

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

Chromosomen-Screening bei Tourette-Syndrom

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

vorgelegt von
Sandra Dehning
aus Ochtrup

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Norbert Müller

Mitberichterstatter: PD Dr. Tim M. Strom
Prof. Dr. Wolfgang Müller-Felber

Dekan: Prof. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 05. Juni 2008

1	Einleitung	4
1.1	Symptomatologie	5
1.2	Epidemiologie	6
1.3	Pathophysiologie	6
1.4	Tiermodelle	7
1.5	Bildgebung.....	8
1.6	Genetik des Tourette-Syndroms	9
1.6.1	Historischer Rückblick	9
1.6.2	Zwillingsuntersuchungen.....	9
1.6.3	Adoptionsstudien.....	10
1.6.4	Familienuntersuchungen	10
1.6.5	Segregationsuntersuchungen	11
1.6.6	Kopplungs- und Assoziationsstudien.....	12
1.6.7	Chromosomale Untersuchungen	13
2	Methoden	17
2.1	Patienten	17
2.2	Karyotypisierung.....	21
2.2.1	Lymphozytenkultur	21
2.2.2	GTG-Bänderung	21
2.3	Fluoreszenz in situ-Hybridisierung.....	22
2.3.1	Praktische Durchführung der Fluoreszenz in situ-Hybridisierung	24
2.3.2	Fluoreszenzmikroskopie und digitale Bildbearbeitung	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Patientenspektrum.....	27
3.2	Ergebnisse der G-Bänderung.....	27
3.3	Ergebnisse FISH.....	32
4	Diskussion	34
4.1	Diskussion der Ergebnisse.....	34
4.2	Diskussion der Häufigkeiten	37
4.3	Diskussion der Methode.....	38
4.4	Diskussion der Befunde in der FISH.....	40
4.5	Schwierigkeiten genetischer Analysen komplexer Erbgänge	40
4.6	Geschlechtsabhängige Faktoren.....	41
4.7	Umweltfaktoren.....	41
5	Zusammenfassung	42
6	Literatur	43

1 Einleitung

Das Tourette-Syndrom ist eine im Kindesalter oder Jugend beginnende Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch das Auftreten von motorischen und vokalen Tics. Die Ätiologie ist bis heute nicht hinreichend geklärt. Abhängig von der Schwere der Verlaufsform und Begleitsymptomen wie Zwängen oder selbstverletzendem Verhalten kann es zu einer vollständigen Behinderung des Betroffenen führen.

Die Erforschung der krankheitsverursachenden Faktoren spielt für die Durchführung einer kausalen Therapie eine unabdingbare Rolle. Dass es sich beim Tourette-Syndrom um eine komplexe genetische Erkrankung handelt, wird anhand von Familien- und Zwillingsstudien deutlich. Ein Zusammenspiel zwischen Vulnerabilitätsgenen und Umweltfaktoren wird angenommen.

Gegenstand der aktuellen Forschung ist die Identifizierung von Genen, die mit der Krankheitsdisposition in Verbindung gebracht werden. Durch die Identifikation der Funktion der kodierten Proteine wären pathophysiologische Zusammenhänge darstellbar und eine gezielte Therapie möglich. Bisher durchgeführte Kopplungs- und Assoziationsstudien haben zu keiner Identifikation von Kandidatengen geführt. Mithilfe der Untersuchung von Chromosomen eines Patientenkollektivs und der damit möglichen Identifizierung von Bruchpunkten will diese Arbeit einen Beitrag leisten, genetische Hintergründe des Tourette-Syndroms aufzudecken.

1.1 Symptomatologie

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

ICD-10 Klassifikation	DSM-IV-Klassifikation
<p>Multiple motorische und ein oder mehrere vokale Tics, nicht notwendigerweise gleichzeitig</p> <p>Tics bestehen länger als ein Jahr</p> <p>Beginn der Erkrankung in Kindheit oder Adoleszenz</p> <p>Erkrankung persistiert üblicherweise bis ins Erwachsenenalter</p>	<p>Multiple motorische und ein oder mehrere vokale Tics, nicht notwendigerweise gleichzeitig</p> <p>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</p> <p>Die Erkrankung führt zu starker innerer Anspannung oder verursacht Beeinträchtigungen in wichtigen Funktionsbereichen</p> <p>Erkrankungsbeginn vor dem 18. Lebensjahr</p> <p>Die Erkrankung ist nicht organisch oder medikamentös-toxisch bedingt</p>
(Dilling, Mombour, Schmidt, Verlag Hans Huber, 2004)	(American Psychiatric Association, 2000)

Nach den ICD-10 Kriterien gibt es eine Vorgeschichte motorischer Tics, bevor sich vokale Tics entwickeln; die Symptome verschlechtern sich häufig während der Adoleszenz, und üblicherweise persistiert die Erkrankung bis ins Erwachsenenalter.

Die vokalen Tics sind oft multipel mit explosiven repetitiven Vokalisationen, Räuspern, Grunzen und Gebrauch von obszönen Wörtern oder Phrasen vergesellschaftet. Manchmal besteht eine begleitende gestische Echopraxie, die ebenfalls obszöner Natur sein kann (Kopropraxie). Wie die motorischen Tics können die vokalen für kurze Zeiträume willkürlich unterdrückt und durch Stress verstärkt werden. Sie verschwinden während des Schlafs.

Es gibt eine Komorbidität mit Erkrankungen wie Zwangs- oder Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörungen, Störungen der Impulskontrolle und weiteren Verhaltensstörungen (Leckman et al., 2001).

1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz des Tourette-Syndroms wird auf etwa 0,7% geschätzt (Hanna et al., 1999), Männer sind etwa viermal häufiger betroffen als Frauen (Robertson and Stern, 1998).

Das Ersterkrankungsalter liegt im Durchschnitt bei 96% der Patienten bei elf Jahren, typischerweise zwischen dem dritten und dem achten Lebensjahr (Robertson, 1989).

Das Tourette-Syndrom findet sich in jedem Kulturkreis, in jeder Bevölkerungsschicht und tritt in Familien mit Betroffenen gehäuft auf. Das Erkrankungsrisiko für Erst-rangverwandte rangiert je nach Untersuchung zwischen 10,7% (Pauls et al., 1991) und 17,9% (Eapen et al., 1993).

1.3 Pathophysiologie

Die pathophysiologischen Mechanismen sind bislang nur unvollständig aufgeklärt. Nach dem heutigen Kenntnisstand handelt es sich beim Tourette-Syndrom um eine multifaktorielle, heterogene Erkrankung. Die Beeinflussung durch epigenetische Faktoren wird durch die nicht 100prozentige Konkordanz bei eineiigen Zwillingen (Price et al., 1985) nahe gelegt.

Es gibt Berichte über das Auftreten von Tourette-Symptomen nach Einnahme von Antipsychotika (Pary, 1979), Lamotrigin (Seemuller et al., 2006), Stimulantien (Castellanos, 1999) und Kohlenmonoxid-Intoxikation (Pulst et al., 1983). Beschrieben

sind sekundäre Tourette-Syndrome unter anderem nach Schlaganfall, Schädelhirntrauma und Enzephalitis (Mejia and Jankovic, 2005).

Die Tatsache, dass Antipsychotika zu einer Reduktion der Tics führen, hat dem dopaminergen System eine besondere Rolle zugeschrieben. Auch das noradrenerge System scheint aufgrund der Wirksamkeit von Clonidin in die Pathogenese miteinbezogen zu sein (Leckman et al., 1991).

Daneben sind infektiöse und postinfektiöse immunologische Prozesse in die Pathogenese des Tourette-Syndroms involviert. Es gibt Berichte über Tourette-Symptome während der Lyme-Borreliose (Riedel et al., 1998) und der Mykoplasmen-Pneumonie (Muller et al., 2000).

Beschrieben wurde, dass motorische und vokale Tics sowie Zwänge während oder nach Streptokokkeninfektion auftreten können.

Dieses Phänomen wurde mit dem Namen PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection) (Kurlan, 1998; Swedo et al., 1997) belegt. Vermutet werden kreuzreagierende Antikörper, die sich im Sinne eines „biologischen Mimikry“ gegen Neurone beispielsweise des Putamens richten und so die Symptome auslösen können (Singer et al., 1998).

1.4 Tiermodelle

Ein eigentliches genetisches Tiermodell im Sinne von Knock-out Mäusen für Tics oder eine Tourette-Störung existiert nicht.

Es wurde von Pferden berichtet, die selbstverletzendes Verhalten wie auch komplexe vokale und motorische Tics zeigten (Dodman et al., 1994).

Motorische Stereotypen in Ratten sind durch die Gabe von psychomotorischen Stimulanzien und Dopaminrezeptoragonisten auslösbar (Canales and Graybiel, 2000). Ebenso zeigte die intrastriatale Mikroinfusion von Serum oder IgG von Tourette-Patienten in Ratten eine veränderte neuronale Funktion in den Basalganglien und konsekutive motorische Stereotypen und Geräusche bei den Ratten (Hallett et al., 2000).

Beschrieben ist zudem die Infusion von Serum von Tourette-Patienten mit erhöhten antineuronalen oder antinukleären Antikörpern in Ratten, was zur Induktion von oralen Stereotypen bei den Tieren führte (Taylor et al., 2002).

1.5 Bildgebung

Morphometrische und funktionelle Kernspin-Bildgebungsuntersuchungen sind wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt worden, um pathophysiologische Zusammenhänge des Tourette-Syndroms aufzuklären (Gerard and Peterson, 2003).

Die Literatur zu morphometrischen Untersuchungen zeigt widersprüchliche Befunde. Es ist von einer Volumenminderung im Nucleus caudatus, Globus pallidum und linken Nucleus lenticularis berichtet worden (Peterson et al., 1993); mehrere Untersucher konnten eine Reduktion der Größe des Nucleus caudatus in ihren Stichproben bestätigen bzw. replizieren (Peterson et al., 1994; Hyde et al., 1995; Peterson et al., 2003). Andererseits wurde berichtet, dass sich hinsichtlich der Größe der Basalganglien bei Tourette-Patienten und Gesunden keine Unterschiede finden lassen (Singer et al., 1993). Auch die Volumenzunahme des Corpus callosum bei Patienten mit Tourette-Syndrom ist beschrieben worden neben dem Verlust der Asymmetrie des Nucleus caudatus (Moriarty et al., 1997).

Komplizierend für Bildgebungsuntersuchungen zeigt sich, dass einzelne Untersuchungsstichproben sehr klein sind, zum Teil Erwachsene und Kinder gemischt untersucht worden sind und sich zudem die diagnostischen Kriterien in dem Sinne nicht einheitlich gestalten, dass teilweise auch Patienten mit reiner Ticstörung mit in die Studie aufgenommen wurden.

Studien, die die Hirnaktivität mittels funktioneller Kernspins und PET messen, haben vor allem Bereiche des Striatums, des Thalamus und der zugehörigen kortikalen Regionen untersucht.

Sowohl PET als auch Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) sind verwendet worden, um auf dopaminerge Rezeptoren und Proteine abzielen, die mit striatalen dopaminergen Targets assoziiert sind. In zwei SPECT-Untersuchungen mit unbehandelten Kindern wurde von einer signifikant erhöhten striatalen Dopamintransporter-Dichte berichtet (Baumgardner et al., 1996; Cheon et al., 2004; Serra-Mestres et al., 2004).

1.6 Genetik des Tourette-Syndroms

1.6.1 Historischer Rückblick

Auf eine familiäre Häufung des Tourette-Syndroms wies bereits der Arzt und Charcot-Schüler Tourette hin und schilderte die jeweils positive Familienanamnese des 21jährigen „Herrn E.“ und des 15jährigen „Fräulein X.“ (Tourette, 1885).

Trousseau machte 1873 in dem Kapitel „Des diverses espèces de choréé“ auf die charakteristischen Tics und auf genetische Aspekte aufmerksam: „Ces tics sont bien souvent héréditaires.“ (Trousseau, 1873). Charcot stellte von 1887 bis 1889 in seinen Dienstagslesungen im Hôpital Salpêtrière mehrere Patienten mit der „Tickerkrankheit“ vor und betonte die Vererblichkeit: „Sieh` da, zwei Brüder und eine Schwester, sämtlich Ticker! Es ist überhaupt selten, dass die übrigen ganz leer ausgehen, wenn sich ein solcher Fall in der Familie findet. Aber die anderen können eine leichte Form haben, und der eine die schwere.“ (Charcot, 1894).

Deutsche Neurologen beschrieben das Tourette-Syndrom als „seltene Motilitätsneurose“ (Oppenheim, 1887) oder „mimische Krampfneurose“ (Köster, 1899) und stellten ebenfalls die positive Familienanamnese heraus. Eisenberg referierte 1959 über sieben Patienten mit Tics inklusive Koprolalie, von denen zwei eine positive Familienanamnese mit mildereren klinischen Symptomen angaben (Eisenberg et al., 1959).

Die organische Natur der Erkrankung wurde auch von Freud unterstützt. Ferenczi beschrieb in „Psychoanalytical observation on tic“ (Ferenczi, 1921): „When I incidentally discussed the meaning and significance of Tic with Prof. Freud he mentioned that apparently there was an organic factor in the question.“

1.6.2 Zwillingsuntersuchungen

Zum Nachweis von Geneffekten wurden Unterschiede in Zwillingskonkordanzen herangezogen. Nach kasuistischen Einzelberichten über das gleiche Auftreten von Tourette-Symptomatik bei eineiigen Zwillingen (Frost et al., 1976) veröffentlichte Price (Price et al., 1985) eine Untersuchung an 43 gleichgeschlechtlichen Zwillingspaaren, von denen mindestens einer vom Tourette-Syndrom betroffen war. Bei den 30 eineiigen Zwillingen lag die Konkordanz bei 53%, bei den 13 zweieiigen Zwillingen bei 8%. Nach Erweiterung der Kriterien um die Diagnose Ticstörung erhöhte sich die Konkordanzrate auf 77% respektive 23%. Leckman (Leckman et al., 1987) fand in der nach-

träglichem Untersuchung von sechs der monozygoten, nicht konkordanten Zwillinge heraus, dass der vom Tourette-Syndrom betroffene Zwilling ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht hatte, was den Einfluss von Umweltfaktoren unterstützte. In einer Kohorte von 16 eineiigen Zwillingen zeigte Hyde (Hyde et al., 1992) eine Konkordanzrate von 56% für das Tourette-Syndrom und von 94% für Tic-Störungen.

