

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Vorstand: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Proinflammatorische Zytokine
und Allergien beim
Tourette-Syndrom**

Dissertation

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

vorgelegt von
Nadia Schäffer

aus
Hannover

2019

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

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Norbert Müller

Mitberichterstatter: PD Dr. Sandra Dehning
Prof. Dr. Uwe Ködel

Mitbetreuung durch
die promovierte
Mitarbeiterin: Dr. med. Elif Weidinger

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 04.04.2019

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | <u>EINLEITUNG</u> | 6 |
| 1.1 | EINFÜHRUNG | 6 |
| 1.2 | TOURETTE-SYNDROM | 6 |
| 1.2.1 | DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE | 7 |
| 1.2.2 | KLINIK | 7 |
| 1.2.3 | KOMORBIDITÄT UND DIFFERENTIALDIAGNOSEN | 9 |
| 1.2.4 | ÄTIOLOGIE | 11 |
| 1.2.5 | THERAPIE | 14 |
| 1.3 | IMMUNOLOGIE | 16 |
| 1.3.1 | ANGEBORENE IMMUNITÄT | 16 |
| 1.3.2 | DIE ENTZÜNDUNGSREAKTION | 17 |
| 1.3.3 | ADAPTIVE IMMUNITÄT | 18 |
| 1.3.4 | ANTIKÖRPER | 19 |
| 1.3.5 | MODULATION DER IMMUNANTWORT | 20 |
| 1.3.6 | MECHANISMEN DER AUTOIMMUNITÄT | 21 |
| 1.4 | ZYTOKINE IN DER PERIPHERIE | 22 |
| 1.4.1 | IL-6 | 22 |
| 1.4.2 | TNF- α | 23 |
| 1.4.3 | MMP9 | 24 |
| 1.4.4 | sICAM1 | 24 |
| 1.4.5 | NEOPTERIN | 25 |
| 1.4.6 | sCD14 | 25 |
| 1.5 | ALLERGIE UND ATOPIE | 27 |
| 1.5.1 | PATHOGENESE DER ALLERGIE | 28 |
| 1.5.2 | ERKRANKUNGEN DES ATOPISCHEN FORMENKREISES | 30 |
| 1.5.3 | PRÄVALENZ IN DEUTSCHLAND | 32 |
| 1.5.4 | DIAGNOSEMÖGLICHKEITEN DER ALLERGIE | 33 |
| 1.5.5 | THERAPIEMÖGLICHKEITEN DER ALLERGIE | 33 |
| 1.5.6 | DAS ALLERGENPANEL – DIE HÄUFIGSTEN ALLERGENE | 34 |
| 1.6 | IMMUNPATHOGENETISCHE MECHANISMEN | 35 |
| 2 | <u>MATERIAL UND METHODEN</u> | 42 |
| 2.1 | STUDIENKOLLEKTIV | 42 |
| 2.2 | FRAGEBÖGEN | 43 |
| 2.3 | ANAMNESEERHEBUNG | 44 |
| 2.3.1 | GESUNDHEITSFRAGEBOGEN | 44 |
| 2.3.2 | ERFASSUNG DES SCHWEREGRADES DER TICS | 44 |
| 2.3.2.1 | YGTSS / Yale Global Tic Severity Scale | 44 |
| 2.3.2.2 | GTS-QOL / Gilles-de-la-Tourette Quality of Life | 45 |
| 2.3.3 | ERFASSUNG DER KOMORBIDITÄT | 45 |
| 2.3.3.1 | M.I.N.I. / Mini International Neuropsychiatric Interview | 45 |
| 2.3.3.2 | Y-BOCS / Yale Brown Obsessive Compulsive Scale | 46 |

| | |
|--|------------------|
| 2.3.3.3 HAM-D / Hamilton Depression Rating Scale | 46 |
| 2.3.3.4 BDI / Beck Depression Inventory | 46 |
| 2.3.3.5 PSS-14 / Perceived Stress Scale-14..... | 47 |
| 2.4 LABOR | 47 |
| 2.4.1 BLUTPROBEN | 47 |
| 2.4.1.1 Bestimmung der Zytokine..... | 48 |
| 2.4.1.2 Bestimmung des Allergenpanels und des Gesamt-IgE | 51 |
| 2.4.2 STATISTISCHE AUSWERTUNG | 55 |
| | |
| <u>3 ZIELSETZUNG.....</u> | <u>57</u> |
| | |
| <u>4 ERGEBNISSE</u> | <u>58</u> |
| | |
| 4.1 ANAMNESTISCHE DATEN..... | 58 |
| 4.1.1 ALTERS- UND GESCHLECHTERVERTEILUNG | 58 |
| 4.1.2 MEDIKATION | 59 |
| 4.1.3 SOMATISCHE ERKRANKUNGEN | 60 |
| 4.1.4 ALLERGIE UND ATOPIE..... | 61 |
| 4.1.5 NATIONALITÄT | 62 |
| 4.1.6 ALKOHOL-, NIKOTIN-, UND DROGENKONSUM | 62 |
| 4.1.7 SOZIALANAMNESE | 64 |
| 4.1.8 FAMILIENANAMNESE | 65 |
| 4.1.9 TIC-ANAMNESE | 66 |
| 4.1.10 KOMORBIDITÄTEN | 66 |
| 4.2 FRAGEBÖGEN | 66 |
| 4.2.1 YGTSS | 66 |
| 4.2.2 Y-BOCS..... | 67 |
| 4.2.3 HAM-D..... | 69 |
| 4.2.4 GTS-QOL | 70 |
| 4.2.5 PSS-14 | 72 |
| 4.2.6 BDI..... | 73 |
| 4.2.7 M.I.N.I..... | 74 |
| 4.3 LABOR | 76 |
| 4.3.1 ZYTOKINE | 76 |
| 4.3.1.1 IL-6..... | 76 |
| 4.3.1.2 TNF- α | 77 |
| 4.3.1.3 MMP9..... | 78 |
| 4.3.1.4 sICAM1 | 78 |
| 4.3.1.5 Neopterin..... | 79 |
| 4.3.1.6 sCD14 | 80 |
| 4.3.2 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ZYTOKINEN UND KLINIK | 83 |
| 4.3.3 ALLERGENPANEL UND GESAMT-IGE..... | 92 |
| 4.3.4 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ALLERGENPANEL UND KLINIK | 95 |

| | | |
|------------|--|-------------------|
| 5 | <u>DISKUSSION</u> | <u>98</u> |
| 5.1 | DISKUSSION DER METHODEN..... | 98 |
| 5.1.1 | STUDIENKOLLEKTIV | 98 |
| 5.1.2 | FRAGEBÖGEN | 99 |
| 5.1.3 | LABOR..... | 100 |
| 5.2 | DISKUSSION DER ERGEBNISSE | 101 |
| 5.2.1 | ANAMNESTISCHE DATEN | 101 |
| 5.2.2 | FRAGEBÖGEN | 104 |
| 5.2.3 | LABOR..... | 106 |
| 5.2.3.1 | IL-6..... | 106 |
| 5.2.3.2 | TNF- α | 108 |
| 5.2.3.3 | MMP9..... | 110 |
| 5.2.3.4 | sICAM1 | 112 |
| 5.2.3.5 | Neopterin..... | 114 |
| 5.2.3.6 | sCD14 | 116 |
| 5.2.3.7 | Allergenpanel und Gesamt-IgE | 117 |
| 5.2.3.8 | Zusammenhang zwischen Allergenpanel und Klinik | 122 |
| 5.2.3.9 | Ausblick..... | 124 |
| 6 | <u>ZUSAMMENFASSUNG</u> | <u>127</u> |
| 7 | <u>LITERATURVERZEICHNIS</u> | <u>130</u> |
| 8 | <u>ABKÜRZUNGEN.....</u> | <u>141</u> |
| 9 | <u>ANHANG.....</u> | <u>143</u> |

1 EINLEITUNG

1.1 EINFÜHRUNG

Das Tourette-Syndrom ist eine neuropsychiatrische Erkrankung mit weitgehend ungeklärter Ätiologie. In den vergangenen Jahrzehnten stellte sich zunehmend die Frage nach einer immunologischen Genese. Akute oder chronische Infektionen, sowie Umweltfaktoren, stehen im Verdacht, Alterationen im Immunsystem zu verursachen (Martino et al. 2009). Eine Reihe von Studien belegen Auffälligkeiten der Mediatoren des Immunsystems, sogenannter Zytokine (Martino et al. 2009). Diese könnten für Überreaktionen des Immunsystems ursächlich sein, die sich möglicherweise in Allergien oder einer erhöhten Inzidenz autoimmuner Erkrankungen widerspiegeln. Es mangelt an ausreichender Evidenz, um die Hypothese einer solchen Hyperreagibilität des Immunsystems beim Tourette-Syndrom zu untermauern.

In der vorliegenden Studie werden sowohl proinflammatorische Zytokine als auch ein Allergenpanel mit den 35 häufigsten Allergenen im Serum von Tourette-Patienten bestimmt. Im Vergleich zu gesunden, alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen wird mittels statistischer Analyse untersucht werden, ob und inwiefern Alterationen bestehen.

Im Folgenden werden das Tourette-Syndrom, die proinflammatorischen Zytokine des Immunsystems und ihre Auswirkungen, sowie der Pathomechanismus von Allergie und Atopie näher beschrieben. Auf die Hyperreagibilitätshypothese wird in Zusammenschau von Studienergebnissen aus aktueller Forschung im Abschnitt 1.6 näher eingegangen werden.

1.2 TOURETTE-SYNDROM

Das Tourette-Syndrom wurde erstmals 1885 durch den französischen Mediziner Georges Gilles de la Tourette anhand einer Fallstudie mit neun Patienten systematisch beschrieben. Er beobachtete unfreiwillige Bewegungen und Geräusche sowie einen Hang dazu, unkontrolliert verbale Obszönitäten zu äußern (Cohen et al. 2013). Insbesondere letzteres, die sogenannte Koprolalie, ist auch heute noch das wohl bekannteste Merkmal des Tourette-Syndroms. Obwohl sie keineswegs bei allen Erkrankten vorkommen muss und kein Bestandteil der Definition nach DSM-IV (siehe 1.2.1) ist, unterliegen Betroffene mit der Diagnose „Tourette“ wie schon im 19.

