze zu gewinnen.

1.1.2 Klinische Charakteristik und Komorbiditäten des GTS

Das GTS ist nach heutiger Klassifikation eine sich meist im Kindesalter oder Adoleszenz manifestierende neuropsychiatrische Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch das Auftreten motorischer und vokaler Tics. Typisch sind ein fluktuierender Zeitverlauf bzgl. Häufigkeit und Intensität der Ticsymptomatik (Gilles de la Tourette, 1885) sowie eine häufige Progression in der Pubertät und ein partieller Rückgang der Symptomatik im Erwachsenenalter (Rothenberger et al, 1991). So ist zwischen dem 16. bis 26. Lebensjahr bei ca. 70% eine starke Besserung bis hin zum vollständigen Sistieren der Tics zu beobachten.

Je nach Ausprägungsgrad der Tics bzw. der Begleitsymptomatik wie Zwängen oder selbstverletzendem Verhalten, wird häufig eine gesellschaftliche Stigmatisierung und eine teilweise vollständige Behinderung der Betroffenen beobachtet. Es liegt eine Komorbidität mit Erkrankungen wie Zwangs- (30-65%), Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörungen (50-75%), Störungen der Impulskontrolle (10-37%), Lernschwierigkeiten, affektiven Störungen (20-23%), Angststörungen (19%) sowie weiteren Verhaltensstörungen und dem Restless-Legs-Syndrom (59%) vor (Leckman *et al.*, 2001, Freeman et al, 2000). Lediglich 11-12 % der GTS-Patienten weisen keine Assoziation mit weiteren psychiatrischen Störungen auf (Freeman et al., 2000).

1.1.3 Epidemiologie

Die derzeit vorliegenden epidemiologischen Daten gehen aufgrund unterschiedlicher definitorischer Festlegungen auseinander (Möller, 2001). Typischerweise manifestiert sich das GTS im Kindesalter mit einem durchschnittlichen Ersterkrankungsalter von elf Jahren und tritt - in allen Völkern und sozialen Schichten - familiär gehäuft auf (Robertson, 1989).

Bezüglich der Prävalenzrate liegen aufgrund von Unterschieden hinsichtlich der Studiendesigns, der Einschlusskriterien und der Studienpopulationen divergierende Daten vor: so schätzt die Amerikanische Psychiatrische Gesellschaft (APA) die Prävalenz des GTS auf mindestens 4-5/10.000 Personen, d.h. 0,04-0,05% (Frances et al., 1995). Stern et al. dagegen setzen die Prävalenz bei Schulkindern, unter Berücksichtigung zweier großer epidemiologischer Studien (Hornse et al. 2001, Lanzi et al. 2004), mit 0,6-1% deutlich höher an. Bei Erwachsenen liegt die Prävalenz nach Leckman zwischen 0,3 und 0,5 % (Stern et al. 2005). Das männliche Geschlecht ist in etwa vier Mal häufiger betroffen als das weibliche (Bruun und Budman 1997; Freeman et al. 2000). In der Allgemeinbevölkerung treten einfache Tics, mit einer Prävalenz motorischer Tics bei Schulkindern und Adoleszenten zwischen 1,6 und 14,5%, deutlich häufiger auf als das Vollbild des GTS (Zohar et al., 1999).

1.1.4 Klassifikation der Tics

Tics sind paroxysmal auftretende, schnelle, nicht-rhythmische, stereotype, unwillkürliche Muskelkontraktionen, die alle Regionen des Körpers betreffen können. Es werden einfach motorische, komplex motorische, einfach vokale und komplex vokale Tics unterschieden.

Tics manifestieren sich meist erstmals im Kindesalter, wobei es für gewöhnlich zunächst zum Auftreten motorischer Tics kommt (Robertson et al, 1989).

Eine kraniokaudale Ausdehnung der motorischen Tics ist häufig, jedoch nicht immer zu beobachten. Die vokalen Tics sind oft multipel mit explosiven repetitiven Vokalisationen, Räuspern, Grunzen und Gebrauch von obszönen Wörtern oder Phrasen vergesellschaftet. Manchmal besteht eine begleitende gestische Echopraxie, die ebenfalls obszöner Natur sein kann (Kopropraxie). Ausprägung und Verlauf der Symptomatik sind individuell verschieden und zeigen einen fluktuierenden Zeitverlauf. Für kurze Zeit können Tics willkürlich unterdrückt sowie durch Entspannung, Konzentration oder Aktivität vermindert werden, durch Stress dagegen wird die Ticsymptomatik typischerweise verstärkt. Im Schlaf treten Tics normalerweise nicht auf (APA, 2000).

Tabelle 1 zeigt einen Überblick über häufig vorkommende einfache und komplexe Tics bei Patienten mit GTS (Alsobrook und Pauls 2002; Müller et al., 1995).

Motorische Tics	Vokale Tics
<u>Einfach motorisch</u> <ul style="list-style-type: none"> • Blinzeln • Lippen lecken • Schulter zucken • Kopfdrehen • Mundöffnen • Grimassieren • Zunge heraustrecken • Arm- oder Handzucken • Beinbewegungen 	<u>Einfach vokal</u> <ul style="list-style-type: none"> • Grunzen • Schnüffeln • Hüsteln • Räuspern • Schniefen • Spucken • Schreien • Summen • Laute
<u>Komplex motorisch</u> <ul style="list-style-type: none"> • Komplexe Bewegungsabfolgen • Beriechen von Gegenständen oder Personen • Berühren von Gegenständen, Personen oder sich selbst (Touching) • Springen, Stampfen • Selbstverletzungen • Nachahmen von Bewegungen (Echopraxie) 	<u>Komplex vokal</u> <ul style="list-style-type: none"> • Echolalie (Nachsprechen von Gesagtem fremden Ursprungs) • Palilalie (Wiederholen von Wörtern oder Phrasen eigenen Ursprungs) • Kopro-lalie (Aussprechen von Wörtern unanständigen, obszönen Charakters) • Imitation von Geräuschen

Tabelle 1: Überblick über häufige Tic-Symptomatik bei GTS

1.1.5 Diagnose des GTS

Die klinische Diagnosestellung des GTS erfolgt mittels folgender Kriterien des ICD-10 bzw. des DSM-IV:

ICD-10 Klassifikation	DSM-IV-Klassifikation
F95.2 GTS	307.23 Tourette-Störung
Multiple motorische und ein oder mehrere vokale Tics, nicht notwendigerweise gleichzeitig	Multiple motorische und mindestens ein vokaler Tic, nicht notwendigerweise gleichzeitig
Tics bestehen länger als ein Jahr	Tics treten mehrmals täglich auf, gleichzeitig oder zu verschiedenen Zeiten, über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr, keine ticfreie Periode von mehr als drei aufeinanderfolgenden Monaten
Beginn der Erkrankung in Kindheit oder Adoleszenz	Die Erkrankung führt zu starker innerer Anspannung oder verursacht Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen o.a. wichtigen Funktionsbereichen
Erkrankung persistiert üblicherweise bis ins Erwachsenenalter	Erkrankungsbeginn vor dem 18. Lebensjahr
(Dilling, Mombour, Schmidt, Verlag Hans Huber, 2004)	Die Erkrankung ist nicht organisch oder medikamentös-toxisch bedingt
	(APA, 2000)

Tabelle 2: Diagnosekriterien GTS

Der Schweregrad wird anhand von Skalen, z.B. anhand der Tourette`s Syndrome Global Scale (TSGS) erfasst. Zu Forschungszwecken sowie zum Ausschluss einer etwaigen hirnnorganischen Verursachung stehen unterschiedliche funktionelle bildgebende Verfahren wie die Positronenemissionstomographie (PET), die Singlephotonenemissionstomographie (SPECT) sowie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) zur Verfügung.

1.1.6 Differentialdiagnosen

Bei der Differentialdiagnose der Tic-Syndrome sind vor allem motorische Störungen wie Kopf- oder Extremitätentremor, Chorea, myoklonische Störungen, Dystonien und Krampfanfälle zu berücksichtigen (Hinterhuber, 1997; Jankovic, 2001). So können beispielsweise die bei der Chorea minor Sydenham auftretenden Bewegungen Tic-ähnlich sein, zeigen allerdings, im Unterschied zum GTS, eine kontinuierliche und choreiforme Ausprägung und werden durch Willkürbewegungen exazerbiert (Towbin et al, 1999). Erste Anzeichen einer Neuroakanthozytose, meist handelt es sich hierbei um eine Chorea-Akanthozytose mit Hyperkinesie, können zu Beginn das GTS imitieren, ebenso die Tic-ähnlichen Symptome der Chorea Huntington (Saiki et al., 2004). Dystonien (wie z.B. Blepharospasmus, oromandibuläre Dystonie, Meige-Syndrom) treten im Gegensatz zu Tics kontinuierlich auf, sind meist langsamer als Tics, können nicht unterdrückt werden und sistieren gänzlich im Schlaf. Abzugrenzen sind auch sekundär durch Behandlung mit Neuroleptika induzierte, tardive Dyskinesien oder Tic-ähnliche Bewegungen durch organisch bedingte Hirnschäden. Beschrieben sind sekundäre GTS unter anderem nach Schlaganfall, Schädelhirntrauma und Enzephalitis (Mejia and Jankovic, 2005) sowie nach Einnahme von Antipsychotika (Pary, 1979), Lamotrigin (Seemuller *et al.*, 2006), Stimulantien (Castellanos, 1999) und Kohlenmonoxid-Intoxikation (Pulst *et al.*, 1983). Auch wird von Fällen berichtet, bei denen Tourette-artige Bewegungen bei Patienten mit Infektionen wie der Lyme-Borreliose (*B. burgdorferi*) (Riedel *et al.*, 1998; Riederer *et al.*, 2002) oder *Mycoplasma Pneumoniae* (Müller et al., 2004) imitiert wurden. Zudem kann es bei autistischen Krankheitsbildern wie dem Asperger-Syndrom, genetischen Erkrankungen (z.B. Down-Syndrom, Klinefelter-Syndrom), neurodegenerativen Erkrankungen oder Stoffwechsel-erkrankungen (z.B. M. Wilson) zum Auftreten Tic-ähnlicher Bewegungsstörungen kommen (Jankovic, 2001).

1.1.7 Ätiologie

Die Ätiologie des GTS konnte bisher noch nicht hinreichend geklärt werden, wobei es sich nach dem heutigen Kenntnisstand um eine multifaktorielle, heterogene Erkrankung handelt.

1.1.8 Genetik

Aus Familien- und Zwillingsstudien geht hervor, dass erbliche Faktoren beim GTS eine wichtige Rolle spielen, wobei die Form der Vererbung noch unklar ist. Es gibt Hinweise auf eine autosomal dominante Vererbung mit inkompletter Penetranz (Eapen et al., 1993). Da

keine 100%-ige Konkordanz bei eineiigen Zwillingen nachgewiesen werden konnte (Price et al., 1985) und angesichts der Schwierigkeit der Identifikation eines Hauptgenlocus muß ein multifaktorieller polygenetischer Vererbungsmodus sowie die Beeinflussung durch epigenetische Faktoren in Betracht gezogen und weiter erforscht werden (Barr et al., 1998).

1.1.9 Immunologische Faktoren

Ein Zusammenspiel von genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren, wie z.B. Infektionen oder postinflammatorische immunologische Mechanismen als auslösendes Agens, scheint zumindest bei einer Untergruppe von GTS-Patienten als wahrscheinlich. Es zeigten sich Zusammenhänge zwischen GTS und viralen Infektionen (Budman et al., 1997), Riedel et al. (1998) berichten über Tourette-Symptome während einer Lyme-Borreliose-Infektion, Müller et al. (2000b, 2004) beschreiben ähnliche klinische Auffälligkeiten im Zusammenhang mit einer Mykoplasmen-Infektion. Unter den möglicherweise mitverantwortlichen Auslösern werden vor allem Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A und eine dadurch ausgelöste Autoimmunreaktion vermutet. Man geht von kreuzreagierenden Antikörpern aus, die sich im Sinne eines „biologischen Mimikry“ gegen Neurone beispielsweise des Putamens richten und so die Symptome auslösen können (Singer *et al.*, 1998). Müller et al. beschrieben erhöhte Antistreptolysin-O- und Anti-DNase-Titer bei GTS-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Müller et al., 2000b). In einer weiteren Untersuchung wurden im Vergleich zu Gesunden bei GTS-Patienten erhöhte Antikörper gegen die mit dem zentralen Nervensystem kreuzreagierenden Streptokokkenproteine M12 und M19 (Müller et al., 2001) festgestellt.

Das Auftreten motorischer und vokaler Tics sowie von Zwängen während oder nach Streptokokkeninfektion wurde unter dem Namen PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection) (Kurlan, 1998; Swedo *et al.*, 1997) zusammengefaßt.

1.1.10 Pathophysiologie

Ähnlich wie bei anderen Erkrankungen mit Beteiligung des Bewegungsapparates wird auch in der Pathophysiologie des GTS eine Verminderung der intrakortikalen motorischen Inhibitionsmechanismen (Ziemann et al., 1997) auf der Grundlage einer Neurotransmitter-Störung im Bereich der Basalganglien (Müller *et al.*, 1997a; Müller *et al.*, 2000) und der kortiko-striato-thalamo-kortikalen (CSTC) Regulationssysteme (Singer et al., 1997) vermutet.

1.1.11 Gehirnstrukturen

Die Basalganglien setzen sich zusammen aus Striatum (Nucleus caudatus, Putamen, Nucleus accumbens), Globus Pallidus (GP), Nucleus subthalamicus (STN) und Substantia nigra (SN). Fast alle Afferenzen der Basalganglien entspringen im Kortex (v.a. motorischer, sensorischer und präfrontaler Assoziationskortex), der über den exzitatorischen Transmitter Glutamat Impulse an das Striatum sendet. Seine Efferenzen sendet das Striatum vor allem zum Globus Pallidus internus (GPi) und der Substantia nigra, wo es über Projektionsneurone und den Transmitter GABA (Gammaaminobuttersäure) zu einer inhibitorischen Beeinflussung der hemmenden GPi/Substantia nigra pars reticulata (SNr)-Neurone führt. Bewegungsimpulse können so normalerweise ganz oder partiell unterdrückt werden (Singer und Minzer 2003; Trepel 1999). Der GPi/SNr-Komplex vermittelt seine Informationen hauptsächlich über Gamma- Aminobuttersäure sensitive (GABA-erge) inhibitorische Projektionsneurone in Richtung Thalamus, von wo aus schließlich exzitatorische, thalamo-kortikale Fasern zum Kortex zurückführen.

1.1.12 Bildgebung

Im Rahmen diverser Untersuchungen an GTS-Patienten mit funktionellen bildgebenden Verfahren wie der funktionellen Kernspintomographie (fMRT), der Positronenemissionstomographie (PET) und der Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) ergaben sich Hinweise auf eine verminderte Stoffwechselaktivität im orbitofrontalen Kortex, im Mittelhirn und in den Basalganglien (Braun et al. 1993, Eidelberg et al. 1997, Lampreave et al. 1998, Riederer et al. 2002), während eine vermehrte Stoffwechselaktivität in den sensomotorischen und supplementärmotorischen Arealen gefunden werden konnte (Bohlhalter et al. 2006). Außerdem deuteten Untersuchungen mit PET (Weeks et al. 1996; Stern et al. 2000) bzw. fMRT (Peterson et al. 1998) sowie die beobachtete Abnahme der Ticsymptomatik durch chirurgische Läsionen im rechten Gyrus cinguli im Zusammenhang mit einer Tumorsektion (Peterson et al. 1996) auf eine mögliche Beteiligung des Gyrus cinguli bei der Entstehung von Tics hin.

Eine Beteiligung der Basalganglien konnte in mehreren Studien durch einen reduzierten Glucosestoffwechsel im Striatum und einen verminderten Blutfluss in Globus Pallidus und Putamen bzw. den gesamten Basalganglien erhärtet werden. SPECT-Untersuchungen mit unbehandelten, am GTS erkrankten Kindern lieferten den Befund einer signifikant erhöhten Dopamintransporter-Dichte im Bereich des Striatums (Baumgardner *et al.*, 1996; Cheon *et al.*, 2004; Serra-Mestres *et al.*, 2004). In cMRT-Untersuchungen bei 100 Kindern mit GTS,

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und Zwangssyndrom fanden sich v.a. im Bereich des Thalamus und der Basalganglien häufiger subkortikale Hyperintensitäten als bei gesunden Kontrollpersonen (Amat et al., 2006).

Insgesamt scheinen jedoch weitere Studien notwendig zu sein, da bisher Unklarheit darüber herrscht, ob die genannten Areale primär an der Tic-Entstehung beteiligt sind oder erst sekundär aktiviert werden (Gerard und Peterson 2003; Hoekstra et al. 2004). Zudem scheint auch die willkürliche Tic-Suppression eine Veränderung der regionalen cerebralen Durchblutung, vor allem im Bereich der ventralen Basalganglien und der limbisch-assozierten Cortexareale, zu bewirken (Riederer et al. 2002, Groenewegen et al. 2003).

Bezüglich vermuteter Volumenunterschiede zwischen GTS-Patienten und Gesunden im Bereich der Basalganglien und anderer kortikaler Regionen finden sich in der Literatur volumetrischer Studien, vermutlich angesichts des z.T. uneinheitlichen Patientenkollektivs und der niedrigen Fallzahlen, widersprüchliche Befunde. Während Singer et al. (1993) keine Größenunterschiede zwischen Basalganglien bei GTS-Patienten und Gesunden finden konnte, zeigten andere Studien abweichende Ergebnisse. Neben Volumenminderungen von Globus Pallidus und linkem Nucleus lenticularis (Peterson *et al.*, 1993) wurde v.a. eine Reduktion der Größe des Nucleus caudatus (Hyde *et al.*, 1995; Peterson *et al.*, 2003; Peterson *et al.*, 2001) als auch der Verlust von dessen Asymmetrie (Moriarty *et al.*, 1997) beschrieben. Eine Vergrößerung der Querschnittsfläche des Corpus callosum wurde bei GTS-Patienten ebenso berichtet wie eine Verkleinerung (Riederer et al., 2002).

1.1.13 Veränderungen der Neurotransmission

Bisherige Studienergebnisse postulieren bei der Pathophysiologie des GTS eine Verminderung der intrakortikalen motorischen Inhibitionsmechanismen (Ziemann et al., 1997) auf der Grundlage einer Neurotransmitter-Störung im Bereich der Basalganglien (Müller *et al.*, 1997a; Müller *et al.*, 2000) und der kortiko-striato-thalamo-kortikalen (CSTC) Regulationssysteme (Singer et al., 1997).

Vor allem die Dysfunktion im Bereich der striato-limbisch-fräfrontalen neuronalen Regelkreise (Mink *et al.* 2001 a,b; Diederich *et al.* 2005) und ein damit gestörter inhibitorischer GPi-Outflow bedingen möglicherweise eine Disinhibition exzitatorischer Thalamusneurone und in der Folge eine thalamo-kortikale Hyperaktivität (Groenewegen et al., 2003).

Dem dopaminergen System wurde vor dem Hintergrund der häufig beschriebenen Reduktion von Tics unter Therapie mit Dopaminrezeptor-Antagonisten, sowie der gleichzeitigen

Exazerbation der Ticsymptomatik unter der Behandlung mit Stimulantien, die die dopaminerge Neurotransmission verstärken, eine wichtige Bedeutung zugeteilt (Riederer *et al.*, 2002). Auch die in bildgebenden Verfahren gefundenen Hinweise auf eine Beteiligung der Basalganglien würden die Hypothese einer zentralen dopaminergen Hyperaktivität bestärken, da Dopamin im Striatum und in der Substantia nigra einen wichtigen Botenstoff darstellt. Forschungsergebnisse aus PET- und SPECT-Untersuchungen konnten jedoch eine vermutete Veränderung der striatalen Dopaminrezeptordichte bzw. der Dichte der präsynaptischen Dopamintransporter (DAT) bei GTS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen nicht einheitlich belegen. Vor allem vor dem Hintergrund der therapeutischen Wirksamkeit verschiedener Substanzen, wie des alpha2-Agonisten Clonidin, der transdermalen Nikotinapplikation sowie des Gamma-Aminobuttersäure(GABA)-Agonisten Progabide und des selektiven GABA_B-Agonisten Baclofen wird auch von einer Beteiligung des serotonergen, noradrenergen, glutaminergen, GABAergen und cholinergen sowie des Second Messenger cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) Systems ausgegangen (Jankovic 2001; Riederer *et al.* 2002; Singer und Minzer 2003). Allerdings werden aufgrund der auch hier ausbleibenden einheitlichen Forschungsergebnisse derzeit komplexe Interaktionen innerhalb der verschiedenen Neurotransmittersysteme bei der Pathogenese des GTS postuliert.

1.1.14 Bisherige Behandlungsmethoden

Nach dem derzeitigen Stand der Forschung ist die Ätiologie des GTS nicht ausreichend geklärt, so dass eine ursächliche Behandlung der Erkrankung bisher nicht möglich ist. Multidisziplinäre symptomorientierte Therapiestrategien werden eingesetzt, um eine Linderung der Ticsymptomatik und deren Folgen zu erreichen. Oftmals werden zur Behandlung der z.T. komplexen Begleitsymptomatik zusätzlich Antidepressiva und Anxiolytika eingesetzt, so dass es bei Patienten mit GTS häufig zu einer Mehrfachkombination von Medikamenten kommt.

- **Pharmakotherapie**

Als Pharmakotherapieoption der ersten Wahl gelten Dopaminantagonisten wie Neuroleptika der älteren Generation (u.a. Haloperidol, Pimozid, Sulpirid), Tiapridex sowie atypische Antipsychotika wie Risperidon (Robertson und Stern 2000), Olanzapin (Van den Eynde *et al.*, 2005) und Aripiprazol (Dehning *et al.*, 2005).

Über Behandlungsversuche mit Clonidin (zentral wirksamer Alpha-2-Rezeptor-Agonist) liegen bisher widersprüchliche Ergebnisse vor. So wird sowohl von einer Symptomreduktion

(Leckman *et al.*, 1985; Leckman *et al.*, 1991) als auch von ausbleibender Wirksamkeit auf die Ticsymptomatik (Goetz *et al.*, 1987) und einer paradoxen Zunahme der Tics nach plötzlichem Absetzen des Medikaments (Leckman *et al.*, 1986; Kessler *et al.*, 2001) berichtet. Guanfacin (zentrales α -Sympathomimetikum) wurde bereits als wirksame Alternative zu Clonidin eingesetzt (Scahill *et al.*, 2001). Neben Baclofen (Awaad, 1999) kam es in einer Studie mit Pergolid (Dopaminagonist mit hoher Affinität zu D2-Autorezeptoren) zu einer signifikanten Reduzierung der Tics im Vergleich zu Placebo (Gilbert *et al.*, 2000). Ebenso erwies sich die intramuskuläre Injektion von Botulinumtoxin als wirksam bezüglich einer Behandlung umschriebener Tics, v.a. im Gesichts- und Kopfbereich (Kwak *et al.*, 2000; Marras *et al.*, 2001, Sandor *et al.* 2003).

Fallberichte über eine signifikante Abnahme motorischer und vokaler Tics durch eine Therapie mit δ -9-12-Tetrahydrocannabinol (THC) liegen ebenfalls vor (Müller-Vahl, 2003a, b) wie positive Ergebnisse beim Einsatz alternativer Behandlungsverfahren, wie der transdermalen Nikotinapplikation (Silver *et al.*, 1993, 1996, 2001; Dursun *et al.*, 1994).

Die postulierte Involvierung immunologischer Mechanismen bei der Ätiologie des GTS führte zum erfolgreichen therapeutischen Einsatz antiinflammatorischer und immunmodulatorischer Therapien, z.B. mit Cyclooxygenase-2-Hemmern (Müller *et al.* 2004), Antibiotika (Snider *et al.* 2005), Plasmapherese und Immunglobulintherapie (Perlmutter *et al.* 1999, Müller *et al.*, 1997).

Substanzgruppe	Substanz
Neuroleptika (Dopaminantagonisten)	Haloperidol Pimozid Risperidon Sulpirid Olanzapin Ziprasidon
α2-Agonisten	Clonidin
Antihypertonika	Guanfacin (zentrales α -Sympathomimetikum)
GABA(B)-Agonist	Baclofen
Dopamin-Agonisten	Pergolid
Sonstige	Botulinum-Toxin Nikotin Immunglobuline
Cannabinoide	δ -9-Tetrahydrocannabinol (THC)
Opiatrezeptor-Antagonisten	Naloxon

Tabelle 3: Pharmakologische Therapieansätze beim GTS

- **Nichtmedikamentöse Therapieformen**

Hinsichtlich der Symptombeeinflussung durch Entspannungsverfahren (wie z.B. autogenes Training, progressive Muskelrelaxation) oder Verhaltenstherapie bzw. begleitender Psychotherapie in der Therapie von GTS-Patienten liegen wenig evaluierte Daten vor (Singer *et al.*, 2005).

- **Experimentelle Therapieformen**

Aufgrund der oftmals vorliegenden Therapieresistenz hinsichtlich pharmakologischer Behandlungsstrategien kam es in den letzten Jahren vermehrt zum Einsatz experimenteller Therapieverfahren. So existieren einzelne Fallberichte mit positiven therapeutischen Effekten der Elektrokrampftherapie auf motorische und vokale Tics sowie auf Zwangssymptome (Soyka *et al.* 1991, Rapoport *et al.* 1998, Trivedi *et al.* 2003, Strassnig *et al.* 2004, Karadenizli *et al.* 2005). Bei diesem konvulsiven Verfahren, bei dem es zu einer generalisierten elektrischen Erregung kommt, werden ein Krampfschwellenanstieg und damit einhergehende

postiktale inhibitorische Effekte vermutet, die dann unspezifisch zu einem Rückgang der Tics führen könnten.

Auch zeigten sich einzelne Behandlungserfolge unter der Therapie mit der repetitiven niederfrequenten transkraniellen Magnetstimulation (TMS) über dem primären Motorcortex (Karp et al., 1997), dem linken (Prä-)Motorcortex (Chae et al., 2004) sowie dem supplementär-motorischen Kortex (Mantovani et al., 2006) bei GTS-Patienten. Hierbei handelt es sich um eine nichtinvasive, neurophysiologische Methode, mit der kortikale Neuronen regionenspezifisch durch ein Magnetfeld nach dem physikalischen Prinzip der Induktion in ihrer elektrischen Aktivität beeinflusst werden.

Seit 1955 wurden verschiedenste neurochirurgische Eingriffe bei GTS-Patienten unternommen (Temel et al., 2004), im Jahre 1999 wurde erstmals eine erfolgreiche Tiefe Hirnstimulation (THS) im Bereich des Thalamus bei therapieresistentem GTS-Syndrom durchgeführt (Visser-Vandewalle et al., 1999). Über Einsatz und Entwicklung dieser Therapieform bei unterschiedlichen neuropsychiatrischen Krankheitsbildern sowie die verschiedenen Stimulationsorte bei der Behandlung des GTS, insbesondere dem Einsatz am Globus Pallidus internus, soll im Folgenden berichtet werden.