1.6.3 Adoptionsstudien

Untersuchungen, die sich ausschließlich auf Familien mit adoptierten Tourette-Patienten beziehen, liegen nicht vor. Pauls (Pauls et al., 1991) untersuchte 381 Erstgradverwandte von 86 Tourette-Patienten, 21 nicht-biologischen Verwandten von sechs adoptierten Tourette-Patienten und 22 biologische Verwandte von zehn gesunden Kontrollprobanden. Die nicht-biologischen Verwandten und die Kontrollprobanden inklusive ihrer biologischen Verwandten galten als Kontrollen. Es fanden sich unter verblindeten Bedingungen hinsichtlich Diagnose und Gruppe signifikant erhöhte Raten von Tourette-Syndrom und chronischer Ticstörung unter den biologischen Verwandten von Tourette-Patienten. Innerhalb der Kontrollgruppe wurde jeweils nur ein Proband mit einer Ticstörung und ein Proband mit einer Zwangsstörung identifiziert, wobei die Autoren nicht darauf eingehen, ob es sich dabei um die nichtbiologischen Verwandten der adoptierten Tourette-Betroffenen oder um gesunde Kontrollprobanden handelte.

1.6.4 Familienuntersuchungen

In den siebziger Jahren wurden die zuvor kasuistisch publizierten Berichte systematisch mittels Familienstudien untersucht. Kelman (Kelman, 1965) fand in einem Überblick über 44 publizierte Fälle nur 14 Patienten mit einer negativen Familienanamnese. Von 21 durch Eldridge untersuchten Familien (Eldridge et al., 1977) war in 18 mindestens ein weiteres Familienmitglied betroffen, wobei es sich in 13 Fällen um Erstrangverwandte handelte. Guggenheim (Guggenheim, 1979) beschrieb den Stammbaum einer Familie mit 43 Mitgliedern, von denen 17 vom Tourette-Syndrom betroffen waren. Nee (Nee et al., 1980) evaluierte 50 Patienten hinsichtlich einer Familienanamnese und fand in 24 Familien mehr als zwei Mitglieder mit Tourette-

Syndrom oder Tics. Es wurde darauf hingewiesen, dass männliche Verwandte von Tourette-Betroffenen signifikant häufiger am Tourette-Syndrom erkrankten, während weibliche Verwandte eher an Zwangserkrankungen litten (Pauls et al., 1991). Auch über das gemeinsame Auftreten von Tourette-Syndrom und Restless-legs-Symptomatik (Muller et al., 1994), Tuberöse Sklerose (Matthews, 1981) und Muskelatrophie Duchenne (Lewis and Bertorini, 1982) ist berichtet worden.

1.6.5 Segregationsuntersuchungen

Mit Hilfe von Segregationsanalysen wurde aufgrund der vorliegenden Phänotypen versucht, den Vererbungsgang innerhalb der Familien zu bestimmen. Genetische Modelle in Familienstudien legten nahe, dass das Risiko der Tourette-Erkrankung nach Mendelscher Vererbung mit einem Hauptgenlokus (Kidd and Pauls, 1982) und zusätzlich multifaktoriellen Hintergrund (Walkup et al., 1996) vereinbar sein könnte. Auch gemischte Modelle (Comings et al., 1984) wurden befürwortet. Segregationsanalysen von großen Stammbäumen ließen einen autosomal-dominanten Erbgang mit inkompletter Penetranz vermuten (Eapen et al., 1993). In einer neueren Untersuchung von Seuchter (Seuchter et al., 2000) konnte die Hypothese von Hauptgenlokus und Mendelschem Erbgang nicht bestätigt werden.

Arbeiten von Hasstedt (Hasstedt et al., 1995) und McMahon (McMahon et al., 1996) wiesen auf das Vorliegen von assortativem Mating hin, die überzufällig häufige Wahl eines ebenfalls vom Tourette-Syndrom betroffenen Partners. In einer von ihnen untersuchten Bevölkerungspopulation von 1591 Verwandten fanden sich 72 Individuen mit Tourette-Syndrom, davon waren 36% miteinander verheiratet.

Mehrere Untersucher (Kurlan et al., 1994; Hanna et al., 1999) beschrieben die bilineale Transmission, also die Weitergabe der Tourette-Symptomatik sowohl von mütterlicher als auch von väterlicher Seite.

In einer retrospektiven Studie fanden sich Hinweise auf das Vorliegen von genomischem Imprinting (Lichter et al., 1995), demzufolge eine maternale Transmission des Tourette-Syndroms durch eine größere Tic-Komplexität charakterisiert und die väterliche Transmission mit einer erhöhten Frequenz von Vokaltics assoziiert ist.

1.6.6 Kopplungs- und Assoziationsstudien

Es wurden einige Kopplungsuntersuchungen in mehrfach vom Tourette-Syndrom betroffenen Familien durchgeführt.

Unter der Vorstellung, dass Gene, die auf dem gleichen Chromosom liegen, nicht unabhängig voneinander, sondern miteinander segregieren, sollten genetische Marker identifiziert werden, die mit dem Tourette-Syndrom gekoppelt vererbt werden. Es wurden parametrische, mit als bekannt angenommenem Vererbungsmodus und nicht-parametrische, modellfreie Kopplungsuntersuchungen durchgeführt. Von der Wahrscheinlichkeit einer Kopplung zweier Genloci ist auszugehen, wenn die Wahrscheinlichkeit für Kopplung gegenüber der Wahrscheinlichkeit gegen Kopplung 1000:1 beträgt. Das Maß für Kopplung ist der Logarithmus of the Odds (LOD) und entspricht bei einem Odds-Verhältnis von 1000:1 dem Wert 3,0. Ein LOD-Score von 3,3 wird nach den Kriterien von Lander und Kruglyak (Lander and Kruglyak, 1995) als Indikator für eine Genkopplung angesehen. $LOD=3$ bedeutet also, dass bei einer beobachteten gemeinsamen Übertragung zweier Genorte die Wahrscheinlichkeit 1000 mal größer ist (Logarithmus zur Basis 10), dass die beiden Genorte aufgrund von Kopplung anstelle eines zufälligen Ereignisses gemeinsam übertragen wurden.

Als nicht-parametrisches Verfahren wurde vom Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics (1999) ein systematischer Genom-Scan mit 370 hoch polymorphen DNA-Markern mit einem durchschnittlichen Markerintervall von 9,1 centiMorgan (Maßeinheit, in der genetische Distanzen angegeben werden, also der genetische Abstand zweier Loci auf einem Chromosom) an 76 betroffenen Familien und insgesamt 110 Geschwisterpaaren durchgeführt. Der errechnete „multipoint maximum likelihood score“ zeigte an den Regionen 4q und 8p einen erhöhten LOD von >2 , was als „suggestive“ Kopplung, nicht aber als signifikante Kopplung aufgefasst werden kann.

Ein signifikantes Ergebnis mit einem LOD von 3,24 an 11q23 fand sich in der parametrischen Kopplungsuntersuchung mit 25 Markern an einer Französisch-Kanadischen Familie ($n=127$) (Merette et al., 2000).

Eine weitere Untersuchung an 91 afrikanischen Kernfamilien mit einem oder mehreren betroffenen Kindern präsentierte Loci an 2p, 8q, 11q, 20q und 21q (Simonic et al., 1998), wobei sich nach erweitertem Einschluss von nichtverwandten Individuen und ihren Eltern nach der „Haplotype relative Risk Methode“ die Suszeptibilitäts-Loci reduziert an den Chromosomen 2p, 8q und 11q zeigten (Simonic et al., 2001). Die

„Haplotype Relative Risk“ Methode untersucht erkrankte Individuen und deren Eltern und verwendet die nicht vererbten elterlichen Allele einer Genvariante als interne Kontrollgruppe. Fehlende objektive biologische Marker, die allein klinische Diagnose der Erkrankung, die sich in ihrem natürlichen Verlauf durch ein Schwanken und zeitweises Fehlen der Symptomatik auszeichnet, aber auch das Auftreten milder Tourette-Ausprägungen, die der klinischen Entdeckung entgehen, erschweren die Durchführung von Kopplungsuntersuchungen.

Neben den Kopplungsuntersuchungen wurden Assoziationsstudien durchgeführt, bei denen nach dem gehäuft gemeinsamen Auftreten eines Allels der ausgesuchten Kandidatengene gesucht wird. Vor allem wurden bisher aufgrund funktioneller Überlegungen aus der angenommenen Pathophysiologie des Tourette-Syndroms Gene für bestimmte Rezeptoren, Enzyme und Transporter ausgewählt.

Doch blieben Untersuchungen an Dopaminrezeptoren (Comings et al., 2000) wie Dopamin-D₂-Rezeptoren (Nothen et al., 1994), dem Dopamintransporter (Vandenbergh et al., 2000), sowie noradrenerge und serotonerge (Huang et al., 2001) Kandidatengene negativ. Untersuchungen an den Genen COMT (Katechol-O-Methyltransferase), über die der große Teil der Katecholamine deaktiviert wird und die Protein-Tyrosin-Phosphatase ACP1A, die in die Regulation serotonerger und dopaminerger Aktivität im zentralen Nervensystem involviert ist (Devor et al., 1991; Kurlan, 1998; Swedo et al., 1997; Bottini et al., 2002), verliefen ebenfalls negativ.

1.6.7 Chromosomale Untersuchungen

Bisher wurde über eine Reihe von zytogenetischen Veränderungen bei Tourette-Patienten berichtet, bei denen es sich jedoch weitgehend um kasuistische Einzelberichte handelt.

In einem Sample von 68 Patienten (Robertson and Trimble, 1993) wurden drei chromosomale Auffälligkeiten beschrieben: ein Patient mit einer Diplo-Y-Konstitution (47,XY²) und zwei weitere mit Polymorphismen der Chromosomen 1 und 9. Heterochromatin-Polymorphismen haben jedoch keine pathologischen Konsequenzen und auch bei dem Diplo-Y dürfte es sich um einen Zufallsbefund handeln.

In zwei nicht-verwandten Individuen wurden balancierte Translokationen $t(6;8)$ nachgewiesen (Crawford et al., 2003), die genauer definiert werden konnten als $t(6;8)(p23;q13)$ und $t(6;8)(q24;q13)$.

Comings beschrieb eine Familie mit sechs Mitgliedern und unterschiedlich ausgeprägten Manifestationen von Tics, die balancierte Translokationen der Chromosomen 7 und 18, $t(7;18)(q22;q22)$ aufwiesen (Comings, 1987). Boghosian-Sell feinkartierte diese Translokation und identifizierte schließlich als Bruchstelle die Region $18q22.3$, wo sich jedoch keine Gene abbilden ließen (Boghosian-Sell et al., 1996). 1 Megabase, also etwa 1 Million Basenpaare von dieser Translokation entfernt an $18q22$ fand sich in einem weiteren Individuum eine parazentrische Inversion (State et al., 2003). Eine Inversion besteht aus zwei Brüchen in einem Chromosom. Der Bereich zwischen den Brüchen ist invertiert (vertauscht), wird anschließend wieder eingefügt, und dann vereinigen sich die Bruchstellen mit dem Rest des Chromosoms. Wenn der vertauschte Bereich das Zentromer mit einschließt, nennt man dies eine perizentrische Inversion. Wenn nicht, bezeichnet man es als parazentrische Inversion. Strukturelle Unterbrechungen von Genen konnten nicht aufgedeckt werden.

Brett beschrieb eine balancierte Translokation $t(3;8)(p21.3;q24.1)$ an einem Individuum mit Tourette-Syndrom (Brett et al., 1996). Bei einer balancierten Translokation ist ein Chromosom oder ein Chromosomenabschnitt auf ein anderes Chromosom transloziert, wobei sich die Gesamtmenge des Erbgutes nicht ändert, sondern im Gleichgewicht bleibt. Eine unbalancierte Translokation ist durch eine quantitative Veränderung des Erbgutes gekennzeichnet, die dadurch verursacht wird, dass genetisches Material verlorenght oder zusätzlich zum üblicherweise vorhandenen Genom vorliegt.

Durch eine anschließende Untersuchung mit Markern an den Chromosomen 3 und 8 wurde eine Kopplung an den Regionen jedoch ausgeschlossen.

Über eine balancierte Translokation der Chromosomen 1 und 8 $t(1;8)(q21.1;8q22.1)$ in einer Familie mit sieben Betroffenen wurde berichtet (Devor and Magee, 1999), die später ohne Hinweise auf Mutationen sequenziert wurde (Matsumoto et al., 2000).

Es liegt ein Bericht über eine partielle Deletion von 9p vor (Taylor et al., 1991).

Kroisel berichtete über einen Jungen mit einer partiellen Duplikation an $7q31$ (Kroisel et al., 2001), in deren Bruchstelle später das Gen der Inneren Mitochondrien Membranpeptidase 2-like (IMMP2L) identifiziert werden konnte (Petek et al., 2001).

In einer Nachfolgeuntersuchung an 39 Tourette-Patienten wurde ein Mutationsscreening der *IMMP2L* durchgeführt, die jedoch ohne Ergebnis blieb (Petek et al., 2007).