Jahrhundert der Stigmatisierung. Da es eine Erkrankung ist, die bereits im Kindesalter auftritt, ist es umso bedeutender, frühzeitig wirkungsvolle Therapien einsetzen zu können, um eine normale Entwicklung der Persönlichkeit und soziale Eingliederung zu ermöglichen. Hierzu ist es unabdingbar, die Ursache des Syndroms zu klären.

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Nach DSM-IV Kriterien ist das Tourette-Syndrom definiert durch das Auftreten multipler motorischer Tics und mindestens eines vokalen Tics, die länger als ein Jahr bestehen und vor dem 18. Lebensjahr erstmals aufgetreten sind (Dilling et al. 2005). Die Prävalenz für die Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen wird mit 0,1-1% angegeben, wobei von einem hohen Prozentsatz nicht diagnostizierter Fälle in der Bevölkerung auszugehen ist (Olson et al. 2006). Meistens liegt nur eine milde Symptomatik vor, die keiner Therapie bedarf (Müller 2007). In einer internationalen Studie mit 3500 Tourette-Patienten aus 22 Ländern konnte gezeigt werden, dass Männer im Vergleich zu Frauen im Verhältnis 4,3:1 häufiger betroffen sind (Freeman et al. 2000).

1.2.2 Klinik

Ein Tic ist eine plötzliche, unwillkürliche, nicht rhythmische Bewegung oder Lautäußerung. Es werden einfache von komplexen Tics unterschieden. Einfache motorische Tics sind plötzlich, dauern weniger als eine Sekunde und betreffen nur eine Muskelgruppe. Bei einfachen vokalen Tics erscheinen die produzierten Geräusche oder Laute kurz und bedeutungslos. Komplexe motorische Tics laufen langsamer ab, sind stereotyp und erinnern an normale Bewegungen. Analog können bei komplexen vokalen Tics ganze Wörter oder sogar Sätze vorkommen. In Tabelle 1 sind einige Beispiele für einfache und komplexe Tics gelistet.

Tabelle 1: Einfache und komplexe Tics (angelehnt an: Cohen et al. 2013; Müller 2007)

| | Motorisch | Vokal |
|----------------|--|--|
| Einfach | Blinzeln, Schulterzucken, Bauch einziehen, Stampfen | Grunzen, Räuspern, Pfeifen, Quietschen, Husten |
| Komplex | Berühren von Gegenständen oder Personen, Grimassieren, Rückwärtsgehen, sich Hinlegen, Kniebeugen | Geräuschimitationen, Silben, Wörter, Sätze |
| | <i>Echopraxie:</i> Nachahmen der Bewegungen anderer | <i>Echolalie:</i> Nachsprechen der Äußerungen anderer |
| | <i>Palipraxie:</i> Wiederholen der eigenen Bewegungen | <i>Palilalie:</i> Wiederholen der eigenen Äußerungen |
| | <i>Kopropraxie:</i> obszöne, unanständige Gesten | <i>Koprolalie:</i> obszöne, unanständige Äußerungen |

Typischerweise beginnen die Tics im Alter von 6-8 Jahren, wobei oft zunächst einfache motorische Tics im Gesicht auftreten. Häufig zeigt sich ein rostro-kaudales Fortschreiten der Tics, sowie komplexe Tics erst im Verlauf (Leckman et al. 1998). Vokale Tics manifestieren sich oft zeitlich nach den motorischen Tics (Jankovic 1997). Die klinische Symptomatik zeigt klassischerweise einen zu- und abnehmenden Verlauf, wobei sich auch Anzahl, Frequenz und Intensität der Tics mit der Zeit verändern können (Cohen et al. 2013). Ihre höchste Ausprägung erreicht die Erkrankung typischerweise mit 10-12 Jahren. Bei bis zu zwei Drittel der Betroffenen kommt es zu einer Besserung der Symptomatik während der Adoleszenz (Bloch et al. 2006).

Es gibt viele Faktoren, die die Schwere von Tics beeinflussen. Am häufigsten scheinen emotionaler Stress und Anspannung die Symptome zu verschlechtern. Entspannung, Konzentration und körperliche Betätigung zeigen eine positive Auswirkung auf die Tics. (Conelea & Woods 2008)

Sehr häufig kommt es bei Patienten zu einem Vorgefühl. Es wird beschrieben wie der Drang zu niesen oder sich zu kratzen, oder als ein Gefühl innerer Unruhe, Druck, oder sich aufbauender Spannung (Kurlan et al. 1989). Am häufigsten treten diese Vorgefühle, die einem Tic unmittelbar vorausgehen, in Handflächen, Schultern,

Bauchmitte und Rachen auf (Leckman et al. 1993). Wird der Tic ausgeführt, lässt die Missempfindung für kurze Zeit nach, was als Erleichterung empfunden wird. Neue verhaltenstherapeutische Strategien zielen darauf ab, die Wahrnehmung dieses Vorgefühls zu trainieren, um eine Unterdrückung oder Umleitung der Tics zu ermöglichen (Deckersbach et al. 2014).

1.2.3 Komorbidität und Differentialdiagnosen

Freeman et al. zeigten, dass nur 12% der Patienten keine Komorbiditäten aufweisen (Freeman et al. 2000). Die Begleiterkrankungen, wie beispielsweise Zwänge oder affektive Störungen, sind häufig sogar belastender als die Tics selbst und können eine alternative Therapiestrategie erfordern.

Komorbiditäten treten bei Männern häufiger auf als bei Frauen und sind mit einer erhöhten Rate von Wutkontrollproblemen, Schlafstörungen und komplexen Tics wie Koprolalie und selbstverletzendem Verhalten assoziiert. Am häufigsten wurde Aufmerksamkeits-Defizits-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) als Begleiterkrankung beobachtet. (Freeman et al. 2000)

ADHS tritt in etwa 30-50% der Tourette-Patienten auf (Khalifa & von Knorring 2005). Die komorbide Störung ist mit einer früheren Tourette-Diagnosestellung, mehr Schlafstörungen, Lernschwierigkeiten, Zwängen, affektiven und sozialen Problemen sowie selbstverletzendem Verhalten assoziiert (Freeman 2007). Zwischen den beiden Erkrankungen wird ein genetischer Zusammenhang vermutet, da bei Verwandten ersten Grades von Tourette-Patienten ebenfalls zu hohen Prozentsätzen ADHS beobachtet werden konnte (Knell & Comings 1993).

In verschiedenen Studien konnten Zwänge in 40-90% der Betroffenen festgestellt werden (Müller 2007). Bei beiden Erkrankungen wird ein pathogenetischer Zusammenhang mit neuronalen Schaltkreisen in den Basalganglien angenommen (Goodman et al. 2006). Mehrfach konnte gezeigt werden, dass bestimmte Zwangshandlungen bei Tourette-Patienten häufiger vorkommen als bei Zwangserkrankten. Dazu zählen Berühren oder Reiben von Gegenständen, Blinzeln und Anstarren (Holzer et al. 1994). Auch Zähl-, Wiederholungs- und Symmetriezwänge sind bei Tourette statistisch gesehen häufiger, wohingegen Zwangsgedanken und Reinigungszwänge seltener vorkommen (Müller et al. 1997). Die Zwänge haben einen größeren Einfluss auf das allgemeine Funktionsniveau als die Tics und korrelieren mit dem Schweregrad der Tics (Kano et al. 2015).

Zwänge sind ebenfalls eine wichtige Differentialdiagnose des Tourette-Syndroms. Betroffene schildern insbesondere komplexe Tics wie Zwänge. Manche Tics, wie das Berühren von Gegenständen, sind Zwangshandlungen sehr ähnlich und können nur schwer davon abgegrenzt werden. Eine Studie konnte jedoch zeigen, dass aufgrund der statistisch signifikanten Unterschiede in vorrangigen Zwangshandlungen bei den jeweiligen Erkrankungen in 88% eine Differentialdiagnose anhand von 8 Items eines Zwangsfragebogens möglich ist (Müller et al. 1995).

Weitere, seltenere Begleiterkrankungen sind Impulskontrollstörungen, wie Wutanfälle, selbstverletzendes Verhalten und Schwierigkeiten mit Disziplin, die etwa 23-40% der Tourette-Patienten betreffen (Wright et al. 2012). Am häufigsten werden Impulskontrollstörungen in Patienten beobachtet, die zusätzlich sowohl unter ADHS als auch unter Zwangsstörungen leiden (Cohen et al. 2013). Depressionen kommen in etwa 25% der Fälle vor (Comings & Comings 1987). Persönlichkeitsstörungen werden bei etwa 60% der Betroffenen beschrieben, was durch die hohe Stigmatisierung und konsekutiven sozialen Rückzug der Betroffenen begründet werden kann. Aufgrund des positiven Einflusses von Alkohol und anderen Sedativa auf die Tics ist auch Substanzmissbrauch bei Tourette-Patienten nicht selten (Müller 2007). Des Weiteren zeigt sich häufig sozial unangemessenes Verhalten bei Tourette-Patienten. Bei einer Beobachtungsstudie mit 87 Patienten gaben 22% Beleidigungen von sich, in der Regel im häuslichen Setting und gegenüber Familienmitgliedern (Kurlan et al. 1996).