1.2 Die Tiefe Hirnstimulation (THS)

1.2.1 Indikationen

1.2.1.1 Neurologische Erkrankungen

Diverse, seit den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts angewandte neurochirurgische Operationstechniken, wie Läsionen und Resektionen im Bereich des primären Motorcortex, der Basalganglien und des Thalamus (Speelman et al., 1998; Walter et al., 2004) sowie die stereotaktische Thermokoagulation, mit dem Ziel einer Reduktion der bei Morbus Parkinson und Bewegungsstörungen auftretenden Symptome wie Tremor und Hyperkinese, wurden im Verlauf der Zeit aufgrund der hohen Komplikationsrate sowie Morbidität und Mortalität größtenteils durch medikamentöse Therapieformen abgelöst. Durch die Einführung der THS für die Behandlung von Bewegungsstörungen können heute Hirnregionen funktionell beeinflusst werden, d.h. reversibel und ohne bleibende Schädigung durch Gabe von elektrischen Impulsen. 1980 wurde die THS erstmals erfolgreich in der Behandlung des therapierefraktären essentiellen Tremors eingesetzt, seit den frühen 90er Jahren fungiert die Hirnschrittmachertherapie als Therapie der Wahl beim medikamentös therapierefraktären

Tremor (Bötzel et al., 2007) und zeigt sich herkömmlichen Läsionsverfahren, wie der Thermokoagulation, überlegen (Schuurmann et al., 2000). Vor allem der erfolgreiche Einsatz am Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (Vim) beim essentiellen, cerebellären bzw. rubralen Tremor sowie am Nucleus subthalamicus (STN) beim Parkinson-Tremor konnte innerhalb der letzten Jahre in diversen Studien (Benabid et al., 1999; Siegfried et al., 1994; Peters et al., 2006) belegt werden und wird von der `Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation` als erfolgsversprechende Therapieoption empfohlen (Sixel-Döring et al., 2009).

Auch im Bereich komplexer Tremor-Erkrankungen (posttraumatische Genese, Multiple Sklerose) kam es zum Einsatz der stereotaktischen Operationsmethode, jedoch mit vergleichsweise weniger erfolgreichen Ergebnissen (Skidmore et al., 2006). So bleibt, trotz der häufig angewandten THS im Nucleus ventralis intermedius des Thalamus zur Behandlung des medikamentös nicht therapierbaren Tremors bei Multipler Sklerose, aufgrund fehlender ausreichend großer Studien eine Überlegenheit gegenüber der Thalamotomie weiterhin unklar (Timmermann et al., 2009).

Die bilaterale kontinuierliche THS im Bereich des GPi hat sich in den letzten Jahren als effektive Behandlungsmethode bei der Chorea Huntington (Moro et al., 2004) sowie bei therapieresistenten Bewegungsstörungen wie Dyskinesien und, neben der erfolgsversprechenden lokalen Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A, bei den unterschiedlichen Erscheinungsformen der Dystonie erwiesen. Der Einsatz der THS bei L-Dopa-induzierten Dyskinesien bei Morb. Parkinson (Volkman et al., 2004), bei neuroleptika-induzierten Spätdyskinesien (Kupsch et al., 2006; Damier et al., 2007) und insbesondere bei primären (Vidailhet et al., 2005; Borggraefe et al., 2009) oder sekundären (Eltahawy et al., 2004, Krause et al., 2006) Dystonien und anderen dystonen Bewegungsstörungen (Starr et al., 2004; Vayssiere et al., 2004) konnten signifikante Symptomverbesserungen beobachtet werden, so dass eine Zulassung des Therapieverfahrens für die Behandlung von primären generalisierten und segmentalen Dystonien bereits vorliegt (Kupsch et al., 2007; Schrader et al., 2009).

In der Behandlung der Parkinsonschen Erkrankung sind, entsprechend der individuellen Patientenprofile, drei Hauptstimulationsziele, so der Nucleus subthalamicus (STN), der posteroventrale Anteil des GPi sowie der Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (Vim) erfolgreich eingesetzt worden (Okun et al., 2005; Hilker et al., 2009). Auch bei anderen Indikationen kam es im Zuge der steten Optimierung der Methode inzwischen zum Einsatz der THS-Behandlung. So wird seit dem erstmaligen Einsatz zur Behandlung der pharmakoresistenten Epilepsie im Jahre 1983 (Agnew et al., 1983) die Reizung verschiedener

Zielpunkte im Gehirn, unter anderem im Thalamus, insbesondere im anterioren Kern, im subthalamischen Kern und direkt im epileptischen Focus als Therapieoption zur Behandlung bestimmter Anfalltypen eingesetzt (Schulze-Bonhage et al., 2009). Zudem kann von einer Symptomverbesserung bei chronischem therapierefraktärem Schmerzsyndrom durch Stimulation des ventroposterolateralen Thalamus (VPL) und der periventriculären/periaquäduktalen grauen Substanz (PAG), (Nandi et al. 2004; Bittar et al., 2005), aber auch durch die oberflächliche Stimulation des motorischen Kortex (Canavero et al., 2002) berichtet werden.

1.2.1.2 Psychiatrische Erkrankungen

Bezüglich des Einsatzes neurochirurgischer Methoden in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen kann auf eine lange Geschichte zurückgegriffen werden. Mitte des 20. Jahrhunderts wurde die frontale Lobotomie als Therapie bei scheinbar unheilbaren psychiatrischen Störungsbildern von Moniz etabliert, 1954 waren bereits mehr als zwanzigtausend frontaler Lobotomien in den USA durchgeführt worden (Kramer et al., 1954). Angesichts der teilweise tragischen Konsequenzen dieser wahllosen und unspezifischen chirurgischen Intervention, wie etwa Persönlichkeitsveränderungen oder kognitivem Verfall, wurde diese Therapiemethode als mahnendes Beispiel aus dem therapeutischen Repertoire der Psychochirurgie entfernt (Kopell et al., 2004).

Im weiteren Verlauf liegen Einzelberichte von neurochirurgischen Eingriffen bei psychiatrischen Patienten vor. Dabei wurden eng umschriebene Läsionen im Frontallappen, limbischem System, Thalamus, Cingulum und Kleinhirn gesetzt. Teilweise wurden deutliche Symptomverbesserungen beschrieben, allerdings auch schwere, zum Teil bleibende unerwünschte Effekte wie kognitiver Abbau, Hemiplegie, Dysarthrie, Akinese und Verschlechterung der Ticsymptomatik (Rauch et al., 1995; Temel und Visser-Vandewalle, 2004). So kam es hinsichtlich der Reversibilität, der Regulierbarkeit und der vergleichsweise geringeren Komplikations- bzw. Nebenwirkungsrate bei unterschiedlichen therapierefraktären psychiatrischen Erkrankungen zum gehäuftem Einsatz der THS als therapeutische Methode der Wahl. Die erstmals 1999 von Nuttin beschriebene, signifikante Symptomverbesserung bei bis dato therapieresistenten Patienten mit der Diagnose einer Zwangsstörung durch bilaterale elektrische Stimulation der anterioren Anteile der Capsula interna (Nuttin et al. 1999) hatte bis heute diverse weitere Fallberichte und Studien mit der Suche nach dem geeignetsten Stimulationsort hinsichtlich einer Stabilisierung des psychopathologischen Zustandsbildes und dem Erreichen positiver Langzeiteffekte bei Zwangsstörungen zur Folge (Sturm et al.,

2003; Dell'Osso B et al., 2005; Greenberg B et al., 2006; Lipsman et al., 2007). Dieckmann beobachtete positive Effekte auf phobische Symptome während einer bilateralen mediotalamischen Stimulation (Dieckmann et al., 1979). Beim Einsatz der THS bei Parkinsonpatienten am GPi konnte in der Folge eine signifikante Abnahme der Angstsymptomatik beobachtet werden (Higginson et al., 2001). Auch der in den letzten Jahren zunehmende Einsatz der THS bei schweren, therapieresistenten Depressionen am Gyrus cinguli anterior (Mayberg et al., 2005), dem rostralen Gyrus cinguli (Sakas D et al., 2005), dem Nucleus accumbens (Schläpfer et al., 2005) und dem ventralen Striatum bzw. der ventralen Capsula interna (Malone et al., 2008) wies positive Therapieeffekte auf.

1.3 THS bei GTS

1.3.1 Geschichte der THS

Beim GTS wurde die THS erstmals im Jahre 1999 von Vandewalle et al. bei einem Patienten mit dem Stimulationsziel Thalamus eingesetzt (Vandewalle V et al., 1999), die Wahl dieses Stimulationsziels basierend auf den von Hassler beschriebenen Thalamotomien (Hassler R. et al., 1970, 1973, 1982). Einhergehend mit der Hypothese einer Neurotransmitter-Störung im Bereich der Basalganglien und v.a. der striato-limbisch-präfrontalen neuronalen Regelkreise als Ursache der Tourette-Symptomatik folgten Einzelberichte über den Einsatz der THS an unterschiedlichen Stimulationsorten.

1.3.2 Bisherige Stimulationsorte

1.3.2.1 Thalamus

Die erste, bei einem therapierefraktären GTS-Patienten eingesetzte THS erfolgte im Jahre 1999 am Thalamus durch Vandewalle et al., bei der postoperativ von einer deutlichen Reduktion der Ticsymptomatik sowie „emotionaler Freundlichkeit“ berichtet werden konnte (Vandewalle V. et al., 1999). Vermutete Grundlage für die Wahl dieses Stimulationsortes waren die positiven Erfahrungsberichte der von Hassler und Dieckmann seit den 70iger Jahren durchgeführten bilateralen Koagulationen des Thalamus (Hassler R. et al., 1970, 1973, 1982) bei neun Patienten mit GTS. Neurobiologisches Erklärungsmodell für den positiven Effekt auf unkontrollierbare Bewegungen und Vokalisationen beim GTS war nach Meinung Vandewalles et al. die durch Thalamusstimulation gehemmte, ursprünglich durch einen defekten inhibitorischen Einfluss der Basalganglien erzeugte Überaktivität des Nucleus

thalamicus ventralis oralis internus (Voi) und seiner assoziierten frontalen corticalen Areale wie dem (prä-)frontalen Cortex (Vandewalle et al., 1999). Basierend auf oben genannten Erfahrungen publizierte das Forscherteam um Visser-Vandewalle im Jahre 2003 neue Studienergebnisse, diesmal von einer bilateralen Hochfrequenz-Stimulation der an der Mittellinie gelegenen und intralaminären Nuclei thalamici des Thalamus in drei therapieresistenten GTS-Fällen. Hier konnte im Langzeitverlauf (follow-up nach 8 Monaten, 1 Jahr bzw. 5 Jahren post- OP) bei allen Patienten ein klarer positiver Effekt auf die Tics sowie eine Abnahme der sozialen Beeinträchtigung beobachtet werden, unerwünschte Nebenwirkungen traten in Form von Sedierung sowie sexueller Dysfunktion auf (Visser-Vandewalle et al., 2003).

Ein zwei Jahre später publizierter Fallbericht von Ackermans beschreibt die THS im Bereich des medialen Thalamus eines chronischen GTS-Patienten, resultierend in einem signifikanten Rückgang von Tics und begleitenden Zwangssymptomen (Ackermans et al., 2005). Houeto et al. publizierten im selben Jahr die Ergebnisse der THS an zwei unterschiedlichen Stimulationszielen. So führte die Stimulation des zentromedianen parafaszikulären Komplexes des Thalamus (CM-Pf), die des GPi oder die beider Ziele bei ein und dem selben Patienten in jedem der Fälle zu einem Rückgang der Ticsymptomatik um 70% (Houeto et al., 2005).

Priori et al. beschrieben den erfolgreichen Therapieversuch eines therapierefraktären GTS-Patienten mittels bilateraler tiefer Hirnstimulation am zentromedianen parafaszikulären Komplex (CM-Pfc) des Thalamus (Priori et al., 2005). Auch die Forschungsgruppe um Maciunas berichtet über signifikante positive Ergebnisse bezüglich Tic-Häufigkeit und Tic-Frequenz sowie der Lebensqualität bei drei von fünf durch bilaterale Stimulation des Thalamus behandelten Patienten mit therapieresistentem GTS (Maciunas et al., 2007).

2007 veröffentlichten Bajwa et al. einen weiteren operativen Heilversuch durch THS bei einem lebenslang an schwerem Tourette-Syndrom mit konsekutiven neurologischen Beeinträchtigungen und Zwangsstörung erkrankten 48jährigen Mann. Die bilaterale elektrische THS am medialen Thalamus führte im Verlauf des 24-monatigen follow-ups zu einer substantiellen Besserung der Ticfrequenz, der Zwangssymptome und der Affektlage (Bajwa et al., 2007).

Die bisher aktuellste Studie mit der größten Fallzahl, allerdings ohne standardisiertes Design, beschreibt die bilaterale THS am zentromedian-parafaszikulären (CM-Pf) und ventralis-oralis Komplex (Voa) des Thalamus bei insgesamt 18 therapierefraktären GTS-Patienten aus dem Jahre 2008. Auch hier zeigen die Ergebnisse nach einem Beobachtungszeitraum von 3-17

Monaten insgesamt eine signifikante Abnahme motorischer und vokaler Tics sowie komorbider Beeinträchtigungen. Auch wenn nach dem operativen Heilversuch nur drei der 18 Patienten keine medikamentöse Therapie mehr benötigten, konnte bei der Mehrzahl der Patienten der Medikamentenbedarf um die Hälfte reduziert werden. Nach Angaben der Autoren mussten, im Gegensatz zu bisherigen Erfahrungsberichten, angesichts der Fluktuationen der jeweiligen Ticsymptome in der post-THS-Periode häufige Modifikationen der Stimulationsparameter durchgeführt werden. Eine nach sechs Monaten durchgeführte „ON-OFF“-Kondition (durch Ausschalten des Pulsgenerators für einen Zeitraum von 48-72 Stunden) führte bei acht von neun Patienten zu einer Verschlechterung des psychischen Befindens, u.a. in Form von Wiederauftreten der Ticsymptomatik, ausgeprägten Ängsten sowie Zwangssymptomen. Entsprechend der bis dato vorliegenden Literatur zeigten sich neben leichten, vorübergehenden Nebenwirkungen wie subjektivem Schwindel, abdominalem Unwohlsein sowie transienten Sehstörungen eine gute Verträglichkeit der THS (Servello et al. 2008).

1.3.2.2 Capsula interna

Im Jahre 2005 publizierten Flaherty et al. erstmals einen Fallbericht über den Einsatz der bilateralen THS am ventralen anterioren Schenkel der Capsula interna (AIC) mit Endigung im Nucleus accumbens bei einer 37-jährigen Patientin mit schwerem, behandlungsresistentem GTS. Grundlage für die Auswahl dieses Stimulationszieles war die Hypothese der beim GTS allesamt durch die Capsula interna verlaufenden, dysfunktionalen limbisch-striatalen und orbitofrontal-thalamischen neuronalen Regelkreise (Graybiel et al., 2000; Jankovic et al., 2001; Rauch et al., 1995) sowie die bis dato erfolgreich verlaufenen Capsulotomien (Lippitz et al., 1999; Oliver et al.; 2003) und neurochirurgischen Eingriffe bei Patienten mit therapierefraktärer Zwangsstörung (Anderson et al., 2003; Nuttin et al., 2003). Die Ergebnisse zeigten nach einem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten und diversen Adjustierungen eine diskrete allgemeine Zustandsverbesserung auf der YGTSS um 25 % sowie bei der Patientin zu beobachtende Affektschwankungen je nach Lage der eingesetzten Mikroelektroden. So führte die Hochfrequenzstimulation der ventralsten, Nucleus accumbens-nahen Anteile der Capsula interna nach einigen Stunden oder Tagen zu leichter Apathie und depressiver Symptomatik, während dies in der dorsalen Capsula interna zu einem hypomanen Bild führte. Die Stimulation im mittleren capsulären Bereich zeigte eine euthyme Stimmungslage und führte auch zur stärksten erreichten Ticreduktion (Flaherty et al., 2005). Aufgrund der auch nach dem beschriebenen Eingriff verbliebenen Symptomatik mit motorischen Tics, v.a. in

Form von retrocollischem Kopfreißen und einer daraus fraglich resultierenden permanenten Schädigung der Elektrodenverbindungen wurde bei der selben Patientin zu einem späteren Zeitpunkt eine Re-OP mit Neuplatzierung der Stimulationselektroden am centromedianen Nucleus thalamicus durchgeführt. In einem 3-Monats-follow-up zeigte sich eine im Vergleich zum Zeitpunkt vor der ersten neurochirurgischen Operation signifikante Verbesserung der Ticsymptomatik und des Allgemeinbefindens mit einer 46%igen Abnahme in der YGTSS. O.g. Ergebnisse könnten für einen potenziellen Einsatz der dorsalen Capsula interna als Stimulationsort bei der Tiefen Hirnstimulation vor allem bei an GTS erkrankten Patienten mit zusätzlichem depressivem oder Zwangssyndrom sprechen, da sich hier die Nebenwirkungen positiv auf die Symptomatik auswirken könnten (Shields et al., 2008).

1.3.2.3 Nucleus accumbens

Kuhn et al. berichten 2007 über einen Heilversuch mittels Tiefer Hirnstimulation bei einem 26jährigen Patienten mit ausgeprägtem GTS, mit im Vordergrund stehenden komplexen autoaggressiven Tics sowie komorbiden Symptomen einer Zwangs- und Persönlichkeitsstörung und Aufmerksamkeitsdefiziten trotz diverser pharmakologischer Behandlungsmaßnahmen seit der Pubertät. Basierend auf den positiven Ergebnissen bei der THS-Behandlung therapierefraktärer Zwangs- und Angstpatienten (Sturm et al., 2003) sowie der postulierten zentralen Rolle des Nucleus accumbens innerhalb der cortico-striato-pallido-thalamo-corticalen neuronalen Regelkreise, der modulierenden Funktion bei emotionalen Prozessen durch dessen afferente Verbindungen zu den Amygdalae und der Beeinflussung des Dopaminsystems, wurde dieser Zielort für eine bilaterale THS gewählt. Innerhalb des zweieinhalbjährigen Beobachtungszeitraums zeigte sich bei ausbleibenden Nebenwirkungen eine signifikante Remissionsrate (YGTSS:-41%, Modified Rush Videotape Rating Scale (MRVRS): -50%) sowie partielle Regredienz der Zwangssymptome und deutliche Verbesserung von psychosozialen Funktionsniveau und Lebensqualität. Angesichts der anatomischen Nähe des dorsalen Nucleus accumbens zum anterioren Anteil der Capsula interna (AIC) wird von den Autoren von einer gleichzeitigen Beeinflussung derselben durch die Elektrodenstimulation ausgegangen (Kuhn et al., 2006, 2007). In einer kürzlich erschienenen Publikation konnten auch Zabek et al. im Rahmen einer 24-monatigen follow-up-Untersuchung positive Ergebnisse hinsichtlich der THS am rechten Nucleus accumbens bei einem Patienten mit therapieresistentem GTS und komorbiden Zwängen sowie selbstverletzendem Verhalten liefern (Zabek et al., 2008). Vor allem vor dem Hintergrund positiver Fallberichte bzgl. der THS im Nucleus accumbens bei Patienten mit

therapieresistenter Zwangsstörung berichten auch die Wissenschaftler um Neuner et al., innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 36 Monaten nach elektrischer Stimulation am Nucleus accumbens, von einem signifikanten Rückgang v.a. der komorbiden Zwangssymptomatik sowie des autoaggressiven Verhaltens bei einem therapierefraktären GTS-Patienten (Neuner et al., 2009).

1.3.2.4 Globus Pallidus internus

Über den Globus Pallidus internus als zweithäufigst publiziertes Stimulationsziel für das GTS sind bezüglich des klinischen Outcomes bisher signifikante Therapieeffekte beschrieben worden. Im Jahre 2002 führten van den Linden et al., vor allem auf der Basis positiver Erfahrungsberichte der pallidalen Hirnstimulation bei Hyperkinesien von Parkinsonpatienten, die erste erfolgreiche bilaterale THS am posteroventralen GPi eines 27jährigen Patienten mit therapierefraktärem GTS durch (van den Linden et al., 2002).

Diederich et al. publizierten 2005 die Durchführung einer bilateralen THS am GPi eines an GTS erkrankten Mannes in Form eines Fallberichts mit 14-monatigem Beobachtungszeitraum. Die postoperativ und im 14-monatigen Follow-up verifizierte deutliche Abnahme von sowohl Frequenz als auch Intensität der Ticsymptomatik sowie die Besserung depressiver und Angstsymptome bei unveränderter Zwangssymptomatik und transientser Müdigkeit wurde von den Autoren selbst als „exzellenter therapeutischer Effekt“ beurteilt. Diese erfolgreiche THS am posteroventrolateralen GPi könnte nach Meinung der Verfasser im Umkehrschluss die Theorie einer dysfunktionalen Aktivität im Bereich des GPi-outflow, im Sinne einer durch Disinhibition der exzitatorischen Thalamusneurone provozierten Ticsymptomatik, belegen (Diederich et al., 2005).

Gallagher et al. behandelten einen 26jährigen Patienten mit therapieresistenten motorischen und vokalen Tics mit bilateraler pallidaler elektrischer Stimulation, was zu einem vollständigen Sistieren der vokalen und einer deutlichen Besserung motorischer Tics verhalf. Das Wiederauftreten motorischer Tics der rechten Körperhälfte nach infektionsbedingtem Ausfall der linksseitigen Stimulationselektrode, bei gleichzeitiger linksseitiger Ticfreiheit, konnte die postulierte lateralisierte Störung der Schaltkreise innerhalb der Basalganglien untermauern (Gallagher et al., 2006; Mink et al., 2001).

Ein weiteres positives Ergebnis liefert ein von Shahed im Jahre 2007 veröffentlichter Fallbericht, der über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten die Verbesserung von Ticfrequenz und -intensität, Komorbiditäten sowie der Lebensqualität bei einem mit bilateraler GPi-THS therapierten 16jährigen Patienten beschreibt, die Auswahl des

Stimulationszieles beruhend auf der neuronalen Verbindung des GPi zum präfrontalen Cortex sowie der beschriebenen Symptomverbesserungen nach Pallidotomie bzw. THS bei Dystonie-Patienten (Shahed et al., 2007).

1.3.2.5 Kombinierte Stimulationsziele

Ackermans et al berichten 2006 von THS bei zwei therapieresistenten GTS-Patienten. Bei einem der Patienten wurden bilateral am Thalamus, beim anderen beidseits am posteroventralen GPi Mikroelektroden implantiert und stimuliert. Nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten zeigten sich beide Stimulationsorte als effektiv und signifikant in der Symptomreduktion beim GTS, bei für beide Patienten subjektiv akzeptablen, stimulations-abhängigen Nebenwirkungen. Der Einsatz von „ON-OFF“-Konditionen, zur Prüfung der akuten Wirksamkeit der THS, zeigte einen jeweiligen Anstieg der totalen Anzahl von Tics beim Ausschalten des Stimulators über einen Zeitraum von 12 Stunden, während beim Einsatz der „ON“-Einstellung eine, bei der pallidalen Stimulation abruptere, Abnahme der Tics zu beobachten war (Ackermans et al., 2006). Die Autoren berufen sich bei der Wahl der Stimulationsziele auf die neurobiologischen Erklärungsmodelle von Mink et al. (2001), wobei ein neurochirurgischer Eingriff im Bereich der bei GTS vermuteten dysfunktionalen striato-limbisch-fräfrontalen neuronalen Regelkreise zu einer Symptomreduktion führen könnte (Ackermans et al., 2006).

Basierend auf derselben pathophysiologischen Hypothese konnten Houeto et al. in einem randomisierten Fallbericht (n=1) mit doppelblindem Studiendesign durch bilaterale elektrische Stimulation sowohl des centromedianen parafaszikulären Komplexes des Thalamus (Vo/CM-Pf), des ventralen (nicht-motorischen) Anteils des Globus Pallidus internus als auch beider Zielorte eine 70%ige Verbesserung der Ticsymptomatik feststellen (Houeto et al., 2005). Die erfolgreiche gleichzeitige Stimulation dieser beiden Stimulationsziele innerhalb der gleichen Hirnhemisphäre wurde von der Forschungsgruppe um Welter und Houeto et al. ausserdem in einer aktuelleren follow-up Untersuchung an 3 GTS-Patienten beschrieben. Hier konnte unter bilateraler GPi-Stimulation eine signifikante Verbesserung (65%, 96%, 74% Ticreduktion) in der YGTSS beobachtet werden. Auch die bilaterale Stimulation des CM-Pf des Thalamus erbrachte eine Abnahme der Tics (64%, 30%, 40% Ticreduktion), während die kombinierte thalamische und pallidale Stimulation zu keiner weiteren Symptombesserung führte (Welter et al., 2008).

2. Methodik

2.1 Patientenauswahl und Patientenbetreuung

Alle vier mittels THS therapierten Patienten wurden in der Psychiatrischen Klinik der LMU rekrutiert, wo sie sich in regelmäßiger ambulanter bzw. stationär-psychiatrischer Behandlung befanden.

	Prä- -OP	OP	Post- OP	1 Mon Post- OP	3 Mon	6 Mon	9 Mon	12 Mon	24 Mon
Psych. Anamnese	X								
Psychopath. Befund	X		X	X	X	X	X	X	X
TSGS, YGTSS	X		X	X	X	X	X	X	X
CGI	X		X	X	X	X	X	X	X
Klin. Untersuchung (Labor, EKG, EEG)	X								
cMRT	X		X						
Schrittmacherkontrolle			X	X	X	X	X	X	X
Nebenwirkungen		X	X	X	X	X	X	X	X

Tabelle 4: Verlaufsuntersuchungen

Vor Beginn des Heilversuchs wurden die Patienten einer psychiatrischen Standarduntersuchung mit ausführlicher Anamnese und psychopathologischem Befund unterzogen, um die vorliegende, definierte Erkrankung eines GTS (nach dem ICD-10) sowie deren Therapierefraktärität bezüglich konventioneller Behandlungsmethoden sicherzustellen. Die bis dato angewandten Therapiemaßnahmen mittels Psychotherapie, diverser medikamentöser Behandlungsversuche unterschiedlicher Substanzklassen oder anderer Heilversuche hatten bei den Patienten entweder zu keiner Besserung der Ticsymptomatik geführt oder hatten aufgrund untragbarer Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen werden müssen. Bei allen Patienten war es im Zusammenhang mit der Schwere der Ticsymptomatik zu einer subjektiv als substantiell eingeschätzten Einschränkung der Lebensqualität gekommen. Neben den psychiatrischen Einschlusskriterien musste ein stabiler somatischer Gesundheitszustand als Voraussetzung für den operativen Eingriff gewährleistet sein. Alle Patienten wurden präoperativ einer Routineuntersuchung mittels Elektrokardiogramm (EKG), Elektroenzephalogramm (EEG), Labordiagnostik und kranialer Kernspintomographie (cMRT)

unterzogen. Die unerwünschten Wirkungen der THS wurden bei den jeweiligen follow-up-Untersuchungen erfragt.