In einer weiteren Untersuchung an einem von einer Zwangsstörung betroffenen Vater und seinen beiden am Tourette-Syndrom erkrankten Kindern haben sich beim Vater balancierte, bei den Kindern unbalancierte komplexe Chromosomenbrüche in Form von Translokation, Insertion (Einbau von zusätzlichen Nukleotiden in die DNA-Sequenz) und Inversion an den Chromosomen 2 und 7 gezeigt (Verkerk et al., 2003). Durch die Insertion eines Abschnittes von Chromosom 2 ($2p22 \rightarrow p23$) in ein Chromosom 7, in der Bande $7q35 \rightarrow q36$ kam es zur Ruptur des Kontaktin-assoziierten Proteins 2 (*CNTNAP2*-Gen). Es wurde postuliert, dass die veränderte Expression dieses Gens, das ein Membranprotein an den Ranvierschen Schnürringen (die Zwischenstelle zwischen zwei Schwannschen Zellen um eine Nervenfasern) codiert, zu einer Beeinflussung der Aktionspotentiale und damit zu ungewollten Bewegungen führen könnte.

An den Bruchpunkten einer Inversion im Chromosom 13 eines Jungen mit Tourette-Syndrom wurde ein mögliches Kandidatengen *SLITRK1* (Slit and Trk-like family member 1) identifiziert, das in neuronales Wachstum involviert ist (Abelson et al., 2005). Nach Sequenzierung von *SLITRK1* in 174 Tourette-Patienten fand sich ein Patient mit einem fehlenden Nukleotid und konsekutiv verkürztem Protein. In Mäusen mit dem fehlenden Nukleotid wurden signifikant kürzere Dendriten gefunden.

Zwei weitere nicht verwandte Patienten mit Tourette-Syndrom zeigten eine identische nicht-kodierende Sequenzvariante (var321) in der 3'-nicht-translatierten Region (3'UTR) des *SLITRK1*-Transkriptes. Es handelt sich um den Austausch eines einzelnen hochkonservierten Nukleotids innerhalb einer Bindestelle einer menschlichen microRNA (miRNA hsa-miR-189). In vitro konnte mit dieser Variante die Expression des *SLITRK1*-Proteins reduziert werden. Die Bedeutung dieser Sequenzvariante wird aber zurzeit noch sehr gegensätzlich diskutiert (Deng et al., 2006, Keen-Kim et al., 2006).

Autor	Bande	Mutation	n	Gen
(Boghossian-Sell et al., 1996; Comings, 1987)	7q22:18q22	Balancierte Translokation	6	-
(Taylor et al., 1991)	9p	Deletion	1	-

(Brett et al., 1996)	3;8	Balancierte Translokation	1	-
(Devor and Magee, 1999; Matsu-moto et al., 2000)	1q21.1:8q22.1	Balancierte Translokation	7	-
(Devor and Magee, 1999; Kroisel et al., 2001; Petek et al., 2001)	7q31	Duplikation	1	IMMP2L
(Verkerk et al., 2003)	2;7	Insertion	3	CNTNAP2
(State et al., 2003; Verkerk et al., 2003)	18q22	Inversion	1	-
(Crawford et al., 2003; Verkerk et al., 2003)	6;8	Balancierte Translokation	2	-
(Abelson et al., 2005; Verkerk et al., 2003)	13	Inversion	1	SLITRK-1

Tabelle: Übersicht chromosomale Aberrationen

Das **Hauptziel** dieser Arbeit war, Patienten mit der Diagnose eines Tourette-Syndroms zu rekrutieren und bei ihnen eine Chromosomenanalyse durchzuführen.

Mit der Untersuchung der Chromosomen sollten mögliche strukturelle Aberrationen aufgedeckt werden. Falls diese Chromosomenaberrationen de novo entstanden sind und einen bestimmten Krankheitsphänotyp verursachen, oder eine familiär weitergegebene Chromosomenaberration mit diesem Phänotyp segregiert, dann können Bruchpunktanalysen an diesen aberranten Chromosomen zur Identifikation von Krankheitsloci führen.

Ein **weiteres Ziel** der Arbeit war die FISH-Untersuchung und damit **Feinkartierung** von Regionen, die bisher in Kopplungsanalysen als suszeptibel für das Vorhandensein von Risikogenen identifiziert wurden.

An diesen suszeptiblen Regionen der Chromosomen 2, 4, 8 und 11 führten wir zur genaueren Feinkartierung der Chromosomenabschnitte eine FISH-Analyse durch.

2 Methoden

2.1 Patienten

Über den Zeitraum von Januar 2003 bis Juli 2005 wurden 103 ambulante bzw. stationäre Patienten der Universitätsklinik München und 24 Patienten der Universitätsklinik Marburg, die die Diagnosekriterien des Tourette-Syndroms nach ICD-10 erfüllten, nach informiertem Einverständnis für die Untersuchung rekrutiert. Die Patienten gaben ihr freiwilliges Einverständnis zur Teilnahme. Im Falle von Minderjährigen lag die Einwilligung von mindestens einem Elternteil vor.

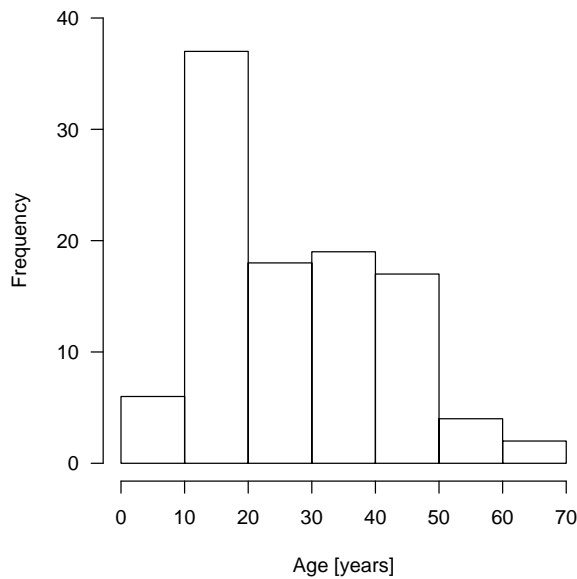
Allen Patienten wurde 7,5 ml heparinisiertes Blut abgenommen. Den Patientennamen wurden zu Verblindungszwecken die Codierungen T1 bis T127 zugeteilt. Das Blut wurde an das Institut für Humangenetik des Klinikums rechts der Isar verschickt und dort in der Abteilung für Zytogenetik PD Dr. M. Speicher untersucht.

Die Patienten wurden darüber informiert, dass bei Auffälligkeiten in den Chromosomen-Untersuchungen eine Anfrage über das Einverständnis für weitere Blutuntersuchungen an Verwandten gestellt werden würde.

Es wurde eine ausführliche psychiatrische Anamnese erhoben.

Bei zehn der 24 Patienten aus Marburg war kein Wachstum in der Zellkultur sichtbar und keine Information über das Geschlecht erhältlich.

In der verbleibenden Stichprobe $n=117$ waren 91 Männer (78%) und 26 Frauen (22%). Das Alter der Patienten ($n=103$) betrug im Mittelwert 27,6 Jahre bei einer Standardabweichung von 14,4 (Min. 5,3 Jahre, Max. 64,9). Von dem Marburger Untersuchungskollektiv waren keine Angaben über das Alter verfügbar.



n = 103

Abb.: Altersverteilung des Untersuchungskollektivs

Das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn lag bei 7,9 +/- 3,5 Jahren (Schwankungsbreite 3-18 Jahre).

Der Schweregrad der Erkrankung wurde mit der Beurteilungsskala Tourette`s Syndrome Global Scale (TSGS) gemessen.

Die Tourette`s Syndrome Global Scale (TSGS) ist ein Test zur Beurteilung des Schweregrades des Gilles de la Tourette Syndroms. 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 von der Referentin erfasst.

TOURETTE'S SYNDROME GLOBAL SCALE (TSGS)

Name: _____ Datum: _____

Untersucher: _____

<i>Code für Frequenz</i>	<i>Frequenz (F)</i>	<i>Störung (S)</i>	
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.

2.2 Karyotypisierung

2.2.1 Lymphozytenkultur

Zur Karyotypisierung der Tourette-Patienten wurden je zwei Lymphozytenkulturen aus heparinisiertem Blut in McCoy's 5A Medium angesetzt. Citrat- und EDTA-Blut sind nicht geeignet, da sie durch die Komplexbildung der Kalziumionen zwar die Gerinnung verhindern, aber gleichzeitig die erwünschte Proliferation blockieren. Die Proliferation der Lymphozyten wird mittel Phytohämagglutinin stimuliert. Es holt die Lymphozyten aus der G₀-Phase und regt sie zur Teilung an. Phytohämagglutinin ist ein Lektin, das aus der Buschbohne *Phaseolus vulgaris* gewonnen wird. In der Regel wurden die Lymphozytenkulturen nach 71,5 Stunden abgebrochen. In dieser Zeit haben die Zellen zwei Teilungszyklen durchlaufen. Eine Stunde vor Abbruch der Inkubation wurde schließlich 0.1 ml Colcemid zugegeben. Hierbei handelt es sich um ein synthetisches Mitosegift ähnlich dem Colchizin der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*), welches die Ausbildung des Spindelapparates während der Zellteilung verhindert. So kondensieren zwar die Chromosomen, es erfolgt aber keine Zellteilung. Die Mitose wird in der Metaphase angehalten.

Nach Ablauf der Inkubationszeit wurden die Kulturen in Zentrifugenröhrchen überführt und bei 1000 Umdrehungen pro Minute 10 min lang zentrifugiert und der Überstand über dem Zellpellet abgesaugt. Die Ansätze wurden dann mit hypotoner KCl-Lösung (0.4 %) aufgefüllt und bei 37°C 15-30 min inkubiert. Die Hypotonie bewirkt einen Wassereinstrom in die Blutzellen in Richtung des osmotischen Gradienten. Während die kernlosen Erythrozyten und die Granulozyten, schwellen die Lymphozyten lediglich an. Das größere Zellvolumen sorgt später für ein leichteres Platzen der Zellen auf dem Objektträger und verbessert die Spreitung der Chromosomen.

Dann wird die Suspension wiederum zentrifugiert, der Überstand abgesaugt und das Pellet in eiskaltem Methanol/Eisessig-Gemisch (3:1) resuspendiert. Dieser Wasch- und Fixierungsschritt wird wiederholt, bis das Pellet möglichst weiß erscheint. Die fixierte Zellsuspension wird anschließend auf Objektträger aufgetropft.

2.2.2 GTG-Bänderung

Die Karyotypisierung wurde anhand GTG-gebänderter Chromosomen durchgeführt (GTG: G-Bänderung mittels Trypsin und Giemsa-Färbung).

Die aufgetropften Metaphasechromosomen werden hierzu einer kurzen Trypsin-Behandlung unterzogen. Dabei werden bestimmte Proteine der Chromosomen bevorzugt abverdaut, was die spätere Färbbarkeit durch die Giemsa-Lösung beeinflusst. Es entstehen helle und dunkle Banden, wobei die hellen Banden Gen-reicher (GC-reicher) und dunklere Banden Gen-ärmer (AT-reicher) sind.

Als chromosomale Veränderungen eingestuft werden generell Chromosomensätze mit partiellen Trisomien bzw. Monosomien aufgrund von Deletionen, Duplikationen oder unbalancierten Translokationen, zudem reziproke und Robertsonsche Translokationen (Verschmelzung im Zentromerbereich), peri- und paracentrische Inversionen, geschlechtschromosomale Aneuploidien und Mosaik von unauffälligen Zelllinien mit solchen, die numerische oder strukturelle Aberrationen tragen. Von den bekannten chromosomalen Polymorphismen des menschlichen Genoms wurden nur stark vergrößerte oder stark reduzierte Heterochromatinblöcke und/oder Satelliten gewertet. Bei chromosomalen Auffälligkeiten wurden wenn möglich anschließend die Eltern karyotypisiert und ebenfalls auf Symptome des Tourette-Syndroms untersucht.

2.3 Fluoreszenz *in situ*-Hybridisierung

Bei der Fluoreszenz *in situ*-Hybridisierung (FISH) werden fluoreszenzmarkierte DNA-Sonden direkt auf das Chromosomenpräparat hybridisiert. Es gibt Sonden für die Zentromere jedes Chromosoms, Painting-Proben, die spezifisch ein ganzes Chromosom anfärben und, wie in dieser Arbeit verwendet, lokusspezifische Proben, die gezielt ausgewählte DNA-Abschnitte markieren.

Diese hochauflösende Methode ermöglicht den Nachweis kurzer Nukleinsäuresequenzen auf den Metaphasechromosomen mittels Fluoreszenzmikroskopie. Die Anordnung chromosomal eng benachbarter DNA-Sequenzen wird aufgezeigt und dadurch eine physikalische Feinkartierung von Chromosomenabschnitten durchgeführt, so dass auch submikroskopische Veränderungen, beispielsweise Mikrodeletionen, aufzeigbar werden. Die Auflösung bewegt sich in der Größenordnung von 10^6 bis 10^7 Basenpaare (bp), das heißt, dass Loci mit einem geringeren Abstand als 1 Mbp optisch auf Metaphasechromosomen nicht differenzierbar sind.

Mit DNA-Sonden, die mit Fluoreszenzfarbstoffen gekoppelt sind, werden die chromosomalen Regionen auf Zellen in der Interphase oder Mitose gezeigt. Bei den Sonden handelt es sich um klonierte Sequenzen, die sich an die entsprechenden komplementären Regionen im Chromosom anlagern, was als Hybridisierung bezeichnet wird. Bei dieser Methode benutzt man als definierte DNA-Sonden so genannte BACs (bacterial artificial chromosomes). Dabei handelt es sich um Plasmide mit einem Replikationsursprung aus dem *E. coli* Chromosom, die indirekt mit dem Hapten Biotin markiert sind. In *E. coli* werden die Plasmide mit einer Kopie pro Zelle und einer Insertgröße von 50-300 Kb amplifiziert. Nach der Hybridisierung der denaturierten Sonde und der denaturierten Chromosomen-DNA kann die spezifisch gebundene komplementäre Sonde im Fluoreszenzmikroskop indirekt über Anti-Biotin-Antikörper nachgewiesen werden (siehe Abb. 1).