Die Lebensqualität der Patienten ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant eingeschränkt. Einflussfaktoren sind die Stellung im Erwerbsleben, Schwere der Tics, Zwänge, Angst und Depression (Elstner et al. 2001). Der große Einfluss komorbider Störungen auf die Lebensqualität konnte durch eine weitere Studie mit einem krankheitsspezifischen Fragebogen, dem Gilles-de-la-Tourette Quality of Life Fragebogen (siehe 2.3.2.2) reproduziert werden (Cavanna et al. 2013). Differentialdiagnostisch vom Tourette-Syndrom (ICD-10: F95.2) abzugrenzen sind chronische Tic-Störungen (ICD-10: F95.1), wo entweder motorische oder vokale Tics für länger als 12 Monate auftreten. Treten die Tics im Zusammenhang mit äußeren Einflüssen, wie Medikation oder Trauma, oder jenseits des 18. Lebensjahres, auf, werden sie nach ICD-10 als „sonstige“ spezifiziert (F95.8). Bei nicht vollständig übereinstimmenden Diagnosekriterien kann eine Ticstörung auch als „nicht näher bezeichnet“ gelten (F95.9). (Dilling et al. 2005)

Es existiert eine Vielzahl von Bewegungsstörungen, wie choreatische, athetotische, myoklonische und dyskinetische Bewegungsstörungen, die differentialdiagnostisch bedacht werden müssen. Bei der Chorea Huntington und bei der mit dem rheumatischen Fieber assoziierten Chorea Sydenham sind die Bewegungen einfach, wahllos, unregelmäßig und nicht-stereotyp. Athetotische Bewegungen sind langsam, haben einen sich windenden Charakter und betreffen oft die Hände oder Füße. Dyskinesien sind typischerweise protrahiert und durchsetzt mit länger andauernden Zuständen von erhöhter muskulärer Anspannung. Dagegen sind Myoklonien kurze, einfache Zuckungen von einzelnen Muskeln oder Muskelgruppen, die im Gegensatz zu Tics nicht unterdrückt werden können. Bewegungsstörungen treten auch bei der Schizophrenie, bei organischen Hirnschäden wie der infantilen Zerebralparese und bei Epilepsien auf. Hyperkinesien können durch Medikamente, beispielsweise L-Dopa oder Amphetamine, ausgelöst werden. Tardive Dyskinesien, wie sie bei antipsychotischer Therapie auftreten können, und Dyskinesien metabolischer Genese (M. Wilson) sind ebenfalls von Tics abzugrenzen. Hinsichtlich der Differentialdiagnostik sind die besonderen Eigenschaften von Tics, insbesondere die Möglichkeit, sie zu unterdrücken und ihr Verschwinden im Schlaf, zu beachten. (Cohen et al. 2013; Müller 2007)

Aufgrund der hohen Variabilität der Symptome und dem zu- und abnehmenden Verlauf ist das Tourette-Syndrom oft eine schwierige Diagnose. In tic-freien Intervallen können komorbide Störungen, die typischerweise keinen fluktuierenden Verlauf aufweisen, den Kliniker in die Irre führen (Müller 2007), weswegen eine sorgfältige differentialdiagnostische Abklärung unabdingbar ist. Begleiterkrankungen sind oft sehr belastend für den Patienten und das Umfeld und müssen frühzeitig im Krankheitsverlauf bedacht werden, um die Entwicklung der Persönlichkeit und sozialer Kompetenzen nicht zu gefährden.

1.2.4 Ätiologie

Die Ätiologie des Tourette-Syndroms ist bislang größtenteils ungeklärt. Wie bei verwandten Bewegungsstörungen wird eine Dysregulation der inhibitorischen und exzitatorischen Prozesse in den Basalganglien und kortikalen Regionen angenommen (Müller 2007). Funktionelle MRT-Studien konnten eine stärkere neuronale Aktivität im sensomotorischen Kortex und subkortikal nachweisen, die positiv mit der Schwere der Tics korreliert. Die Aktivität in kortiko-striato-thalamo-

kortikalen Verbindungen, welche die subkortikalen Strukturen inhibieren, ist bei Tourette-Patienten erniedrigt (Wang et al. 2011). Eine weitere Studie an postmortalem Hirngewebe konnte eine veränderte Anzahl und Dichte von Neuronen in den Basalganglien bei Tourette-Patienten nachweisen (Kalanithi et al. 2005), auch wurde ein reduziertes Volumen von Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus festgestellt (Peterson et al. 1993; Peterson et al. 2003). All diese Ergebnisse deuten auf eine veränderte Morphologie und Funktion sowohl kortikaler als auch subkortikaler Strukturen bei Tourette hin.

Ein Neurotransmitter mit einer entscheidenden Rolle in diesen Arealen ist Dopamin. Wie bei vielen anderen Bewegungsstörungen liegt eine Störung desselben auch bei Tourette nahe, nicht zuletzt da Dopaminagonisten und –antagonisten auch therapeutisch erfolgreich eingesetzt werden (Olson et al. 2006). Eine gesteigerte Bindung an Dopaminrezeptoren im ventralen Striatum wird bei Tourette-Patienten beschrieben (Albin et al. 2003). Weitere Studien mit neuronalen Bildgebungsverfahren geben Hinweise darauf, dass bei einer Untergruppe von Tourette-Patienten die synaptische Freisetzung von Dopamin aus dem ventralen Striatum gestört ist (Olson et al. 2006). Dies könnte in Zusammenschau mit der Dysregulation neuronaler Schaltkreise und verminderter kortikaler Inhibition zu den gestörten Bewegungsmustern führen.

Es stellt sich die Frage, wie es zu derartigen Veränderungen im Gehirn kommen kann. Schon der Namensgeber der Erkrankung, Gilles de la Tourette, beschrieb eine positive Familienanamnese beim Großteil seiner Patienten (Müller 2007). Die Wahrscheinlichkeit einer positiven Familienanamnese ist größer, je früher die Tics beginnen (Freeman et al. 2000). Es existieren Zwillingsstudien, die einen genetischen Hintergrund nahelegen. Bei monozygoten Zwillingen trat die Erkrankung in 53% konkordant auf (Price et al. 1985), in einer anderen Studie lag die Konkordanz für sämtliche Tic-Störungen sogar bei 94% (Hyde et al. 1992). Diese Daten lassen einen autosomal dominanten Erbgang mit reduzierter Penetranz oder einen intermediären Vererbungsweg mit Manifestation der Erkrankung in manchen Heterozygoten vermuten. In systematischen Genomanalysen konnten jedoch keine signifikanten Loci gefunden werden (Barr et al. 1999; Alsobrook & Pauls 1997; Müller 2007). Daher liegt der Einfluss von Umweltfaktoren als entscheidender Faktor in der Ätiologie nahe. In einer Studie mit 100 Kindern und Jugendlichen mit Tourette-Syndrom, Zwangserkrankung oder ADHS konnte im Vergleich zu gesunden

Kontrollen eine erhöhte Anzahl kortikaler und subkortikaler Hyperintensitäten im T2-gewichteten MRT nachgewiesen werden (Amat et al. 2006). Ein derartiges Bild würde sich unter anderem auch bei einem neuroinflammatorischen Prozess zeigen. Eine entscheidende Rolle von Infektionen in der Ätiologie scheint demnach denkbar. Es existiert die Hypothese einer Autoimmunerkrankung ausgelöst durch β -hämolyzierende Streptokokken der Gruppe A ähnlich der Pathogenese von Chorea Sydenham, einer Major-Manifestation des Rheumatischen Fiebers (Allen et al. 1995). In einigen Fällen konnten bei an Chorea Sydenham erkrankten Kindern Auffälligkeiten festgestellt werden, beispielsweise Tics, Zwänge und motorische Hyperaktivität (Swedo et al. 1993; Swedo 1994). Dies legt eine verwandte Ätiologie der beiden Erkrankungen nahe, wonach sich das PANDAS-Konzept (Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection) entwickelte. PANDAS bezeichnet eine Untergruppe von Patienten mit Zwangserkrankung und/oder Tourette-Syndrom, präpubertärem und raschem Beginn der Symptomatik, einem rezidivierendem Verlauf, neurologischen Auffälligkeiten während Exazerbation und einer temporären Assoziation zwischen Exazerbation und einer Infektion mit GABHS (β -hämolyzierenden Streptokokken der Gruppe A) (Swedo et al. 1998). Das PANDAS-Konzept unterliegt Kontroversen. Unter anderem wird die Einschränkung der Diagnose auf Kinder und Jugendliche kritisiert (Müller 2007). Die Hypothese eines durch einen Infekt getriggerten Tourette-Syndroms wird im Folgenden aus einem erweiterten Blickwinkel betrachtet.

Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Antikörpertitern gegen Streptokokken und Tics sowie Zwängen ist vielfach beschrieben worden (Müller, Riedel, Straube, et al. 2000; Church et al. 2003; Cardona & Orefici 2001). Außerdem konnte eine positive Korrelation zwischen Schweregrad der Tics und Antistreptolysin O-Titern gezeigt werden (Cardona & Orefici 2001). Der zeitliche Zusammenhang zwischen der Erstmanifestation des Syndroms und einer Infektion konnte ebenfalls hergestellt werden: Im Vergleich zu gesunden Kontrollen ergab eine Studie mit 144 Fällen eine deutlich (13-fach) höhere Wahrscheinlichkeit für Tourette-Patienten mehr als eine GABHS-Infektion im Jahr vor dem Beginn der Erkrankung gehabt zu haben (Mell et al. 2005). Vermutet wird eine Autoimmunreaktion, ausgelöst durch mikrobielle Antigene und vermittelt durch Antikörper gegen Strukturen des Gehirns, entsprechend einem molekularen Mimikry. Bei Erwachsenen mit Tourette-Syndrom konnten erhöhte Antikörpertiter gegen M12 und M19, Virulenzfaktoren von GABHS,

die bekanntermaßen mit Hirngewebe kreuzreagieren, nachgewiesen werden (Müller et al. 2001). Eine Korrelation zwischen erhöhten Antikörpern gegen Strukturen der Basalganglien und erhöhten Antikörpertitern gegen Streptokokken konnte hergestellt werden, was den Verdacht auf einen pathogenetischen Zusammenhang weiter erhärtet (Church et al. 2003).

Eine Tic-Exazerbation kann auch durch andere Infektionen getriggert werden. Eine Lyme-Erkrankung bei einem Vierjährigen mit erhöhten Antikörpertitern gegen *Borrelia burgdorferi* manifestierte sich im Verlauf mit motorischen und vokalen Tics (Riedel et al. 1998). Bei Tourette-Patienten konnten erhöhte Antikörpertiter gegen *Chlamydia trachomatis/pneumoniae* sowie gegen *Toxoplasma gondii* nachgewiesen werden (Krause et al. 2010). Auch ein Zusammenhang mit *Mycoplasma pneumoniae* (Müller, Riedel, Förderreuther, et al. 2000) wurde beobachtet.