	Patient 1:	Patient 2:	Patient 3:	Patient 4:
OP-Termin(e)	16.08.2006	18.12.2007	27.02.2008 22.10.2008	30.07.2008
Geschlecht	W	M	W	W
Alter bei OP	44	38	25	28
Einfach-motor. Tics	Zähne-knirschen Augen-zwinkern	Blinzeln, Augen-, Nase-, Mundbewegungen, Grimassieren, Klopfbewegungen, Schulterzucken, Hand-, Armbewegungen, kurze Kontraktionen abdominaler Muskeln, Fussbewegungen	Augen verdrehen nach oben	Zunge herausstrecken Aufstampfen Nase rümpfen Schulterzucken
Komplex-motor. Tics	Schlagen mit Armen in Hüfte	keine	Schwingen des Beins über Stuhllehnen, Kopfwerfen nach hinten, Ausführen von Rolle rückwärts von Tischen, Rennen, sich im Kreis drehen, Anspannen des ganzen Körpers und zeitgleiches lautes Schnaufen, Schlagen des Kopfes gegen die Wand	Schleudern der Arme, Schlagen ins Gesicht, sich mit Bügeleisen brennen, mit Kugelschreiber ins Gesicht kitzeln, Hitlergruss ausführen
Vokale Tics	Quietschen, Grunzen	Räuspern, Schnüffeln	Räuspern	Kaprolalie („Scheiss Kanacken“, „Drecksack“, „Heil Hitler“), Vornamen des Gegenübers aussprechen
Dauer der Tics vor OP	Seit 5. Lebensjahr	Seit 2.-5. Lebensjahr	Seit 3. Lebensjahr	Seit 10. Lebensjahr
Komorbiditäten	Depressives Syndrom Kontroll-, Ordnungs-, Putzwänge	Depressives Syndrom	Zwangshandlung en (Waschzwänge seit 10. LJ)	Zwangshandlungen (mit Stift Dekollete bemalen, Haare abschneiden)

Tabelle 5: Patientenübersicht

2.2 Zielpunktauswahl und Wirkmechanismen der THS

Respektive der Hypothese, dass die hyperkinetischen Bewegungen der Ticstörung, ebenso wie die der dystonen Bewegungsstörungen, u.a. auf einer Funktionsstörung im Bereich der Basalganglien in Form enthemmter Efferenzen aus dem motorischen Anteil des Globus Pallidus internus (GPi) bzw. des Thalamus zu prämotorischen bzw. motorischen Projektionsfeldern basieren, wählten wir als Zielpunkt für einen stereotaktischen Eingriff mittels THS den posteroventralen (=motorischen) Anteil des Globus Pallidus internus.

Mittels einer hochfrequenten elektrischen Stimulusserie (50-200 Hz) soll bei der THS die neuronale Spontanaktivität innerhalb des stimulierten Kerngebietes reversibel gehemmt werden. Welche neuronalen Elemente durch einen elektrischen Stimulus erregt werden, hängt von ihrer Lage zur Stimulationselektrode, ihrer Ausrichtung, den Membraneigenschaften und den Stimulusparametern wie der Stromstärke und der Impulsbreite ab.

Die beschriebenen erfolgreichen Pallidotomien, der erfolgreiche Einsatz der bilateralen pallidalen THS bei Patienten mit therapieresistenten dystonen Bewegungsstörungen (Mehrkens et al., 2008) sowie die bis dato publizierten Fallberichte über Therapieerfolge durch THS im GPi von GTS-Patienten führten zum Einsatz des beschriebenen Heilverfahrens bei der im GPi bisher größten Fallzahl therapieresistenter GTS-Patienten in der Neurologischen Klinik in Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik am Klinikum der LMU (Campus Großhadern) unter der Leitung von PD Dr. med. K. Bötzel und Dr. med. J. Mehrkens.

2.3 Operationsmethode und Elektrodenlokalisation

Über ein kleines Bohrloch im Schädelknochen mit Hilfe eines um den Kopf eingespannten Rahmensystems und dreidimensionalen Berechnungen können bei stereotaktischen Hirnoperationen tief gelegene Hirnareale genau erreicht werden. Grundlage für die stereotaktische Zielpunktbestimmung ist eine exakte kraniale Bildgebung mit Hilfe moderner Schnittbildverfahren (Computertomographie, kraniale Kernspintomographie), die die stereotaktische Ventrikulographie inzwischen weitestgehend abgelöst haben (Schuurmann et al., 1999). Die indirekte Zielpunktbestimmung erfolgt auf der Basis einer Verbindungslinie zwischen vorderer und hinterer Kommissur (AC-PC-Linie) entsprechend einer Sagittalebene und Definition eines Koordinatensystems, in welches die Lokalisationen der Zielgebiete durch so genannte Standardkoordinaten aus stereotaktischen Hirnatlanten zugeordnet werden

können. Diese Koordinaten müssen dann der jew. individuellen Hirnanatomie des Pat (je nach Länge der AC-PC-Linie, der Thalamushöhe gemessen auf der Mitte der AC-PC-Linie und der parietal bestimmten maximalen Hemisphärenbreite) angepasst werden. Eine ebenfalls mögliche, direkte Bestimmung stereotaktischer Zielpunkte basiert auf cMRT-Bildern hoher Auflösung und einem hohen Kontrast zwischen weißer und grauer Substanz (durch bestimmte T2-gewichtete Sequenzen oder Inversion-recovery-Sequenzen) und kann der indirekten, atlasbasierten Zielpunktberechnung überlegen sein bzw. diese wesentlich unterstützen (Voges et al., 2009).

Nach der endgültigen Entscheidung für die Positionierung der THS-Elektroden werden diese üblicherweise in Lokalanästhesie oder Anästhesie stand-by implantiert, da die Mitwirkung des Patienten die intraoperative Zielpunktfindung erleichtert. Hilfreich ist die Verwendung einer Führungshülse, über die sowohl die Mikroelektroden als auch die THS-Elektrode eingeführt werden können. Die implantierten Elektroden haben einen Durchmesser von 1,3 mm und tragen am unteren Ende 4 zylindrische Polkontakte. In der postoperativen Anpassungsphase wird ermittelt, welcher der 4 Kontakte die optimale Wirkung entfaltet und ob eine bipolare oder monopolare Stimulation das beste Wirkungs-Nebenwirkungsverhältnis aufweist. Nach Sicherung der korrekten Position wird die permanente Elektrode fixiert und anschliessend eine Zielpunktverifikation durchgeführt. Unabdingbar ist eine abschliessende, intra- oder postoperative Bilddokumentation der Elektrodenlage zusammen mit stereotaktischer Referenzierung mittels stereotaktisch-intraoperativem Röntgen, fest fixiertem Bildwandler, CT oder cMRT. Wiederholte intraoperativ durchgeführte neurologische Untersuchungen des wachen Patienten in Verbindung mit neurophysiologischer Zielpunktverifikation bzw. -modifikation ergänzen die bildgestützte Lagekontrolle von Implantaten. Zusätzlich zur Makrostimulation kann durch Mikroelektroden- oder Semimikroelektrodenableitungen die Zielregion weitergehend morphometrisch und funktionell analysiert werden (Sterio et al., 2002; Voges et al., 2009).

Die Stimulation besteht aus kurzen Rechteckimpulsen (60-200 μ s) mit einer Frequenz von ca. 130 Hz und einer Spannung von 1-4 V. Der Impulsgeber mit der Batterie wird in eine subklavikuläre Hauttasche oder im Bereich der Abdominalwand subkutan implantiert und ist für Anpassungen der Stimulationsparameter telemetrisch programmierbar (Volkman et al. 2002). Er wird in der Regel, nach einer variablen Zwischenphase der Teststimulation mittels eines externen Stimulators, während einer zweiten OP in Lokalanästhesie eingesetzt. Die Lebensdauer der Batterie beträgt abhängig von der benötigten Stimulationsintensität 2-8 Jahre. Danach ist ein Batteriewechsel erforderlich. Die postoperative Durchführung einer

cMRT ist bei Patienten mit implantierten Stimulatoren unter Berücksichtigung bestimmter Sicherheitsparameter (Angaben der Herstellerfirma: bis 1.5 Tesla) möglich. Erste Untersuchungen mit 3 Tesla-Geräten (bislang ohne implantierten Stimulator) zeigten ebenfalls keine unerwünschten Wirkungen. Zum Ein- und Ausschalten des Stimulators durch den Patienten stehen ein Magnet und ein Handprogrammierer zur Verfügung. Der Handprogrammierer erlaubt auch eine Funktions- und Batteriekontrolle, die bei fraglicher Fehlfunktion notwendig ist. Bei der Mehrzahl der Patienten ist ein Verstellen des Stimulators durch den Patienten weder erwünscht noch notwendig. Zur Durchführung neurophysiologischer Untersuchungen (EKG, EEG, EMG) kann ein kurzfristiges Ausschalten des Stimulators zur Artefaktunterdrückung hilfreich sein. Zur Durchführung von cMRT-Untersuchungen wird die Magnetaktivierung des Stimulators ausgeschaltet.

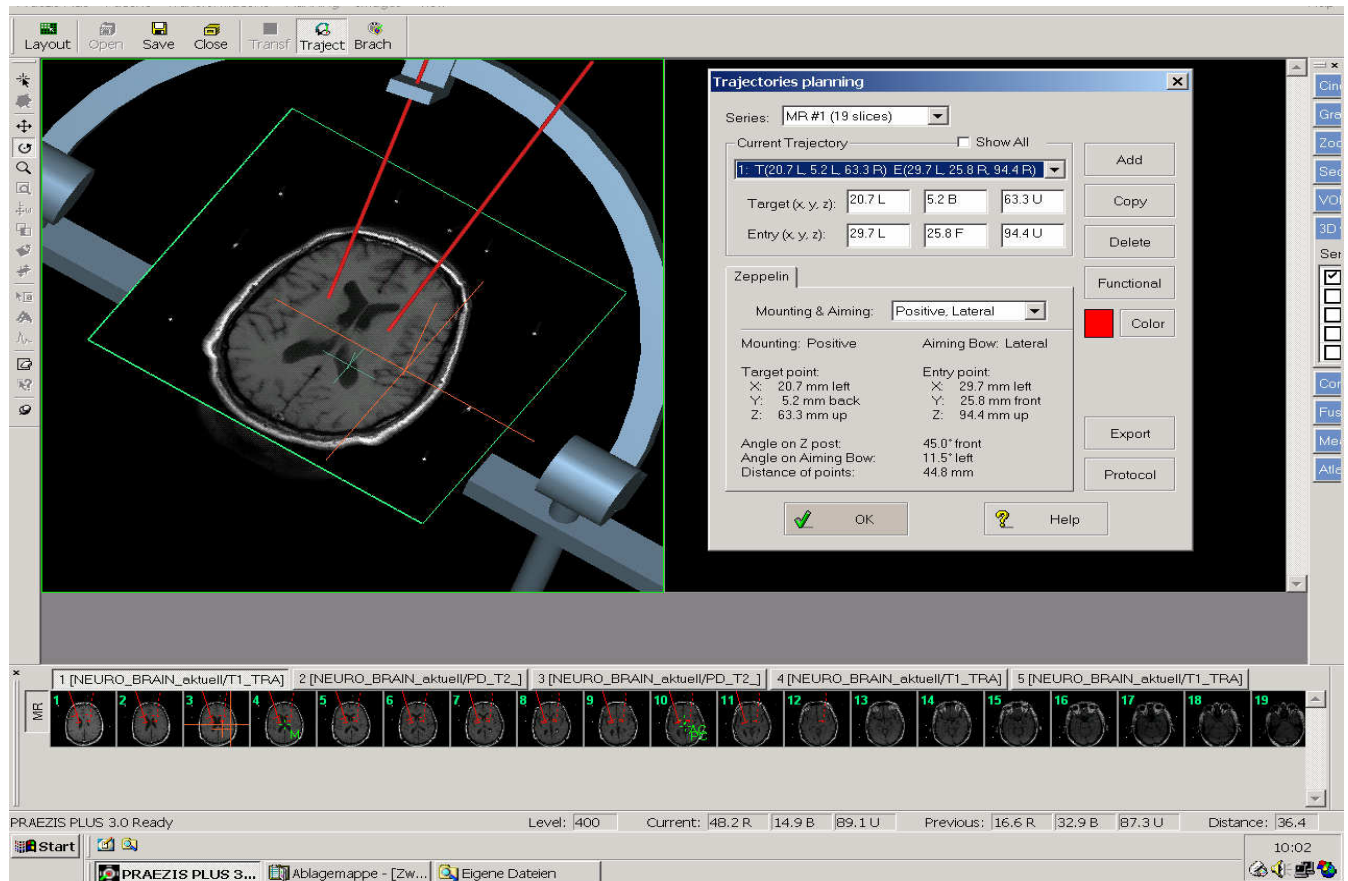


Abbildung 1: Stereotaktisches Equipment (Workstation, Planungssoftware)

2.4 Mögliche Nebenwirkungen der THS

Mögliche Nebenwirkungen der THS beinhalten neben den allgemeinen Operations- und Anästhesierisiken zum einen Komplikationen bei der Implantation der Stimulationselektroden wie zerebrale oder subdurale Blutungen. In einer großen Single Center Studie kam es bei 481 Elektrodenimplantationen in 13,3% der Fälle zu postoperativen Blutungen (Binder et al., 2005). Neben Schmerzen und Flüssigkeitsansammlungen am Implantationsort, Infektionen des implantierten Materials (Inzidenzrate: <1-3%, Hariz et al. 2002), v.a. im Verlauf des ersten Jahres der Implantation, sowie Krampfanfällen können auch Materialdefekte in bis zu 26% der Fälle auftreten (Oh et al 2002; Lyons et al. 2004). Durch einen Kabelbruch (Trauma, Materialermüdung) kann die Verbindung zwischen dem implantierten Neurostimulator und der Elektrode unterbrochen werden, was zu einem extremen Absinken der Stromstärke des implantierten Neurostimulators und einem Ansteigen der mit dem Programmiergerät messbaren Widerstände auf Werte bis >2000 Ohm führen kann (Bötzel et al., 2006). Deutlich häufiger treten unerwünschte Effekte bei der eigentlichen Stimulation auf, wie tonische Verkrampfungen bei Reizung der Pyramidenbahn, Dyskinesien und Ataxie, Parästhesien o.ä. sensorische Missempfindungen, Schwäche, Dysarthrie und reduziertes Sprachvolumen, Blickdeviationen und Doppelbilder, Affektlabilität oder fluktuierende kognitive Funktionen. So werden v.a. bei älteren Patienten oder bei Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen postoperative neuropsychologische Veränderungen und Antriebsmangel beobachtet (Saint Cyr et al., 2000). Die meisten der o.g. Nebenwirkungs-phänomene sind vorübergehender, nur in den seltensten Fällen persistierender Natur. Zudem erfolgt zur Vorbeugung möglicher Risiken im perioperativen Verlauf eine engmaschige und vollstationäre Überwachung der Patienten auf der neurologischen Spezialstation.

Bei ausbleibendem Erfolg nach dem Beobachtungszeitraum könnte das implantierte System in Lokalanästhesie wieder entfernt werden. Der Stimulator muss alle drei bis fünf Jahre ausgewechselt werden, wenn die Batterie verbraucht ist.

2.4 Bilaterale Stimulation des Globus Pallidus internus

Die bilaterale Elektrodenimplantation in den Globus Pallidus internus mit intraoperativer Makroelektroden-Testung wurde bei allen vier Patienten unter Propofol-Anästhesie und MRT-geführter stereotaktischer Zielpunktbestimmung (1,5 Tesla), unter Verwendung eines

um den Kopf eingespannten Stereotaxierahmens (modifiziertes Leksell/Lerch-Rahmensystem) durchgeführt.

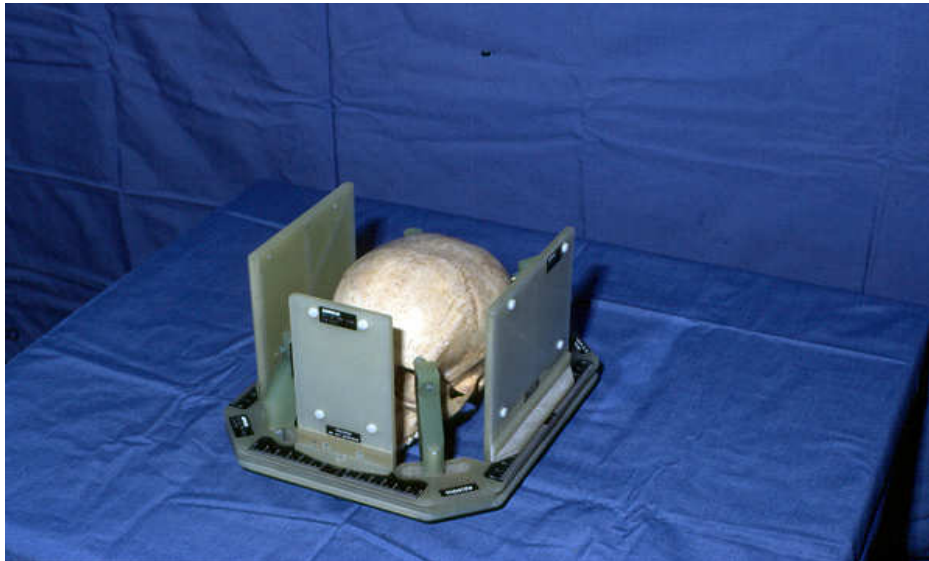


Abbildung 2: Stereotaxierahmen



Abbildung 3: Zielbügel („center of arc“-System)

Grundlage für die hier angewandte Methodik waren detaillierte Publikationen diesbezüglich (Bereznai B et al., 2002; Voges J et al., 2002). Die Stereotaxie-Koordinaten innerhalb des GPi

wurden, entsprechend der Zielpunkte bei neurochirurgischen Eingriffe des Morbus Parkinson, wie folgt festgelegt: 3 mm anterior des AC-PC Mittelpunkts, 18-22 mm lateral der Mittellinie und bis zu einer Tiefe von 3-6 mm unterhalb der interkommissuralen Linie (Laitinen LV et al., 1992). Diese wurden dann an die jeweiligen individuellen anatomischen Verhältnisse der Patienten (3. Ventrikel, Tractus opticus) angepasst.



Abbildung 4: Bohrlochtrepantion

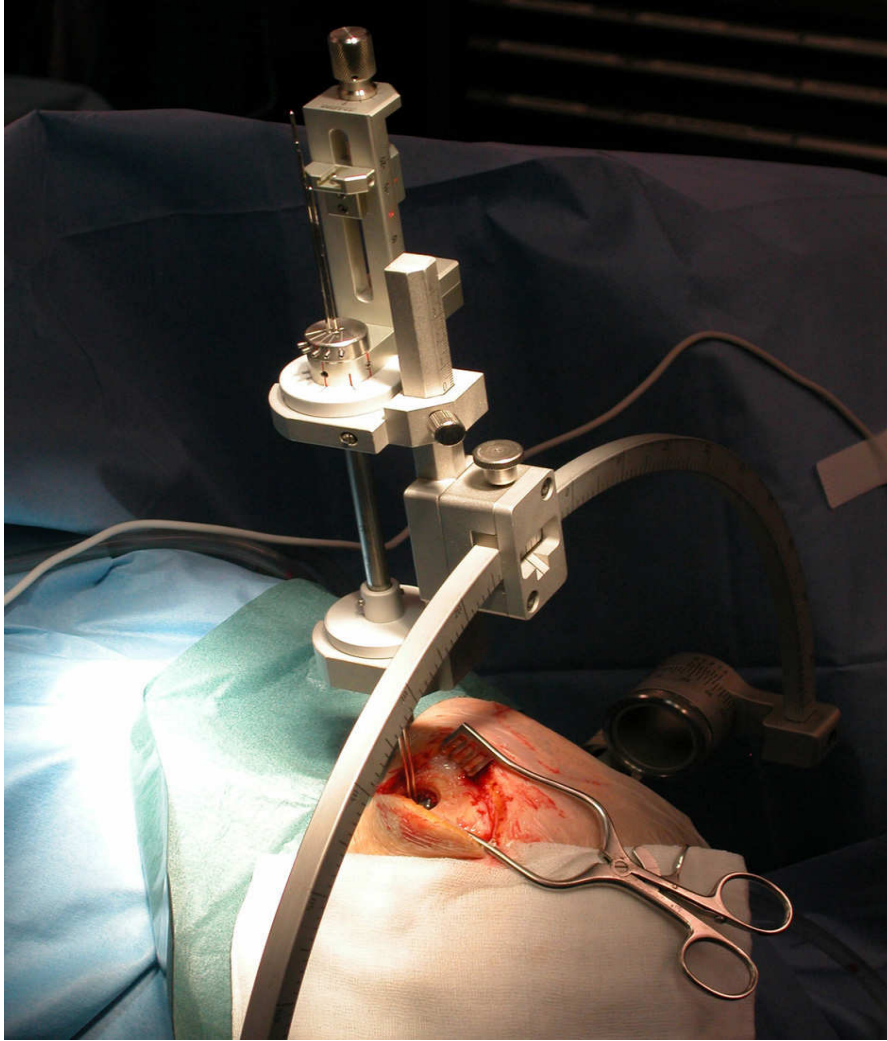


Abbildung 5: Anbringen des „Mikrodrive“; Einsetzen der Mikroelektroden in Führungshülsen

Zur optimalen Zielpunktbestimmung bezüglich einer möglichst geringen Nebenwirkungsrate wurde zunächst über eine monopolare Elektrode die intraoperative Mikrostimulation unter elektrophysiologischer Testung durchgeführt, anschließend wurde die Testelektrode durch eine permanente vierpolige THS-Stimulationselektrode (Medtronic) beidseits ersetzt.

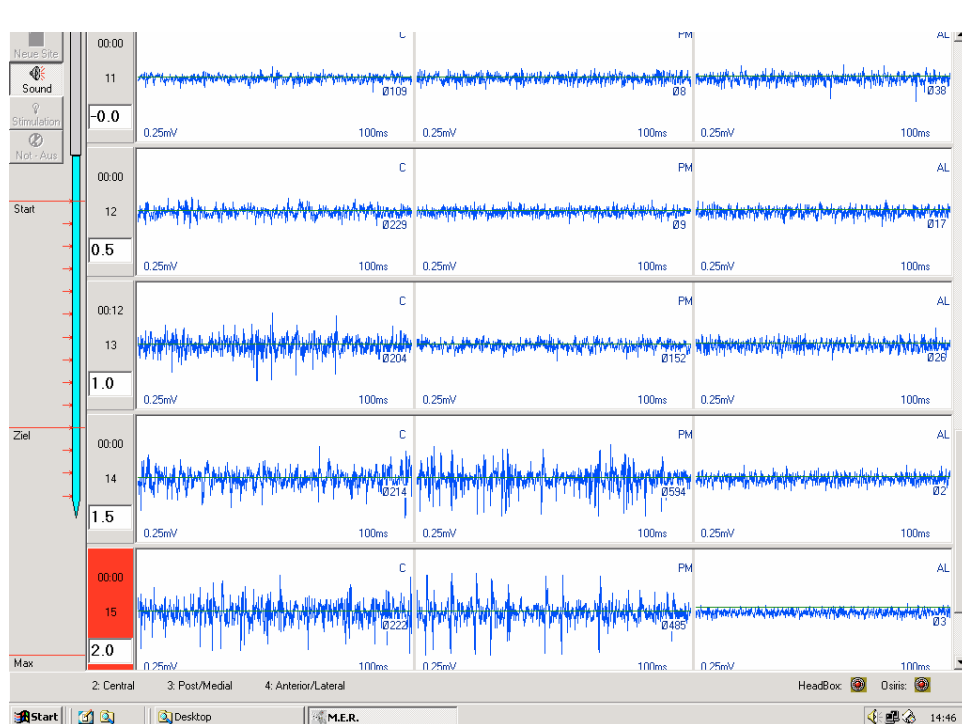


Abbildung 6: Intraoperative Mikroableitungen, elektrophysiologisches Testen (UAW)

Die Implantation des programmierbaren, externen Impulsgebers (Modell Soletra oder Kinetra, Medtronic, Minneapolis, MN) in eine subkutane Hauttasche unterhalb des Schlüsselbeins und dessen anschließende Verbindung mit den intracerebralen Elektroden erfolgte nach einer Testperiode (3-5 Tage) mit Stimulation durch einen externen Generator.

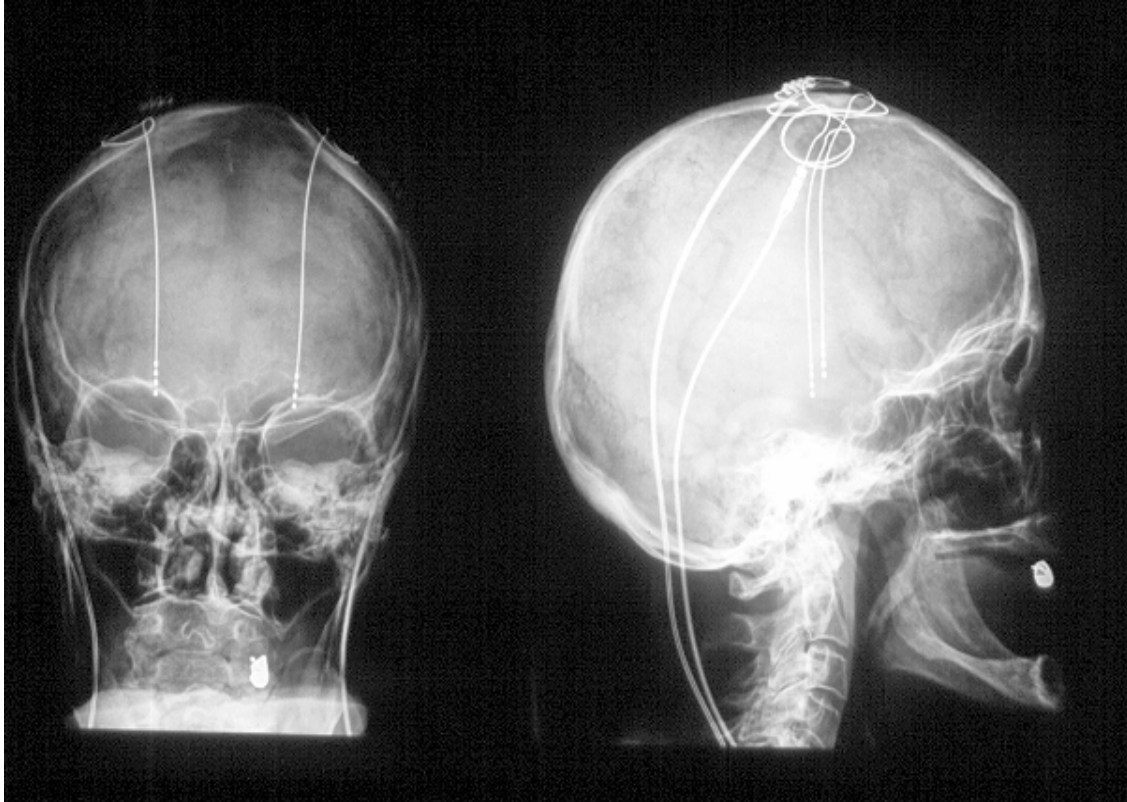


Abbildung 7: Röntgenbild AP und seitlich mit Darstellung der Tiefenhirn-Elektroden und der subkutanen Extensionen



Abbildung 8: Platzieren des Impulsgebers in subkutaner Tasche

Zur Gewährleistung einer aussagekräftigen intraoperativen Testung der Patienten wurde die jeweilige, bis zu diesem Zeitpunkt zur Therapie der Ticsymptomatik verabreichte, orale Medikation je nach Halbwertszeit mit ausreichendem Abstand zum OP-Termin abgesetzt.