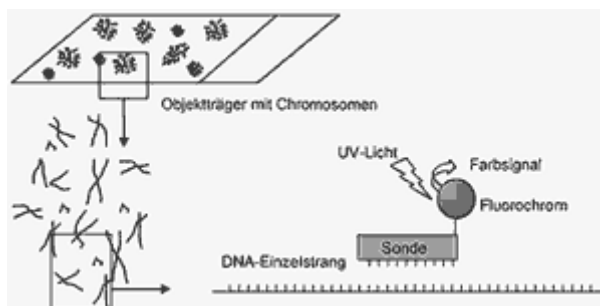


Abb.: Prinzip der Fluoreszenz in situ-Hybridisierung (FISH) auf Chromosomenpräparaten

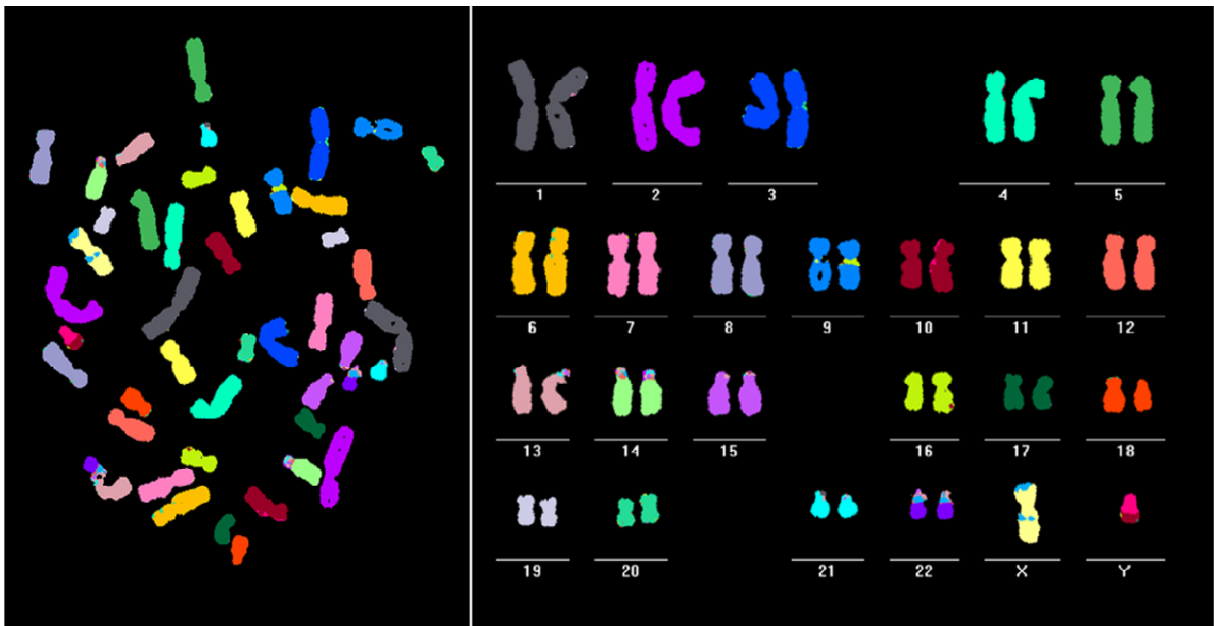


Abb.: Darstellung eines Chromosomensatzes mittels FISH-Methode

2.3.1 Praktische Durchführung der Fluoreszenz *in situ*-Hybridisierung (FISH)

Die Qualität der Chromosomenpräparation ist besonders in Bezug auf das Verhältnis von Signalintensität zu unspezifischem Hintergrund ein wesentlicher Faktor für die Effizienz der *in situ*-Hybridisierung.

4 Sonden (BAC-clones des Wellcome Trust Sanger Institute, <http://www.sanger.ac.uk>)

a) 2p11, 8q22, 11q23-24 (Simoncic et al. 2001)

2p12

RP11-337H6

RP11-191H23 (D2S139)

RP11-458F24

11q23-24

(Marker Mfd316/D11S1377 sind nicht in der Datenbank; ausgesucht wurden Klone mit einer Distanz von 120.87 Mb im Chromosomenband 11q23.3)

RP11-334E6

RP11-196E1

RP11-215D10 (1 Mb clone)

CMB9-12D18 (D11S1353, band 11q24.1)

b) 4q and 8p (Lod score >2.0)

D4S1644 (4q31.21)

RP11-5K16 (FISH)

RP11-102N12(D4S1644)

RP11-95J1 (FISH)

D8S1106 (8p23)

RP11-252C15(8p23.1)

RP11-148E1 (8p23.1-p22; D8S1106)

RP11-183J19 (8p22)

DNA-Sonden für die Fluoreszenz *in situ*-Hybridisierung

#	Lokation	Probenname	Marker
1	2p12	RP11-191H23	D2S139
2	4q31.21	RP11-102N12	D4S1644
3	8p23	RP11-148E1	D8S1106
4	11q23-24	RP11-215D10	D11S1353

2.3.2 Fluoreszenzmikroskopie und digitale Bildbearbeitung

Fluoreszenzfarbstoffe lassen sich mikroskopisch sichtbar machen, indem man sie mit Licht einer bestimmten Wellenlänge anregt (Anregungslicht) und die ausgestrahlte Fluoreszenz (Emission) mit geeigneten optischen Filtern sichtbar macht. Somit charakterisieren die Farben die Markersubstanzen und damit sekundär die Strukturen, an denen diese angedockt sind. Je nach verwendetem Fluorochrom sind andere Filtersätze notwendig.

Farbstoff	Anregungs- maximum	Emissions- maximum	Farbe	Filternummer (Zeiss)
FITC	495	523	Grün	09
Cy3	550	570	Rot	15
DAPI	358	461	Blau	01

Die Auswertung der Signale der Fluoreszenz in situ Hybridisierung erfolgte mit einem Auflicht-Fluoreszenzmikroskop. Zur genauen Auswertung, optimalen Darstellung und Präsentation der Ergebnisse wurden die Bilder digitalisiert und mit Bildbearbeitungsprogrammen überarbeitet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenspektrum

Die 117 Patienten erfüllten die Kriterien der ICD-10-Klassifikation des Tourette-Syndroms. Es wurden TSGS-Werte zwischen 17,2 und 65,5 Punkten erreicht (Mittelwert 40,8 +/- 12,8).

Bei den Marburger Patienten lagen keine Angaben über Verwandtschaftsbeziehungen vor. Eine positive Familienanamnese im Sinne von Tics und Zwängen bei Geschwistern und Zweitrangverwandten lag bei 25 der 104 in München rekrutierten Patienten vor.

3.2 Ergebnisse der G-Bänderung

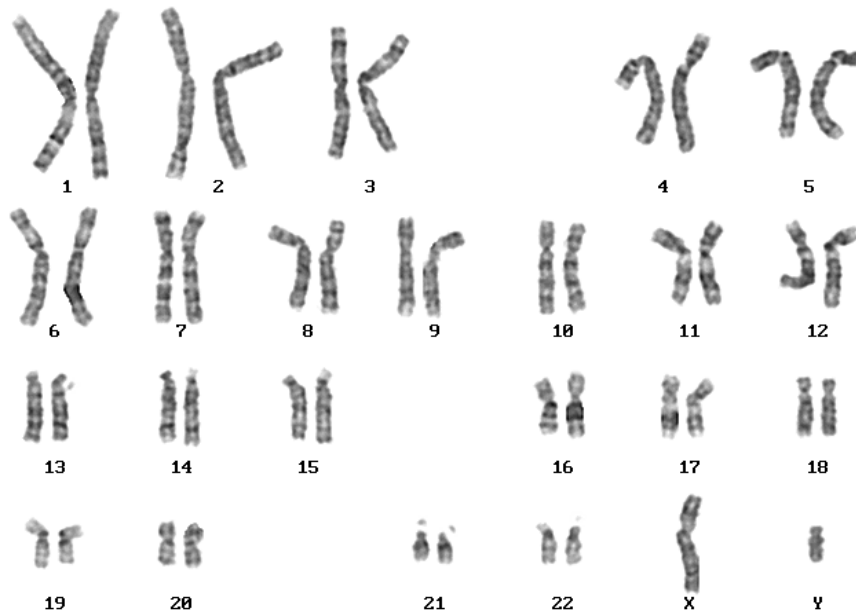


Abb.: Gesunder, männlicher Tourette-Patienten 46,XY, Quelle: Dr. Speicher

In den 117 auswertbaren Karyogrammen zeigte sich bei vier der Patienten Auffälligkeiten im Karyogramm:

eine balancierte Translokation 46,XY,t(6;17)(q21;p11)

Inversion 46,XY,inv(5)(q33q35)

eine erhöhte Chromosomenbrüchigkeit sowie

ein chromosomaler Polymorphismus.

I) Die balancierte Translokation fand sich bei einem zum Untersuchungszeitpunkt 47jährigen Fliesenleger. Er war letztgeborener von vier Jungen einer zum Geburtszeitpunkt 45jährigen Mutter. Schwangerschaft und Geburt seien ohne Komplikationen verlaufen. Seit seinem neunten Lebensjahr leidet er unter motorischen Tics in Form von Naserümpfen und Zunge ausstrecken. Hinzu trat im Laufe der Zeit ein massives Kopfschütteln, Zähneknirschen, Kieferschnappen, Fuß-Hochheben und ein zwanghaftes Berühren von Wänden. Auch vokale Tics in Form von Schniefen und dem Aussprechen von Zitaten eines englischen Dichters im Sinne einer Nonsense-Koprolalie traten zeitweise auf. Der Patient ist zudem von Kauf- und Zählzwängen betroffen, die zu einer massiven finanziellen Verschuldung geführt haben. Die Schwere der Tourette-Erkrankung hat zu einer Frühberentung geführt. Die organische Abklärung mittels Elektroenzephalogramm, Kernspin-Untersuchung des Kopfes und Liquorpunktion hatte keinen richtungsweisenden Befund ergeben.

Um eine zufällige Neumutation dieser Translokation auszuschließen, wurden weitere Blutentnahmen bei Familienmitgliedern, die sich damit einverstanden erklärten, durchgeführt, Karyogramme und ein Familienstammbaum erstellt.

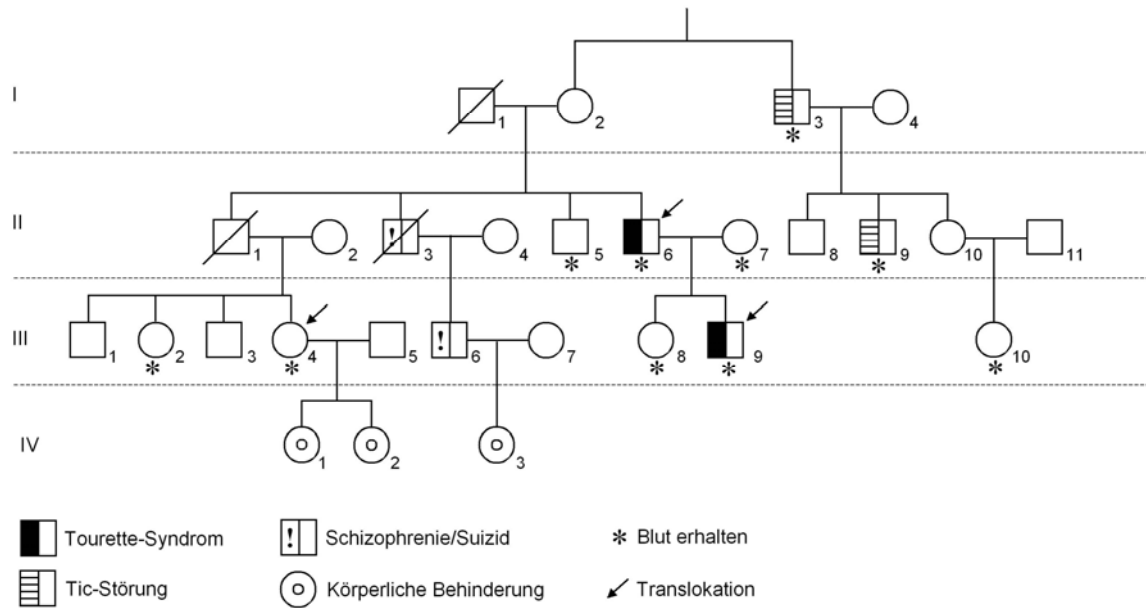


Abb. Stammbaum des Betroffenen mit $t(46,XY,t(6;17)(q21;p11))$

Die Eltern (I.1 und I.2) des Betroffenen (II.6) sind verstorben, sie seien gesund gewesen. Mit seiner Frau (II.7), die ebenfalls gesund sei, sei nach zwei Fehlgeburten ein Sohn (III.9) geboren. Er habe seit dem Kindergartenalter einfach und komplex motorische Tics sowie einfach vokale Tics aufgewiesen. Es bestünden Lernschwierigkeiten in der Schule. Bei dem Sohn wurde die Diagnose eines Tourette-Syndroms gestellt. Bei der Tochter (III.8) ist keine Ticstörung festzustellen, sie befindet sich jedoch wie ihr Bruder in psychologischer Behandlung.

Der älteste Bruder (II.1) des Betroffenen (II.6) sei an einem Herztod verstorben, eine seiner Töchter habe zwei Kinder (IV.1 und IV.2) mit leichten körperlichen Behinderungen im Sinne eines Hydrozephalus unter der Geburt respektive eines angeborenen Klumpfußes.

Der zweitälteste Bruder (II.3) sei an Schizophrenie erkrankt gewesen und habe sich suizidiert. Des Weiteren sei auch dessen einziger Sohn (III.6) wegen Schizophrenie in psychiatrischer Behandlung. Er habe ein Kind mit leichten körperlichen Behinderungen (IV.3). Der drittälteste Bruder (II.5) leide an Impulsdurchbrüchen. Der Bruder der Mutter des Betroffenen (I.3) zeigte in der Untersuchung Blinzeltics und einzelne motorische Tics im Gesicht, ebenso dessen Sohn (II.9), bei dem zudem ein jähzorniges Gemüt bekannt sei. Von den weiteren Familienmitgliedern waren anamnestisch keine körperlichen oder psychischen Auffälligkeiten bekannt oder in der Untersuchung ersichtlich.