Trotz vielversprechender Evidenz bleibt die Frage nach dem eigentlichen Pathomechanismus offen. Es ist ungeklärt, ob Infektionen eine Hyperreagibilität des Immunsystems auslösen und was die immunologischen Abläufe sind, aber auch, ob möglicherweise durch eine genetisch bedingte Immundysregulation von vorneherein eine erhöhte Suszeptibilität für Infektionen besteht. (Martino et al. 2014)

Diese Fragestellungen werden im Abschnitt 1.6 behandelt.

1.2.5 Therapie

Es gibt eine Reihe wirkungsvoller medikamentöser Therapieoptionen, jedoch bedarf es bei allen einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Analyse und der Berücksichtigung etwaiger Begleiterkrankungen. Risperidon, ein atypisches Neuroleptikum, welches sowohl ein Dopamin(D₂)-Rezeptorantagonist als auch ein Serotonin(5HT)₂-Rezeptorantagonist ist, wird nach einer europäischen Online-Studie bei Tics am häufigsten eingesetzt (Rickards et al. 2012). Ebenfalls in der First-Line-Therapie wird in europäischen Ländern Tiaprid verwendet, ein selektiver Dopaminblocker. Als atypisches Antipsychotikum wird auch Aripiprazol empfohlen, ein Medikament, das kaum Nebenwirkungen zeigt. Beim Vorliegen von ADHS wird der Einsatz von Clonidin nahegelegt. (Roessner et al. 2011) Clonidin ist ein zentraler α_2 -Agonist und scheint einen größeren Einfluss auf Verhaltensauffälligkeiten zu haben als auf die Tics (Müller 2007). Bei schweren Tics oder einer Zwangserkrankung als Komorbidität wird Risperidon in Kombination mit einem selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer empfohlen. Der Einsatz von Pimozid und Haloperidol geht

in Europa aufgrund des Vorhandenseins von Alternativen mit besserem Nebenwirkungsprofil zurück. (Roessner et al. 2011)

In einigen Fällen ist eine erfolgreiche Therapie mit Antibiotika beschrieben (Greenberg et al. 1998; Murphy & Pichichero 2002; Riedel et al. 1998; Müller, Riedel, Förderreuther, et al. 2000), was die Hypothese eines infektiologischen Geschehens unterstützt. In experimentellen Ansätzen konnte auch ein Effekt immunmodulatorischer Therapien gezeigt werden: Tics zeigten eine Besserung nach Therapie mit Kortison (Kondo & Kabasawa 1978; Geschwind & Kondo 1979). In einer prospektiven Studie bei 30 Kindern mit schwerer, infektiions-getriggelter Zwangs- oder Tic-Erkrankung konnte eine signifikante Verbesserung der Symptomatik durch intravenöse Immunglobulintherapie oder Plasmapherese erreicht werden. Dieser Effekt war nach 12 Monaten konstant (Perlmutter et al. 1999). Des Weiteren zeigte ein antientzündlicher COX-2-Inhibitor in einer Fallstudie Wirkung (Müller 2004). Der erfolgreiche Einsatz immunmodulatorischer Therapien, wenngleich auch nur in Einzelfällen und in Studien mit begrenzter Probandenzahl, deutet auf den ursächlichen Zusammenhang eines immunologischen Geschehens mit dem Tourette-Syndrom hin.

Mithilfe der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation konnten ebenfalls Erfolge erzielt werden, jedoch bedarf es auf diesem Gebiet weiterer Studien um die Lokalisation und Technik zu optimieren und einen nachhaltigen Effekt zu erreichen (Müller 2007). In den vergangenen Jahren haben sich auch neurochirurgische Therapieansätze entwickelt. Eine Verbesserung der Tics nach tiefer Hirnstimulation im Bereich des Thalamus, Globus pallidus oder Nucleus accumbens konnte in einzelnen Fällen gezeigt werden (Müller 2007). Positive Effekte durch die elektrokonvulsive Therapie sind auch in experimentellen Ansätzen beschrieben (Karadenizli et al. 2005; Dehning et al. 2011; Guo et al. 2014).

Besonders zu bedenken sind erfolgsversprechende verhaltenstherapeutische Ansätze wie die Habit Reversal Therapy (HRT) oder die Erweiterung hiervon, die Comprehensive Behavioral Intervention for Tics (CBIT). Angestrebt wird hier nicht notwendigerweise eine Reduktion der Tics, sondern ein kontrollierter Umgang mit der Symptomatik mit dem Ziel einer verbesserten Lebensqualität. Bei der HRT wird versucht, die Wahrnehmung des Vorgefühls zu intensivieren und auf diese Weise eine Suppression oder Umleitung der Tics in weniger auffällige oder unangemessene Bewegungen oder Äußerungen zu ermöglichen. Im Vergleich zum ursprünglichen

Zustand konnte mithilfe funktioneller MRT nach der Therapie eine signifikante Abnahme der Aktivität im Putamen, einer Struktur der Basalganglien, nachgewiesen werden (Deckersbach et al. 2014). In einer anderen Studie profitierten 83% der Patienten mit einer modularisierten Variante der CBIT, Living With Tics (LWT), von der Therapie und zeigten eine bleibende Verbesserung der Lebensqualität nach einem Monat (McGuire et al. 2015). Eine ebenfalls vielversprechende Option bietet die Exposure with Response Prevention (ERP), eine Therapieform, bei der die Tics nicht in einer abgeänderten Form durchgeführt werden, sondern gelernt wird, das Vorgefühl längere Zeit, bis zum Abklingen, auszuhalten. (Frank & Cavanna 2013)

1.3 IMMUNOLOGIE

Das Immunsystem setzt sich aus einer Vielzahl zellulärer und humoraler Komponenten zusammen, deren hochkomplexes Zusammenspiel eine Unterscheidung zwischen „selbst“ und „fremd“ ermöglicht. Ein funktionstüchtiges Immunsystem ist dazu in der Lage, körpereigene Stoffe und Symbionten zu tolerieren und zugleich mit großer Spezifität gegen potentiell gefährliche Fremdkörper, beispielsweise Mikroorganismen, vorzugehen. Immunzellen kommunizieren unter anderem mithilfe von Zytokinen. Zytokine sind Proteine, die in vielen verschiedenen Bereichen des Körpers als Mediatoren wirken. Im Immunsystem sind sie an Proliferation, Differenzierung und Funktion der Abwehrzellen beteiligt. (Rassow et al. 2008, S.645)

Sind die sensiblen Abläufe zwischen den Immunzellen und ihrer Umgebung gestört, kann das Immunsystem gegen den eigenen Körper reagieren (Autoimmunität) und gegen fremde, jedoch ungefährliche Substanzen überreagieren (Allergie). Im Folgenden wird auf die Grundzüge der physiologischen Abläufe, die Rolle von Zytokinen in der Peripherie und im Gehirn, sowie der im Kontext dieser Arbeit wichtigsten Pathologie, der Allergie, eingegangen werden.

1.3.1 Angeborene Immunität

Von Geburt an verfügt der Mensch über ein angeborenes Immunsystem, das eine schnelle, jedoch unspezifische Abwehrreaktion gegen Pathogene ermöglicht. Bestimmte Rezeptoren, unter anderem so genannte Toll-like-Rezeptoren (TLR) auf Endothelzellen, dendritischen Zellen und Makrophagen, sind dazu in der Lage, Pathogen-assoziierte molekulare Muster (Pathogen-Associated Molecular Patterns,

PAMPs), die auf sehr vielen Prokaryonten vorhanden sind, zu erkennen. Ein typisches PAMP ist beispielsweise Lipopolysaccharid (LPS), ein kohlenhydrathaltiges Lipid, welches auf der Oberfläche aller gramnegativen Bakterien zu finden ist. LPS ist ein bekanntes Endotoxin, welches sehr ausgeprägte Immunreaktionen hervorrufen kann. (Rassow et al. 2008, S.699f)

Das LPS-bindende Protein (LBP) bindet LPS. Der entstehende Komplex ist in der Lage, CD14 zu binden. Der wiederum daraus entstehende Komplex kann unter anderem den TLR-4 an der Oberfläche von Makrophagen aktivieren, welcher konsekutiv eine Kaskade über den Transkriptionsfaktor NF- κ B einleitet, was die Aktivierung zahlreicher proinflammatorischer Gene zur Folge hat. (Vollmar et al. 2013, S.19f)

1.3.2 Die Entzündungsreaktion

Die Entzündung ist ein Abwehrmechanismus des Körpers gegen Viren, Mikroorganismen oder Fremdkörper, spielt jedoch auch bei Gewebeerstörung und Allergie eine Rolle. Die fünf klassischen Zeichen der Entzündung, Rötung, Hitze, Schwellung, Schmerz und Funktionsstörung, sind das Resultat der Interaktion von Zellen und Mediatoren. Die physiologische Entzündungsreaktion ist in ihrem Ablauf reguliert: mit der Erkennung von PAMPs (siehe 1.3.1) kommt es in den Endothelzellen zur vermehrten Bildung von Selektinen und anderen Adhäsionsmolekülen, die an der Oberfläche exprimiert werden. Diese können die im Blutgefäß fließenden Leukozyten selektiv über Oligosaccharidketten binden, sodass sie langsam an den Endothelzellen entlang rollen. Die Leukozyten verfügen über Proteine an der Oberfläche, so genannte Integrine, die dazu in der Lage sind, ICAM1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) auf den Endothelzellen zu erkennen und auf diese Weise verstärkt zu binden. Anschließend erfolgt die Diapedese, der Durchtritt der Leukozyten durch das Endothel. In der ersten Phase der Entzündung kommt es hauptsächlich zur Einwanderung von neutrophilen Granulozyten, die Fremdkörper phagozytieren und abtöten können und zur Bildung von Eiter beitragen. In der zweiten Phase wandern Monozyten ein, die sich zu Makrophagen und dendritischen Zellen weiterentwickeln. Die Hauptfunktion der antigenpräsentierenden Zellen ist es, die spezifische Immunantwort (siehe 1.3.3) zu regulieren. Im Kontext der schnellen, unspezifischen Reaktion sind sie für die Ausschüttung von Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) bedeutsam. Diese Mediatoren

tragen maßgeblich zur systemischen Entzündungsreaktion bei, indem sie im Hypothalamus Fieber auslösen, die Bildung von Komplement und C-reaktivem Protein (CRP) in der Leber induzieren, das Knochenmark zur Bildung von Leukozyten anregen und lokal an den peripheren Blutgefäßen zur verstärkten Perfusion und Ödembildung beitragen. TNF- α wirkt zudem chemotaktisch und bewirkt eine Amplifikation der Ausschüttung von Mediatoren. Außerdem gilt TNF- α als zentraler Spieler bei der Auslösung des Kreislaufversagens im septischen Schock. (Rassow et al. 2008, S.727-731)

1.3.3 Adaptive Immunität

Die wesentlichen Spieler in der spezifischen, adaptiven Immunantwort sind B- und T-Zellen. Beide tragen Rezeptoren auf ihrer Oberfläche, die zur Erkennung eines spezifischen Antigens fähig sind. Im Gegensatz zur angeborenen Immunität bleibt nach einer Antigenerkennung ein immunologisches Gedächtnis in den Zellen zurück, wodurch bei einem erneuten Kontakt mit dem Antigen eine schnelle und spezifische Reaktion möglich ist.