In Anbetracht des zu implantierenden Fremdmaterials und der Operationsdauer erhielten alle Patienten präoperativ bis mindestens 1 Woche postoperativ eine begleitenden systemische Antibiotikaphylaxe (Cefuroxim bis 3x1.5 g/d).

Anhand einer unmittelbaren, post-operativen cMRT-Kontrolluntersuchung sollten die endgültigen Koordinaten der Elektrodenposition innerhalb des GPI geprüft werden. Unter Zuhilfenahme des `Atlas für Stereotaxie des menschlichen Gehirns` (Schaltenbrand G et al., 1977) wurden detailgenaue anatomische Zeichnungen der Basalganglien auf das individuelle postoperative MRT projiziert (3.5 mm unterhalb der intercommissuralen Linie), um die genaue Lokalisation der Elektrodenpositionen zu messen. Die genaue Position aller aktiven Kontakte wurde unter Bezugnahme auf den AC-PC Mittelpunkt berechnet (Matlab 7.1, MathWorks Inc., USA).

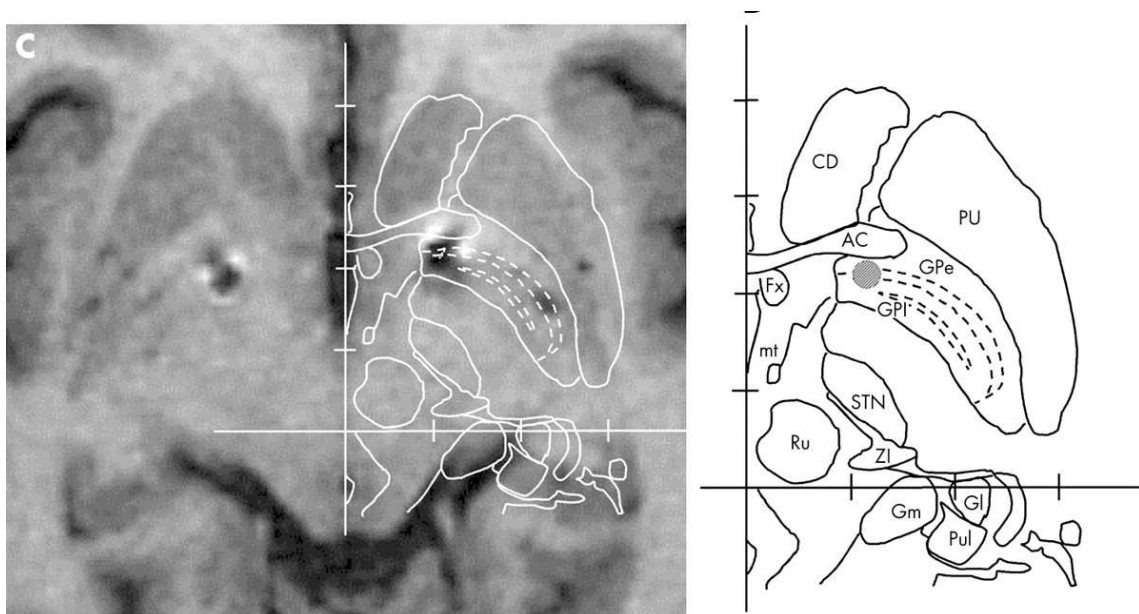


Abbildung 9: Projektion detaillierter anatomischer Vorlagen auf die individuellen postoperativen cMRT-Scans (Schaltenbrand und Wahren Atlas, Thieme)

2.6 Stimulationsparameter

Erfahrungsgemäß werden bei der THS des GPi im Langzeitverlauf folgende elektrische Parameter angewandt:

- überwiegend monopolare Stimulation von einem Kontakt (sehr selten von zwei oder mehr benachbarten Elektrodenkontakten)
- Spannung: 3 +/- 0,6 V (meist <3,7 V)
- Impulsdauer: 90-210 μ s
- Frequenz: 130-180 Hz (J. K. Krauss, J. Volkmann, 2004).

Bei allen in der vorliegenden Arbeit operierten Patienten wurde die Stimulation mit den Parametern, wie sie auch bei der THS im GPi bei Dystoniepatienten angewendet werden, begonnen (monopolare Stimulation, Amplitude 2.5 V, Impulsdauer 120 μ S, Frequenz 130 Hz) und im Verlauf schrittweise dahingehend angepasst, dass daraus möglichst gute Effekte auf die Ticsymptomatik bei einer gleichzeitig möglichst geringen Nebenwirkungsrate resultierten. Die optimale Amplituden-Einstellung erfolgte systematisch und schrittweise im Verlauf der ambulanten Arzttermine der Patienten. Nach Ablauf des 1jährigen Beobachtungszeitraums blieb der Stimulator mit der wirksamsten Einstellung eingestellt.

	Amplitude – V		Impulsdauer - μ sec		Frequenz - Hz	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts
OP + 1 Monat	3.4+/- 0.2	3.4+/-0.2	120+/-0	120+/-0	130+/-0	130+/-0
OP+12 Monate	3.9+/-0.3	3.9+/-0.3	195+/-17.3	195+/-17.3	131+/-7.5	131+/-7.5

Tabelle 6: Durchschnittliche Stimulationsparameter

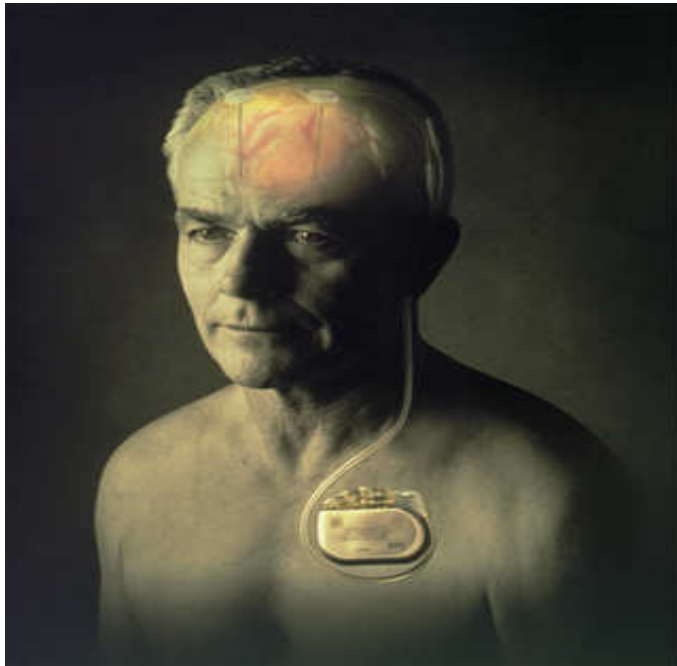


Abbildung 10: Hardware (oben: Zweikanalsystem (Kinetra), unten: Einkanalsystem (Solettra))

2.7 Psychopathologieskalen

Die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit erfolgte im Rahmen eines mehrzeitigen Beobachtungsverlaufs (prä-OP, 1 Monat post-OP, 3, 6, 9 und 12 Monate post-OP) mit Hilfe der Tourette`s Syndrome Global Scale (TSGS) und der Yale Global Tic Severity Scale (Leckman JF et al,1989), die Erfassung des Schweregrads der Erkrankung erfolgte mit Hilfe der Clinical Global Impression (CGI). Mit Hilfe dieses Designs war eine objektive Beurteilung der Effektivität des Verfahrens gewährleistet.

2.7.1 Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)

Die YGTSS beschreibt Anzahl, Häufigkeit, Ausprägungsgrad, Komplexität, Interferenz und Verschlimmerung der vorhandenen einfach und komplex motorischen sowie der einfach und komplex vokalen Tics zum jeweiligen klinischen Beurteilungszeitpunkt.

2.7.2 Tourette`s Syndrome Global Scale (TSGS)

Die TSGS ist ein Test zur Beurteilung des Schweregrades des Tourette-Syndroms (Leckman et al. 1989). Es handelt sich um ein subjektives Testverfahren, bei dem der Untersucher im Interview den Patienten nach den Kategorien einfach motorische Tics (EM), komplex motorische Tics (KM), einfach phonetische Tics (EP), komplex phonetische Tics (KP), Verhalten (V), motorische Unruhe (MU), Schul- und Lernprobleme (S) bzw. berufliche Probleme (B) beurteilt. Für die Kategorien zur Beurteilung der Tics werden Punkte von 0-5 verteilt, sowohl für die Frequenz der Tics, als auch für den Grad der Beeinträchtigung. Die beiden Einzelpunkte werden multipliziert und ergeben dann die Punktezahl für die jeweilige Tic - Kategorie. Für Verhalten, motorische Unruhe, Schul- und Lernprobleme bzw. berufliche Probleme werden jeweils 0-25 Punkte vergeben. Nach der Formel $((EM + KM)/2) + ((EP + KP)/2) + ((V + MU + S \text{ oder } B) \times 2/3)$ wird der Gesamtwert berechnet. Der Maximalwert beträgt 100 Punkte. Der TSGS-Wert wurde bei allen Patienten standardisiert vom gleichen Untersucher erfasst.

2.7.3 Clinical Global Impression (CGI)

Zur Beurteilung des jeweiligen Schweregrades der Krankheit wurde die CGI bei jedem Visit erhoben. Der Untersucher schätzt anhand einer Skala von 0 bis 7 vor dem Hintergrund seiner gesamten Erfahrung bezüglich des betreffenden Krankheitsbildes den jetzigen Grad der Erkrankung des Patienten.

Folgende Gradeinteilungen sind im CGI enthalten:

0 = nicht beurteilbar

1 = Patient ist überhaupt nicht krank

2 = Patient ist ein Grenzfall psychiatrischer Erkrankung

3 = Patient ist nur leicht krank

4 = Patient ist mäßig krank

5 = Patient ist deutlich krank

6 = Patient ist schwer krank

7 = Patient gehört zu den extrem schwer Kranken

3. Ergebnisse

3.1 Patient 1

3.1.1 Fallvorstellung

Bei der zum Operationszeitpunkt 44jährigen, ledigen, Erwerbsunfähigkeits-berenteten XXX und Mutter eines XXjährigen Sohnes, ist seit der Kindheit ein GTS bekannt.

Es bestehe eine positive Familienanamnese seitens des Großvaters und eines Onkels väterlicherseits mit motorischen und vokalen Tics, seitens des Vaters mit einem zurückliegenden Blinzeltic und Zwangshandlungen sowie der Tante mütterlicherseits mit Schnüffeln und Nasehochziehen.

Im Alter von fünf Jahren seien bei der Patientin erstmalig Vokaltics in Form von unwillkürlichem Quietschen in der Kirche aufgetreten. Bis zum 7. Lebensjahr seien nach Angaben der Patientin Summen sowie in der Pubertät als motorische Tics Augenzwinkern und ein zwanghaft festes Drücken des Stiftes beim Schreiben hinzugekommen. Im Alter von 20 Jahren habe die Patientin schließlich unter Kontroll-, Ordnungs- und Putzzwängen gelitten. Während der Schwangerschaft 1988 seien zusätzliche vokale Tics in Form von Quietsch- und Grunzgeräuschen hinzugekommen, zudem habe die Patientin komplex motorische Tics im Sinne von Hüpfen und Berührungen ausgebildet.

Nach der Geburt des Sohnes habe sich die Symptomatik nochmals verstärkt mit Schreien und Mutilationen (Zungen- und Lippenbeißen, Schlagen mit dem Arm in die Hüfte und gegen Gegenstände), Echolalie, Echopraxie, Grimassieren, Augenrollen und oralen Hyperkinesien. Die Patientin entwickelte im Verlauf des schweren Ticsyndroms ein begleitendes, zunehmend depressives Bild mit sozialer Stigmatisierung und Isolation sowie drei erfolglosen Suizidversuchen durch Tabletteneinnahme seit dem 27. Lebensjahr.

Seit 1990 befindet sich die Patientin in regelmässiger ambulanter und, aufgrund der Schwere der Ticsymptomatik sowie des damit einhergehenden depressiven Syndroms, in wiederholter stationärer Behandlung in der Klinik XXX (bisher mehr als 20 stationär-psychiatrische Aufenthalte). Neben weitestgehend erfolglosen Therapieversuchen mit Neuroleptika und Antidepressiva sämtlicher Klassen sowie Substanzen wie Alpha-2-Adrenorezeptoren, Dopaminagonisten, Opioidantagonisten, Clonazepam oder Carbamazepin erfolgten immunmodulatorische Therapien mit Antibiotika, Immunglobulinen i.v. (sechs Zyklen im Zeitraum zwischen 2000 und 2001, leichte Besserung über einige Wochen) und eine Plasmapherese (insgesamt fünf, leichte Besserung über ca. zwei Monate), die jedoch lediglich

eine kurzfristige Ticreduktion bewirken konnten. Eine gewisse Stabilisierung des psychopathologischen Zustandsbildes war medikamentös am ehesten durch die Kombination von Tiaprid und Aripiprazol zu beobachten.

Medikament	Wirkstoff	Gruppe
Tiapridex	Tiaprid	D2-, D3-Rezeptor-Antagonist
Ximovan	Zopiclon	Hypnotikum
Abilify	Aripiprazol	Neuroleptikum, D2-Partialagonist
Orap	Pimozid	Neuroleptikum
Haldol	Haloperidol	Neuroleptikum
Nipolept	Zotepin	Neuroleptikum
Dominal	Prothipendyl	Neuroleptikum
Risperdal	Risperidon	Neuroleptikum
Seroquel	Quetiapin	Neuroleptikum
Solian	Amisulprid	Neuroleptikum
Cabaseril	Cabergolin	Dopaminagonist
Clonidin	Catapresan	alpha-2-Agonist
Tafil	Alprazolam	Anxiolytikum
Rivotril	Clonazepam	Antikonvulsivum, Anxiolytikum
Tavor	Lorazepam	Anxiolytikum
Dronabinol	Tetrahydrocannabinol	Cannabinoid
Akineton	Biperiden	Anticholinergikum
Naloxon	Naloxon	Opiatantagonist
Nemexin	Naltrexon	Opiatantagonist
Tegretal	Carbamazepin	Antikonvulsivum

Tabelle 7: medikamentöse Therapieversuche

Weitere Therapieversuche:

1. Immunglobuline i.v., 6 Zyklen
2. Plasmapherese
3. EKT (insg. 64x)

Nachdem ein zeitgleicher selbständiger Entzug von Alkohol und Medikamenten durch die damals XXjährige Patientin zu einer Induktion von Grand-Mal-Krampfanfällen und diese wiederum zur Abwesenheit von Tics und Zwängen über einen Zeitraum von 2 Monaten geführt hatte, wurden bei der Patientin seit 2002, zusätzlich zur medikamentösen Therapie, wiederholt Elektrokrampftherapien (EKT) in Serien und ambulant als Erhaltung durchgeführt. Hierunter kam es jeweils zu einem deutlichen, jedoch nicht langfristigen Rückgang der Ticsymptomatik (über jeweils ca. zwei bis vier Wochen). Grundlage hierfür waren Fallberichte über eine signifikante Ticreduktion nach EKT-Behandlung bei Patienten mit GTS und depressiver Störung (Rapoport M et al., 1998; Swerdlow NR et al., 1990).

Im Jahre 2006 wurde die Patientin unter der Vormedikation mit Aripiprazol und Tiaprid aufgrund einer akuten Verschlechterung der Ticsymptomatik mit ausgeprägtem Zähneknirschen sowie Schlägen in die Hüfte, Quietschen und Grunzen sowie einem depressiven Syndrom mit passiven Todeswünschen erneut stationär in der Psychiatrischen Klinik XXX aufgenommen. Angesichts des ausgeprägten Leidensdruck durch die Schwere und Therapierefraktivität der Erkrankung entschloss die Patientin sich zum Heilversuch mittels THS und wurde am XXX in die Neurologische Klinik am Klinikum der LMU (Campus Großhadern) verlegt.

3.1.2 OP am XXX

Nach ausführlicher Aufklärung der Patientin bezüglich des Ablaufs und der zu erwartenden Folgen bzw. der möglichen Komplikationen und Risiken der Operation erfolgte nach Erhalt einer unterschriebenen Einverständniserklärung am XXX die bilaterale THS im GPi in der Neurologischen Klinik in Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik am Klinikum der LMU (Campus Großhadern) unter der Leitung von PD Dr. med. K. Bötzel, Neurologie und Dr. med. J. Mehrkens, Neurochirurgie.

Folgende Stereotaxie-Koordinaten wurden bestimmt: 3 mm anterior des AC-PC Mittelpunkts, 3-6 mm unterhalb der AC-PC Linie und 20 mm lateral der intercommissuralen Mittellinie. Eine postoperative MRT-Untersuchung bestätigte beide Elektroden-Spitzen oberhalb des Tractus opticus (rechte Elektrode 18 mm lateral, 1 mm anterior, 7 mm unterhalb des midcommissural point; linke Elektrode 19 mm lateral, 1 mm anterior und 5 mm unterhalb des

midcommissural point). Auf der rechten Seite wurde der Elektrodenkontakt 2 (Amplitude 2.0 Volt) für die Dauerstimulation gewählt, da die tieferen Kontakte visuelle Symptome hervorriefen, auch auf der linken Seite wurde aufgrund fraglichen Zungenkribbelns bei höherer Amplitude zunächst der Elektrodenkontakt 1 (Amplitude 2.0 Volt) gewählt.

Nach 5 Tagen, während derer die Führungselektrode externalisiert worden war und weitere Probestimulationen keine unerwünschten Effekte gezeigt hatten, wurden die 4-poligen DBS-Elektroden (Solettra 5%, nicht ausschaltbar; KINETRA/Medtronic) implantiert. Nach 3-5-tägigen Teststimulationen durch einen externen Generator zur Prüfung etwaiger Nebenwirkungen erfolgte mittels Spezialinstrumentarium die Implantation des permanenten, telemetrisch programmierbaren Impulsgebersystems in eine subkutane infraklavikuläre Hauttasche.

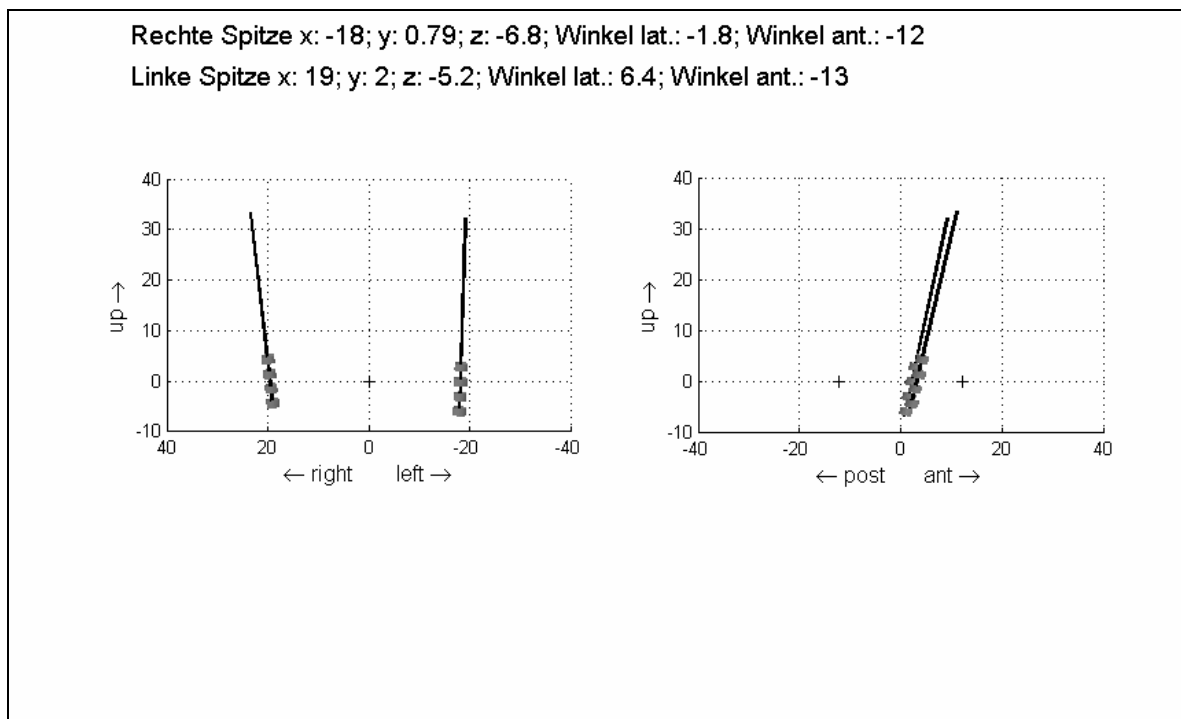


Abbildung 11: Elektrodenlokalisierung

Komplikationen:

Wegen einer bei der Patientin vermutlich unter Cefuroxim-Einnahme aufgetretenen pseudomembranösen Colitis wurde eine 14-tägige orale Vancomycin-Therapie (4x125 mg/d) vorgenommen. Aufgrund im weiteren Verlauf erneut auftretender Durchfälle und positivem Clostridium difficile Toxin-Nachweis im Stuhl wurde eine antibiotische Behandlung mit Clont (3x400 mg/d) durchgeführt und die Patientin am XXX zur weiteren Stabilisierung in die

Medizinische Klinik der LMU (Standort Innenstadt) stationär aufgenommen, von wo aus sie eine Woche später in gut stabilisiertem Zustand nachhause entlassen werden konnte.

3.1.3 Post-OP

3.1.3.1 Klinischer Verlauf

Im Anschluss an den operativen Eingriff kam es zunächst zu einem sogenannten „Setz-Effekt“, einem prompten Sistieren der Tics. Innerhalb der folgenden vier Wochen nach OP waren jedoch wieder leichte vokale und motorische Tics mit Grunzen und Schlagen zu beobachten. Ausgehend von standardisierten, auch bei THS des GPi bei Dystonien angewandten Hardware-Einstellungen mit beidseits zunächst geringen Stimulationsamplituden (monopolare Stimulation, Amplitude 2,5 Volt, Impulsdauer 120 µs, Frequenz 130 Hz) wurden im Rahmen einer mehrtägigen Probestimulation die Stromstärken unter Berücksichtigung der auftretenden Nebenwirkungen langsam und schrittweise auf 3.2 V erhöht, worunter die Ticsymptomatik in Intensität und Häufigkeit abnahm.

Die Patientin wurde am 04.09.2006 erneut stationär in der Psychiatrischen Klinik XXX aufgenommen, wo aufgrund einer erhöhten Unverträglichkeit auf die bis dato verordnete neuroleptische Medikation (Aripiprazol, Tiaprid), im Sinne einer neu aufgetretenen Unruhe, diese sukzessive ausgeschlichen und die Patientin mit Trimipramin bis 40 mg und Zopiclon bis 15 mg nachhause entlassen wurde. Nach weiterer Erhöhung der Intensität der Stimulatoren auf zuletzt 4,2 V kam es zu einem nahezu vollständigen Sistieren der Tics. Die Patientin gab an, „zu 99%“ keine Tics mehr“ zu haben und sich nicht mehr depressiv zu fühlen, in der YGTSS war ein Punktwert von 83 (vor OP) versus 28 (6 Wochen post-OP) festzustellen.

Erst ca. vier Monate nach dem operativen Eingriff kam es zu häufigen ambulanten Terminen und wiederholten stationär-psychiatrischen Aufenthalten im Klinikum XXX sowie in der Psychiatrischen Klinik XXX aufgrund eines im Vordergrund stehenden depressiven Syndroms mit passiven Todeswünschen. Es imponierte ein leidend-klagsamer, depressiver Affekt mit im Vordergrund stehenden Störungen der Befindlichkeit. Die Patientin schien im stationären Setting eingeengt auf diverse medikamentöse Therapieversuche, zudem war neben dem Gebrauch von Sedativa und Hypnotika von einem inkomplianten Verhalten der Patientin hinsichtlich der jeweiligen psychopharmakologischen Therapie zu erfahren. Die YGTSS ergab zum Zeitpunkt des 6 Monats-follow-ups einen Wert von 44.

Nach eigenen Angaben sei es der Patientin schwer gefallen, sich an die veränderte Lebenssituation, zu gewöhnen. So habe sie die Tatsache, aufgrund der deutlichen Abnahme

der Ticsymptomatik, keine stationäre Patientin mehr zu sein sowie die Realisierung der Krankheit als einen großen Teil ihres bisherigen Lebens erst akzeptieren müssen. Wir unterstützten die Patientin durch einen multimodalen Behandlungsansatz in Form einer erneuten Psychopharmakotherapie (Aripiprazol bis 5 mg/d), eines verhaltenstherapeutischen Angehens der Suchtproblematik sowie der Vermittlung einer therapeutischen Wohngemeinschaft. Zudem wurde eine regelmässige ambulante psychiatrische Behandlung und psychotherapeutische Interventionen zum Erwerb von Coping-Strategien hinsichtlich der veränderten Lebensumstände und der Hilfestellung bei der psychosozialen Reintegration gewährleistet.

Die YGTSS ergab einen Punktwert von 10 nach 12 Monaten post-OP. Dieser Wert resultierte nicht nur aus der Punktebewertung der motorischen bzw. vokalen Tics sondern vielmehr aus der Verbesserung der Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz.

Es konnten immer wieder depressive Affekteinbrüche der Patientin beobachtet werden, die sich im weiteren Verlauf jedoch deutlich stabilisierten.

Bezüglich des Tourette-Syndroms konnte eine nahezu komplette Remission der Tics beobachtet werden, die YGTSS zeigte bei der 18-Monats- als auch bei der 2-Jahres-follow-up-Untersuchung einen Punktwert von 0. Adjustierungen der Stimulationsparameter erfolgten 3 Monate, 4 Monate und 12 Monate post-OP. Ein plötzliches, passagäres Wiederauftreten diskreter motorischer Tics in Form von Schlägen mit dem rechten Arm und Zähneknirschen wurde auf einen akzidentellen Ausfall des rechten Stimulators am XXX durch ein Magnetfeld im Sinne einer „Off-Kondition“ zurückgeführt. Nach erneuter Inbetriebnahme des rechten Stimulators und einer beidseitigen Amplitudenreduktion (2,0 V, 3,0 V) konnte eine komplette Unterdrückung der Ticsymptomatik erreicht werden. Auch eine vorerst letzte Follow-up-Untersuchung im Februar 2009 (2,5 Jahre post-OP) ergab bei völliger Ticfreiheit einen Wert von 0 in der YGTSS.

3.1.3.2 Stimulationsparameter

Die primären Hardware-Einstellungen entsprachen den bei Dystonie-Patienten eingesetzten (monopolare Stimulation, Amplitude 2,5 Volt, Impulsdauer 120 μ s, Frequenz 130 Hz) und wurden langsam auf 3,2 V erhöht. Weitere Adjustierungen der Stimulationsparameter erfolgten 3 Monate (3,5 V, 150 μ s, 145 Hz), 4 Monate (3,5 V, 180 μ s, 145 Hz) und 12 Monate post-OP (4,2 V, 210 μ s, 145 Hz). Unter diesem Setting betrug die applizierte Stromstärke 94 μ A auf jeder Seite.