Einer Blutentnahme stimmten die mit einem Sternchen versehenen Familienmitglieder zu. Dabei zeigte sich, dass der ebenfalls vom Tourette-Syndrom betroffenen Sohn (III.9) die gleiche Translokation aufwies wie sein Vater ($t(46,XY,t(6;17)(q21;p11))$). Die Tochter (III.4) des ältesten Bruders des Betroffenen, die klinisch keine Auffälligkeiten bot, aber zwei Kinder mit leichten körperlichen Behinderungen geboren hat, war ebenfalls von der gleichen Translokation betroffen. Einer Blutentnahme bei den Kindern wurde nicht zugestimmt.

In der Familie der Mutter des Betroffenen fand sich die strukturelle Aberration nicht, auch nicht bei den von Tics betroffenen Individuen. Bei dem Probanden II.9 zeigte sich jedoch eine gonosomale Chromosomenstörung im Sinne eines Klinefelter-Syndroms mit einem zusätzlichen X-Chromosom.

Eine Segregationsanalyse zur Bestimmung eines möglichen Erbgangs war wegen der Unvollständigkeit der Blutproben nicht durchzuführen.

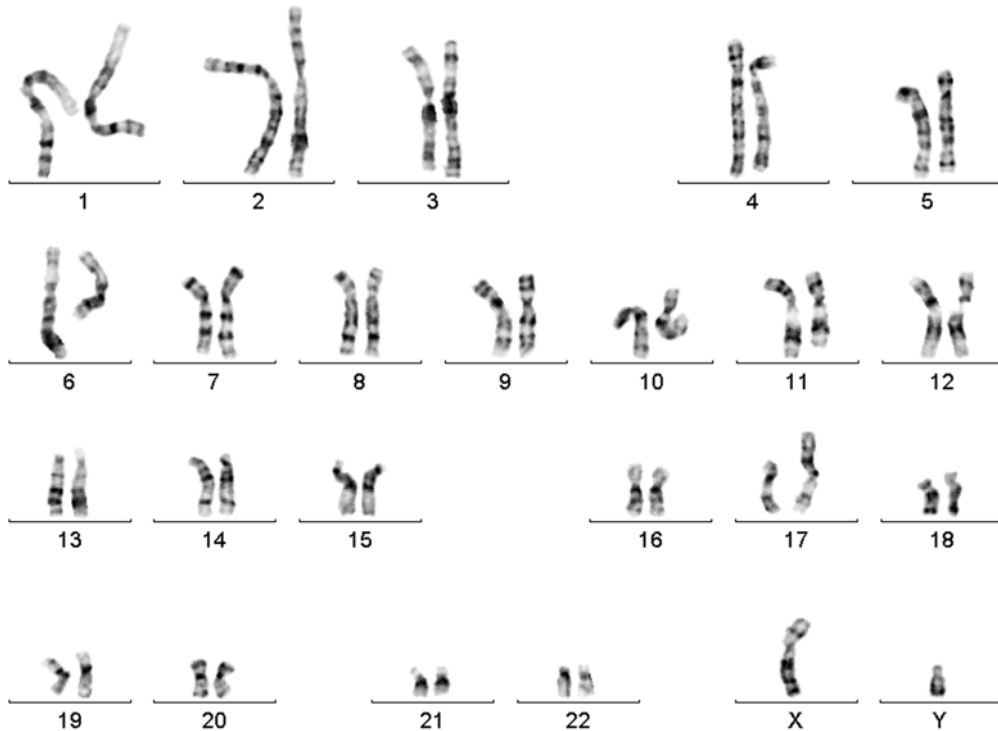


Abb. Vater mit Tourette-Syndrom und balanciert aussehender Translokation $t(6;17)(q21;p11)$; die aberranten Chromosomen 6 und 17 stehen jeweils rechts.

II) $46,XY,inv(5)(q33q35)$ Herr K.

Die paracentrische Inversion am Chromosom 5 fand sich bei einem zum Untersuchungszeitraum 53jährigen Patienten mit einem seit dem zwölften Lebensjahr bestehenden Tourette-Syndrom. Im Vordergrund der Symptomatik hatten motorische Tics

gestanden mit blitzartigen Drehungen des Kopfes und im Mundbereich sowie Beugezuckungen des Oberkörpers. An Vokaltics hatten einfach vokale Tics mit quietschenden, ächzenden und „fiedelähnlichen“ Lauten im Vordergrund gestanden.

Herr K. hatte sich wegen der Beschwerden im Alter von 21 Jahren einer stereotaktischen Operation (Zona incerta des Thalamus beidseits) unterzogen, die starke Beeinträchtigungen seiner kognitiven Fähigkeiten und des Affekts nach sich gezogen hatten. Einzelne motorische oder vokale Tics waren zum Untersuchungszeitpunkt schwer eruiert. Die Familienanamnese hinsichtlich Ticstörungen erwies sich als leer.

Bei der Nachuntersuchung der beiden Eltern des Patienten fand sich bei der Mutter ein unauffälliger weiblicher Chromosomensatz, während der Vater des Patienten einen männlichen Chromosomensatz mit derselben parazentrischen Inversion an einem Chromosom 5 wie bei seinem Sohn zeigte: 46,XY,inv(5)(q33q35).

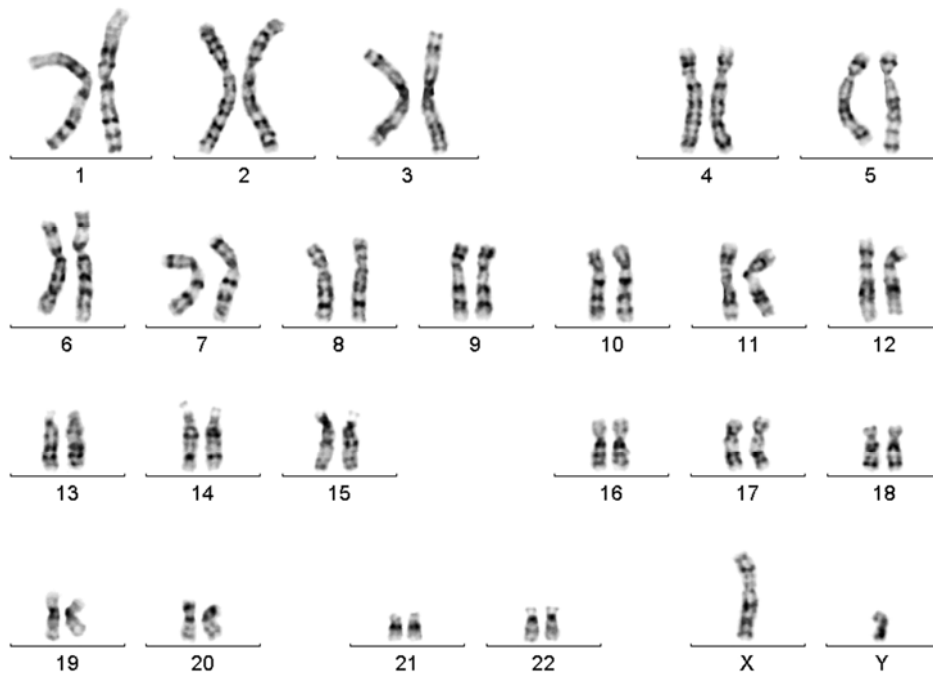


Abb. Karyogramm des Vaters eines Sohnes mit Tourette-Syndrom und einer familiären parazentrischen Inversion 5, inv(5)(q33q35)

III) 46,XY,13pstk+

1x 46,XY,t(1;11)

1x 46,XY,t(1;19)

1x 46,XY,t(7;7),inv(20)

1x 44,XY,+3,-8,-19,-20

Hier zeigten sich bei einem männlichen Patienten nicht-klonale strukturelle Aberrationen, die auf eine erhöhte Chromosomenbrüchigkeit hinweisen. Dabei handelte es sich

um verschiedene Translokationen, von denen keine doppelt auftrat. Es waren 15-20% der Zellen betroffen. Klinische Daten zu diesem Probanden lagen nicht vor.

IV) Philadelphia 46,XY,t(9;22)(q34;q11)

Bei diesem Patienten wurde ein Philadelphia-Chromosom festgestellt. Dabei handelt es sich um einen Austausch von genetischem Material zwischen dem langen Arm von Chromosom 9 und Chromosom 22. 9ph beschreibt einen relativ häufigen menschlichen Polymorphismus. Etwa 1% der Bevölkerung hat Variationen am Heterochromatin des Chromosoms (9, 9qh+, 9phq, 9ph...) und ist definitiv nicht pathogen.

Klinisch besteht bei dem Patienten seit dem neunten Lebensjahr eine Tourette-Symptomatik mit zunächst Zuckungen im Bereich von Kopf, Hals und Schultern, später in Form von zusätzlich auftretenden Vokaltics mit Schnaufen und Räuspern. Neben den Tics liegt eine Impulskontrollstörung vor mit verbal-aggressiven Ausbrüchen und Vorstellungen von körperlichen Angriffen auf sein Gegenüber. Die Familienanamnese hinsichtlich Ticsstörungen ist leer.

Die verbleibenden 113 Patienten zeigten normale Karyotypen.

3.3 Ergebnisse FISH

Die FISH-Analyse mit Sonden in den Regionen 2p, 4q, 8p und 11q erbrachte im vorliegenden Patientenpool regelrechte Hybridisierungssignale.

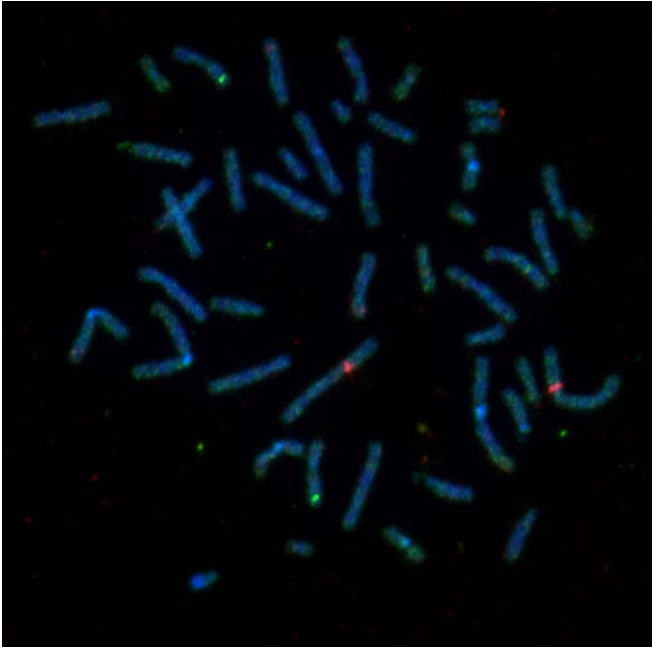


Abb.: Regelrechte Signale eines Tourette-Patienten an 2p und 11q der Sonden RP11-191H23 (2p12) in rot und RP11-215D10 (11q23) in grün. Quelle: Dr. Speicher

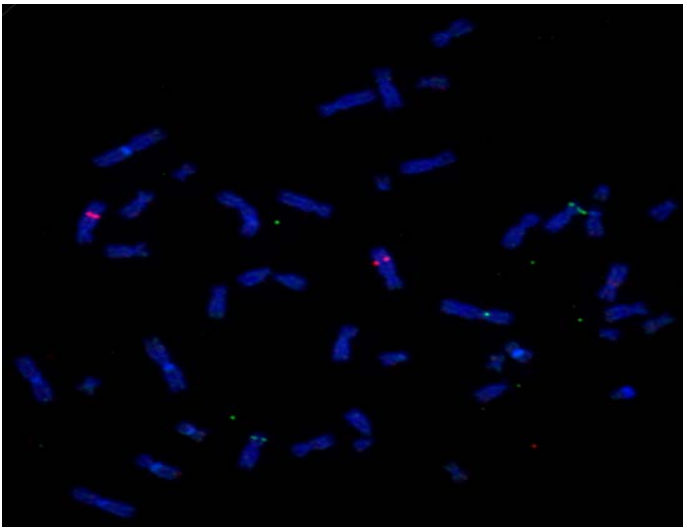


Abb. : Regelrechte Signale eines Tourette-Patienten an 8p und 4q der Sonden RP11 -102N12 (4q31.21) und RP11-148E1 (8p23). Quelle: Dr. Speicher

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Ziel der Arbeit war es, ein Kollektiv von Tourette-Patienten nach chromosomalen Veränderungen zu untersuchen.

Die **balancierten Translokationen** der Chromosomen 6 und 17 an dem vom Tourette-Syndrom betroffenen Vater (II.6) und seinem ebenfalls erkrankten Sohn (III.9) stellen eine Erstbeschreibung dar. Überhaupt ist von einer Translokation zwischen diesen Chromosomen bisher nicht berichtet worden. Es liegt ein einziger weiterer Bericht über eine Translokation bei einem Patienten mit Tourette-Syndrom vor, bei dem ebenfalls das Chromosom 6 betroffen ist (Crawford et al., 2003). Hier wird von zwei Individuen berichtet, bei dem in einem Fall der kurze Arm des Chromosom 6 (p23) betroffen, in dem anderen Fall der lange Arm (q24). Die in unserer Untersuchung ausfindig gemachte Translokation bei Vater und Sohn liegt ebenfalls am langen Arm des Chromosoms 6, jedoch in der Bande 6q16, was einen gemeinsamen Zusammenhang unwahrscheinlich macht.

Diskutiert werden muss die Frage, ob diese Translokation zumindest in dieser Familie mit der Erkrankung kosegregiert. Die Tatsache, dass der Chromosomenbruch bei beiden Tourette-Betroffenen auftritt, unterstützt die Hypothese, dass die Unterbrechung eines oder mehrerer Gene in diesen Teilen der Chromosomen zum klinischen Phänotyp beiträgt. Es handelt sich um eine familiäre Translokation, die nicht de novo beim Vater entstanden ist, da sie auch bei einer Nichte festgestellt werden konnte.