B-Zellen werden im Knochenmark gebildet und produzieren dort zunächst ihre eigenen B-Zell-Rezeptoren, die dieselbe Struktur aufweisen wie die Antikörper, die die B-Zelle später bilden wird. Solange sie noch kein Antigen gebunden hat, wird die B-Zelle als naiv bezeichnet. Sie ist in Lymphknoten und anderen sekundären lymphatischen Organen zu finden. (Rassow et al. 2008, S.713)

T-Zellen werden im Knochenmark gebildet und unterlaufen mehrere Entwicklungsstadien im Thymus. Durch somatische Rekombination entsteht der spezifische T-Zell-Rezeptor. Die reife T-Zelle besitzt sowohl einen solchen Rezeptor an der Oberfläche, als auch ein Membranprotein, entweder CD4 (CD=Cluster of Differentiation) oder CD8. T-Zellen sind nur dann dazu in der Lage, Antigene zu erkennen, wenn sie ihnen präsentiert werden. (Rassow et al. 2008, S.716f)

Um ein Antigen präsentieren zu können, muss es zunächst prozessiert werden. Die Fragmente werden an die Zelloberfläche transportiert und an MHC-Proteine gebunden. MHC ist eine Abkürzung für Major Histocompatibility Complex. Die Gensequenzen für MHC-Proteine sind hochvariabel und scheinen der Hauptgrund für die Abstoßung von Transplantaten zu sein. Es gibt MHC-Klasse-I- und MHC-Klasse-II-Proteine. MHC-Klasse-II-Proteine werden nur von Makrophagen, dendritischen Zellen und B-Zellen exprimiert und dienen der Antigenpräsentation.

MHC-Klasse-I-Proteine finden sich auf allen kernhaltigen Zellen. (Rassow et al. 2008, S.710f)

MHC-Klasse-II-Proteine werden von CD4 erkannt. Im Anschluss an die Aktivierung durch einen antigenpräsentierenden Makrophagen entwickelt sich die CD4-positive T-Zelle zu einer T_H1 -Helferzelle. Diese sezerniert IFN- γ und exprimiert den Liganden CD40L, um den Makrophagen zur Zerstörung des phagozytierten Erregers anzuregen. (Rassow et al. 2008, S.717)

Wurde das Antigen durch eine B-Zelle präsentiert, entwickelt sich die T-Zelle meist zu einer T_H2 -Helferzelle. Ihre Hauptaufgabe ist es, die B-Zelle zur Produktion löslicher Antikörper anzuregen. Dies erfordert 2 Signale: zum einen müssen B- und T-Zelle für dasselbe Antigen spezifisch sein – eine Voraussetzung, die mit der Bindung des MHC-Klasse-II-Protein-Antigenkomplexes an das Membranprotein CD4 gegeben ist. Zum anderen exprimiert die T_H2 -Helferzelle den Liganden CD40L, der CD40 auf der Oberfläche der B-Zelle bindet. Sind diese Signale erfolgt, kann die B-Zelle proliferieren und Antikörper sezernieren. Dabei wird sie entscheidend durch die T-Zelle stimuliert. (Rassow et al. 2008, S.714)

1.3.4 Antikörper

Antikörper sind Proteine, die aus kurzen L-Ketten und langen H-Ketten zusammengesetzt sind. Es existieren fünf Antikörperklassen: IgM, IgD, IgA, IgE und IgG (Ig=Immunglobulin). Die H-Kette ist für die Antikörperklasse spezifisch, wohingegen es nur zwei Typen von L-Ketten gibt. Ein Antikörpermolekül verfügt über ein Fc-Fragment und zwei identische Fab-Fragmente. Das Fc-Fragment ist spezifisch für die Antikörperklasse. Das Fab-Fragment verfügt über eine variable Domäne. An dieser Stelle wird das Antigen spezifisch gebunden. Alle Antikörper, die von einer B-Zelle gebildet werden, verfügen über eine identische Aminosäuresequenz und werden als monoklonal bezeichnet. (Rassow et al. 2008, S.702-704)

Antikörper erfüllen je nach Klasse unterschiedliche Funktionen. Welcher Isotyp produziert wird, unterscheidet sich je nach Stadium der Immunantwort. In frühen Stadien bilden B-Zellen IgM und IgD, später IgA, IgE und IgG. Das IgE dient vornehmlich der Abwehr von Parasiten, spielt aber auch im Rahmen der Allergie bei der Degranulation von Mastzellen eine Rolle. Der Wechsel der Antikörperklasse wird als Isotypenswitch bezeichnet. Hierbei spielen viele Einflüsse eine Rolle (siehe 1.3.5). (Rassow et al. 2008, S.704-707)

1.3.5 Modulation der Immunantwort

T_H1 - und T_H2 -Helferzellen unterscheiden sich wesentlich durch die Zytokine, die sie ausschütten. T_H1 -Helferzellen sezernieren vor allem $IFN-\gamma$. Die Stimulation einer T-Zelle mit IL-12 fördert die Entwicklung zu einer T_H1 -Zelle. IL-12 wird seinerseits vor allem dann von dendritischen Zellen produziert, wenn eine Infektion mit einem Virus oder intrazellulärem Bakterium vorliegt. Der Körper kann Viren und Bakterien aufgrund ihrer Biologie am besten mithilfe zellulärer Mechanismen bekämpfen, wobei eine T_H1 -Immunantwort sinnvoll erscheint. Eine T_H2 -Antwort hingegen ist vor allem gegen Erreger sinnvoll, die mithilfe humoraler Mechanismen, beispielsweise löslicher Antikörper, bekämpft werden können. Hierzu zählen Parasiten. T_H2 -Zellen entstehen vor allem unter dem Einfluss von IL-4. Im Einzelnen sind die Mechanismen der Modulation der T-Zell-Differenzierung jedoch noch ungeklärt. (Vollmar et al. 2013, S.54ff)

Für die B-Zell-Aktivierung spielen beide T-Zell-Typen eine Rolle. T_H2 -Helferzellen binden mithilfe des Liganden CD40L und des MHC-Klasse-II-Protein-Antigenkomplexes an die B-Zelle. Sie sezernieren vor allem IL-4, welches in der B-Zelle den Isotypenswitch zu IgE und IgG4 fördert. IL-5, ebenfalls von T_H2 -Helferzellen sezerniert, mobilisiert eosinophile Granulozyten aus dem Knochenmark, die in der Lage sind, IgE zu binden (Hof & Dörries 2009, S.111f). T_H2 -Zellen fördern somit vor allem die Entstehung neutralisierender Antikörper. Bei der Produktion von opsonisierenden Antikörpern sind T_H1 -Zellen durch den Klassenwechsel mithilfe von $IFN-\gamma$ maßgeblich beteiligt. Außerdem werden phagozytierende Zellen stimuliert, die intrazelluläre Erreger abtöten. (Kaufmann 2014, S.77f)

Den T_H1 -Helferzellen kommt auch eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Entzündungsreaktion zu. Ihre sezernierten Zytokine tragen wesentlich zur Proliferation, Differenzierung und Attraktion der Entzündungszellen bei (Hof & Dörries 2009, S.111). Im Gegensatz dazu schütten T_H2 -Helferzellen IL-10 und Transforming Growth Factor- β (TGF- β) aus, die antientzündlich wirken, indem sie direkt oder indirekt die T_H1 -Helferzellen inhibieren (Hof & Dörries 2009, S.112).

Es existiert ein weiterer Subtyp von T-Zellen, die T_H17 -Zellen. Diese kommen vor allem dann zum Einsatz, wenn extrazelluläre Erreger an Körperbarrieren bekämpft werden sollen, da sie vor allem neutrophile Granulozyten stimulieren. IL-6 spielt eine zentrale Rolle in der Entstehung dieser Zellen. Dieser Subtyp scheint auch zur

Entstehung von Autoimmunerkrankungen an Körperbarrieren beizutragen. (Dembic 2015, S.116f)

Es gibt ebenfalls einen Zusammenhang zwischen regulatorischen T-Zellen (T_{regs}) und T_{H17} -Zellen. Wird viel IL-6 und wenig TGF- β produziert, entwickelt sich eine Zelle zur T_{H17} -Zelle, in Anwesenheit von viel TGF- β entstehen T_{regs} . (Kaufmann 2014, S.80)

T_{regs} sind eine noch größtenteils unerforschte Population von CD4-positiven T-Zellen, die zusätzlich über den Marker CD25 verfügen. Es gibt natürliche und induzierbare T_{regs} . Es wird davon ausgegangen, dass diese Zellen dazu in der Lage sind, sowohl normale als auch pathologische Immunantworten in ihrer Art, ihrem Ausmaß und ihrer Dauer zu beeinflussen und somit bei Überreaktionen des Immunsystems modulierend einzugreifen. (Hof & Dörries 2009, S.136)

1.3.6 Mechanismen der Autoimmunität

In diesem Kapitel soll kurz auf die Mechanismen der Pathogenese der Autoimmunreaktion eingegangen werden, die aufgrund ihrer Komplexität nur im Überblick dargestellt werden sollen.