	Amplitude – V		Impulsdauer - μ sec		Frequenz - Hz	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts
OP (16.08.06)	2.5-3.2	2.5 -3.2	120	120	130	130
+3 Monate	3.5	3.5	150	150	145	145
+4 Monate	3.5	3.5	180	180	145	145
+12 Monate	4.2	4.2	210	210	145	145
+24 Monate	2.0	3.0	180	180	145	145

Die Werte werden als Mittelwerte +Standardabweichung angegeben; V= Volt, Hz= Hertz

Tabelle 8: Stimulationsparameter

3.1.3.3 Nebenwirkungen der DBS

Eine seit April 2008 aufgefallene Nebenwirkung in Form einer diskreten Dysarthrie konnte von der Patientin gut toleriert werden.

3.1.3.4 Follow-up Untersuchungen

	Prä- OP	OP XXX	+6 Wo	+3 Monate	+6 Monate	+1 Jahr	+1,5 Jahre	+2 Jahre
CGI	6		3	2	3	1	2	2
TSGS	69,3		32,6	26,3	40,3	20	6,6	10
YGTSS	83		28	20	44	10	0	0

Tabelle 9: Psychopathologieskalen in der follow-up Untersuchung

3.1.3.5 Neuropsychologie

Die neuropsychologischen Testbefunde vor und nach dem neurochirurgischen Eingriff (Verbal Learning Memory Test (VLMT), Stroop-Test) zeigten ein identisches Leistungsprofil, so dass davon auszugehen ist, dass die tiefe Hirnstimulation zu keiner kognitiven Verschlechterung bei der Patientin geführt hat.

3.1.3.6. MMPI-2

Im **MMPI-2 (07.07.2002)** von Patient 1 waren die klinischen Skalen Psychasthenie, Psychopathie und Paranoia erhöht, was häufig bei Patienten mit widersprüchlichem Verhalten bzw. Ansichten zu beobachten ist. Charakteristischerweise können sich bei Personen mit solch einem Profil wiederholende Episoden impulsiven, sozial unangepaßten Verhaltens mit darauffolgenden Schuldgefühlen, Reue und Überkontrolliertheit zeigen. Die Projektion von Schuld und Feindschaft auf andere führt häufig zu zwischenmenschlichen Schwierigkeiten und lässt solche Personen unnachgiebig, schwierig und überempfindlich erscheinen. Möglicherweise könnten bei Patient 1 in Zeiten anhaltenden Stresses funktionale körperliche Beschwerden auftreten. Außerdem wäre bei Personen mit solch einem Testprofil Alkoholabusus oder eine andere Form des „Sich-gehen-Lassens“ zu erwarten. Diagnostisch könnte bei Patient 1 angesichts des vorliegenden Auswertungsergebnisses eine Persönlichkeitsstörung vorliegen.

3.2 Patient 2

3.2.1 Fallvorstellung

Der Patient berichtete, seit etwa der Zeit zwischen zweitem und fünftem Lebensjahr unter motorischen Tics zu leiden, die vor allem unter Stress und Schlafentzug verstärkt auftreten würden. Eine Halbschwester des Patienten sei an Epilepsie erkrankt, sonst seien keine Erkrankungen in der Familie bekannt. Im ersten Lebensjahr des Patienten sei es zur Scheidung der Eltern gekommen, im Alter von zwei Jahren habe der Patient ein Schädel-Hirn-Trauma im Rahmen eines Verkehrsunfalls erlitten. Ab dem fünften Lebensjahr sei es zum konfliktreichen Zusammenleben mit dem Stiefvater gekommen. Als Kind habe der Patient eigenen Angaben zufolge einmal den Impuls verspürt, im Sandkasten in einen Sandkuchen zu beißen, welchem er dann auch nachgegeben habe. In der Grundschule sei der Patient häufig unkonzentriert, „geistig abwesend“ und nicht ansprechbar gewesen. Im

Rahmen eines längeren Heimaufenthalts zwischen dem 10. und 17. Lebensjahr sei es zu einer Verstärkung der Ticsymptomatik gekommen. Zwischen dem 15. und 17. Lebensjahr habe den Patienten öfter der Drang überkommen, im Kino plötzlich laut loszuschreien, was er jedoch immer habe unterdrücken können. Temporär hätten „Schreibtics“ bestanden. Aufgrund beruflicher und privater Belastungsfaktoren habe der Patient im Alter von 19 Jahren einen Suizidversuch unternommen. Anschließend sei der Patient von zuhause ausgezogen und habe diverse berufliche Ausbildungen und Arbeitsplätze durchlaufen. So habe der arbeitslose, derzeit über Harzt IV finanzierte Patient seine Ausbildungen zum Gärtner, Feinblechner und Mediengestalter Bild und Ton abschließen können. Im Laufe der Jahre habe sich der Patient eigenen Angaben zufolge eine gewisse „Hektik“ angewöhnt, mit dem Ziel, die ausgeprägten motorischen Tics zu verdecken. Der Patient kenne aus seiner Erfahrung ticfreie Intervalle von einigen Stunden bis Tagen.

Stationär-psychiatrische Aufenthalte in XXX (1990), im Krankenhaus XXX im Jahre 2005 sowie ambulante Behandlungen und der Versuch der Ticreduktion mittels u.a. Haloperidol bis 2 mg, Valproat bis 1800 mg bei V.a. epileptogene Myoklonien, Trihexyphenidyl bis 5 mg, Primidon, Clonazepam und Botulinumtoxin-Injektionen hätten jeweils auch zu keiner durchschlagenden Besserung geführt. Im Gegenteil hätten die meisten medikamentösen Behandlungsversuche ebenso wie intermittierender Cannabiskonsum und das Rauchen von Zigaretten (ca. 1-2 Schachteln/d) subjektiv zu einer Ticverstärkung geführt.

Seit Januar 2006 befindet sich der Patient in ambulanter Behandlung in der Psychiatrischen Klinik XXX. Auch hier konnten mit Hilfe unterschiedlichster medikamentöser Therapieversuche, u.a. mit Aripiprazol bis 10 mg, Tiaprid bis 300 mg, Amisulprid bis 300 mg und Quetiapin bis 37,5 mg, keine länger andauernden Behandlungserfolge erreicht werden bzw. musste die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden. Eine im August und September 2007 durchgeführte TMS-Behandlung habe nur eine kurzfristige, nicht anhaltende Verbesserung der Tics erbracht. Eine ursprünglich geplante EKT-Behandlung wurde aufgrund einer Wirbelkörperabnormität in Form einer Fusionsstörung zwischen Densbasis und Densspitze als kontraindiziert gesehen.

Psychopathologisch im Vordergrund standen beidem Patienten multiple ausgeprägte einfache motorische Tics in Form von Blinzeln, Augen-, Nasen- und Mundbewegungen, Grimassieren, Kopfwackeln und Kopfbewegungen, Schulterzucken, Hand-/Armbewegungen, kurze Kontraktionen abdominaler Muskeln, sowie Bein- und Fußbewegungen. Komplex motorische Tics traten selten in Form von Schreibtics sowie einer dystonen Körperhaltung auf. So erlebe der Patient das Einnehmen einer bestimmten Haltung als eine Art der Entspannung, die ihn

„kanalisieren“ sollte. Tic-bezogene Zwangshandlungen imponierten im Sinne von Berührung der linken Hand an Nase und Mund. Vokale Tics waren nur sehr leicht ausgeprägt und beschränkten sich auf Räuspern und Schnüffeln, komplex vokale Tics waren bei dem Patienten nicht zu beobachten. Als besonders einschränkend und quälend wurden aus Sicht des Patienten, neben den motorischen Tics, die daraus resultierenden Schmerzen im Kopf-Nacken-Schulterbereich empfunden. Eine Osteochondrose der gesamten Halswirbelsäule (mit Ausnahme C3/C4) und eine langstreckige Spinalstenose als Folge der muskulären Anspannungen durch die motorische Ticsymptomatik konnte im Verlauf verifiziert werden. Des Weiteren beklagte der Patient häufige Kopfschmerzen, ausgelöst durch die Tic-bedingten muskulären Verspannungen.

Aufgrund der Zunahme v.a. der therapieresistenten motorischen Tics am ganzen Körper, der daraus resultierenden einschränkenden körperlichen Folgeerscheinungen und der zunehmenden Alltagseinschränkung entschloss der Patient sich zur Durchführung einer THS im GPi am XXX in der Neurochirurgischen Klinik am Klinikum der LMU (Campus Großhadern).

3.2.2 OP am XXX

Nach ausführlicher Aufklärung und informiertem Einverständnis erfolgte am XXX die problemlose Implantation von Tiefhirnstimulationselektroden in den Globus Pallidus internus beidseits in der Neurologischen Klinik in Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik am Klinikum der LMU (Campus Großhadern). Folgende Stereotaxiedaten wurden für die rechte Elektrode bestimmt:

20 mm lateral der intercommissuralen Mittellinie, 4,5 mm anterior des AC-PC Mittelpunkts, 8 mm unterhalb der AC-PC Linie. Die linke Elektrode wurde 20 mm lateral der intercommissuralen Mittellinie, 4 mm anterior des AC-PC Mittelpunkts und 4 mm unterhalb der AC-PC Linie gesetzt. Beide Elektroden-Spitzen konnten im GPi bestätigt werden.

Komplikationen im Verlauf des operativen Eingriffs sind keine bekannt.

3.2.3 Post-OP

3.2.3.1 Klinischer Verlauf

Vier Tage post-OP wurde der Neurostimulator implantiert und die Stimulationsamplitude bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung am XXX ohne Nebenwirkungen auf eine Amplitude von 3,2 Volt, eine Impulsdauer von 120 μ s und eine Frequenz von 130 Hz erhöht,

jedoch trat bis dahin zunächst keine wesentliche Besserung der Ticsymptomatik ein. Bei den nächsten Kontrolluntersuchungen am XXX und XXX konnte eine vom Patienten berichtete und fremdanamnestisch bestätigte gewisse Abnahme der motorischen Tics im Bereich des Gesichts und der oberen Extremitäten beobachtet werden. Da jedoch eine eindeutige Besserung nicht objektivierbar schien und o.g. Myoklonien, v.a. im Bereich der rechten Schulter, weiterhin auffielen, erfolgte am 22.1.08 eine Erhöhung der Stimulationsparameter (Amplitude 3,5 Volt, Impulsdauer 180 μ s, Frequenz 130 Hz). In der YGTSS war 6 Wochen post-OP ein Punktwert von 69 versus 75 (vor OP) festzustellen. Aufgrund einer vom Patienten beklagten und zu beobachtenden mittelgradig dysarthrischen Sprache wurden die Stimulationsparameter am XXX zunächst beidseits etwas reduziert (Amplitude 3,5 Volt, Impulsdauer 150 μ s, Frequenz 130 Hz). Im weiteren Verlauf kam es trotz diverser Anpassungsversuche der Stimulationsparameter zu keiner ausreichenden Abnahme der Ticsymptomatik. So imponierte eine leichte Bewegungsunruhe, ein vom Patienten beklagter „sich aufbauender innerer Druck“ sowie motorische Tics im Bereich der rechten Schulter, des Gesichts und des Abdomens in subjektiv unveränderter Intensität und Häufigkeit. In der YGTSS wurde zum Zeitpunkt des 3 Monats-follow-ups ein Wert von 58 geratet, der 6 Monats-follow-up ergab einen Wert von 62. Fünf Monate post-OP, wurde auf Wunsch des Patienten aufgrund mangelnder Wirksamkeit der externe Impulsgeber ausgestellt.

3.2.3.2 Stimulationsparameter

	Amplitude – V		Impulsdauer - μ sec		Frequenz - Hz	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts
OP (XXX)	2.5-3.2	2.5 -3.2	120	120	130	130
+1 Monat	3.5	3.5	180	180	130	130
+2.5 Monate	3.5	3.5	150	150	130	130
+4.5 Monate	3.2	3.5	180	180	130	130

Die Werte werden als Mittelwerte +Standardabweichung angegeben; V= Volt, Hz= Hertz

Tabelle 10: Stimulationsparameter

3.2.3.3 Nebenwirkungen der DBS

Im Anschluss an den Heilversuch trat bei dem Patienten eine dysarthrische Sprache auf.

3.2.3.4 Follow-up Untersuchungen

	Prä-OP	OP XXX	+6 Wo	+3 Mon	+6 Mon
CGI	5		5	5	5
TSGS	50		47,3	42	56
YGTSS	75		69	58	62

Tabelle 11: Psychopathologieskalen in der Follow-up Untersuchung

3.2.3.5 Neuropsychologie (23.05.2008)

Insgesamt fanden sich bei einem hohen Intelligenzniveau (HAWIE-R: Gesamt-IQ 114, VIQ=118, HIQ=104) Einbußen im impliziten visuellen Gedächtnis, in der verbalen Lernleistung und in den komplexen Aufmerksamkeitsleistungen. Die basalen Aufmerksamkeitsleistungen und die exekutiven Funktionen präsentierten sich unbeeinträchtigt. Eine Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) konnte anhand vorliegender Ergebnisse nicht diagnostiziert werden. Vorliegende Einbußen waren jedoch mit der Diagnose eines GTS vereinbar.

3.2.3.6. MMPI-2

Im **MMPI-2 (02.10.2008)** von Patient waren die klinischen Skalen Depression, Schizoidie, soziale Introversion, Psychopathie, männliche vs. weibliche Interessen, Psychasthenie und Paranoia erhöht. Häufig neigen Personen mit solchen Testprofilen zu Ängsten, Depression, Mangel an Ichstärke und einem negativen Selbstbild mit Selbstabwertung. Sie zeigen möglicherweise mangelnde soziale Fähigkeiten und Introversion, zudem sind oft Zwangssymptome und funktionelle körperliche Beschwerden zu beobachten. Personen mit einem Testergebnis wie Patient 2 erscheinen häufig als ungesellig, uneinsichtig, egozentrisch und wenig frustrationstolerant. Angesichts des vorliegenden Profils könnte diagnostisch vom Vorliegen einer Affektstörung ausgegangen werden.

3.3 Patient 3

3.3.1 Fallvorstellung

Bei der zum Operationszeitpunkt 25jährigen, ledigen Studentin XXX habe die Ticsymptomatik fremdanamnestischen Angaben der Mutter zufolge etwa im Alter von drei Jahren, im Anschluss an eine eitrige Rachenangina, in Form vokaler Hüsteltics begonnen. Im zehnten Lebensjahr habe die Patientin dann Waschzwänge sowie motorische Tics wie Augenblinzeln und komplexere Bewegungsabfolgen entwickelt. Eine Gesprächstherapie mit Entspannungsverfahren habe keine Besserung erbracht, ebenso wenig wie ein im Alter von 16 Jahren erfolgter erstmaliger medikamentöser Therapieversuch mit Fluoxetin in der Klinik XXX. Aufgrund einer weiteren Verschlechterung von Tics und Zwangssymptomen wurde die Patientin im Alter von 19 Jahren stationär in der Psychosomatischen Klinik Windach behandelt. Die Waschzwänge seien dort gut behandelbar gewesen, eine Abnahme der Ticsymptomatik habe jedoch nicht erreicht werden können. Im weiteren Verlauf hätten angesichts des ausgeprägten Tourette-Syndroms, der damit verbundenen Alltagseinschränkung sowie Stigmatisierung der Patientin und eines konsekutiven depressiven Syndroms mehrere stationär-psychiatrische Behandlungen stattgefunden. Unter Einnahme von Haloperidol (bis 6 mg) sei es bei der Patientin in der Vorgeschichte zu einer leichtgradigen Abnahme der Tics gekommen, jedoch hätte besagte medikamentöse Therapie ebenso wie diverse andere Therapieversuche keine ausreichende bzw. anhaltende Symptomreduktion erbracht.

Medikament	Wirkstoff	Gruppe
Tiapridex	Tiaprid	D2-, D3-Rezeptor-Antagonist
Risperdal	Risperidon	Neuroleptikum
Zyprexa	Olanzapin	Neuroleptikum
Abilify	Aripiprazol	Neuroleptikum, D2-Partialagonist
Haldol	Haloperidol	Neuroleptikum
Solian	Amisulprid	Neuroleptikum
Seroquel	Quetiapin	Neuroleptikum
Fluctin	Fluoxetin	Antidepressivum, SSRI

Remergil	Mirtazapin	Antidepressivum, tetrazyklisch
Anafranil	Clomipramin	Antidepressivum, trizyklisch
Valium	Diazepam	Anxiolytikum
Lexotanil	Bromazepam	Anxiolytikum
Tavor	Lorazepam	Anxiolytikum
Dronabinol	Tetrahydrocannabinol	Cannabinoid
Akineton	Biperiden	Anticholinergikum
Tegretal	Carbamazepin	Antikonvulsivum
Lyrica	Pregabalin	Anxiolytikum, Antikonvulsivum
Klacid	Clarithromycin	Makrolidantibiotikum
Immunglobuline i.v.		

Tabelle 12: medikamentöse Therapieversuche

Im Rahmen eines Heilversuches erhielt die Patientin ausserdem fünf Behandlungen mit transkranieller Magnetstimulation über dem supplementär-motorischen Kortex, was keinen positiven Effekt erbrachte. Die anschließende Durchführung einer EKT-Serie, die zu einer erfreulichen Besserung der Tics führte, musste aufgrund des Auftretens der häufigsten im Anschluss an EKT-Behandlungen zu beobachtenden Nebenwirkung in Form retrograder, sich über einen längeren Zeitraum nicht zurückbildender Gedächtnisstörungen bereits nach der zehnten Behandlung auf Wunsch der Patientin eingestellt werden.

Bei der Patientin zeigte sich insgesamt ein ausgeprägtes psychopathologisches Symptombild mit im Vordergrund stehenden einfach und komplex-motorischen Tics. Neben dem Schwingen des Beins über Stuhllehnen, Kopfwerfen nach hinten sowie dem Ausführen von Rollen rückwärts von Tischen war von Rennen, sich im Kreis drehen und dem Anspannen des ganzen Körpers mit zeitgleichem lautem Schnaufen zu erfahren. Etwa einmal pro Woche leide sie an einem Augenverdrehen nach oben, wobei sie dabei bei vollem Bewusstsein sei. Im Rahmen der Tics komme es gelegentlich zur Selbstverletzung durch Schlagen des Kopfes gegen die Wand. Häufig müsse die Patientin die Tics so lange ausführen, bis sie ein „Richtigkeitsgefühl“ verspüre. An vokalen Tics kenne sie zeitweises Räuspern. Sie beklagte einen herabgestimmten Affekt, Schlafstörungen sowie das prompte Auftreten der Ticsymptomatik nach dem morgendlichen Erwachen. Angesichts der therapieresistenten

Symptome war es zur deutlichen Einschränkung der Lebensqualität und aufgehobener Studierfähigkeit gekommen, so dass die Patientin sich schliesslich zum Einsatz einer invasiven Therapiemethode durch elektrische Hirnstimulation entschloss.

3.3.2 OP am XXX

Am XXX erfolgte bei der Patientin die problemlose Implantation von Elektroden zur tiefen Hirnstimulation im Globus Pallidus internus beidseits. Folgende Stereotaxiedaten wurden für die Lokalisation der rechtsseitige Elektrode gewählt: 20 mm lateral, 6mm vor A-PC Mitte, 7 mm unter AC-PC. Linksseitig war die Elektrode 21 mm lateral, 6 mm vor der AC-PC Mitte und 7 mm unter AC-PC lokalisiert. Die untersten Kontakte lagen etwas lateral des Tractus opticus und am lateralen Rand des GPi. Nachdem die Elektrodenanlage und die Testung aller Elektrodenkontakte ohne Auslösung schwerwiegender Nebenwirkungen erfolgt war erfolgte am XXX die Implantation des Impulsgebers (Kinetra 7423 SN NFD 639002S) unterhalb des linken Rippenbogens der Patientin.

3.3.3 Post-OP

Unter verschiedenen getesteten Stimulationseinstellungen kam es zu keiner ausreichenden Abnahme von Tic-Intensität bzw. Tic-Frequenz, so dass zur Stabilisierung der Ticsymptomatik erneute Medikamentenumstellungen erfolgten. Die Patientin beklagte im Verlauf der regelmässigen Stimulationsparameteranpasungen tendenziell eher eine Zunahme von Intensität und Häufigkeit der komplex motorischen Tics in Form von Augen nach hinten verdrehen, Kopf nach hinten legen sowie vokale Tics in Form von Aufstossen und Rülpsen. Der 6 Wochen-follow-up-Wert in der YGTSS betrug 74 (70 vor OP). Unter der Therapie mit Zotepin bis 75 mg/d berichtete die Patientin zwar von einer subjektiv recht guten Ticsuppression, so dass 3 Monate nach OP ein YGTSS-Wert von 37,3 resultierte. Aufgrund von ausgeprägter Sedierung und Tagesmüdigkeit wurde jedoch die Zotepin-Dosis von der Patientin immer wieder selbständig reduziert, was zur erneuten Zunahme der motorischen Tics führte. Angesichts der unzureichenden Wirksamkeit der Stimulationsbehandlung (Amplitude bis max. 4,0 Volt, Impulsdauer bis max. 180 μ s bzw. Frequenz bis max.130 Hz) bei subjektivem Leidensdruck der Patientin erfolgte unter der Einnahme von zuletzt Zotepin bis 75 mg/d, Levatiracetam bis 250 mg/d, Mirtazapin bis 45 mg/d sowie der Bedarfseinnahme von Biperiden bis 4 mg/d am XXX eine Re-OP zur Lagekorrektur der Stimulationselektroden.

3.3.4 Re-OP am XXX

Bei einer stationären Aufnahme der Patientin in der Neurologischen Klinik am Klinikum der LMU (Campus Großhadern) XXX wurde die Notwendigkeit einer beidseitigen Lagekontrolle festgestellt. Beide Stimulationselektroden waren im GPi lokalisiert, jedoch war die rechte Elektrode etwas lateral platziert worden, um Sprechstörungen zu vermeiden. Von einer Lagekorrektur erhoffte man sich nun eine Abnahme der Tourette-Symptomatik unter etwaiger Inkaufnahme dysarthrischer Sprachstörungen im weiteren Verlauf.

Am XXX erfolgte die Re-OP zur Lagekorrektur der Stimulationselektroden. Der Kinetra 423 SN NFD 639002S wurde belassen. Nach Lagekorrektur wurden erneut alle Elektrodenkontakte ohne konsekutive schwerwiegende Nebenwirkungen getestet, ebenso zeigten sich unter den Stimulationsparametern bei Entlassung keine Nebenwirkungen. Die Tics waren unverändert vorhanden bei subjektiver affektiver Stabilität. Die zusätzliche medikamentöse Therapie, bestehend aus Zotepin, Levatiracetam und Mirtazapin wurde in unveränderter Dosierung weitergeführt.

3.3.4.1 Klinischer Verlauf

Im Anschluss an die Lagekorrektur-OP sowie während eines 1-Monats follow-ups konnte bei der Patientin unter zusätzlicher medikamentöser Therapie mit Zotepin (bis 50 mg/d), Levatiracetam (bis 1000 mg/d), Mirtazapin (bis 45 mg/d) und Pimozid (bis 1 mg/d) zunächst eine diskrete Abnahme der Ticsymptomatik, ein weitestgehend stabiler Affekt sowie die erfolgreiche Teilnahme an universitären Veranstaltungen und Klausuren beobachtet werden. Die Stimulationsparameter betragen zu jenem Zeitpunkt 2,9 Volt rechts bzw. 2,0 Volt links sowie 150 µs und 130 Hz. In den folgenden Wochen imponierten jedoch, trotz Anpassung der Stimulationswerte sowie der Medikation (Pimozid bis 3 mg/d), Tics in zunehmender Häufigkeit, v.a. stand das mehrfach aufeinanderfolgende Überstrecken des Oberkörpers und des Kopfes nach dorsal im Vordergrund der Symptomatik. Zudem traten intermittierend Tics in Form von „Augenverkrampfungen“, „Ganzkörperverkrampfungen“, kurze Sprünge, Rennen sowie Aufstossen auf. Nach Angaben der Patientin waren die Tics drei Monate nach Re-OP „schlimmer denn je“, ständig vorhanden und von subjektiv von derart starker Intensität, dass die Patientin kaum geschlafen, 9 kg an Gewicht abgenommen habe, dem Studium nicht nachgehen könne und bei depressiver Grundstimmung gelegentlich passive Todeswünsche aufträten. Im Affekt war die Patientin äußerst deprimiert-herabgestimmt, resigniert und bezüglich angebotener weiterer Therapieoptionen bzw. einer neuropsychologischen Testung ablehnend. Jeglicher Blickkontakt wurde gemieden, die

Patientin richtete ihren Blick starr auf den Boden, da es ihr nach eigenen Angaben nicht möglich sei, ihr Gegenüber zu focussieren. In der YGTSS zeigte sich 6 Wochen nach Re-OP ein Wert von 70 bzw. 3 Monate nach Re-OP ein Wert von 76, was als Verschlechterung der Ticsymptomatik im Vergleich zum 3-Monats-follow-up-Wert von 60 nach der ersten OP und nur eine geringe Symptomverbesserung im Vergleich zum Zustand vor der ersten OP (YGTSS von 87) interpretiert werden konnte. Angesichts der auch im weiteren Verlauf deutlich ausgeprägten Ticsymptomatik mit hohem Leidensdruck der Patientin und angesichts des depressiven Affekts wurde am XXX, 5 Monate post-OP, der Impulsgeber auf Wunsch der Patientin ausgeschaltet.

3.3.4.2 Stimulationsparameter

	Amplitude – V		Impulsdauer - μ sec		Frequenz - Hz	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts
OP (XXX)	2.5-3.6	2.5 -3.8	120-180	120-180	130	130
+1 Monat	3.5-4.0	3.5-4.0	180	180	30	30
+2 Monate	2.5	2.5	90	90	130	130
+3.5 Monate	3.2	3.5	210	210	130	130
+4.5 Monate	3.6	3.6	210	210	130	130
+5.5 Monate	2.0	2.0	420	420	130	130
Re-OP (XXX)	2.0-1.5	2.0-1.5	150	150	130	130
+1 Mon	2.0	2.9	150	150	130	130
+1.5 Mon	3.2	2.2	150	150	130	130
+3 Mon	3.5	3.5	150	150	130	130

Die Werte werden als Mittelwerte +Standardabweichung angegeben; V= Volt, Hz= Hertz

Tabelle 13: Stimulationsparameter

3.3.4.3 Nebenwirkungen der THS

Es sind bei dem Patienten keine andauernden Nebenwirkungen bekannt.