Die Tatsache, dass die Nichte des Betroffenen (III.4) keine klinischen Auffälligkeiten bot, könnte als Hinweis gedeutet werden, dass es sich bei der Translokation um ein zufälliges koinzidentes Auftreten handelt und nicht um eine Kosegregation. Auf der anderen Seite ist bekannt, dass auch monozygote Zwillinge mit exakt gleichem Erbgut nicht unbedingt beide Tourette-Symptome ausbilden. Zudem spielt das Geschlecht eine Rolle in der Krankheitsausprägung und Männer scheinen viermal häufiger zu erkranken als Frauen, so dass die Segregationshypothese nicht auszuschließen bleibt. Es wäre zudem denkbar, dass Umweltfaktoren als Trigger für die Ausprägung der Symptomatik bei den Trägern der Translokation eine Rolle gespielt haben könnten.

Unter der Annahme, dass die Bruchstelle mit der Erkrankung in Zusammenhang stehen könnte, ist ihre Feinkartierung von hohem Interesse, um so mögliche Genveränderungen feststellen zu können.

Eine Angabe über einzelne, möglicherweise durch die Translokation veränderten oder zerstörten Gene in dieser betroffenen Region ist bisher ohne die durchgeführte Feinkartierung nicht möglich, da sich innerhalb der chromosomalen Banden, in denen die Bruchstelle liegt, mehrere Millionen Basenpaare und hunderte bis tausende Gene befinden.

Bisher ist in der Literatur über Translokationen der Chromosomen 6 und 17 in Zusammenhang mit hämatologischen Erkrankungen berichtet worden. Es liegt ein Bericht über ein männliches Neugeborenes mit dem Chromosomensatz 46,XY,t(6;17)(q23;q11.2) vor, das an einer kongenitalen Leukämie erkrankt war (Ferguson et al., 2005). Ein weiterer Bericht weist ebenfalls auf eine Translokation der Chromosomen 6 und 17 bei einem ebenfalls an akuter myeloischer Leukämie erkranktem Neugeborenen hin (Resnik and Brod, 1993). Über die genauen Bruchpunkte wurde in dieser Arbeit nicht berichtet.

Im Master Map des Mendelian Inheritance in Man (MIN) in der Literaturrecherche Pubmed ist für den zytogenetischen Bruchpunkt 6q21 kein Gen verzeichnet. Das in dieser Region am nächsten liegende Gen ist das „Insulin-like DNA sequence“, das sich am Chromosom 6p23-q12 befindet.

Hinsichtlich des zweiten Bruchpunktes ist in der MIN für 17p11 ebenfalls kein Gen exakt an dieser Bruchstelle verzeichnet. Gleichwohl existiert ein Fallbericht über einen Jungen mit der Diagnose eines Asperger Syndroms, Depressionen und einer Schulphobie, der eine balancierte Translokation am Bruchpunkt 17p13 befindet (t(17;19)(p13.3;p11) (Anneren et al., 1995).

Chromosom 17p11 wurde identifiziert für mögliche Kopplung in einer großen Kopplungsuntersuchung bei Geschwistern mit ADHS (Ogdie et al., 2004), das ebenso zum Spektrum des Tourette-Syndroms gehört. Eine weitere Kopplungsstudie gibt Hinweise auf Kopplung im Bereich 17p11 für das Krankheitsbild der Schizophrenie (Williams et al., 2003); auf die biologischen und physiologischen Parallelen von Tourette-Syndrom und Schizophrenie ist bereits hingewiesen worden (Muller et al., 2002).

Nicht zuletzt wurde von dem gemeinsamen Auftreten des Tourette-Syndroms und dem Smith-Magenis Mikrodeletionssyndrom berichtet (Shelley et al., 2007): ebenfalls ist hier das Chromosom 17p11 in diesem Fall von einer Mikrodeletion betroffen. Das

Smith-Magenis-Syndrom ist ein Symptomenkomplex, der einhergeht mit einer Entwicklungsverzögerung und körperlichen Anomalien. Es sind dem Tourette-Syndrom ähnliche Verhaltensweisen wie selbstverletzendes Verhalten wie etwa Schlagen des Kopfes gegen Wände, Beißen und Hyperaktivität beschrieben worden.

Weiter entfernt vom Chromosom 17p11 konnten zwei weitere, nicht verwandte Individuen mit Asperger-Syndrom und einer Translokation am Chromosom 17p13 identifiziert werden ($t(13;17)(q14;p13)$ und $t(17;19)(p13.3;cen)$) (Tentler et al., 2003).

In der nachuntersuchten Familienpopulation war der Proband II.9 neben einer chronischen Ticstörung vom Klinefelter-Syndrom betroffen. Das Syndrom tritt mit einer Häufigkeit von 0,2% bei männlichen Neugeborenen auf. Über die Koinzidenz von Ticstörung und Klinefelter-Syndrom ist in der Literatur bisher nicht berichtet worden. In einer Arbeit von Hunter (Hunter, 1969) werden jedoch neurologische Auffälligkeiten im Sinne von extrapyramidal-motorischen Störungen und Tremor bei zehn von 17 Männern mit Klinefelter-Syndrom beschrieben.

An gonosomalen Aberrationen existieren ansonsten Einzelfallberichte über das gemeinsame Auftreten von Tourette-Syndrom und XYY-Karyotyp (Merskey, 1974; Robertson and Trimble, 1993), Muskeldystrophie Duchenne (Lewis and Bertorini, 1982), Triple X-Syndrom (Singh et al., 1982) und fragilem X-Syndrom (Kerbeshian et al., 1984).

Die **Inversion** am Chromosom 5 beim Patienten K. stellt den zweiten Befund einer strukturellen Aberration dar. Da der Vater des Betroffenen ebenfalls eine parazentrische Inversion an Chromosom 5 an den Bruchpunkten 5q33 und 5q35 aufweist, wurde das invertierte Chromosom 5 also paternal vererbt. Klinisch ist der Vater des Betroffenen unauffällig, somit ist nicht von einer Kosegregation auszugehen.

Der Befund einer **erhöhten Chromosomenbrüchigkeit** kann als Normvariante aufgefasst werden. In mehreren Arbeiten wurden bereits unspezifische Hinweise auf eine erhöhte Chromosomenbrüchigkeit bei Tourette-Syndrom dargestellt (Gericke et al., 1995) (Kerbeshian et al., 2000).

Möglicherweise könnte eine Medikamenteneinnahme Verursacher für die Brüchigkeit gewesen sein.

Der chromosomale Polymorphismus im Sinne des Philadelphia-Chromosoms ist die vierte darstellbare Veränderung im Patientenkollektiv.

Durch diese reziproke Translokation $t(9;22)$ gelangt das ABL-Gen, das als Tyrosinkinase eine wichtige Rolle bei der zellulären Wachstumsregulation spielt, auf Chromosom 9 in die Nachbarschaft zum BCR-Gen auf Chromosom 22. Das dadurch neu entstandene BCR-ABL-Gen wird in der Zelle transkribiert, d.h. es entsteht ein neues Protein (BCR-ABL-Genprodukt). Dieses Protein besitzt enzymatische Funktionen u. a. als Tyrosinkinase. Tourette-artige Symptome sind bisher nicht in Zusammenhang mit dem Auftreten eines Philadelphia-Chromosoms beschrieben worden, somit ist davon auszugehen, dass das Auftreten von Philadelphia-Chromosomen bei Tourette-Syndrom der allgemeinen Zufallswahrscheinlichkeit entspricht.

4.2 Diskussion der Häufigkeiten

Das Tourette-Syndrom ist eine Erkrankung mit einer Prävalenz von etwa 0,7%. Die Chromosomenauffälligkeiten können zufällig bei diesen Individuen aufgetreten sein. Bei den 117 Patienten fanden sich bei einem Patienten eine Translokation und bei einem Patienten eine Inversion. Die Häufigkeit einer balancierten Translokation in der Allgemeinbevölkerung beträgt $> 1/1000$, die Häufigkeit einer Inversion liegt bei 1,3:10.000 (Passage E, 1994).

Da es sich bei dem Ergebnis um Einzelbefunde handelt, sollten sie auch vorsichtig als solche interpretiert werden.

Die in dieser Untersuchung dargestellten strukturellen Befunde im Sinne der Translokation an den Chromosomen 6 und 17 sowie der Inversion an Chromosom 5 bei Patienten mit Tourette-Syndrom stellen Erstbefunde dar und reihen sich damit ein in die bisher in der Literatur beschriebenen kasuistischen Berichte.

4.3 Diskussion der Methode

Zu den vier Strategien der Genidentifizierung des Tourette-Syndroms gehören Kopplungsstudien, Assoziationsstudien, konvergente Genomics und chromosomale Veränderungen, die mit der Erkrankung assoziiert sind.

Die erste Annäherung bei der Suche nach verantwortlichen Genen ist über die Durchführung von Kopplungsstudien erfolgt, die aber bisher wohl wegen der Komplexität und des unklaren Vererbungsmodus der Erkrankung keine signifikanten Kopplungsbefunde hervorgebracht haben. In verschiedenen Familien gibt es wahrscheinlich verschiedene Suszeptibilitätsgene; möglicherweise ist in einigen Familien sogar nur ein Gen für die Erkrankung verantwortlich. Da sich bei komplexen genetischen Erkrankungen hohe Lod-Scores kaum erreichen lassen, kommt Replikationsstudien eine große Bedeutung zu. Leider ist es in bisherigen Analysen zu keinem replizierbaren Ergebnis gekommen (1999; Merette et al., 2000; Simoncic et al., 2001).

Die Verfügbarkeit von Chromosomenabnormalitäten wie die balancierten Translokationen, die mit einem Krankheitsphänotyp zusammen fallen, kann die Identifikation von Erkrankungs-Loci erleichtern. Dieser Ansatz ist besonders wertvoll in Fällen, in denen Kopplungsanalysen ohne sinnvolles Ergebnis bleiben. Verbirgt sich in der unterbrochenen Region ein spezifisches Gen, kann dies einen direkten Einblick verschaffen in die Pathophysiologie der Erkrankung; der Bruchpunkt kann natürlich auch zufällig sein und in keinem Zusammenhang zum Phänotyp des Tourette-Syndroms stehen.

Der Präzedenzfall in der Literatur ist das Auffinden des Brustkrebsgens PESC1, welches identifiziert wurde, nachdem in einer Karyotypanalyse eine balancierte chromosomale Translokation an den Chromosomen 3 und 4 ($t(3;4)(q23;p15.2)$) festgestellt hatte (De Baere et al., 2000). Auch ein Gen, das in die Entwicklung von Sprech- und Sprachstörungen involviert ist, wurde mithilfe dieser Methode und der Entdeckung einer Translokation am Chromosom 7 ausfindig gemacht (Lai et al., 2001).

Leider haben die bisher beschriebenen Bruchpunkte und entsprechenden Feinkartierungen keinen Durchbruch in der Identifikation von Krankheitsloci für das Tourette-Syndrom erbracht. Möglicherweise lagen auch positionelle Effekte vor dahingehend, dass sich Transkriptions- und Promoterregionen des relevanten Gens außerhalb der chromosomalen Bruchpunkte befanden und nicht direkt von der jeweiligen Aberration betroffen waren (Kleinjan and van, V, 1998).

Die Chromosomenanalyse ist eine kostengünstige und leicht durchzuführende Screening-Methode, die auf elegante, einfache Art und Weise zum Ergebnis führen kann.

Ein weiterer Vorteil dieser Methode gegenüber der Kopplungsanalyse besteht in der Unabhängigkeit vom Vererbungsmodus der Erkrankung (Baysal et al., 1998; Sultana et al., 2002).

Ein weiterer Vorzug liegt darin, dass überprüfbar ist, ob die mit dem Tourette-Syndrom in einen pathophysiologischen Zusammenhang gebrachten Kandidatengene sich im Bereich der Bruchstelle befinden.

Kandidatengene des dopaminergen, noradrenergen und nikotinergen Systems, die aufgrund pharmakologischer Wirkung mit dem Tourette-Syndrom in Zusammenhang gebracht werden, liegen nicht in der von uns gefundenen Translokationsbruchstelle (Comings, 1987; Dursun et al., 1994; Sanberg et al., 1997).

4.4 Diskussion der Befunde in der FISH

Die bisher in Kopplungsuntersuchungen dargestellten verdächtigen Regionen 2p, 4q, 8p und 11q mit erhöhten LOD-Scores konnten im vorliegenden Patientenpool nicht repliziert werden.

Grundlage für die Auswahl der Chromosomenlokationen an den Regionen 4q und 8p war der Genom-Scan an 76 betroffenen Familien, der einen suggestiven Lod-Score von >2 ergeben hatte (1999). Die Regionen 2p und 11q waren von uns ausgewählt worden, da in Familienuntersuchungen mit hohen Fallzahlen diese sich als suszeptibel herausgestellt hatten (Merette et al., 2000; Simoncic et al., 2001). Hier stellt sich die Frage nach der Heterogenität der Erkrankung: Chromosomenregionen, die in einer bestimmten Population möglicherweise mit dem Krankheitsphänotyp vererbt werden, können in anderen Familien keine Rolle spielen.

4.5 Schwierigkeiten genetischer Analysen komplexer Erbgänge

Es ist davon auszugehen, dass Mutationen in unterschiedlichen Genen identische Phänotypen zur Folge haben können, wenn die Gene beispielsweise für einen gängigen biochemischen Stoffwechselweg oder eine häufige zelluläre Struktur kodieren. So können ein und derselben Krankheit verschiedene Gendefekte zu Grunde liegen.

Verschiedene Kombinationen prädisponierender Gene oder Allele eines einzelnen Gens können bei unterschiedlichen Individuen eine Rolle spielen.

Ein weiteres Problem der Kopplungsanalyse ist, dass einige Individuen, die ein Gen erben, das für die Krankheit prädisponiert, diese nicht entwickeln (inkomplette Penetranz), wogegen andere, die dieses prädisponierende Allel nicht erben, aufgrund von Umweltfaktoren trotzdem erkranken (Phänokopie). Daher kann der Genotyp an einem bestimmten Locus die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Erkrankung beeinflussen, aber nicht vollständig bestimmen. Die Penetranz, also die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung bei einem prädisponierenden Genotyp, kann auch von nichtgenetischen Faktoren wie Alter und Umwelteinflüssen abhängen.