Ein wesentliches Charakteristikum des Immunsystems ist seine Fähigkeit, „fremd“ von „selbst“ zu unterscheiden und das „selbst“ zu tolerieren. Entscheidend sind hierbei zwei Toleranzmechanismen, die zentrale und die periphere Toleranz. Im Rahmen der zentralen Toleranz werden den Immunzellen innerhalb der Reifungsorgane Antigene präsentiert. T-Zellen durchlaufen einen zweistufigen Selektionsprozess, in dem auch ihre Affinität zu Autoantigenen geprüft wird. Eine minimale Affinität zu MHC-Komplexen ist jedoch notwendig, damit die Zelle mit ihrer Umgebung interagieren kann. Reagiert sie aber zu stark oder nicht, wird sie eliminiert. T_{regs} kommen zustande, wenn körpereigene Antigene mit moderater Affinität erkannt werden. Trotz dieser Selektion gelangen einige autoreaktive T-Zellen in die Peripherie, wo sie durch Mechanismen der peripheren Toleranz aufgehalten werden. Mithilfe der klonalen Deletion wird gewährleistet, dass Zellen, die konstant vorhandene Antigene, die meist Autoantigene sind, erkennen, der Apoptose zugeführt werden. Klonale Anergie bezeichnet eine Überführung der T-Zelle in eine anerge Zelle durch das Fehlen eines kostimulatorischen Signals bei der Aktivierung durch eine antigenpräsentierende Zelle. Einige Organe sind immunprivilegiert, beispielsweise das Gehirn, da sie ihre eigene Barriere zur Peripherie besitzen.

Letzten Endes können auch T_{regs} autoreaktive T_{H1} - und T_{H2} -Immunantworten inhibieren, indem sie antiinflammatorische Zytokine sezernieren.

Das Versagen peripherer Toleranzmechanismen scheint in der Entstehung von Autoimmunerkrankungen entscheidend zu sein. Die Entstehung von anergen T-Zellen kann aufgrund von Infektionen oder Entzündungen ausbleiben, wie im ZNS bei der Multiplen Sklerose, Rheumatoider Arthritis und Psoriasis gezeigt werden konnte. Denkbar ist auch eine Funktionsstörung der T_{regs} .

Es gibt die Hypothese, dass Infektionen durch Mikroben Autoimmunerkrankungen begünstigen oder auslösen. Durch entzündungsbedingte Zerstörung von Barrieren können Autoantigene aus immunprivilegierten Organen in die Peripherie gelangen. Manche Erreger besitzen auch Epitope, die Autoantigenen ähnlich sind und so eine Autoimmunreaktion auslösen. Dieser Mechanismus wird als molekulares Mimikry bezeichnet.

Die Autoimmunerkrankungen sind gleichbedeutend mit den Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ II-IV und können somit Antikörper-vermittelt oder T-Zell-vermittelt sein. Vor allem T_{H1} -Zellen sollen maßgeblich beteiligt sein.

(Vollmar et al. 2013, S.116ff)

1.4 ZYTOKINE IN DER PERIPHERIE

Zytokine sind in vorangegangenen Abschnitten im Kontext bereits vielfach erwähnt worden. Im Folgenden soll nochmals im Detail auf die in dieser Arbeit behandelten Zytokine eingegangen werden.

Zytokine sind antigenunspezifisch, jedoch funktionsspezifisch. Ihr Einfluss ist pleiotrop und redundant, was bedeutet, dass ein Zytokin mehrere Funktionen haben kann und zugleich, dass mehrere Zytokine in derselben Zielzelle dieselbe Funktion erfüllen können. Sie können autokrin, parakrin oder endokrin wirken, wenn sie in großen Mengen ausgeschüttet werden. (Kaufmann 2014, S.70)

1.4.1 IL-6

IL-6 hieß ursprünglich „B-Zell-stimulierender Faktor“ und gehört zur gp130-bindenden Familie der Zytokine. Es ist ein Glykoprotein und existiert als Monomer mit einer Molekularmasse von 21 bis 26 kD. IL-6 bindet an den IL-6-Rezeptor, der auf Monozyten, T-Zellen und in der Leber vorhanden ist und auf B-Zellen aktiviert

werden kann. Die Transkription wird durch LPS, TNF- α , sowie durch sich selbst reguliert.

IL-6 wird hauptsächlich von aktivierten Makrophagen und T-Lymphozyten gebildet, aber auch beispielsweise von Endothelzellen, Fibroblasten und Mastzellen. Seine Wirkung ist proinflammatorisch, ähnlich TNF- α , wobei IL-6 hauptsächlich für die Entstehung der systemischen Entzündungsreaktion sowie der Induktion von Fieber und Akute-Phase-Proteinen in der Leber eine Rolle spielt. (Wahn et al. 2005, S.175)

Außerdem induziert IL-6 im Rahmen einer T_H2-Aktivierung die terminale Differenzierung von peripheren B-Zellen in Plasmazellen und ist essentiell für die Bildung von T_H17-Zellen. IL-6 kann auch die Aktivität von T_{regs} negativ beeinflussen und somit in der Entstehung von Autoimmunkrankheiten eine Rolle spielen. Es gibt Hinweise auf die Beteiligung von IL-6 an der Entstehung von chronisch entzündlichen Erkrankungen, wie der Rheumatoiden Arthritis und Asthma. (Dembic 2015, S.168ff)

1.4.2 TNF- α

TNF- α gehört zur Superfamilie der Tumornekrosefaktoren. Es existiert als nicht-glykosyliertes Molekül mit einer Molekularmasse von 17,3 kD. Als Homotrimer kann es membrangebunden oder, nachdem die Transmembrandomäne durch die Protease TACE (TNF- α converting enzyme) abgespalten wurde, gelöst mit einer Molekularmasse von 51 kD vorkommen.

Das Zytokin wird hauptsächlich von aktivierten Makrophagen gebildet und spielt daher eine entscheidende Rolle in der angeborenen Immunität. Jedoch produzieren auch eine Vielzahl anderer Zellen das Zytokin, unter anderem Endothelzellen und Gliazellen. TNF- α wirkt über zwei Rezeptorketten, TNFRI und TNFRII, die unterschiedliche Funktionen erfüllen, wobei für den proinflammatorischen Effekt hauptsächlich TNFRI verantwortlich gemacht wird. (Wahn et al. 2005, S.171f)

TNF- α stimuliert Makrophagen und neutrophile Granulozyten, phagozytierte Erreger abzutöten und fördert außerdem die Mobilisation von neutrophilen Granulozyten und antigenpräsentierenden Zellen. Außerdem aktiviert es das Endothel am Ort der Entzündung, indem es die Expression von Adhäsionsmolekülen (ICAM) steigert. TNF- α spielt auch eine zentrale Rolle beim Kreislaufversagen, da es zu einer Permeabilitätssteigerung der Gefäße führt. Lokal bedingt dies eine Schwellung, systemisch kann dies in Kombination mit einer Aktivierung der lokalen Gerinnung zu

einem septischen Schock führen. TNF- α spielt also somit sowohl bei der lokalen Entzündung und ihrer Begrenzung, als auch bei Versagen dieser Mechanismen bei der systemischen Entzündung und bei der Entstehung chronischer Infektionen eine Rolle. (Vollmar et al. 2013, S.24f)

Die Stimulation von Makrophagen durch den T_H1-Subtyp und die konsekutive Freisetzung von TNF- α könnte eine Rolle in der Aufrechterhaltung von Autoimmunerkrankungen spielen. Antikörper gegen TNF- α werden bei zahlreichen Autoimmunerkrankungen eingesetzt. (Dembic 2015, S.266)

1.4.3 MMP9

Im Rahmen von einer Entzündungsreaktion und dem Durchtritt von Immunzellen aus dem Blut ins Gewebe muss lokal und in einem begrenzten Ausmaß die extrazelluläre Matrix abgebaut werden. Dies bewerkstelligen extrazelluläre Proteasen, die meistens Matrix-Metalloproteasen (MMP) sind. Diese unterscheiden sich von anderen Proteasen durch das Vorhandensein eines Zink-Ions im aktiven Zentrum. Sie agieren kalziumabhängig nur dort, wo sie aktiviert werden. (Rassow et al. 2008, S.408)

Die MMP9 wird auch Gelatinase B genannt, da sie in der Lage ist, Gelatine aufzulösen und besitzt ein Molekulargewicht von 92 kD. Sie ist normalerweise in niedrigen Konzentrationen im Blut vorhanden. Kommt es zu einer Entzündung, wird sie deutlich hochreguliert, unter anderem durch TNF- α . Die Aktivierung erfolgt unter anderem durch Plasmin, andere MMPs und Sauerstoffradikale. In der Peripherie trägt MMP9 zur Auflösung der Basalmembran im Rahmen der Entzündungsreaktion bei. Außerdem spielen MMPs eine entscheidende Rolle bei der Wundheilung, Angiogenese und dem Tumorwachstum. Im Gehirn kann die Degradation der Basalmembran durch MMPs fatale Auswirkungen haben (siehe 5.2.3.3). (Rosenberg 2002)

1.4.4 sICAM1

sICAM1 ist die lösliche Form von ICAM1, welche durch Proteasen von der Zelloberfläche abgespalten oder direkt in der Zelle transkribiert wird. Seine Bildung wird unter anderem durch TNF- α , IL-6 und Alkohol induziert. Es ist ein monomeres Glykoprotein mit einer Molekularmasse von 90 kD, kann aber auch als Komplex von mehreren Monomeren im Blut vorkommen.

sICAM1 kann die Bindung von Lymphozyten an ICAM1 auf Endothelzellen im Rahmen der Adhäsion inhibieren, jedoch nur wenn es dimerisiert vorliegt, da die

Bindung an die Endothelzelle zwei Kationen erfordert. In seiner monomeren Form gilt es nicht als Inhibitor. Die genaue Funktion des sICAM1 ist noch größtenteils unverstanden. Es scheint die Angiogenese zu fördern. Es gibt Assoziationen von erhöhtem sICAM1 und vaskulitischem Syndrom bei Rheumatoider Arthritis, Koronarer Herzkrankheit und seiner Risikofaktoren, sowie einiger Tumoren. Gesättigte Fettsäuren und fettige Mahlzeiten steigern sICAM1-Spiegel, ebenso wie physischer Stress. Vitamin E und andere Antioxidantien senken den sICAM1-Spiegel. Insgesamt betrachtet scheint sICAM1 den Grad der Entzündung an Endothelzellen widerzuspiegeln. (Witkowska & Borawska 2004)

1.4.5 Neopterin

Neopterin wurde 1963 als neues Mitglied der Pteridin-Familie erstmals isoliert. Es wird von Monozyten und Makrophagen, die unter Stimulation mit IFN- γ stehen, produziert. Das Molekül wird in mehreren Schritten aus GTP synthetisiert. Monozyten und Makrophagen fehlt ein bestimmtes Enzym zur Vollendung der Synthese eines verwandten Moleküls, dem Tetrahydrobiopterin, wodurch es zur Akkumulation des Vorläufermoleküls kommt, welches dann durch Phosphatasen zu Neopterin gespalten wird.