3.3.4.4 Follow-up Untersuchungen

	Prä-OP	OP XXX	+6 Wo	+3 Mon	+6 Mon	Re-OP XXX	+6 Wo	+3 Mon
CGI	7		7	5	5		5	6
TSGS	70		74	57,3	55,3		60,2	72
YGTSS	87		92	60	71		70	76

Tabelle 14: Werte der Psychopathologieskalen

3.3.4.5 MMPI-2

Im **MMPI-2 (16.07.2009)** von Patient 3 lagen die klinischen Skalen im Wesentlichen im Normbereich, jedoch könnten einige Skalenerhöhungen auf Persönlichkeitszüge von möglichem klinischem Interesse hinweisen. Patienten mit Testprofilen wie Patient 3 setzen häufig Verdrängung und Verleugnung als Abwehrmechanismen ein. In Zeiten anhaltender Belastung können funktionale körperliche Beschwerden auftreten. Vermutlich ist die Krankheitseinsicht bei Patient 3 gering und psychologische Erklärungen für die Schwierigkeiten werden nicht akzeptiert. Solche Personen sind oft ziemlich unabhängig, unnachgiebig und haben Schwierigkeiten, Feindseligkeit in adäquater Weise zu zeigen. Sie sind oft energisch und aktiv, haben aber möglicherweise eine mangelnde Selbstkontrolle und könnten gesellschaftlich anecken. Personen mit ähnlichen Testergebnissen wie Patient 3 sind oft niedergeschlagen, pessimistisch und besorgt, fühlen sich häufig entmutigt und können Schwierigkeiten haben, wenn sie neue Tätigkeiten planen oder ausführen sollen.

3.4 Patient 4

3.4.1 Fallvorstellung

Bei der zum OP-Zeitpunkt 28jährigen, Erwerbsunfähigkeitsberenteten Industriekauffrau und Kinderpflegerin sei ca. seit dem zehnten Lebensjahr eine Tic-Symptomatik mit fluktuierendem Verlauf bekannt. Die frühkindliche Entwicklung sei normal verlaufen, die Familienanamnese sei, bis auf bekannte Einschlafmyoklonien der Mutter der Patientin,

unauffällig. Die Erkrankung habe mit motorischen Tics in Form von Naserümpfen, orofazialen Tics und Schulterzucken begonnen. Seit dem Abschluss der Realschulbildung im 17. Lebensjahr sei eine deutliche Verschlechterung des psychopathologischen Zustandsbildes eingetreten. So habe die Patientin komplex motorische Tics entwickelt, wie z.B. Schlagen ins Gesicht und Ganzkörperzucken. Auch die einfachen motorischen Tics, wie Zunge herausstrecken, Arme nach oben reißen oder Aufstampfen hätten in Frequenz und Intensität zugenommen. Zusätzlich lagen Handlungszwänge (mit Stift das Décolleté bemalen, Haare abschneiden, sich mit dem Bügeleisen brennen, den Hitlergruß ausführen) vor. Vokale Tics seien nach dem 20. Lebensjahr zunächst in Form von unverständlichem Schreien, im weiteren Verlauf in Form von Koprologie („Scheiß-Kanacken“, „Drecksack“) hinzugetreten, die Patientin habe XXX schreien sowie Vornamen des Gegenübers aussprechen müssen. Die organische Abklärung hatte keine richtungsweisenden Befunde erbracht. Die Patientin gab an, sich aufgrund der massiven Symptomatik zunehmend depressiv zu fühlen. Sie habe sich sozial zurückgezogen und aufgrund der ausgesprochenen Einschränkung der Lebensqualität und der gesellschaftlichen Stigmatisierung zeitweise darüber nachgedacht sich das Leben zu nehmen.

Nach erfolglosen stationären Behandlungsversuchen im Klinikum Ingolstadt und der Heckscher Klinik, Abteilung Rottmannshöhe befand sich die Patientin seit 2002 in ambulanter bzw. stationärer Behandlung in der Psychiatrischen Klinik XXX. Diverse Therapieversuche mit erbrachten keine bzw. nur kurz anhaltende Behandlungserfolge.

Eine Elektrokrampftherapie führte bei der Patientin zu einer deutlichen Besserung der vokalen und motorischen Tics sowie der Zwangshandlungen. Jedoch führten nach Abschluss der EKT-Behandlung aufgefallene mnestiche Störungen, kognitive und motorische Verlangsamung sowie eine gleichzeitig im EEG aufgetretene langstreckige, rhythmische, hochamplitudige (2,5-3/s-) Delta-Aktivität zur Verdachtsdiagnose eines nonkonvulsiven Status epilepticus (NCSE). Die sowohl klinisch als auch im EEG zu beobachtende Besserung nach Tavorgabe erhärtete den Verdacht auf einen NCSE, so dass eine antiepileptische Behandlung mit Phenytoin und Clobazam durchgeführt wurde, worunter sich schließlich in den regelmäßigen EEG-Kontrollen eine deutliche Rückkehr der Grundaktivität einstellte. Etwa zehn Tage nach Beendigung der EKT kam es wieder zu einer erheblichen Verschlechterung der vokalen Tics, so dass im weiteren Verlauf, nach Nutzen-Risiko-Abwägung bei weiterhin bestehendem massivem Leidensdruck der Patientin, Erhaltungs-EKTs in wöchentlichen Abständen unter antiepileptischem Schutz sowie engmaschigen EEG-Kontrollen durchgeführt wurden.. Aufgrund eines, trotz antiepileptischer Medikation, erneut

aufgetretenen nonkonvulsiven Status epilepticus erfolgte die vorerst letzte EKT-Behandlung am 03.05.06. Auch eine im Rahmen eines Heilversuches durchgeführte repetitive transkranielle Magnetstimulation, von der die Patientin nur mäßig profitierte, wurde aufgrund von EEG-Veränderungen (intermittierende langsame Aktivität) aus Sicherheitsgründen beendet.

Die Patientin, die zusammen mit ihrem Ehemann in XXX lebt, musste aufgrund der Erkrankung ihre Ausbildung XXX abbrechen und nahm eine Anstellung im Büro XXX an. Aufgrund der Ticsymptomatik war es ihr nicht möglich, öffentliche Verkehrsmittel zu benutzen. Um „kein Aufsehen zu erregen“, ging die Patientin teilweise nur nachts aus dem Haus, um beispielsweise mit ihrem Hund spazieren zu gehen. Aufgrund der extremen psychischen Belastung durch das stark ausgeprägte, therapieresistente Tourette-Syndrom litt die Patientin nach eigenen Angaben immer wieder unter depressiven Phasen. Durch die medikamentöse Therapie nahm die Patientin im Verlauf der Jahre stark an Gewicht zu.

Orap	Pimozid	Neuroleptikum
Haldol	Haloperidol	Neuroleptikum
Glianimon	Benperidol	Neuroleptikum
Solian	Amisulprid	Neuroleptikum
Leponex	Clozapin	Neuroleptikum
Zoloft	Ziprasidon	Neuroleptikum
Cabaseril	Cabergolin	Dopaminagonist
Clonidin	Catapresan	alpha-2-Agonist
Tiaprid	Tiapridex	D2-Antagonist
Rivotril	Clonazepam	Antikonvulsivum, Anxiolytikum
Frisium	Clobazam	Anxiolytikum
Dronabinol	Tetrahydrocannabinol	Cannabinoid
Tegretal	Carbamazepin	Antikonvulsivum, Phasenprophylaktikum
Orfiril	Valproat	Antikonvulsivum
Nitoman	Tetrabenazin	Dopamin-Antagonist
Phenytoin	Phenytoin	Antiepileptikum, Antiarrhythmikum
Kreatin		
Omega-3-Fettsäuren		
Motilium		
Immunglobuline		

Tab. 15: medikamentöse Therapieversuche

3.4.2 OP am XXX

Nach informiertem Einverständnis wurde bei der Patientin am XXX in der Neurologischen Klinik am Klinikum der LMU (Campus Großhadern) ein Heilversuch mittels elektrischer Hirnstimulation durchgeführt. Dabei wurden folgende Stereotaxiedaten für die Lokalisation der rechtsseitigen Elektrode gewählt: 18,5 mm lateral der intercommissuralen Mittellinie, 7mm vor dem AC-PC Mittelpunkt, 6 mm unterhalb der AC-PC-Linie. Linksseitig war die Elektrode 15,1 mm lateral der intercommissuralen Mittellinie, 6 mm anterior des AC-PC

Mittelpunkts und 6 mm unterhalb der AC-PC-Linie lokalisiert. Die untersten Kontakte lagen beidseits im GPi mit der Spitze in der Nähe des Tractus Opticus.

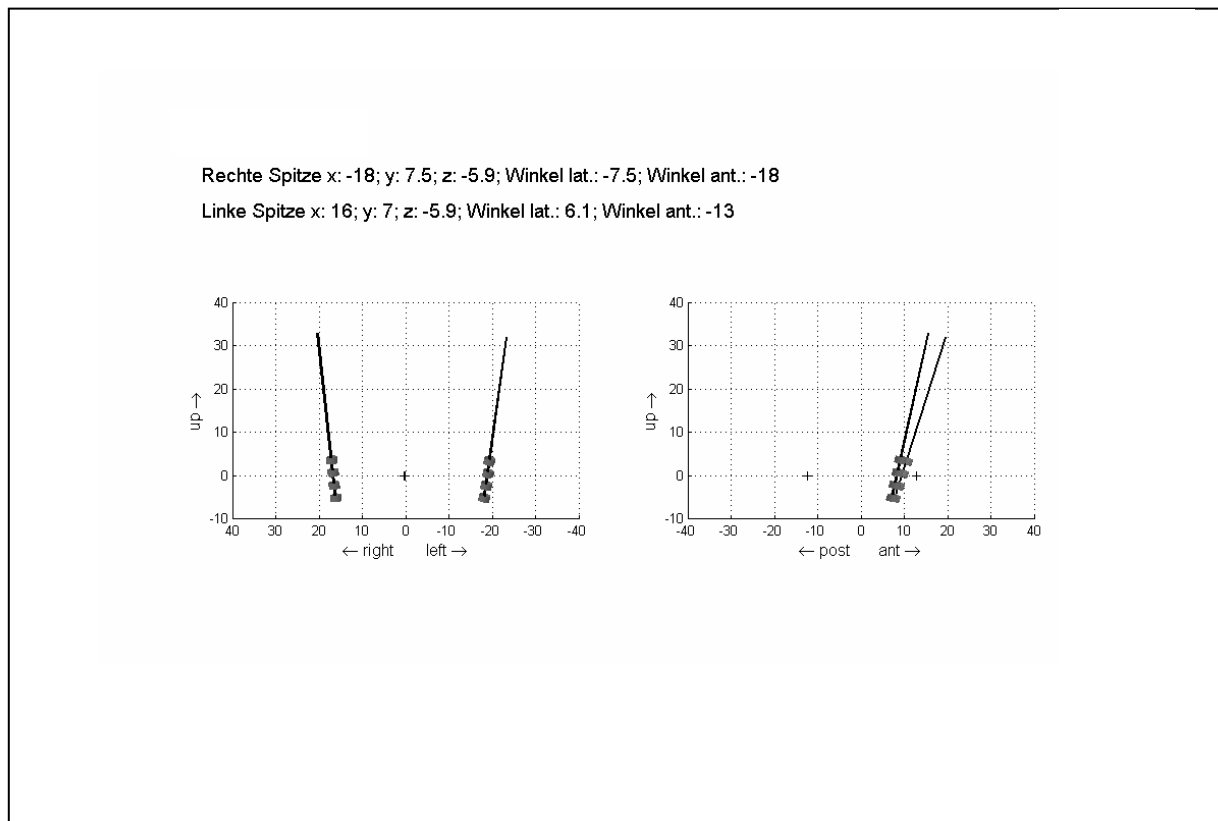


Abbildung 12: Elektrodenlokalisierung

3.4.3 Post-OP

3.4.3.1 Klinischer Verlauf

Im Anschluss an die komplikationslose beidseitige Implantation der Hirnstimulations-elektroden in den GPi konnte objektiv eine deutliche Besserung der motorischen und vokalen Tics verzeichnet werden, subjektiven Angaben der Patientin zufolge lag in den ersten ca. 4 Wochen post-OP eine 95%ige Symptommfreiheit, auch bezüglich der Zwangshandlungen, vor. Dieses Phänomen wurde von Seiten der neurochirurgischen Operateure auf einen wahrscheinlichen Mikroläsionseffekt (=Setzeffekt), der durch die mechanische Gewebeerirritation beim Verschieben der Testelektroden entstehen kann, zurückgeführt. Fraglich im Zusammenhang mit einem Nachlassen des o.g. Effekts bzw. des selbständigen Absetzens der medikamentösen Therapie durch die Patientin (zuletzt: Valproat bis 600 mg/d, Sertralin bis 100 mg/d, Haloperidol bis 5 mg/d) resultierte ein gehäuftes Auftreten der

bekanntem Vokalisieren („XXX“) und komplex motorischen Tics, insbesondere bei Kommunikation mit anderen Menschen. So erfolgte im weiteren Verlauf bei der Patientin ein Wiederansetzen der o.g. medikamentösen Therapie in wechselnden Dosierungen sowie eine zunächst wöchentliche Anpassung der Stimulationswerte. An kurzzeitig aufgetretenen, reversiblen Nebenwirkungen zeigte sich ein Schwankschwindel mit Fallneigung nach hinten sowie Kribbelparästhesien im Bereich beider Hände, so dass die Amplitudeneinstellung insgesamt niedrig gehalten werden musste. Neben einer Abnahme der Zwangssymptomatik berichtete die Patientin von einem fluktuierenden Verlauf der Ticsymptomatik bei subjektiv gebesserter Unterdrückbarkeit und Symptomreduktion, v.a. bei Ausbleiben äusserer Stressfaktoren. Es standen gelegentliche Vokaltics („Fotze“) in verringerter Lautstärke psychopathologisch im Vordergrund. In der YGTSS ergab sich 6 Wochen sowie 3 Monate post-OP ein Wert von 86 im versus einem Wert von 89 vor der Operation.

Im weiteren Verlauf war eine stete Abnahme von Intensität und –frequenz sowohl der motorischen als auch der vokalen Tics („XXX“, etwa alle 3-4- Minuten) zu beobachten, so dass die Patientin etwa 4 Monate nach der Operation selbständig die bisher eingenommenen Medikamente absetzte und bei adäquatem und deutlich stabilerem Affekt den Wunsch äußerte, sich um eine Teilzeitarbeitsstelle im Finanzamt zu bemühen. Es war der Patientin zu jenem Zeitpunkt möglich geworden, gelegentlich in die Öffentlichkeit zu gehen, ohne dabei durch die Tics ausgesprochen eingeschränkt zu sein. Die YGTSS zeigte beim 6 Monats-follow up einen deutlich niedrigeren Wert von 58. Insgesamt konnte, einhergehend mit der signifikanten Abnahme der Ticsymptomatik, ohne zusätzliche Einnahme von Medikamenten eine zunehmende Affektstabilisierung sowie eine vermehrte soziale Initiative und schrittweise soziale Reintegration der Patientin beobachtet werden, so daß sich im 1-Jahres-follow up der YGTSS ein Wert von 32 sowie bei der TSGS ein Wert von 14 zeigte.

Komplikationen:

Aufgrund einer Wundheilungsstörung im Bereich der abdominalen Narbe erfolgte am XXX eine stationäre Aufnahme zur operativen Wundrevision auf die Station H9 der Neurologischen Klinik am Klinikum der LMU (Campus Großhadern), von wo die Patientin am XXX angesichts eines Staphylococcus aureus-positiven mikrobiologischen Befundes mit einer oralen Antibiose-Therapie (Cefuroxim oral 1000 mg/d) nachhause entlassen wurde.

3.4.3.2 Stimulationsparameter

	Amplitude – V		Impulsdauer - μ sec		Frequenz - Hz	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts
OP (XXX)	0.1	0.1	90	90	130	130
+1 Monat (XXX)	2.5	2.5	90	90	130	130
+2. Monate (XXX)	3.5-3.9	3.3-4.2	210	210	130	130
+3 Monate (XXX)	4.0	4.0-4.2	240	240	130	130
+4 Monate (XXX)	4.4	4.4	240	240	130	130
+5 Monate (XXX)	3.6-3.8	3.6-4.0	150	150	130	130
+6 Monate (XXX)	3.6-3.8	3.5-3.9	150	150	130	130

Die Werte werden als Mittelwerte +Standardabweichung angegeben; V= Volt, Hz= Hertz

Tabelle 16: Stimulationsparameter

3.4.3.3 Nebenwirkungen der THS

An kurzzeitig aufgetretenen, reversiblen Nebenwirkungen im Rahmen der Anpassung der Stimulationswerte zeigte sich ein Schwankschwindel mit Fallneigung nach hinten sowie Kribbelparästhesien im Bereich beider Hände.

3.4.3.4 Follow-up Untersuchungen

	Prä-OP	OP XXX	+6 Wo	+3 Mon	+6 Mon	+1 Jhr
CGI	6		5	5	4	3
TSGS	71,3		66	64	41	14
YGTSS	89		86	86	58	32

Tabelle 17: Werte der Psychopathologieskalen

3.4.3.5 MMPI-2

Im **MMPI-2 (31.10.2006)** von Patient 4 waren die klinischen Skalen Schizoidie, Psychasthenie, Psychopathie und Hysterie erhöht. Dieser Patient scheint eine passiv-aggressive Persönlichkeit zu sein, der feindselige Gefühle nur indirekt ausdrücken und seine Triebbeherrschung nur schwer aufrechterhalten kann. Typischerweise ist das Verhalten von Patienten mit solch einem Testergebnis schwer voraussagbar, sie wirken oft fordernd und sind therapieresistent. Patienten mit solchen Profilen wie Patient 4 sind oft niedergeschlagen, pessimistisch, besorgt, zeigen Angst, Spannung und Unentschlossenheit und häufig eine gewisse Lebensuntüchtigkeit. Typischerweise werden als Abwehrmechanismen Rationalisierung und Intellektualisierung eingesetzt. Das Testergebnis von Patient 4 spricht für eine einfallsreiche, etwas unruhige und impulsive Persönlichkeit mit wenig Frustrationstoleranz und möglicherweise nutzloser Hyperaktivität im Denken und Handeln. Diagnostisch könnte eine Persönlichkeitsstörung in Erwägung gezogen werden.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

Die Entscheidung zum Heilversuch mittels THS bei den in dieser Arbeit beschriebenen, seit der Kindheit an GTS erkrankten Patienten liegt begründet in der aus der jeweiligen psychiatrischen Anamnese zu eruierten Therapieresistenz bzgl. unterschiedlichster pharmakologischer Therapieansätze und anderer, experimenteller Therapieverfahren (EKT-, TMS-Behandlung) sowie dem daraus resultierenden, zunehmenden krankheitsbedingten Leidensdruck und sozialen Abstieg aller vier Betroffener und deren Angehöriger.

Basierend auf dem neurobiologischen Erklärungsmodell einer beim GTS vorliegenden Störung der neuronalen Schaltkreise innerhalb der Basalganglien wurde die Tiefe Hirnstimulation in den letzten Jahren gehäuft bei Non-Response von GTS-Patienten hinsichtlich herkömmlicher Therapieverfahren eingesetzt. Der hauptsächliche Vorteil der THS im Vergleich zu den früher angewandten, ablativen neurochirurgischen Operationsverfahren liegt in der Regulierbarkeit und der vergleichsweise geringeren Komplikations- bzw. Nebenwirkungsrate sowie v.a. in der Reversibilität der funktionellen Beeinflussung von übergeordneten Hirnarealen durch Gabe von elektrischen Impulsen, wodurch auch potentielle zukünftige Therapieoptionen (z.B. Gentherapie, Stammzelltherapie) weiterhin möglich bleiben.

Innerhalb der letzten Jahre sind unterschiedliche stereotaktische Stimulationsorte für die THS als erweiterte Therapieoption bei therapierefraktärem GTS zur Anwendung gekommen und diskutiert worden. Die am häufigsten eingesetzten Zielpunkte liegen im Thalamus (zentromedianer Kern, Substantia periventricularis und Nucleus ventrooralis internus), im Globus Pallidus internus (posteroventrolateraler und anteromedialer Anteil) sowie im Nucleus accumbens bzw. dem anterioren Schenkel der Capsula interna. Ebenso gibt es in der Literatur Publikationen zur gleichzeitigen elektrischen Stimulation unterschiedlicher Hirnareale.

Die begrenzte Anzahl publizierter Fallstudien bzw. Studien mit standardisiertem Design zeigt uneinheitliche Ergebnisse. Das am häufigsten publizierte Stimulationsziel bei GTS-Patienten ist bis dato der Thalamus (Visser-Vandevallée et al., 1999, 2003; Houeto et al., 2005; Ackermans et al., 2006; Bajwa et al., 2007; Servello et al., 2008). Ein zuletzt von Servello et al. publizierter Fallbericht mit der bisher größten Patientenzahl, allerdings ohne standardisiertes Design, beschreibt eine signifikante Abnahme der Ticsymptomatik nach THS am zentromedianen-parafaszikulären und ventralis-oralis-Komplex des Thalamus bei

insgesamt 18 therapieresistenten GTS-Patienten. Allerdings machten weiter bestehende Tics bei 3 der 18 Patienten eine andauernde medikamentöse Therapie sowie häufige Modifikationen der Stimulationsparameter in der post-THS-Periode erforderlich (Servello et al., 2008).

Neben dem Thalamus zeigten sich in der Literatur vor allem Publikationen über neurochirurgische Eingriffe am Globus Pallidus internus als vielversprechend. Respektive der hierzu bisher publizierten positiven Erfahrungen im Rahmen der insgesamt sechs Einzelfallberichte (van den Linden et al., 2002; Diederich et al., 2005; Houeto et al., 2005; Ackermans et al., 2006; Gallagher et al., 2006; Shahed et al., 2007) entschlossen wir uns zu einem Heilversuch durch bilaterale THS am GPi bei insgesamt vier therapierefraktären GTS-Patienten.

Pathophysiologische Grundlage war die vorherrschende Hypothese einer Neurotransmitter-Störung im Bereich der Basalganglien und der kortiko-striato-thalamo-kortikalen (CSTS) Regulationssysteme (Müller et al., 1997a; Müller et al., 2000; Singer et al., 1997) beim GTS.

Der Globus Pallidus internus gilt als wichtigste Ausgangsstruktur der Basalganglien mit charakteristischer Kontrolle sowohl feiner als auch grober Bewegungen. Die sensomotorischen Funktionen sind im lateralen posteroventralen GPi konzentriert, die emotionalen Funktionen liegen im ventralen Anteil des GPi. Insbesondere die durch eine fehlerhafte Aktivität im Bereich des GPi-outflow postulierten verminderten intrakortikalen motorischen Inhibitionsmechanismen, im Sinne einer durch Disinhibition der exzitatorischen Thalamusneurone und einer konsekutiven thalamo-kortikalen Hyperaktivität provozierten Ticsymptomatik (Diederich et al., 2005, Mink JW et al., 2006) führten zu einem Eingriff am GPi. Neuere PET-Studien bei Dystoniepatienten untermauern diese Hypothese durch Abnahme der frontalen Hyperaktivierung (Detante et al., 2004) nach effizienter GPi-THS.

Zur Erklärung der therapeutischen Effekte der THS existieren nach heutigem Wissensstand verschiedene Hypothesen. So wird vermutet, dass die durch hochfrequente elektrische Stimulation bedingte funktionelle Inhibition der entsprechenden Kerngebiete über eine synaptisch vermittelte Hemmung der Neurone im stimulierten Kerngebiet ausgelöst wird. Dies erfolgt durch Aktivierung inhibitorischer Afferenzen und die konsekutive Ausschüttung von GABA (Beurrier et al., 2001) bzw. über eine Blockade spannungsabhängiger Ionenkanäle an Nervenzellmembranen nahe der Stimulationselektrode (Dostrovsky et al., 2000), die zu einer reversiblen Hemmung der neuronalen Spontanaktivität im stimulierten Kern führt. Diese steigt mit zunehmender Stimulationsfrequenz. Gleichzeitig wird eine Erregung der efferenten Axone und Hemmung der synaptischen Übertragung im Projektionskern durch Erschöpfung

des Neurotransmitterpools (synaptische Depression) postuliert (Zucker et al., 2002). Eine weitere Hypothese („Jamming“) erklärt den Effekt der THS über eine Maskierung krankhaft veränderter Nervenzellaktivität durch unphysiologische Hochfrequenzsignale (Montgomery et al., 2000).

Wir sahen die beschriebenen erfolgreichen Pallidotomien und THS-Operationen bei GTS-Patienten und anderen Bewegungsstörungen im Bereich des GPi als erfolgsversprechende Prädiktoren für weitere neurochirurgische Eingriffe an diesem Stimulationsort. Insbesondere die vielen, bis dato positiven Erfahrungsberichte und Publikationen aus dem Klinikum der LMU (Campus Großhadern) bzgl. des erfolgreichen Einsatzes und des signifikanten positiven Langzeiteffekts der bilateralen pallidalen THS bei Patienten mit therapieresistenten dystonen Bewegungsstörungen (Mehrkens et al., 2008), deren Genese ebenso wie die Ticstörung in einer Fehlfunktion innerhalb des motorischen Anteils des GPi postuliert wird, führten zum Einsatz des beschriebenen Heilverfahrens bei der im GPi bisher größten Fallzahl therapieresistenter GTS-Patienten in der Neurologischen Klinik in Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik am Klinikum der LMU (Campus Großhadern) unter der Leitung von PD Dr. med. K. Bötzel (Neurologie) und Dr. med. J. Mehrkens (Neurochirurgie). Die Platzierung unseres stereotaktischen Zielpunktes entsprach den bereits von Leksell im Jahre 1950 für den Eingriff bei Morbus Parkinson-Patienten empfohlenen und bei den bisher durchgeführten THS erfolgreich eingesetzten Koordinaten (Leksell et al., 1950). So erfolgte eine, der THS bei Dystoniepatienten entsprechende, bilaterale elektrische Stimulation des sensomotorischen Anteils des GPi. Für weitere Eingriffe, insbesondere bei Patienten mit komorbider Affektbeteiligung könnte auch der ventral gelegene, für die emotionale Beeinflussung verantwortliche Anteil des Globus Pallidus internus als zusätzlicher Stimulationszielort zur Diskussion gestellt werden.

Die anfänglichen Stimulationsparameter wurden, entsprechend einer Standardeinstellung, die bei THS bei Dystoniepatienten zur erfolgreichen Anwendung gekommen war, gewählt. Bei den jeweiligen ambulanten neurochirurgischen Kontrollterminen wurde dann die applizierte Stromstärke der bestehenden Ticsymptomatik angepasst, wobei als Ziel galt, diese so niedrig wie möglich zu halten. Auffällig war bei hiesigem Heilversuch, dass relativ hohe Stromstärken notwendig waren, um eine Abnahme der Ticsymptomatik zu erreichen.

Das bei unserem Heilversuch nicht zum Einsatz gekommene Ausschalten des Impulsgebers („ON-OFF“-Konditionen) zur besseren Prüfung der akuten Wirksamkeit der elektrischen Hirnstimulation könnte in zukünftigen Untersuchungen zu präziseren Ergebnissen verhelfen.