Auch die Tatsache, dass es sich beim Tourette-Syndrom um eine polygene Erkrankung zu handeln scheint, dass also Mutationen in mehreren verschiedenen Genen gleichzeitig vorliegen und vererbt werden müssen, um die Krankheit auszulösen, führt zu einer erschwerten Suche. Möglicherweise bestehen dennoch Hauptgeneffekte.

Als weitere Schwierigkeit ist das weite phänotypische Spektrum der Erkrankung einzuschätzen. In letzter Zeit wird teilweise sogar von einer „Spektrums-Erkrankung“ gesprochen, die weitere Symptome wie Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörungen, Zwangsstörungen, aber auch diagnosefernere Symptome wie unkontrolliertes Essen oder Trichotillomanie (Grados and Walkup, 2006) in das Tourette-Syndrom mit einschließen.

Die Aufweichung der diagnostischen Kriterien, die sich in ICD-10 und DSM-IV klar auf das Vorhanden sein von motorischen und vokalen Tics beschränken, würde die Kandidatengensuche erschweren.

Möglicherweise interagieren Gene für die Tourette-Störung und seine Komorbiditäten.

4.6 Geschlechtsabhängige Faktoren

In dieser Arbeit lag das Verhältnis von Männern zu Frauen bei 5:1 und liegt damit sogar noch oberhalb der in der Literatur berichteten Verhältnisse von 4:1 (Robertson and Stern, 1998).

Die Tatsache, dass nicht nur Männer, sondern in einem Viertel der Fälle auch Frauen vom Tourette-Syndrom betroffen sind, schließt einen X-chromosomal rezessiven Erbgang im Grunde aus. Ein X-chromosomal dominanter Erbgang, bei dem sowohl Männer als auch Frauen betroffen sein können, kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da in diesem Fall keine Weitergabe der Erkrankung vom Vater auf den Sohn möglich sein könnte, die in vielen Familien aber zu beobachten ist.

Ein Y-chromosomaler Erbgang bleibt aufgrund der betroffenen Frauen, der extremen Genarmut des Y-Chromosoms und aufgrund der Reduktion seiner Funktionen im Laufe der Evolution auf männlich-spezifische Entwicklungen wie Spermatogenese oder männliche Determinierung eher auszuschließen.

4.7 Umweltfaktoren

Wie bei anderen komplexen Erkrankungen spielen die Gen-Umwelt-Interaktionen eine große Rolle. Dass ein niedriges Geburtsgewicht, maternaler Stress während der Schwangerschaft, eine Hypoxie und möglicherweise eine dadurch erhöhte Vulnerabili-

tät der Basalganglien eine Rolle spielt, lässt sich in den Untersuchungen an Zwillingskohorten festmachen (Hyde et al., 1992).

5 Zusammenfassung

Das Tourette-Syndrom stellt eine komplexe neuropsychiatrische Tic-Störung dar, auf deren familiäre Häufung und damit mögliche Vererblichkeit schon seit den ersten Beschreibungen im 19. Jahrhundert hingewiesen wurde.

Bis heute sind trotz zahlreicher Segregations-, Kopplungs- und Assoziationsstudien weder ein Erbgang bekannt, noch Genloci identifiziert, die direkt in die Pathogenese der Erkrankung involviert sind. Auszugehen ist von einem komplexen Vererbungsmodus und der Beteiligung verschiedener Gene mit unterschiedlichen Effektstärken.

Ziel dieser Arbeit war die prospektive Untersuchung der Chromosomen von Tourette-Patienten, um mögliche strukturelle oder numerische Chromosomenveränderungen zu identifizieren. Sporadische chromosomale Rearrangements können an ihren Bruchstellen Kandidatengene verbergen, deren Identifikation den Blick frei geben kann in pathophysiologische Zusammenhänge des Tourette-Syndroms.

Als Ergänzung zur klassischen Chromosomenbänderung wurde zur Analyse submikroskopischer Veränderungen die Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung eingesetzt, um mit dieser Methode bisher beschriebene Kandidatenregionen aus Kopplungsstudien im vorliegenden Kollektiv zu untersuchen.

Innerhalb eines Jahres wurden 103 Patienten der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians Universität München sowie 24 Patienten der Psychiatrischen Klinik der Philipps-Universität Marburg, die die diagnostischen Kriterien für das Tourette-Syndrom des ICD-10 erfüllten, nach informiertem Einverständnis einer Chromosomenanalyse unterzogen.

In den 117 auswertbaren Karyogrammen zeigten sich bei vier der Patienten Auffälligkeiten im Karyogramm: zwei strukturelle Aberrationen im Sinne einer balancierten Translokation und einer Inversion, eine erhöhte Chromosomenbrüchigkeit sowie ein chromosomaler Polymorphismus. Damit fand sich keine signifikante Häufung von generellen Chromosomenaberrationen im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die an einem Patienten identifizierte Translokation $t(6;17)(q21;p11)$ ließ sich in der anschließend durchgeführten Familienuntersuchung bei dessen Sohn, der ebenfalls vom Tou-

rette-Syndrom betroffen war, wiederfinden, was als Hinweis auf eine Kosegregation des Lokus mit der Erkrankung gewertet werden kann. Eine Translokation an den Chromosomen 6 und 17 bei Tourette-Syndrom ist bisher nicht beschrieben.

Die Inversion am Chromosom 5, die sich bei einem Patienten darstellen ließ, war bei dessen gesundem Vater ebenfalls nachweisbar, so dass hier nicht von einer möglichen Segregation auszugehen ist.

Die verbliebenen 113 Patienten zeigten normale Karyotypen.

Die FISH-Analyse mit Sonden für die Regionen 2p, 4q, 8p und 11q, die in vorherigen Kopplungsuntersuchungen Hinweise auf Suszeptibilität möglicher Kandidatengene ergeben hatten, erbrachte im vorliegenden Patientenpool regelrechte Hybridisierungssignale. Es gab keinen Hinweis auf Mikrodeletionen in den untersuchten Banden. Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass unser Befund der kosegregierenden Translokation in einer Familie mit Tourette-Syndrom einen interessanten Befund darstellt. Als nächsten Schritt soll sich eine Bruchpunktanalyse und damit eine mögliche Genidentifikation im Bereich der Bruchstelle anschließen.

6 Literatur

Reference List

A complete genome screen in sib pairs affected by Gilles de la Tourette syndrome. The Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. *Am J Hum Genet* 65[5]. 1999.

Abelson, J. F., Kwan, K. Y., O'Roak, B. J., Baek, D. Y., Stillman, A. A., Morgan, T. M., Mathews, C. A., Pauls, D. L., Rasin, M. R., Gunel, M., Davis, N. R., Ercan-Sencicek, A. G., Guez, D. H., Spertus, J. A., Leckman, J. F., Dure, L. S. th, Kurlan, R., Singer, H. S., Gilbert, D. L., Farhi, A., Louvi, A., Lifton, R. P., Sestan, N., and State, M. W. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science* 310[5746]. 2005. 1914.

Anneren,G., Dahl,N., Uddenfeldt,U., and Janols,L.O. (1995). Asperger syndrome in a boy with a balanced de novo translocation: t(17;19)(p13.3;p11). *Am. J. Med. Genet.* 56, 330-331.

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.

Baysal,B.E., Potkin,S.G., Farr,J.E., Higgins,M.J., Korcz,J., Gollin,S.M., James,M.R., Evans,G.A., and Richard,C.W., III (1998). Bipolar affective disorder partially cosegregates with a balanced t(9;11)(p24;q23.1) chromosomal translocation in a small pedigree. *Am. J. Med. Genet.* 81, 81-91.

Boghossian-Sell, L., Comings, D. E., and Overhauser, J. Tourette syndrome in a pedigree with a 7;18 translocation: identification of a YAC spanning the translocation breakpoint at 18q22.3. *Am J Hum Genet* 59[5]. 1996.

- Bottini, N., MacMurray, J., Rostamkani, M., McGue, M., Iacono, W. G., and Comings, D. E. Association between the low molecular weight cytosolic acid phosphatase gene ACP1*A and comorbid features of Tourette syndrome. *Neurosci Lett* 330[2]. 2002. 1920.
- Brett, P. M., Curtis, D., Robertson, M. M., Dahlitz, M., and Gurling, H. M. Linkage analysis and exclusion of regions of chromosomes 3 and 8 in Gilles de la Tourette syndrome following the identification of a balanced reciprocal translocation 46 XY, t(3:8)(p21.3 q24.1) in a case of Tourette syndrome. *Psychiatr Genet* 6[3]. 1996.
- Canales, J. J. and Graybiel, A. M. A measure of striatal function predicts motor stereotypy. *Nat Neurosci* 3[4]. 2000.
- Castellanos, F. X. Stimulants and tic disorders: from dogma to data. *Arch Gen Psychiatry* 56[4]. 1999.
- Charcot, JM. *Poliklinische Vorträge (Lecons du Mardi à la Salpêtrière)*. I.Band.Schuljahr 1887-1888. 1894. Franz Deuticke Leipzig und Wien.
- Cheon,K.A., Ryu,Y.H., Namkoong,K., Kim,C.H., Kim,J.J., and Lee,J.D. (2004). Dopamine transporter density of the basal ganglia assessed with [¹²³I]IPT SPECT in drug-naive children with Tourette's disorder. *Psychiatry Res.* 130, 85-95.
- Comings, B. G. Tourette Syndrome, Editorial. *The Lancet* [February 7]. 1987.
- Comings, D. E., Comings, B. G., Devor, E. J., and Cloninger, C. R. Detection of major gene for Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 36[3]. 1984.
- Comings, D. E., Gade-Andavolu, R., Gonzalez, N., Wu, S., Muhleman, D., Blake, H., Dietz, G., Saucier, G., and MacMurray, J. P. Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet* 57[3]. 2000.
- Crawford, F. C., Ait-Ghezala, G., Morris, M., Sutcliffe, M. J., Hauser, R. A., Silver, A. A., and Mullan, M. J. Translocation breakpoint in two unrelated Tourette syndrome cases, within a region previously linked to the disorder. *Hum Genet* 113[2]. 2003.
- De Baere, E., Fukushima, Y., Small, K., Udar, N., Van Camp, G., Verhoeven, K., Palotie, A., De Paepe, A., and Messiaen, L. Identification of BPESC1, a novel gene disrupted by a balanced chromosomal translocation, t(3;4)(q23;p15.2), in a patient with BPES. *Genomics* 68[3]. 2000. 1915.
- Devor, E. J., Henderson, V., and Sparkes, R. S. Linkage to Tourette syndrome is excluded for red-cell acid phosphatase (ACP1) and flanking markers on chromosome 2pter-2p23. *Hum Biol* 63[2]. 1991.
- Devor, E. J. and Magee, H. J. Multiple childhood behavioral disorders (Tourette syndrome, multiple tics, ADD and OCD) presenting in a family with a balanced chromosome translocation (t1;8)(q21.1;q22.1). *Psychiatr Genet* 9[3]. 1999.
- Dodman, N. H., Normile, J. A., Shuster, L., and Rand, W. Equine self-mutilation syndrome (57 cases). *J Am Vet Med Assoc* 204[8]. 1994. 1915.
- 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.
- Eisenberg, L., Ascher, E., and Kanner, L. A clinical study of Gilles de la Tourette's disease (maladie des tics) in children. *Am J Psychiatry* 115[8]. 1959.
- Eldridge, R., Sweet, R., Lake, R., Ziegler, M., and Shapiro, A. K. Gilles de la Tourette's syndrome: clinical, genetic, psychological, and biochemical aspects in 21 selected families. *Neurology* 27[2]. 1977.

- Ferenczi, S. Psycho-analytical observations on tic. *The International Journal of Psycho-Analysis* II[1]. 1921.
- Ferguson, E.C., Talley, P., and Vora, A. (2005). Translocation (6;17)(q23;q11.2): a novel cytogenetic abnormality in congenital acute myeloid leukemia? *Cancer Genet. Cytogenet.* 163, 71-73.
- Frost, N., Feighner, J., and Schuckit, M. A. A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Dis Nerv Syst* 37[9]. 1976.
- Gerard, E. and Peterson, B.S. (2003). Developmental processes and brain imaging studies in Tourette syndrome. *J. Psychosom. Res.* 55, 13-22.
- Gericke, G. S., Simonic, I., Cloete, E., Buckle, C., and Becker, P. J. Increased chromosomal breakage in Tourette syndrome predicts the possibility of variable multiple gene involvement in spectrum phenotypes: preliminary findings and hypothesis. *Am J Med Genet* 60[5]. 1995. 1909.
- Grados, M.A. and Walkup, J.T. (2006). A new gene for Tourette's syndrome: a window into causal mechanisms? *Trends Genet.* 22, 291-293.
- Guggenheim, M. A. Familial Tourette syndrome. *Ann Neurol* 5[1]. 1979.
- Hallett, J. J., Harling-Berg, C. J., Knopf, P. M., Stopa, E. G., and Kiessling, L. S. Anti-striatal antibodies in Tourette syndrome cause neuronal dysfunction. *J Neuroimmunol* 111[1-2]. 2000. 1901.
- Hanna, P. A., Janjua, F. N., Contant, C. F., and Jankovic, J. Bilineal transmission in Tourette syndrome. *Neurology* 53[4]. 1999. 1911.
- Hasstedt, S. J., Leppert, M., Filloux, F., van de Wetering, B. J., and McMahon, W. M. Intermediate inheritance of Tourette syndrome, assuming assortative mating. *Am J Hum Genet* 57[3]. 1995.
- Huang, Y., Liu, X., Li, T., Guo, L., Sun, X., Xiao, X., Ma, X., Wang, Y., and Collier, D. A. [Cases-Control association study and transmission disequilibrium test of T102C polymorphism in 5HT2A and Tourette syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 18[1]. 2001.
- Hunter, H. A controlled study of the psychopathology and physical measurements of Klinefelter's syndrome. *Br J Psychiatry* 115[521]. 1969.
- Hyde, T. M., Aaronson, B. A., Randolph, C., Rickler, K. C., and Weinberger, D. R. Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology* 42[3 Pt 1]. 1992.
- 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.
- Kelman, D. H. Gilles de la Tourette's disease in children. A review of the literature. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 6. 1965.
- Kerbeshian, J., Burd, L., and Martsof, J. T. Fragile X syndrome associated with Tourette symptomatology in a male with moderate mental retardation and autism. *J Dev Behav Pediatr* 5[4]. 1984.
- Kerbeshian, J., Severud, R., Burd, L., and Larson, L. Peek-a-boo fragile site at 16d associated with Tourette syndrome, bipolar disorder, autistic disorder, and mental retardation. *Am J Med Genet* 96[1]. 2000. 1907.
- Kidd, K. K. and Pauls, D. L. Genetic hypotheses for Tourette syndrome. *Adv Neurol* 35. 1982.
- Kleinjan, D.J. and van, H., V (1998). Position effect in human genetic disease. *Hum. Mol. Genet.* 7, 1611-1618.