Neopterin gilt als Marker der zellulären Immunabwehr. Ihm wird eine Rolle als Inhibitor der Folsäuresynthese intrazellulärer Bakterien zugesprochen, sowie eine gewisse Modulationsfunktion der Zytotoxizität von Makrophagen. Es gilt als früherer Marker für die Transplantatabstoßung und als potentieller Surrogatparameter für die Aktivität von Multipler Sklerose und anderer Autoimmunerkrankungen. Hohe Neopterinspiegel können auch bei Virusinfektionen und Infektionen mit intrazellulären Bakterien und Parasiten (beispielsweise Malaria), sowie auch bei einigen Tumoren und HIV-Patienten beobachtet werden. (Hamerlinck 1999)

1.4.6 sCD14

CD14 existiert in zwei Formen, membranständig (mCD14) und löslich (sCD14), je nachdem, ob es noch über seinen GPI-Anker verfügt oder dieser über Proteasen abgespalten wurde, wozu es im Rahmen einer monozytären Aktivierung kommen kann. Eine weitere Möglichkeit der Entstehung von sCD14 ist die direkte Sekretion aus der Zelle.

Wie bereits in 1.3.1 erwähnt, kann der Komplex aus CD14/LBP/LPS Makrophagen im Rahmen der frühen Entzündungsreaktion aktivieren. Es ist bekannt, dass auch

Endothelzellen über LPS aktiviert werden können und selbst Mediatoren (unter anderem IL-6) sezernieren und Adhäsionsmoleküle (unter anderem ICAM1) exprimieren. Allerdings besitzen Endothelzellen, anders als Makrophagen, kaum mCD14. Einige Studien zeigen, dass eine endotheliale Aktivierung durch LPS in Anwesenheit von Serum (welches sCD14 enthält) deutlich ausgeprägter ist. Andere Studien zeigen, dass auch die Aktivierung von monozytären Zellen durch sCD14 gesteigert wird, möglicherweise unabhängig von mCD14. Eine entscheidende Rolle scheint hier LBP zu spielen, welches die Komplexbildung von sCD14 und LPS katalysiert. Hohe Konzentrationen von sCD14 sind in der Lage, den gegenteiligen Effekt zu bewirken. sCD14 als Therapieoption im Rahmen einer Sepsis wird diskutiert. (Tapping & Tobias 2000)

Vercelli et al. konnten einen inversen Zusammenhang zwischen dem Spiegel von sCD14 und Gesamt-IgE im Serum feststellen, welcher für die Haplotypen von CD14 unterschiedlich war. Unter Berücksichtigung des obigen Pathomechanismus scheint hier möglicherweise die genetische Suszeptibilität für die Entstehung von Allergien eine ihrer Wurzeln zu haben. (Vercelli et al. 2001)

1.4.7 Übersicht

Tabelle 2 fasst die aufgeführten Zytokine mitsamt ihrer Hauptproduzenten und -funktionen zusammen.

Tabelle 2: Zytokine in der Peripherie

| Zytokin | Hauptproduzenten | Hauptfunktionen |
|---------------|---|---|
| TNF- α | aktivierter Makrophage | <ul style="list-style-type: none"> • systemische Entzündungsreaktion • Chemotaxis • Stimulation der Produktion weiterer Chemokine und Adhäsionsmoleküle • Aktivierung von Endothelzellen und neutrophilen Granulozyten • Mobilisierung dendritischer Zellen • zentrale Rolle beim Kreislaufversagen |
| IL-6 | aktivierter Makrophage und aktivierter T-Lymphozyt | <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Entzündungsreaktion • Terminale Differenzierung von B-Zellen • Differenzierung von T_H17-Zellen |
| sCD14 | Abspaltung von mCD14 oder Sekretion aus aktivierten Zellen | <ul style="list-style-type: none"> • Förderung der Aktivierung von Endothelzellen und Makrophagen durch LPS im Rahmen der frühen Erkennung von Pathogenen |
| sICAM1 | Abspaltung von ICAM1 oder Sekretion aus aktivierten Zellen | <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Spiegel deuten auf eine starke Entzündungsreaktion und Aktivierung von Endothelzellen hin • Förderung der Angiogenese |
| MMP9 | Expression und Sekretion durch aktivierte Entzündungszellen | <ul style="list-style-type: none"> • Abbau der extrazellulären Matrix im Rahmen der Entzündungsreaktion |
| Neopterin | aktivierter Makrophage | <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor der Folsäuresynthese intrazellulärer Erreger • Modulation der Zytotoxizität von Makrophagen |

1.5 ALLERGIE UND ATOPIE

Eine Allergie (Synonym: Überempfindlichkeitsreaktion, Hypersensitivitätsreaktion) bezeichnet eine Reaktion des Körpers auf ein an sich harmloses Antigen. Allergien werden in vier Typen eingeteilt, wobei im Kontext dieser Arbeit nur auf die Typ-I-Allergie eingegangen wird. Diese zeichnet sich aus durch eine IgE-abhängige Degranulation von Mastzellen nach vorheriger Sensibilisierung und wird auch als Soforttyp-Allergie bezeichnet. (Rassow et al. 2008, S.721)

Eine Atopie bezeichnet in der Regel das Vorliegen allergenspezifischer IgE-Antikörper bei allergischen Erkrankungen mit starker genetischer Komponente. Als

Erkrankungen des atopischen Formenkreises gelten jene, die typischerweise mit dem Vorliegen allergenspezifischer IgE-Antikörper assoziiert sind, nämlich die Allergische Rhinokonjunktivitis, das allergische Asthma bronchiale und die Neurodermitis. (Wahn et al. 2005, S.254, S.267)

1.5.1 Pathogenese der Allergie

Die Ätiologie der Allergie ist weitestgehend ungeklärt. Eine genetische Komponente ist bekannt. Auf den Chromosomen 11q und 5q konnten prädisponierende Veränderungen bei Asthma nachgewiesen werden. Auffällig sind zudem eine erhöhte IgE-Gesamtkonzentration und eine erhöhte Eosinophilenanzahl bei Atopikern. Umweltfaktoren scheinen zudem auch eine Rolle bei der Entstehung von Allergien zu spielen. Es existiert die Hypothese, dass durch den häufigen Kontakt des Immunsystems mit Infektionserregern in der Kindheit die regulatorischen Mechanismen des Immunsystems trainiert werden. Fehlt dieser Kontakt, wie es in der westlichen Welt aufgrund von sehr hygienischen Bedingungen denkbar wäre, kommt es zum gehäuften Auftreten von Allergien. (Hof & Dörries 2009, S.128f)

Außerdem könnte ein Mangel an Infektionen mit bakteriellen Erregern schon im Neugeborenenalter eine Verschiebung des T_H1 - T_H2 -Gleichgewichts zugunsten von T_H2 bedingen. Es existiert auch die Theorie, dass ein Fehlen von parasitären Infektionen die Entstehung einer Allergie begünstigen könnte. Interessant ist hierbei die Betrachtung der Zytokinkonstellation: eine Infektion mit Würmern und anderen Parasiten löst zwar eine Differenzierung von T-Zellen zu T_H2 -Helferzellen aus, jedoch wird zugleich IL-10 verstärkt ausgeschüttet, welches die Immunantwort begrenzt. Bei Allergien kommt es, aus unverständlichen Gründen, zu keiner solchen Regulierung. (Rassow et al. 2008, S.725)

Im Hinblick auf die Hygienehypothese ist hier kritisch zu betrachten, dass es allerdings auch zu einem gehäuften Auftreten von T_H1 -vermittelten Erkrankungen, vornehmlich Autoimmunerkrankungen, in den letzten Jahren gekommen ist. Beim Asthma bronchiale gibt es Theorien, dass auch T_H1 -Zytokine zu einer Aggravation führen können. Möglicherweise spielen hier regulatorische T-Zellen eine Rolle, die sowohl T_H1 - als auch T_H2 -Zellen kontrollieren können. (Wahn et al. 2005, S.382f)

Bisher ist noch ungeklärt, wie ein Antigen beschaffen sein muss, um als Allergen fungieren zu können. Postuliert wird das Vorhandensein bestimmter enzymatischer

Aktivitäten, das analog zur enzymatischen Aktivität bestimmter Parasiten, dazu befähigt, das Schleimhautepithel zu invadieren. Die meisten Allergene werden über die Schleimhäute aufgenommen, beispielsweise über die Atemwege oder den Gastrointestinaltrakt, wo auch die physiologische IgE-Antwort gegen Parasiten überwiegend stattfindet. Dendritische Zellen in den Schleimhäuten fördern zudem das T_H2-Helferzellenmilieu und tragen zum Isotypenswitch der B-Zellen zu IgE bei (siehe 1.3.5). (Hof & Dörries 2009, S.128f)