Die objektive Beurteilung der klinischen Wirksamkeit der THS erfolgte durch einen studien erfahrenen Psychiater im Rahmen eines mehrzeitigen Beobachtungsverlaufs (prä-OP, ein Monat post-OP, drei, sechs sowie bis zu neun und zwölf Monate post-OP) mit Hilfe der Tourette's Syndrome Global Scale und der Yale Global Tic Severity Scale, der Schweregrad der Erkrankung wurde mit Hilfe der Clinical Global Impression-Skala beurteilt. Durch die innerhalb der YGTSS zusätzlich zur Ticausprägung in die Auswertung eingehende, häufig trotz Rückgang der Ticsymptomatik noch vorliegende und möglicherweise auch durch Komorbiditäten bedingte, Erfassung der sozialen Beeinträchtigung (bzgl. Selbsteinschätzung, Familienverhältnissen, sozialer Akzeptanz bzw. Leistungsfähigkeit in Schule oder Beruf) der betroffenen Patienten konnte teilweise eine Diskrepanz zwischen Gesamtpunktwert und tatsächlichem Rückgang der Ticsymptomatik beobachtet werden. Für zukünftige Untersuchungen könnten zusätzliche klinische Skalen zur Beurteilung der Ticsymptomatik (beispielsweise durch die Rush Video-Based Tic Rating Scale) bereits zu einem früheren Zeitraum (z.B. 6 Monate prä-OP) eingesetzt werden, um die Objektivität und einen präziseren Längsschnitt des psychopathologischen Zustandsbildes zu gewährleisten.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es, bei der bisher größten Fallzahl von vier an therapierefraktärem GTS erkrankten Patienten, im Rahmen eines Heilversuches mittels THS im GPi, eine Symptomreduktion der chronischen Ticsymptomatik zu erreichen.

Innerhalb eines Zeitraums von ca. 14 Monaten wurden vier Patienten der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians Universität München, darunter vier Frauen und ein Mann, die die diagnostischen Kriterien eines Tourette-Syndroms nach ICD-10 erfüllten und eine Non-Response auf bis dato eingesetzte therapeutische Versuche gezeigt hatten, nach informiertem Einverständnis einer stereotaktischen Operation in der Neurochirurgischen Klinik in Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik am Klinikum der LMU (Campus Großhadern) unterzogen.

Die Ergebnisse bezüglich des Therapieerfolges der tiefen Hirnstimulation bei den einzelnen Patienten ergeben ein recht uneinheitliches Bild. So konnte bei einem der Patienten (Patient 1) eine Vollremission, bei einem weiteren bis dato eine Teilremission der Ticsymptomatik beobachtet werden (Patient 4). Beide, Patient 1 und Patient 4, zeigen eine komplette bzw. signifikante Ticreduktion, so dass die medikamentöse Begleittherapie inzwischen eingestellt werden konnte. Bei Patient 2 wurde auf eigenen Wunsch fünf Monate nach der Operation der

Stimulator ausgeschaltet, da er keine ausreichende Besserung seiner Beschwerden bemerkt und eine weitere Anpassung der Stimulationskriterien nicht gewünscht hatte. Bei Patient 3 konnte trotz Re-OP keine Besserung der Ticsymptomatik erreicht werden, so dass auch hier auf Wunsch des Patienten hin nach insgesamt ca. einem Jahr (bzw. 4,5 Monate nach Re-OP), ein Ausschalten des externen Stimulators erfolgte.

Angesichts der Tatsache, dass bei den beiden Patienten mit positivem THS-Ergebnis in der medizinischen Vorgeschichte andere invasive Behandlungsmethoden nur eine temporäre Symptomreduktion erbracht hatten, kann bei hiesiger Langzeitwirksamkeit ein Plazebo-Effekt mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Die Grundlage der therapeutischen Wirksamkeit könnte in der Regulation der vermuteten Fehlfunktion des inhibitorischen GPI-outflow bei der Pathogenese des GTS liegen. Angesichts der Tatsache, dass bei Patient 1 und Patient 4 die hauptsächliche Reduktion der Symptome erst nach einem längeren Zeitraum von 6-12 Monaten beobachtet werden konnte, wäre bei nachfolgenden Studien ein möglichst langer Beobachtungszeitraum von mehr als einem Jahr zu empfehlen, um Langzeitverlauf und Therapieerfolg der THS beurteilen zu können.

Gegen einen möglichen Plazeboeffekt spricht auch die Tatsache, dass ein akzidentelles Ausschalten des elektrischen Impulsgebers (vermutlich durch ein nahe gelegenes Magnetfeld) bei Patient 1 zu einer prompten deutlichen Zunahme der Ticsymptomatik in Form von Zähneknirschen und Arm gegen den Tisch schlagen geführt hatte. Standardisierte ON-/OFF-Konditionen sollten daher in zukünftigen Studien eingesetzt werden, um die tatsächliche Wirksamkeit der THS auf das TS zu verifizieren.

Nach Einführen der Makroelektrode konnte bei Patient 4 zunächst ein relativ promptes Sistieren der Bewegungsstörungen beobachtet werden. Dieser sog. Mikroläsionseffekt („Setzeffekt“) kann durch eine unmittelbare mechanische Gewebeirritation beim Vorschieben der Testsonde erklärt werden und kann zu einer passagären, tage- oder wochenlang anhaltenden Besserung der klinischen Symptomatik bereits nach wenigen Sekunden führen. In den ersten Wochen ist dann mit dem Abklingen des Mikroläsionseffekts meist eine leichte Anhebung der Stimulationsamplitude erforderlich.

Längerfristige Nebenwirkungen des operativen Eingriffs nach Anpassung der Stimulationswerte zeigten sich v.a. in Form von dysarthrischer Sprache bei zwei der Patienten. Dieser ungewünschte Effekt war insbesondere bei Elektrodenpositionierung nahe der Capsula interna (Patient 1) zu beobachten, so dass bei Patient 3 die Elektroden zunächst lateralisiert und steiler platziert wurden. Angesichts der unzureichenden Reduktion der

Ticsymptomatik erfolgte hier dann im weiteren Verlauf eine medialere Positionierung im Rahmen der Re-OP.

Um das klinische Outcome dieses Heilversuches am GPi mit den Ergebnissen anderer Forschungsgruppen vergleichen zu können, müssen die in der Literatur bisher erschienenen Publikationen über den Einsatz der THS bei GTS an unterschiedlichen Stimulationszielen betrachtet werden. So scheint die dorsale Capsula interna als Stimulationsziel v.a. bei an GTS erkrankten Patienten mit zusätzlichem depressivem oder Zwangssyndrom geeignet zu sein (Flaherty et al., 2005; Shields et al., 2008). Bei den bis dato vorliegenden drei Fallberichten mit Einsatz der THS am Nucleus accumbens konnte ebenfalls ein signifikanter Rückgang v.a. der komorbiden Zwangssymptomatik sowie eine Besserung der Affektregulation beobachtet werden (Kuhn et al., 2006, 2007; Zabek et al., 2008; Neuner et al., 2009). Der Einsatz der THS am Thalamus als häufigst publiziertem Stimulationsziel zeigt eine signifikante Reduktion der Ticsymptomatik in der Mehrzahl der insgesamt 31 operierten Patienten, ebenso ist ein häufiger Rückgang begleitender Zwangssymptome sowie positive Ergebnisse hinsichtlich der Affektstabilisierung und der Lebensqualitätsverbesserung zu beobachten (Visser-Vandewalle et al., 1999,2003; Ackermans et al., 2005; Houeto et al., 2005; Priori et al., 2005; Maciunas et al., 2007; Bajwa et al., 2007; Servello et al., 2008). Während nach dem Einsatz der THS im Thalamus von 18 therapieresistenten GTS-Patienten lediglich drei der behandelten Patienten keine medikamentöse Therapie mehr benötigten, konnte dennoch bei der Mehrzahl der Patienten angesichts des Rückgangs der Ticsymptomatik der Medikamentenbedarf im Behandlungsverlauf um die Hälfte reduziert werden (Servello et al., 2008).

Die bisher veröffentlichten vier Fallberichte über die bilaterale pallidale THS zeigen allesamt signifikante Therapieeffekte v.a. bezüglich einer Abnahme von Ticfrequenz und -intensität, bei zwei Patienten konnte eine zusätzliche teilweise Besserung komorbider Symptome beobachtet werden (van den Linden et al., 2002; Diederich et al., 2005; Gallagher et al., 2006; Shahed et al., 2007). Als ähnlich erfolgreich im Sinne einer deutlichen Ticreduktion stellte sich der jeweilige Eingriff mittels THS am Thalamus bzw. am GPi bei zwei unterschiedlichen, an GTS erkrankten Patienten heraus (Ackermans et al., 2006), während die gleichzeitige elektrische Stimulation sowohl des Thalamus als auch des GPi innerhalb der gleichen Hemisphäre bei ein und dem selben Patienten nur teilweise positive Ergebnisse liefern konnte (Houeto et al., 2005; Welter et al., 2008).

Bei unserem Heilversuch mittels bilateraler THS am GPi konnte innerhalb eines längeren Beobachtungszeitraums bei zwei der vier Patienten (Patient 2, Patient 3) im Verlauf der

elektrischen Hirnstimulation insgesamt keine Besserung der Ticsymptomatik beobachtet werden, so daß angesichts dieser uneinheitlichen Ergebnisse die möglichen Ursachen bzw. Einflußfaktoren hierfür zu diskutieren sind. Sowohl hinsichtlich der Dauer des GTS vor dem operativen Eingriff (bei allen Patienten Bestehen der Ticsymptomatik seit der frühen Kindheit) als auch hinsichtlich der Manifestationsform (einfach/komplex vokale/motorische Tics bei allen Patienten) und des Ausprägungsgrades der Ticsymptomatik vor der THS können keine signifikanten interindividuellen Unterschiede eruiert werden. Bezüglich der Vorbehandlung der Tics im Vorfeld des neurochirurgischen Eingriffs könnte neben einer allen vier Patienten gemeinsamen unzureichenden Wirksamkeit medikamentöser Therapieversuche die Tatsache diskutiert werden, dass im Vorfeld bei beiden auf die THS positiv respondierenden Patienten (Patient 1, Patient 4) eine Besserung der Ticsymptomatik unter EKT-Behandlung beobachtet werden konnte, die bei Patient 4 jedoch aufgrund des Verdachts auf einen konsekutiven non-convulsiven Status epilepticus eingestellt werden musste. Während Patient 2 aufgrund einer Kontraindikation (Fusionsstörung zwischen Densbasis und Densspitze) zur EKT-Behandlung nicht zugelassen werden konnte, musste diese bei Patient 3 nach bereits 10 Behandlungen aufgrund aufgetretener Gedächtnisstörungen vorzeitig abgebrochen werden. So könnte in weiteren Untersuchungen eine vorausgegangene positive Response auf eine EKT-Behandlung im Sinne einer erhöhten corticalen Erregbarkeit als Prädiktor für den Therapieerfolg einer THS fungieren.

Des Weiteren ist zur Diskussion zu stellen, inwiefern die als komplex motorische Tics bewerteten Symptome bei den Patienten 2 und 3 differentialdiagnostisch auch als Zwangssymptome diagnostiziert werden könnten. Dies könnte eine Erklärung für die geringe Effektivität der THS am GPi bei diesen Patienten liefern da, respektive der aktuellen Datenlage, der Nucleus accumbens aktuell den Stimulationsort mit den größten Therapieerfolgen bei Patienten mit Zwangssymptomen darstellt.

Die uneinheitlichen Ergebnisse bezüglich der Effektivität der tiefen Hirnstimulation am GPi werfen u.a. die Frage auf, ob bestimmte Krankheitskomponenten bei einem Teil der GTS-Patienten weniger gut ansprechen als bei anderen bzw. ob Komorbiditäten wie ausgeprägte Zwangssymptome oder Persönlichkeitsstörungen, die bei Patient 2 und Patient 3 angesichts der klinischen Langzeitbeobachtung des psychopathologischen Zustandsbildes entgegen der weitestgehend unauffälligen MMPI-2-Ergebnisse vermutet werden, die Wirksamkeit der THS negativ beeinflussen können. Dies würde bedeuten, dass die THS am GPi nicht die adäquate Behandlungsmethode für jeden therapierefraktären GTS-Patienten darstellt. Anhaltende Persönlichkeitsänderungen durch ein seit der Kindheit bestehendes GTS und die daraus

resultierenden diversen sozialen Einschränkungen und Stigmatisierungen können nicht ausgeschlossen und sollten daher möglichst im Vorfeld der THS erfasst werden. In solchen Fällen könnte sich eine begleitende psychologische Betreuung der betroffenen Patienten aus unserer Sicht positiv auf den Krankheitsverlauf und den Therapieerfolg der elektrischen Hirnstimulation auswirken.

Es ist zu diskutieren, ob in Zukunft ein präziseres Eingangsscreening im Vorfeld des operativen Eingriffes sowie eine umfangreichere Dokumentation der Psychopathologie der Patienten im Verlauf der Behandlung nötig sein könnten, um die jeweiligen Zielkriterien zu definieren, den Therapieeffekt standardisierter zu überwachen und um damit möglicherweise die Voraussetzungen für eine patientenbezogenere Zielpunktauswahl zu schaffen. So könnten eine detaillierte und objektive Dokumentation der Psychopathologie des GTS (beispielsweise mittels der `Modified Rush Videotape Rating Scale`, MRVTS), eine standardisierte psychiatrische Diagnostik etwaiger ausgeprägter Komorbiditäten wie Zwangssyndrom, Depression, Angst, Persönlichkeitsstörung, ADHS bzw. des sozialen Funktionsniveaus und der Lebensqualität der Patienten (wie SF-36, GAF, SOFAS) sowie eine neuropsychologische Testbatterie (wie VLMT, Stroop-Test, WCST, d2-Test) zu einer standardisierteren Dokumentation des Therapieverlaufs verhelfen. Möglicherweise könnte durch eine dadurch präzisere Patientenselektion in Zukunft eine auf die jeweilige individuelle klinische Symptommanifestation zugeschnittene, patientenspezifischere Stimulation evtl. mehrerer paralleler Zielregionen bei GTS-Patienten zu besseren Langzeitergebnissen hinsichtlich der Ticsymptomatik führen.

Auch vor dem Hintergrund des bei Patient 1 zu beobachtenden besseren Ansprechens der THS auf die neurologische (=Tic-) Symptomatik im Vergleich zur psychiatrischen (=depressiven) Symptomatik ist zu diskutieren, inwiefern die gleichzeitige elektrische Stimulation unterschiedlicher Hirnareale und damit multipler Regelkreise bei ein und dem selben Patienten therapierefraktäre Tics und komorbide Verhaltensauffälligkeiten positiv beeinflussen könnte. Das Einführen mehrerer Stimulationselektroden in unterschiedliche Areale innerhalb der gleichen Hirnhemisphäre wurde bereits von der Forschungsgruppe um Houeto (Welter ML, 2008) sowie von Ackermans (Ackermans L, 2006) erfolgreich durchgeführt. In einer kürzlich erschienenen offenen klinischen Untersuchung beschreiben Servello et al. die gleichzeitige Stimulation der anterioren Capsula interna sowie des centromedianen parafaszikulären Komplexes des Thalamus, bei vier GTS-Patienten (bei zwei der Patienten im Rahmen einer Re-Op) mit komorbider Zwangsstörung. Hier ist von einer vergleichsweise geringen Abnahme der Tic- und Zwangssymptomatik bei gleichzeitiger

Verbesserung des klinischen Eindrucks sowie der sozialen Reintegration einzelner Patienten zu berichten (Servello et al., 2009).

Obwohl die meisten chronifizierten GTS-Patienten im Anschluss an eine medikamentöse Therapie einen fluktuierenden Krankheitsverlauf und eine passagäre Verbesserung der Ticsymptomatik des Öfteren durchlebt haben, könnte sich eine relativ prompte Zustandsstabilisierung nach neurochirurgischer Intervention als problematisch herausstellen. Eine psychologische Unterstützung könnte daher notwendig sein, um den Betroffenen für den Umgang mit den veränderten Lebensumständen, ohne die bis dato dominierende Ticsymptomatik, eine Hilfestellung zu bieten.

5. Zusammenfassung

Die Ätiologie des Tourette-Syndroms als komplexe neuropsychiatrische Tic-Störung ist noch nicht ausreichend erforscht, so daß es trotz diverser, im klinischen Alltag angewandter Therapiemaßnahmen nach wie vor keine ursächliche Behandlung der Erkrankung gibt und eine komplette Remission der Symptomatik nur selten erreicht wird.

Angesichts der oft auffälligen Symptomatik führt das GTS in vielen Fällen zu gesellschaftlicher Stigmatisierung, beruflicher und psychosozialer Ausgrenzung, sozialen Anpassungsstörungen, mangelnder Lebensqualität und einem daraus häufig resultierenden depressiven Syndrom. Bei therapierefraktären Tourette-Patienten stellt sich, angesichts der häufig stark ausgeprägten Stigmatisierung und daraus resultierenden affektiven Beteiligung der Betroffenen, die Frage nach einem möglicherweise früheren Zeitpunkt für den Einsatz invasiver Therapiemaßnahmen, wie der THS, um eine oft langjährige medikamentöse Therapie zu umgehen und eine frühe soziale Reintegration (Schule, Freunde, sportliche Aktivitäten, Hobbys) zu fördern. Unter Berücksichtigung einer potenziellen Rückbildung bzw. Besserung der Ticsymptomatik im beginnenden Erwachsenenalter sowie der durch den stereotaktischen Eingriff bedingten Risikofaktoren, sollte jedoch auch in Zukunft eine strikte Indikationsstellung für THS bei Jugendlichen erfolgen.

In vorliegender Arbeit wurden innerhalb eines Zeitraums von ca. 14 Monaten vier Patienten der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians Universität München mit der Diagnose eines GTS (nach ICD-10) und Therapierefraktärität bezüglich bis dato angewandter Behandlungsmethoden einer Behandlung mittels THS in der Neurochirurgischen Klinik in Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik am Klinikum der LMU (Campus Großhadern) unterzogen. Als Zielpunkt für die bilaterale THS wählten wir den posteroventralen (=motorischen) Anteil des Globus Pallidus internus, basierend auf bis dato publizierten Einzelfallberichten über eine signifikante Abnahme von Ticfrequenz und –intensität nach bilateraler pallidaler THS bei therapierefraktärem GTS (van den Linden et al., 2002; Diederich et al., 2005; Gallagher et al., 2006; Shahed et al., 2007).

Ziel dieses Heilversuches war es, bei der bisher größten Fallzahl von vier an therapierefraktärem GTS erkrankten Patienten, eine Symptomreduktion der chronischen Ticsymptomatik und damit eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen.

Die Ergebnisse des Einsatzes der THS zeigten eine Vollremission bei einem Patienten sowie eine Teilremission bei einem weiteren Patienten mit der Konsequenz eines schrittweisen Absetzens der medikamentösen Begleittherapie. Bei den beiden anderen Patienten hingegen,

wurde, angesichts einer unzureichenden Reduktion der Ticsymptomatik, nach einem Zeitraum von fünf Monaten bzw. ca. einem Jahr nach der Operation, der externe Stimulator auf jeweiligen Wunsch der Betroffenen hin ausgeschaltet.

Trotz der uneinheitlichen Ergebnisse stellt der GPi aus unserer Sicht, angesichts der bei zwei der Patienten zu beobachtenden guten klinischen Effektivität und der geringen Nebenwirkungsrate, sowie vor dem Hintergrund der anderen bisher veröffentlichten Fallberichte einen vielversprechenden Stimulationsort für weitere neurochirurgische Eingriffe dar.

Zusammenfassend könnten weitere standardisierte, bestenfalls prospektive, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Multicenterstudien mit doppelblindem Design und sham- bzw. on-/off-Konditionen sowie eine Langzeitbeobachtung notwendig sein, um mit Hilfe einer ausreichend großen Fallzahl das günstigste Stimulationsziel für die THS weiter zu präzisieren.

6. Literaturverzeichnis

Ackermans L, Temel Y, et al. 2006. *Mov Disord*; Deep brain stimulation in Tourette`s syndrome: two targets?; 21 (5):709-13.

Ackermans L, Temel Y, Visser- Vandevallè V. et al. 2008. Deep brain stimulation in Tourette`s Syndrome ; *Neurotherapeutics*.5(2) :339-44.

Alsobrook JP 2nd, Pauls DL, et al. A factor analysis of tic symptoms in Gilles de la Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*. 2002 Feb;159(2):291-6.

Amat JA, Bronen RA, Saluja S et al. Increased number of subcortical hyperintensities on MRI in children and adolescents with Tourette's syndrome, obsessive-compulsive disorder, and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:1106-8.

APA. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4 ed. Washington: American Psychiatric Association Press.

Awaad Y. Tics in Tourette syndrome: new treatment options. *J Child Neurol*. 1999; 14:316-19.

Bajwa RJ, de Lotbinière AJ et al. Deep brain stimulation in Tourette's syndrome. *Mov Disord*. 2007;22:1346-50.

Barr CL, Sandor P et al. Current Status of Genetic studies of Gilles de la Tourette syndrome. *Can J Psychiatry*. 1998; 43:351-57.

Baumgardner,T.L., Singer,H.S., Denckla,M.B., Rubin,M.A., Abrams,M.T., Colli,M.J., and Reiss,A.L. (1996) Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology* 47: 477-482.

Benabid AL, Pollak P, Gao D et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996. 84: 203-214.

Benabid AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1999; 337 (8738): 403-406.

Bereznai B, Steude U, Seelos K, Botzel K. Chronic high-frequency globus pallidus internus stimulation in different types of dystonia: a clinical, video, and MRI report of six patients presenting with segmental, cervical, and generalized dystonia. *Mov Disord* 2002;17:138-144.

Beurrier C, Bioulac B, Audin J et al. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol* 2001. 85:1351-56

Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL, et al. Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2005; 12:515-519.

Bötzel K, Steude U. Tiefe Hirnstimulation bei zervikaler Dystonie. *Nervenarzt* 2006; 77 (8):940-45.

Bötzel K, Tronnier V, et al. *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*, Kap. H.3, Elektrische Hirnstimulation bei Bewegungsstörungen, 2006.

Bötzel K, et al. Effektive und sichere Therapie eines behindernden Tremors. *Psychoneuro*. 2007; 33 (7+8): 289-292.

Bohlhalter S, Goldfine A et al. Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study. *Brain* 006;129:2029-37.

Borggraefe I, Mehrkens JH, Telegravciska M, Berweck S, Bötzel K, Heinen F. Bilateral pallidal stimulation in children and adolescents with primary generalized dystonia- report of six patients and literature-based analysis of predictive outcomes variables. *Brain Dev*. 2009 Apr 28.

Braun AR, Stoetter B, et al. The functional neuroanatomy of Tourette`s syndrome: An FDG-PET study. I. Regional changes in cerebral glucose metabolism differentiating patients and controls.1993.

Bruun R D, Budman C L. Risperidone as a treatment for Tourette`s syndrome. *J ClinPsychiatry*. 57: 29-31; 1996

Budman CL, Kerjakovic M, Bruun RD. Viral infection and tic exacerbation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:162.

Canavero S, Bonicalzi V. Therapeutic extradural cortical stimulation in central and neuropathic pain: a review. *Clin J Pain*. 2002; 18:48-55.

Castellanos,F.X. Stimulants and tic disorders: from dogma to data. *Arch Gen Psychiatry* 56(4). 1999.

Damier P, Thobois S, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus to treat tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64:170-176.

Dehning S, Riedel M, Mueller N. Aripiprazole in a patient vulnerable to side effects. *Am J Psychiat* 2005;162:625.

Dehning S, Mehrkens JH, Mueller N, Boetzel K. Therapy-refractory Tourette syndrome: beneficial outcome with globus pallidus internus deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2008;23:1300-1302.

Dell`Osso B, Altamura AC, et al. Brain Stimulation Techniques in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: Current and Future Directions. *CNS Spectr*. Vol 10,No 12.966-979.

Detante O, Vercueil L, Thobois S et al. Globus pallidus internus stimulation in primary generalized dystonia: a H2150 PET study. *Brain* 2004; 94: 301-308.

Dieckmann G et al. Chronic mediothalamic stimulation for control of phobias. In: Hitchcock ER, Ballantine HT, Meyerson BA, eds. *Modern concepts in psychiatric surgery* 1979. New York: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 85-93.

Diederich NJ, Kalteis K, et al. 2005. Efficient internal pallidal stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: a case report. *Mov Disord.* 20 (11):1496-9.

Dilling H., Mombour, W., Schmidt von Huber, M. H. Internationale Klassifikation psychiatrischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). *Klinisch diagnostische Leitlinien*. 2004.

Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP et al. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol* 2000. 84: 570-574

Dursun, S.M., Reveley, M.A., Bird, R., and Stirton, F. (1994) Longlasting improvement of Tourette's syndrome with transdermal nicotine. *Lancet* 344: 1577.

Eapen, V., Pauls, D.L., and Robertson, M.M. Evidence for autosomal dominant transmission in Tourette's syndrome. United Kingdom cohort study. *Br J Psychiatry* 162. 1993.

Eidelberg D, Moeller JR, et al. The metabolic anatomy of Tourette's syndrome. *Neurology*. 1997; 48:927-933.

Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, Lang AE, Lozano AM. Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. *Neurosurgery*. 2004; 54:613-619.

Ferenczi, S. Psycho-analytical observations on tic. *The International Journal of Psycho-Analysis* II(1). 1921.

First M B, Pincus H A. The DSM-IV text revision: rationale and potential impact on clinical practice. *Psychiatr Serv* 53: 288-292, 2002.

Flaherty A, Williams Z, Amirnovin R, et al. Deep brain stimulation of the anterior internal capsule for the treatment of tourette syndrome: technical case report. *Neurosurgery* 57 (ONS Suppl 3): ONS-403, 2005.

Frances A, First M B, Pincus H A. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association, DSM-IV; 1995.

Freeman R D, Fast D K, Burd L. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3500 individuals in 22 countries. *Develop Med Child Neurol* 42: 436-448, 2000.

Galagher CL, Garell PC, Montgomery EB. Hemi tics and deep brain stimulation. *Neurology*. 2006;66:E12.

Gerard, E., and Peterson, B.S. (2003) Developmental processes and brain imaging studies in Tourette syndrome. *J Psychosom Res* 55: 13-22.

Gilbert D L, Sethuraman G, Sine L et al. Tourette's syndrome improvement with pergolide in a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology* 54: 1310-1315, 2000.

- Goetz C G, Tanner C M, Wilson R S, Carroll V S *et al.* Clonidine and Gilles de la Tourette's syndrome: double-blind study using objective rating methods. *Ann Neurol* 21: 307-310, 1987.
- Graybiel AM, Rauch SL: Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron* 28:343-347, 2000.
- Greenberg D, Malone D *et al.* Three-Year Outcomes in Deep Brain Stimulation for Highly Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2006; 31,2384-2393.
- Groenewegen HJ, van den Heuvel OA, *et al.* Does an imbalance between the dorsal and ventral striatopallidal systems play a role in Tourette's syndrome? A neuronal circuit approach. *Brain & Development*. 2003; S3-14.
- Hariz MI. Complications of deep brain stimulation surgery. *Mov Disors* 2002;17 (Suppl 3):S162-6.
- Hartung S. "...sonst bin ich ganz normal." *Ein Leben mit dem Tourette-Syndrom*, 1 ed. Hamburg: Rasch und Röhring.
- Hassler R, Dieckmann G. Stereotactic treatment of tics and inarticulate cries or coprolalia considered as motor obsessional phenomena in Gilles de la Tourette's disease. *Rev Neurol (Paris)* 1970; 123;89-100.
- Hassler R, Dieckmann G. Relief of obsessive-compulsive disorders, phobias and tics by stereotactic coagulations of the rostral intralaminar and medial-thalamic nuclei. In: Laitinen LV *et al.* Surgical approaches in Psychiatry. Proceedings of the Third International Congress of Psychosurgery. Cambridge, UK: *Garden City Press*; 1973.p 206-212.
- Hassler R. Stereotactic surgery for psychiatric disturbances. In: *Schaltenbrand G et al. Stereotaxy of the human brain*. New York: Thieme-Stratton Inc.; 1982.p 570-590.
- Higginson CI, Fields JA, *et al.* Which symptoms of anxiety diminish after surgical interventions for Parkinson disease? *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001; 14: 117-121.
- Hilker R, Benecke R, Deuschl G, *et al.* Tiefe Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinson-Syndrom. Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. *Nervenarzt* 2009. 80:646-655.
- Hinterhuber. *Lehrbuch der Psychiatrie*. Stuttgart; New York: Thieme, 1997.
- Hoekstra PJ, Anderson GM, Limburg PC, Korf J, Kallenberg CG, Minderaa RB. Neurobiology and neuroimmunology of Tourette's syndrome: an update. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:886-98.
- Hornse H, Banerjee S, Zeitlin H, Robertson M. The prevalence of Tourette syndrome in 13-14-year-olds in mainstream schools. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42:1035-39.
- Houeto JL, Karachi C, *et al.* 2005. Tourette's syndrome and deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 76(7):904.