- Köster, G. Über die Maladie des Tics impulsifs (mimische Krampfneurose). *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 15. 1899.
- Kroisel, P. M., Petek, E., Emberger, W., Windpassinger, C., Wladika, W., and Wagner, K. Candidate region for Gilles de la Tourette syndrome at 7q31. *Am J Med Genet* 101[3]. 2001. 1901.
- Kurlan, R. Tourette's syndrome and 'PANDAS': will the relation bear out? Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Neurology* 50[6]. 1998.
- Kurlan, R., Eapen, V., Stern, J., McDermott, M. P., and Robertson, M. M. Bilineal transmission in Tourette's syndrome families. *Neurology* 44[12]. 1994.
- Lai, C.S., Fisher, S.E., Hurst, J.A., Vargha-Khadem, F., and Monaco, A.P. (2001). A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature* 413, 519-523.
- Lander, E. and Kruglyak, L. (1995). Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat. Genet.* 11, 241-247.
- 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., 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.
- Leckman, J. F., Price, R. A., Walkup, J. T., Ort, S., Pauls, D. L., and Cohen, D. J. Nongenetic factors in Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 44[1]. 1987.
- Lewis, J. A. and Bertorini, T. E. Duchenne muscular dystrophy and Tourette syndrome. *Neurology* 32[3]. 1982.
- Lichter, D. G., Jackson, L. A., and Schachter, M. Clinical evidence of genomic imprinting in Tourette's syndrome. *Neurology* 45[5]. 1995.
- Matsumoto, N., David, D. E., Johnson, E. W., Konecki, D., Burmester, J. K., Ledbetter, D. H., and Weber, J. L. Breakpoint sequences of an 1;8 translocation in a family with Gilles de la Tourette syndrome. *Eur J Hum Genet* 8[11]. 2000.
- Matthews, K. L. Familial Gilles de la Tourette's syndrome associated with tuberous sclerosis. *Tex Med* 77[4]. 1981.
- McMahon, W. M., van de Wetering, B. J., Filloux, F., Betit, K., Coon, H., and Leppert, M. Bilineal transmission and phenotypic variation of Tourette's disorder in a large pedigree. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35[5]. 1996.
- Mejia, N. I. and Jankovic, J. Secondary tics and tourettism. *Rev Bras Psiquiatr* 27[1]. 2005.
- Merette, C., Brassard, A., Potvin, A., Bouvier, H., Rousseau, F., Emond, C., Bissonnette, L., Roy, M. A., Maziade, M., Ott, J., and Caron, C. Significant linkage for Tourette syndrome in a large French Canadian family. *Am J Hum Genet* 67[4]. 2000.
- Merskey, H. A case of multiple tics with vocalisation (partial syndrome of Gilles de la Tourette) and XYY karyotype. *Br J Psychiatry* 125. 1974.
- Moriarty, J., Varma, A. R., Stevens, J., Fish, M., Trimble, M. R., and Robertson, M. M. A volumetric MRI study of Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 49[2]. 1997.
- Muller, N., Riedel, M., Forderreuther, S., Blendinger, C., and Abele-Horn, M. Tourette's syndrome and mycoplasma pneumoniae infection. *Am J Psychiatry* 157[3]. 2000.

Muller, N., Riedel, M., Zawta, P., Gunther, W., and Straube, A. Comorbidity of Tourette's syndrome and schizophrenia—biological and physiological parallels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26[7-8]. 2002.

Muller,N., Voderholzer,U., Kurtz,G., and Straube,A. (1994). Tourette's syndrome associated with restless legs syndrome and akathisia in a family. *Acta Neurol. Scand.* 89, 429-432.

Nee, L. E., Caine, E. D., Polinsky, R. J., Eldridge, R., and Ebert, M. H. Gilles de la Tourette syndrome: clinical and family study of 50 cases. *Ann Neurol* 7[1]. 1980.

Nothen, M. M., Hebebrand, J., Knapp, M., Hebebrand, K., Camps, A., von Gontard, A., Wettke-Schafer, R., Lisch, S., Cichon, S., Poustka, F., and et al. Association analysis of the dopamine D2 receptor gene in Tourette's syndrome using the haplotype relative risk method. *Am J Med Genet* 54[3]. 1994. 1915.

Ogdie,M.N., Fisher,S.E., Yang,M., Ishii,J., Francks,C., Loo,S.K., Cantor,R.M., McCracken,J.T., McGough,J.J., Smalley,S.L., and Nelson,S.F. (2004). Attention deficit hyperactivity disorder: fine mapping supports linkage to 5p13, 6q12, 16p13, and 17p11. *Am. J. Hum. Genet.* 75, 661-668.

Oppenheim, H. Eine seltene Motilitätsneurose. *Berl Klin Wschr* 24. 1887.

Pary, R. J. The "psychotic" curse. *Am J Psychiatry* 136[5]. 1979.

Passage E. Taschenatlas der Genetik. 1994.

Pauls, D. L., Raymond, C. L., Stevenson, J. M., and Leckman, J. F. A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 48[1]. 1991.

Petek, E., Windpassinger, C., Vincent, J. B., Cheung, J., Boright, A. P., Scherer, S. W., Kroisel, P. M., and Wagner, K. Disruption of a novel gene (IMMP2L) by a breakpoint in 7q31 associated with Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 68[4]. 2001.

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,B.S., Thomas,P., Kane,M.J., Scahill,L., Zhang,H., Bronen,R., King,R.A., Leckman,J.F., and Staib,L. (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.

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.

Resnik,K.S. and Brod,B.B. (1993). Leukemia cutis in congenital leukemia. Analysis and review of the world literature with report of an additional case. *Arch. Dermatol.* 129, 1301-1306.

Riedel, M., Straube, A., Schwarz, M. J., Wilske, B., and Muller, N. Lyme disease presenting as Tourette's syndrome. *Lancet* 351[9100]. 1998. 1907.

Robertson, M. M. The Gilles de la Tourette syndrome: the current status. *Br J Psychiatry* 154. 1989.

Robertson, M. M. and Stern, J. S. Tic disorders: new developments in Tourette syndrome and related disorders. *Curr Opin Neurol* 11[4]. 1998.

- Robertson, M. M. and Trimble, M. R. Normal chromosomal findings in Gilles de la Tourette syndrome. *Psychiatric Genetics* 3. 1993.
- Sanberg, P.R., Silver, A.A., Shytle, R.D., Philipp, M.K., Cahill, D.W., Fogelson, H.M., and McConville, B.J. (1997). Nicotine for the treatment of Tourette's syndrome. *Pharmacol. Ther.* 74, 21-25.
- Seemuller, F., Dehning, S., Grunze, H., and Muller, N. Tourette's symptoms provoked by lamotrigine in a bipolar patient. *Am J Psychiatry* 163[1]. 2006.
- Serra-Mestres, J., Ring, H.A., Costa, D.C., Gacinovic, S., Walker, Z., Lees, A.J., Robertson, M.M., and Trimble, M.R. (2004). Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome: a [¹²³I]FP-CIT/SPECT study. *Acta Psychiatr. Scand.* 109, 140-146.
- Seuchter, S. A., Hebebrand, J., Klug, B., Knapp, M., Lehmkuhl, G., Poustka, F., Schmidt, M., Remschmidt, H., and Baur, M. P. Complex segregation analysis of families ascertained through Gilles de la Tourette syndrome. *Genet Epidemiol* 18[1]. 2000.
- Shelley, B.P., Robertson, M.M., and Turk, J. (2007). An individual with Gilles de la Tourette syndrome and Smith-Magenis microdeletion syndrome: is chromosome 17p11.2 a candidate region for Tourette syndrome putative susceptibility genes? *J. Intellect. Disabil. Res.* 51, 620-624.
- Simoncic, I., Gericke, G. S., Ott, J., and Weber, J. L. Identification of genetic markers associated with Gilles de la Tourette syndrome in an Afrikaner population. *Am J Hum Genet* 63[3]. 1998.
- Simoncic, I., Nyholt, D. R., Gericke, G. S., Gordon, D., Matsumoto, N., Ledbetter, D. H., Ott, J., and Weber, J. L. Further evidence for linkage of Gilles de la Tourette syndrome (GTS) susceptibility loci on chromosomes 2p11, 8q22 and 11q23-24 in South African Afrikaners. *Am J Med Genet* 105[2]. 2001. 1908.
- 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., Harris, E.L., Reader, M.J., Chase, G.A., Bryan, R.N., and . (1993). Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. *Neurology* 43, 950-956.
- Singh, D. N., Howe, G. L., Jordan, H. W., and Hara, S. Tourette's syndrome in a black woman with associated triple X and 9p mosaicism. *J Natl Med Assoc* 74[7]. 1982.
- State, M. W., Grealley, J. M., Cuker, A., Bowers, P. N., Henegariu, O., Morgan, T. M., Gunel, M., DiLuna, M., King, R. A., Nelson, C., Donovan, A., Anderson, G. M., Leckman, J. F., Hawkins, T., Pauls, D. L., Lifton, R. P., and Ward, D. C. Epigenetic abnormalities associated with a chromosome 18(q21-q22) inversion and a Gilles de la Tourette syndrome phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100[8]. 2003. 1915.
- Sultana, R., Yu, C. E., Yu, J., Munson, J., Chen, D., Hua, W., Estes, A., Cortes, F., de la Barra, F., Yu, D., Haider, S. T., Trask, B. J., Green, E. D., Raskind, W. H., Distèche, C. M., Wijsman, E., Dawson, G., Storm, D. R., Schellenberg, G. D., and Villacres, E. C. Identification of a novel gene on chromosome 7q11.2 interrupted by a translocation breakpoint in a pair of autistic twins. *Genomics* 80[2]. 2002.
- Swedo, S. E., Leonard, H. L., Mittleman, B. B., Allen, A. J., Rapoport, J. L., Dow, S. P., Kanter, M. E., Chapman, F., and Zabriskie, J. 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.
- Taylor, J. R., Morshed, S. A., Parveen, S., Mercadante, M. T., Scahill, L., Peterson, B. S., King, R. A., Leckman, J. F., and Lombroso, P. J. An animal model of Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 159[4]. 2002.

Taylor, L. D., Krizman, D. B., Jankovic, J., Hayani, A., Steuber, P. C., Greenberg, F., Fenwick, R. G., and Caskey, C. T. 9p monosomy in a patient with Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 41[9]. 1991.

Tentler, D., Johannesson, T., Johansson, M., Rastam, M., Gillberg, C., Orsmark, C., Carlsson, B., Wahlstrom, J., and Dahl, N. (2003). A candidate region for Asperger syndrome defined by two 17p breakpoints. *Eur. J. Hum. Genet.* 11, 189-195.

Tourette. Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie. *Arch Neurol* 9[19-42]. 1885.

Trousseau, A. Des diverses espèces de chorées. Clinique médicale de l'hôtel-dieu de Paris t.II[5^e édit.]. 1873.

Vandenbergh, D. J., Thompson, M. D., Cook, E. H., Bendahhou, E., Nguyen, T., Krasowski, M. D., Zarabian, D., Comings, D., Sellers, E. M., Tyndale, R. F., George, S. R., O'Dowd, B. F., and Uhl, G. R. Human dopamine transporter gene: coding region conservation among normal, Tourette's disorder, alcohol dependence and attention-deficit hyperactivity disorder populations. *Mol Psychiatry* 5[3]. 2000.

Verkerk, A. J., Mathews, C. A., Joosse, M., Eussen, B. H., Heutink, P., and Oostra, B. A. CNTNAP2 is disrupted in a family with Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder. *Genomics* 82[1]. 2003.

Walkup, J. T., LaBuda, M. C., Singer, H. S., Brown, J., Riddle, M. A., and Hurko, O. Family study and segregation analysis of Tourette syndrome: evidence for a mixed model of inheritance. *Am J Hum Genet* 59[3]. 1996.

Williams, N.M., Norton, N., Williams, H., Ekholm, B., Hamshere, M.L., Lindblom, Y., Chowdari, K.V., Cardno, A.G., Zammit, S., Jones, L.A., Murphy, K.C., Sanders, R.D., McCarthy, G., Gray, M.Y., Jones, G., Holmans, P., Nimgaonkar, V., Adolfson, R., Osby, U., Terenius, L., Sedvall, G., O'Donovan, M.C., and Owen, M.J. (2003). A systematic genomewide linkage study in 353 sib pairs with schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 73, 1355-1367.

Lebenslauf

Sandra Dehning

Geboren: 11.12.1975

in Ochtrup

Schulbildung

1982-1986 Grundschule Marienschule Ochtrup

1986-1995 Städtisches Gymnasium Ochtrup

Universitätsausbildung

Studium der Humanmedizin

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

III. Staatsexamen

Berufstätigkeit

01.07.2002-01.12.2003

ÄiP, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,

Ludwig-Maximilians-Universität München

02.12.2003- heute

Facharztausbildung,

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,

Ludwig-Maximilians-Universität München