Hyde,T.M., Stacey,M.E., Coppola,R., Handel,S.F., Rickler,K.C. and Weinberger,D.R. (1995) Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: a quantitative MRI study of monozygotic twins. *Neurology* 45: 1176-1182.

Itard JE. Mémoire sur quelques fonctions involontaires des appareils de la locomotion, de la préhension et de la voix. *Arch Gén Med* 1825;385-407.

Jankovic J: Tourette's syndrome. *N Engl J Med* Vol 345 No 16, 1184-1192, 2001.

Karadenizli D, Dilbaz N, et al. Gilles de la Tourette syndrome: response to electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2005 Dec;21(4):246-8.

Kessler A R. Clonidin treatment increases tics in patients with Tourette syndrome: case report. *J Child Neurol* 16: 380-381, 2001.

Kopell BH, Greenberg B, et al. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *J Clin Neurophysiol*. 2004; 21:51-67.

Kramer HC, et al. Laughing spells in patients, after lobotomy. *J Nerv Ment Dis*. 1954 Jun;119(6):517-22.

Krause M, Fogel W, et al. Long-Term Benefit to Pallidal Deep Brain Stimulation in a Case of Dystonia Secondary to Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration. *Mov Disord*. 2006; Vol.21, No.12: 2255-2257.

Krauss J, Volkmann J, et al. Tiefe Hirnstimulation. *Steinkopff Verlag Darmstadt*, 2004.

Kuhn J, Lenartz D, Huff W et al. Tiefenhirnstimulation bei therapierefraktärem Gilles-de-la-Tourette-Syndrom. *Akt Neurologie*; 33:S1-S168, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart. 2006.

Kuhn J, Lenartz D, Mai J et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette-syndrome. *J Neurol* DOI 10.1007. 2007.

Kupsch A, Benecke R, et al. Pallidal Deep-Brain Stimulation in Primary Generalized or Segmental Dystonia. *N Engl J Med*. 2006; 355:1978-90.

Kupsch A, Kühn A, Gruber D, et al. State of the Art. Tiefe Hirnstimulation bei dystonen Bewegungsstörungen. *Psychoneuro* 2007;33 (7+8):278-288.

Kupsch A, Mehrkens J, Kühn A et al. Tiefe Hirnstimulation bei Dystonie: Wann und wo? Übersicht Sommer 2008.

Kurlan,R. Tourette's syndrome and 'PANDAS': will the relation bear out? Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Neurology* 50(6). 1998.

Kwak C H, Hanna P A, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of tics. *Arch Neurol* 57: 1190-1193, 2000.

Lampreave JL, Molina V, et al. Technetium-99m-HMPAO in Tourette's syndrome on neuroleptic therapy and after withdrawal. *J Nucl Med.* 1998; 39:624-28.

Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI: Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76:53-61

Lanzi G, Zambrino CA, et al. Prevalence of tic disorders among primary school students in the city of Pavia, Italy. *Arch Dis Child* 2004;89:45-47.

Leckman, J.F., Cohen, D.J., Goetz, C.G., and Jankovic, J. (2001) Tourette syndrome: pieces of the puzzle. *Adv Neurol* 85: 369-390.

Leckman J F, Ort S, Caruso K A, Anderson G M *et al.* Rebound phenomena in Tourette's syndrome after abrupt withdrawal of clonidine. Behavioral, cardiovascular, and neurochemical effects. *Arch Gen Psychiatry* 43: 1168-1176, 1986.

Leckman JF, Towbin KE, Ort SI et al. Clinical assessment of tic disorder severity. In: Cohen DJ, Bruun RD, Leckman JF et al. *Tourette's syndrome and tic disorders*. New York: John Wiley, 1988:55-78.

Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J et al. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1989;28:566-73.

Leckman, J.F., Hardin, M.T., Riddle, M.A., Stevenson, J., Ort, S.I., and Cohen, D.J. Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 48(4). 1991.

Lipsman N, Neimat JS, Lozano AM. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: the search for a valid target. *Neurosurgery.* 2007; 61:1-11.

Lyons KE, Wilkinson SB, Overman J, Pahwa R. Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures. *Neurology* 2004; 63: 612-616.

Maciunas RJ, Maddux BN, Riley DE et al, Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. *J Neurosurg* 2007. 107(5): 1004-14.

Malone DA, Jr., Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN et al. Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry.* 2008.

Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:95-100.

Marras C, Andrews D, Sime E A, Lang A E. Botulinum toxin for simple motor tics: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Neurology* 56: 605-610, 2001.

Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005;45:651-60.

Mehrkens, J.H., K. Bötzel, U. Steude, K. Zeitler, A. Schnitzler, V. Sturm,

- and J. Voges, Long-term efficacy and safety of chronic globus pallidus internus stimulation in different types of primary dystonia. *Stereotac Funct Neurosurg*, 2009. 87:8-17.
- Mejia N.I. and Jankovic J. Secondary tics and tourettism. *Rev Bras Psiquiatr* 27(1). 2005.
- Mink JW. Basal ganglia dysfunction in Tourette`s syndrome: a new hypothesis. *Pediatr Neurol* 2001a; 25:190-8.
- Mink JW. Neurobiology of basal ganglia circuits in Tourette syndrome: faulty inhibition of unwanted motor patterns? *Adv Neurol* 2001b; 85:113-122.
- Möller H J. *Psychiatrie und Psychotherapie*. 2. vollst. überarb. und erw. Aufl. – Stuttgart: Thieme, 2001.
- Montgomery EB Jr, Baker KB. Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurol Res* 2000. 22: 259-266.
- Moro E, Lang AE, et al. Bilateral globus pallidus stimulation for Huntington`s disease. *Ann Neurol*. 2004; 56:290-294.
- Müller N. Anti-inflammatory therapy with a COX-2 inhibitor in Tourette's syndrome. *Inflammopharmacology* 2004;12:271-75.
- Müller N. Tourette's syndrome: clinical features, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9:161-71.
- Müller N, Kroll B, Schwarz MJ et al. Increased titers of antibodies against streptococcal M12 and M19 proteins in patients with Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 2001;101:187-93.
- Müller N, Putz A, Straube A, Kathmann N. Zwangsstörung und Gilles-de-la-Tourette-Syndrom. *Nervenarzt* 1995;372-78.
- Müller N, Riedel M, Blendinger C, Oberle K, Jacobs E, Abele-Horn M. Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 2004;129:119-25.
- Müller N, Riedel M, Erfurth A, Möller HJ. Immunoglobulintherapie bei Gilles-de-la-Tourette-Syndrom. *Nervenarzt* 1997;68:914-16.
- Müller N, Riedel M, Forderreuther S, Blendinger C, Abele-Horn M. Tourette's syndrome and mycoplasma pneumoniae infection. *Am J Psychiatry* 2000a;157:481-82.
- Müller N, Riedel M, Straube A, Gunther W, Wilske B. Increased anti-streptococcal antibodies in patients with Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 2000b;94:43-49.
- Müller-Vahl K R, Schneider U, Prevedel H, Theloe K *et al*. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette`s syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin. Psychiatry* 64: 459-465, 2003a.
- Müller-Vahl K R. Cannabinoids reduce symptoms of Tourette`s syndrome. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 4: 1717-1725, 2003b.

- Nandi D, Aziz TZ. Deep brain stimulation in the management of neuropathic pain and multiple sclerosis tremor. *J Clin Neurophysiol.* 2004; 21:31-39.
- Neuner I, Podoll K, Lenarzt D, Sturm V, Schneider F. Deep brain stimulation in the Nucleus accumbens for intractable Tourette's Syndrome: Follow-up-report of 36 months. *Biol Psychiatry* 2009; 65:e5-e6.
- Nuttin B, Cosyns P, et al. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 354:1526,1999.
- Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR et al.: Longterm electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 52 :1263-1274, 2003.
- Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE, Lozano AM. Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2002; 50:1268-1274;
- Okun MS, Fernandez HH, Pedraza =, et al. Development and initial validation of a screening tool for Parkinson disease surgical candidates. *Neurology.* 2004; 13; 63:161-1633.
- Okun MS, Tagliati M, et al. Management of referred deep brain stimulation failures: aretrospective analysis from two movement disorders centers. *Arch Neurol.* 2005; 62:1250-1266.
- Pary,R.J. The "psychotic" curse. *Am J Psychiatry* 136(5). 1979.
- Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999;354:1153-58.
- Peters N, Kamm C, Asmus F et al. Intrafamilial variability in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Mov Disord* 2006; 21(1):98-102.
- Peterson,B., Riddle,M.A., Cohen,D.J., Katz,L.D., Smith,J.C., Hardin,M.T., and Leckman,J.F. (1993) Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology* 43: 941-949.
- Peterson,B.S., Leckman,J.F., Duncan,J.S., Wetzles,R., Riddle,M.A., Hardin,M.T., and Cohen,D.J. (1994) Corpus callosum morphology from magnetic resonance images in Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 55: 85-99.
- Peterson BS, Bronen RA, Duncan CC. Three cases of symptom change in Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder associated with paediatric cerebral malignancies. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1996;61:497-505.
- Peterson BS, Skudlarski P et al. A functional magnetic resonance imaging study of the tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:326-33.
- Peterson BS, Staib L, Scahill L et al. Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:427-40.

- Peterson,B.S., Thomas,P., Kane,M.J., Scahill,L., Zhang,H., Bronen,R. *et al.* (2003) Basal Ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 60: 415-424.
- Price,R.A., Kidd,K.K., Cohen,D.J., Pauls,D.L., and Leckman,J.F. A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 42(8). 1985.
- Priori A, Bossi B, Coglanian S et al. The treatment of Tourette syndrome with deep brain stimulation: a case report. *Nerol Sci* 2005. 26 (Suppl):S244.
- Pulst,S.M., Walshe,T.M., and Romero,J.A. Carbon monoxide poisoning with features of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Neurol* 40(7). 1983.
- Rapoport M, feder V, et al. Response of major depression and Tourette`s syndrome to ECT: a case report. *Psychosom Med.* 1998; 60:528-529.
- Rauch SL, Baer L, Cosgrove GR et al. Neurosurgical treatment of Tourette`s syndrome: A critical review. *Compr Psychiatry* 36:141-156, 1995.
- Riedel M., Straube A., Schwarz M.J., Wilske B., Muller N. Lyme disease presenting as Tourette's syndrome. *Lancet.* 1998; 351(9100) 1907.
- Riederer F, Stamenkovic M, Schindler S D, Kasper S. Das Tourette-Syndrom. *Der Nervenarzt* 73: 805-819, 2002.
- Robertson,M.M. The Gilles de la Tourette syndrome: the current status. *Br J Psychiatry* 154. 1989.
- Robertson MM. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 2000;123 Pt 3:425-62.
- Robertson MM, Stern JS. Gilles de la Tourette syndrome: symptomatic treatment based on evidence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000;9 Suppl 1:I60-I75.
- Rothenberger A. Wenn Kinder Tics entwickeln. Beginn einer komplexen kinderpsychiatrischen Störung, 1 ed. Stuttgart; New York: Gustav Fischer Verlag.
- Saiki S, Hirose G, Sakai K *et al.* Chorea-Acanthocytosis associated with Tourettism. *Movement Disorders* Vol. 19, No. 7, 2004.
- Saint Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson`s disease. *Brain* 2000; 123:2091-2108.
- Sandor P. Pharmacological management of tics in patients with TS. *Journal of Psychosomatic Research* 55: 41-48, 2003.
- Scahill L, Chappell P B, Kim Y S, Schultz R T *et al.* A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 158: 1067-1074, 2001.

Schaltenbrand G, Wahren W. *Atlas for stereotaxy of the human brain*. Stuttgart: Georg Thieme; 1977.

Schlaepfer T, Lieb K, et al. Deep brain stimulation for treatment refractory depression. *Lancet* 2005. Vol 366; 1420-22.

Schrader C, Benecke R, Deuschl G, et al. Tiefe Hirnstimulation bei Dystonie. Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. *Nervenarzt* 2009, 80:656-661.

Schulze-Bonhage A. Tiefe Hirnstimulation als neuer Therapieansatz bei Epilepsien. *Dtsch Ärztebl Int* 2009; 106(24):407-12.

Schuurmann PR, de Bie RM, Majoie CB et al. A prospective comparison between three-dimensional magnetic resonance imaging and ventriculography for target-coordinate determination in frame-based functional stereotactic neurosurgery. *J Neurosurg* 1999; 91:911-9114.

Schuurmann PR et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342(7):461-468.

Seemuller F, Dehning S, Grunze H., Muller N. Tourette's symptoms provoked by lamotrigine in a bipolar patient. *Am J Psychiatry*.2006; 163(1).

Servello D, Porta M, Sassi M, Brambilla A, Robertson MM. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(2):111-2.

Servello D, Sassi M, Brambilla A, Porta M, Haq I, Foote K, Okun M. De novo and rescue DBS leads for refractory Tourette Syndrome patients with severe comorbid OCD: a multiple case report. *J Neurol* 2009; DOI 10.1007/s00415-009-5159-6

Shahed J, Poysky J, Kenney C, et al. Gpi deep brain stimulation for Tourette syndrome improves tics and psychiatric comorbidities. *Neurology*. 2007; 68(2):159-60.

Shields DC, Cheng ML, Flaherty AW et al. Microelectrode-guided deep brain stimulation for Tourette syndrome: within-subject comparison of different stimulation sites. *Stereotact Funct Neurosurg* 86(2):87-91. 2008.

Siegfried J, Lippitz B. Chronic electrical stimulation of the VL-VPL complex and of the pallidum in the treatment of movement disorders: personal experience since 1982. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62 (1-4):71-75.

Silver A A, Sanberg P R. Transdermal nicotine patch and potentiation of haloperidol in Tourette's syndrome. *Lancet* 342: 182, 1993.

Silver A A, Shytle R D, Philipp M K, Sanberg P R. Case study: long-term potentiation of neuroleptics with transdermal nicotine in Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 1631-1636, 1996.

Silver A A, Shytle R D, Philipp M K, Wilkinson B J *et al.* Transdermal nicotine and haloperidol in Tourette's disorder: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 62: 707-714, 2001.

Singer H S, Krumholz A, Giuliano J, Kiessling L. Antiphospholipid antibodies: an epiphenomenon in Tourette's syndrome. *Movement Disorders* 12: 738-742, 1997.

Singer,H.S., Giuliano,J.D., Hansen,B.H., Hallett,J.J., Laurino,J.P., Benson,M., and Kiessling,L.S. Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology* 50(6). 1998.

Singer,H.S., Reiss,A.L., Brown,J.E., Aylward,E.H., Shih,B., Chee,E. *et al.* (1993) Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. *Neurology* 43: 950-956.

Singer HS, Giuliano JD, Hansen BH *et al.* Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology* 1998;50:1618-24.

Singer HS, Minzer K. Neurobiology of Tourette's syndrome: concepts of neuroanatomic localization and neurochemical abnormalities. *Brain Dev* 2003;25 Suppl 1:S70-S84.

Sixel-Döring F, Benecke R, Fogel W, *et al.* Tiefe Hirnstimulation bei essentiellm Tremor. Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. *Nervenarzt* 2009; 80:662-665.

Soyka M, Niederecker M, *et al.* Successful treatment of a therapy-refractory compulsive syndrome by electroconvulsive therapy. *Nervenarzt*. 1991 Jul;62(7):448-50.

Speelman JD, Bosch DA. Resurgence of functional neurosurgery for Parkinson's disease: a historical perspective. *Mov Disord*. 1998; 13:582-588.

Starr PA, Turner RS *et al.* Microelectrode-guided implantation of deep brain stimulators into the globus pallidus internus for dystonia: techniques, electrode locations and outcomes. *Neurosurg Focus* 2004 Jul 15;17(1):E4.

Stern JS, Burza S, Robertson MM. Gilles de la Tourette's syndrome and its impact in the UK. *Postgrad Med J* 2005;81:12-19.

Strassnig M, Riedel M, Muller N. Electroconvulsive therapy in a patient with Tourette's syndrome and co-morbid Obsessive Compulsive Disorder. *World J Biol Psychiatry* 2004;5:164-66.

Sturm V, Lenartz D *et al.* The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive-and anxiety-disorders. *J of Chemical Neuroanatomy* 26, 2003;293-299.

Swedo,S.E., Leonard,H.L., Mittleman,B.B., Allen,A.J., Rapoport,J.L., Dow,S.P. *et al.* Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 154(1). 1997.

Swerdlow NR, Gierz M, Berkowitz A, Nemiroff R, Lohr J. Electroconvulsive therapy in a patient with severe tic and major depressive episode. *J Clin Psychiatry* 1990;51:34-35.

Temel Y, Visser-Vandewalle V. Surgery in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2004;19:3-14.
Tourette Gilles de la. Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie. *Arch Neurol* 9(19-42). 1885.

Timmermann L, Deuschl G, Fogel W, et al. Tiefe Hirnstimulation bei Multiple-Sklerose-Tremor. Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. *Nervenarzt* 2009; 80:673-677.

Towbin KE, Peterson BS, et al. Differential Diagnosis. In: Leckman JF, Cohen DJ (eds) Tourette's Syndrome, Tics Obsessions, Compulsions. John Wiley, New York, 1999; pp 118-139.

Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*, 2 ed. München; Jena: Urban und Fischer, 1999.

Kopell BH, Greenberg B, Rezai AR. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *J Clin Neurophysiol*. 2004; 21:51-67.

Kramer M. The 1951 survey of the use of psychosurgery. In: Mettler FA, Overholster W. eds. *Proceedings of The Third Research Conference on Psychosurgery*. Washington, DC: US Govt Printing Offc, 1954; 159-168. USPHS publication 221.

Van den Eynde F, Naudts K H, de Saedeleer S *et al*. Olanzapine in Gilles de la Tourette syndrome: beyond tics. *Acta Neurol Belg* 105: 206-211, 2005.

Vandewalle V, van den Linden C, et al.1999. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet*; 353:724.

Vayssiere N, van der Gaag N, et al. Deep brain stimulation for dystonia confirming a somatotopic organization in the globus pallidus internus. *J Neurosurg* 2004 Aug;101(2):181-8.

Visser-Vandewalle V, van den Linden C, et al. Chronic high frequency stimulation of the thalamus for Gilles de la Tourette syndrome: report of three cases. *Acta Neurochir*. 2002; 144:1072.

Visser-Vandewalle V, Temel Y, et al. Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. *J Neurosurg*. 2003; 99:1094-1100.

Vidailhed M, Vercueil L, et al. Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med*. 2005; 352:459-467.

Voges J, Volkmann J, Allert N, Lehrke R, Koulousakis A, Freund HJ, et al. Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease: Correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position. *J Neurosurg* 2002;96:269-279.

Voges J, Kiening K, Krauss J.K, et al. Neurochirurgische Standards bei tiefer Hirnstimulation. Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. *Nervenarzt* 2009. 80:666-672.

Volkman J, Allert N, et al. Long term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson`s disease. *Ann Neurol*. 2004; 55:871-875.

Walter BL, Vitek JL. Surgical treatment of Parkinson`s disease. *Lancet Neurol*. 2004; 3:719-728.

Welter ML, Mallet L, Houeto JL, Karachi C, Czernecki V, Cornu P, Navarro S, Pidoux B, Dormont D, Bardinet E, Yelnik J, Damier P, Agid Y (2008) Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol* 65(7):952–957.

Zabek M, Sobstyl M, Koziara H, Dzierzecki S. Deep brain stimulation of the right nucleus accumbens in a patient with Tourette syndrome. Case report. *Neurol Neurochir Pol*. 2008 Nov-Dec; 42(6):554-9.

Ziemann U, Paulus W, et al. Decreased moto inhibition in Tourett`s disorder. Evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry*. 1997; 154(9):1277-84.

Zohar AD, Apter A, et al. Epidemiological studies. In: Leckman JF, Cohen DJ (eds) *Tourette syndrome. Tics, obsessions, compulsions*. John Wiley, New York, 1999; pp177-92.

Zucker RS, Regehr WG. Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol* 2002. 64: 355-405.

7. Abkürzungsverzeichnis

AC	Commissura anterior
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
AIC	Capsula interna, anteriorer Schenkel
APA	American Psychiatric Association
CM	Nucleus centromedianus des Thalamus
CM-Pf	centromedianer parafaszikulärer Komplex des Thalamus
CGI	Clinical Global Impression
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
CSTC	kardio-striato-thalamo-kortical
CT	Computertomographie
DAT	Dopamin-Transporter-Gen
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GAF	Global Assessment of Functioning
GP	Globus pallidus
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
GTS	Gilles de la Tourette-Syndrom
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HIQ	handlungsbezogener Intelligenzquotient
ICD-10	International Classification of Diseases 10
MMPI-2	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
MRT	Magnetresonanztomographie
MRVRS	Modified Rush Videotape Rating Scale
NCSE	nonkonvulsiver Status epilepticus
OP	Operation
PAG	periaquäduktales Grau
PANDAS	Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections
PC	Commissura posterior
PET	Positronenemissionstomographie
Pf	Nucleus parafascicularis
PMC	prämotorischer Cortex
SF-36	Short Form 36
SN	Substantia nigra
SNr	Substantia nigra pars reticulata
SNc	Substantia nigra pars compacta
SOFAS	Social and Occupational Functioning Scale
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
STN	Nucleus subthalamicus
THC	δ -9-12-Tetrahydrocannabinol
THS	Tiefe Hirnstimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation

TSGS	Tourette`s Synrome Global Scale
Vim	Nucleus ventralis intermedius des Thalamus
VIQ	verbaler Intelligenzquotient
VL	Nucleus ventralis lateralis des Thalamus
VLMT	Verbal Learning Memory Test
Vo	Nucleus ventrooralis des Thalamus
Voa	Nucleus ventrooralis anterior des Thalamus
Voi	Nucleus ventrooralis internus des Thalamus
VPL	Nucleus ventralis posterior lateralis des Thalamus
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
YGTSS	Yale Global Tic Severety Scale

8. Anhang

I. TSGS- Bewertungsbogen

TOURETTE'S SYNDROME GLOBAL SCALE (TSGS)

Name: _____ Datum: _____

Untersucher: _____

Code für Frequenz

Frequenz (F)

Störung (S)

- 1= 1 od. weniger in 5 min.
- 2= 1 in 2-4.9 min.
- 3= 1 in 1.9 min.
bis 4 in 1 min.
- 4= 5 od. mehr in 1 min.
- 5= unzählbar

keine
selten
gelegentlich
häufig
fast immer
immer
maskiert
sicht/hörbar
gewisse Probleme
Beeinträchtigung
Funktionsverlust

EINFACH MOTORISCH (EM): unwillkürlich, Tics, Zuckungen, Bewegungen	0 1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	FxS= __
KOMPLEX MOTORISCH (KM): willkürlich, bedachte Handlungen (systemat.), Rituale, sich selbst, andere, Obj. berühren	0 1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	FxS= __
EINFACH PHONETISCH (EP): unwillkürl. Geräusche, Räuspern, Husten	0 1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	FxS= __
KOMPLEX PHONETISCH (KP): willkürlich, Beleidigg., Koprolalie, Wörter, Sprache	0 1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	FxS= __

VERHALTEN (V)

- 0 keine Probleme
- 5 geringe Probleme, normale Beziehung zu Freunden, Familie, in der Schule
- 10 gewisse Probleme, zumindest ein Bezugssystem beeinträchtigt
- 15 deutliche Beeinträchtigung auf mehr als einem Gebiet
- 20 ernsthafte Beeinträchtigung, betrifft alle Gebiete
- 25 inakzeptables Sozialverhalten, beständige Überwachung nötig

MOTORISCHE UNRUHE (MU)

- 0 normale Bewegungsabläufe
- 5 gelegentl. Bewegungen, sichtbar, kein Problem
- 10 gesteigerte motorische Unruhe, deutlich sichtbar, gewisse Probleme
- 15 deutl. motorische Unruhe, mäßige Probleme
- 20 sehr unruhig, gelegentliche Pausen, beeinträchtigte Funktion
- 25 pausenlose Bewegung, Funktionsverlust

SCHUL- UND LERNPROBLEME (S)

- 0 keine Probleme
- 5 geringgradig
- 10 in einigen Fächern, wiederholt
- 15 in allen Fächern
- 20 Sonderschulbesuch
- 25 kein Schulbesuch möglich

BERUFLICHE PROBLEME (B)

- 0 keine Probleme
- 5 sicherer Arbeitsplatz, gewisse Schwierigkeiten
- 10 ernsthafte Probleme
- 15 wiederholter Arbeitsplatzverlust
- 20 meist arbeitslos
- 25 arbeitslos

GESAMTWERT: _____

$$((EM+KM)/2) + ((EP+KP)/2) + ((V+MU+S \text{ oder } B) \times 2/3) = \text{GESAMTWERT}$$

Übersetzt aus dem Amerikanischen nach: Leckman JF, Towbin KE, Ort SI, Cohen DJ. Clinical assessment of tic disorder severity. In: Cohen DJ, Bruun RD, Leckman JF, eds. Tourette's syndrome and tic disorders. New York: John Wiley, 1988:55-78.

II. Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Norbert Müller, der mir diese Doktorarbeit ermöglichte. Er nahm sich viel Zeit für die Betreuung und hat das Voranschreiten der Arbeit stets wohlwollend unterstützt.

Weiterer Dank gilt Dr. Jan Mehrkens, der die hier beschriebenen neurochirurgischen Operationen durchführte, mich mit allen notwendigen Daten aus der Neurologischen Klinik, Campus GH, versorgte und sich viel Zeit für meine Anliegen nahm.

Herzlichen Dank auch an Herrn PD Dr. Kai Boetzel, der das Projekt mit seiner Expertise unterstützte.

Großer Dank auch an Dr. Sandra Dehning für die Idee, diese Arbeit zu schreiben sowie für ihre stets liebevolle und unermüdliche Hilfe.

Zu guter Letzt gilt besonderer Dank meinem lieben Chef und Förderer PD Dr. Michael Riedel für seine Kompetenz, Geduld und fortwährende Motivation. Er stand mir über all die Jahre in der Klinik immer sehr freundschaftlich und unterstützend zur Seite.