Das T_H2-Milieu scheint entscheidenden Einfluss auf die Neigung zur Allergie zu haben. Die T_H2-Helferzellen sezernieren vorwiegend IL-4, IL-5 und IL-13 und locken damit Mastzellen, eosinophile und basophile Granulozyten an. (Rassow et al. 2008, S.721)

Diese Zellen exprimieren einen Fc-Rezeptor auf ihrer Oberfläche, der für IgE spezifisch ist, wobei das IgE auch ohne Antigen gebunden werden kann. Auf Mastzellen und Basophilen ist dieser Rezeptor ständig vorhanden, wohingegen Eosinophile ihn erst nach einer Aktivierung durch Zytokine hochregulieren. (Hof & Dörries 2009, S.118)

Nach einem Kontakt des Organismus mit dem Allergen und der Stimulation von B-Zellen durch T_H2-Helferzellen kommt es zur Freisetzung von IgE, welches an die Fc-Rezeptoren bindet. Dieser Vorgang wird auch als Sensibilisierung bezeichnet. Bei erneutem Kontakt werden die IgE-Moleküle auf der Oberfläche der Mastzellen durch das multivalente Allergen miteinander quervernetzt, wodurch die Degranulation der Zellen ausgelöst wird. Hauptsächlich werden Histamin, Prostaglandine und Leukotriene ausgeschüttet. Diese Substanzen, insbesondere das Histamin, führen zu der typischen Symptomatik der Allergie. Die Mastzellen setzen außerdem Zytokine frei, locken damit weitere Entzündungszellen an und aktivieren Eosinophile. Deren Granula enthalten besonders toxische Substanzen wie das Major Basic Protein (MBP), das Eosinophil Cationic Protein (ECP) und das Eosin-Derived Neurotoxin. (Hof & Dörries 2009, S.118)

Letztere Substanzen, insbesondere MBP, sind bei der Abwehr von Würmern effektiv, worin beschriebene Zellen und Mediatoren ihren eigentlichen Zweck haben.

Die typischen Symptome einer Typ-I-Allergie werden hauptsächlich durch die Wirkung von Histamin an H₁-Rezeptoren ausgelöst. An den kleinen Gefäßen hat Histamin eine vasokonstriktorische Wirkung, wodurch der Austritt von Flüssigkeit ins

Gewebe begünstigt wird und ein Ödem entsteht. An der Haut zeigt sich eine Quaddel. Arteriolen und Venolen werden dilatiert, wodurch es zu lokalen Symptomen wie einer verstopften Nase, aber auch zu systemischen Komplikationen durch das Versacken des Blutes in der Peripherie kommen kann (anaphylaktischer Schock). Außerdem führt Histamin zu einer verstärkten Schleimbildung und Bronchokonstriktion. Leukotriene wirken synergistisch mit Histamin und sind besonders starke Bronchokonstriktoren. (Rassow et al. 2008, S.722)

1.5.2 Erkrankungen des atopischen Formenkreises

Ein typisches Krankheitsbild, das mit Allergie assoziiert wird, ist die **Allergische Rhinitis (AR)**. Sie hat ihren Beginn meist in der Kindheit und kann lebenslang persistieren. Betroffene leiden unter nasaler Obstruktion, klarer Sekretion, Juckreiz und Niesen, was wiederum insbesondere bei Kindern zu Konzentrationsstörungen, Lernschwäche und Schlafstörungen führen kann. Die AR kann in eine saisonale, perenniale und berufsbedingte Form unterteilt werden, wobei heute eine Einteilung nach Schwere und Dauer der Symptomatik bevorzugt wird (Klimek & Pfaar 2011). In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) wird die AR als Allergische Rhinokonjunktivitis beschrieben (Bachert et al. 2003). Bei der AR kommt es zunächst zu einer Sofortreaktion, die durch die Degranulation von Mastzellen zustande kommt und mit obigen Symptomen einhergeht. Ebenso werden proinflammatorische Zytokine freigesetzt, die zu einer Aktivierung des Endothels und zur Rekrutierung von T_H2-Zellen führen. Im Rahmen einer Spätreaktion kommt es zur Einwanderung von Eosinophilen, die durch Chemokine wie beispielsweise IL-8 in das entzündete Gewebe gelockt werden. Bei der AR kann diese Spätreaktion andauern, wobei Entzündungsmediatoren aus Eosinophilen im Blut erhöht bleiben. Als Folge resultiert eine nasale Hyperreaktivität, die auch zu einer verstärkten Irritation der Schleimhäute durch andere, nicht-allergische Reize führen kann. Dieselben Pathomechanismen können auch an den Augen zu einer Allergischen Konjunktivitis führen (Wahn et al. 2005, S. 369f).

Eine Erkrankung, die stark mit der AR assoziiert ist, ist das **Asthma bronchiale**. Asthma ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Lunge, bei der es zu reversibler Obstruktion im Bereich der unteren Bronchien und bronchialer Hyperreagibilität kommt. Leitsymptome sind anfallartig auftretende Atemnot, Husten

und giemende Atmung. Wie auch bei der AR reagieren die Schleimhäute auf unspezifische Reize, wie zum Beispiel körperliche Belastung und Exposition gegenüber Schadstoffen. In der Ätiologie werden vielerlei Faktoren diskutiert, wobei vermutet wird, dass Asthma eine multigenetische Genese hat und durch Umweltfaktoren getriggert wird. Sind beide Eltern Atopiker, liegt das Risiko für ein siebenjähriges Kind, ebenfalls eine Atopie zu entwickeln, bei 75%. Bei Klein- und Schulkindern wird das Asthma häufig durch Inhalationsallergene ausgelöst, seltener durch virale Infekte (die vor allem im Säuglingsalter als Auslöser gelten). Als bedeutendste Allergene gelten Birken- und Gräserpollen, sowie Hausstaubmilben. Unumstritten in der Pathogenese des Asthmas ist die zentrale Rolle der T_H2-Zellen. Mastzellen führen über die Ausschüttung von Histamin zu obig genannten Symptomen und Eosinophile enthalten Granula unter anderem mit MBP, welches einen negativen Einfluss auf die bronchiale Hyperreagibilität hat und die Schleimhäute chronisch schädigt. (Wahn et al. 2005, S. 375-383)

Ebenfalls mit der AR assoziiert ist eine weitere Erkrankung des atopischen Formenkreises: Das atopische Ekzem oder **Neurodermitis**. Bei dieser chronisch rezidivierenden, juckenden Hauterkrankung, die sich meist erstmalig zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat manifestiert, kommt es zu Rötung, Schwellung, und manchmal Bläschenbildung der Haut. In chronischen Stadien wird die Haut trocken, schuppt und erscheint vergrößert. Die Hauptmanifestationsareale verändern sich im Laufe des Lebens. In der Pathogenese gibt es wie auch beim Asthma Hinweise auf Vererbung. Es kommt bei der Neurodermitis zu zahlreichen immunologischen Veränderungen, die hauptsächlich durch eine Verschiebung des T_H1-T_H2-Gleichgewichts zugunsten von T_H2 gekennzeichnet sind. Interessanterweise konnten jedoch vor allem T_H1-Zytokine in chronisch geschädigter Haut nachgewiesen werden, was auf einen Einfluss beider T-Zell-Systeme in verschiedenen Phasen des Ekzems hindeuten könnte. (Wahn et al. 2005, S.413ff)

Der atopische Marsch bezeichnet den natürlichen Krankheitsverlauf vom Vorliegen allergenspezifischer IgE-Antikörper zur Entstehung von Erkrankungen des atopischen Formenkreises. Häufig wird zuerst im Säuglingsalter eine Sensibilisierung gegen alimentäre Allergene festgestellt, welche sich dann im Kindesalter zu Inhalationsallergenen weiterentwickelt. Die erste atopische Manifestation ist häufig

die Neurodermitis. Später entwickeln sich die AR und aus der AR ein Asthma bronchiale. (Wahn et al. 2005, S. 267f)

1.5.3 Prävalenz in Deutschland

Aktuelle Daten für Deutschland beruhen auf dem Deutschen Bundesgesundheitsurvey von 1998 für Erwachsene. Insgesamt wurde eine Lebenszeitprävalenz von ärztlich diagnostizierten Allergien von 40% erhoben. Die Prävalenz für AR lag bei 15%, für Asthma bei 6% und für Neurodermitis bei 3%, wobei die Lebenszeitprävalenz auch mithilfe eines Fragebogens erhoben wurde. Die Unterschiede zur ärztlichen Befragung waren gering, wie auch die Unterschiede zwischen aktueller Prävalenz und ärztlicher Befragung. Die Erkrankungen des atopischen Formenkreises traten selten alleine auf. Ein Asthma bestand bei 20% der Patienten mit AR, eine Neurodermitis bei 8%. Umgekehrt trat bei 52% der Asthmatiker und 37% der an Neurodermitis Erkrankten eine AR auf. Aus dem Vergleich der Daten zu den Jahren 1990/92 lässt sich ein Anstieg der AR um 70% eruieren. Die Häufigkeit von Asthma zeigte ebenfalls einen deutlichen Anstieg. (Hermann-Kunz 2000)

Verschiedene Daten zeigen eine Prävalenz von 1-7% für die AR bei Sechsjährigen, 10% bei Zehnjährigen und 20% bei Kindern älter als 14 Jahre. Bei rund 15% wurde eine Neurodermitis diagnostiziert. Bei 2-4% der jüngeren und 7% der älteren Schulkinder lag ein Asthma bronchiale vor (Böcking et al. 2012). Aktuellere Studien eruieren vor allem die Sensibilisierungsraten. Im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey KiGGS von 2006 wurde erfasst, dass bei rund 30% der 3-6 Jährigen und 47% der 14-17 Jährigen mindestens eine Sensibilisierung vorlag (Böcking et al. 2012). Die aktuellste Studie zum Thema ist die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) mit 8152 Probanden im Alter von 18-79 Jahren. Rund die Hälfte der Teilnehmer wies im Screeningtest mindestens eine Sensibilisierung auf. Die häufigsten Allergene waren hierbei die Gräserpollen, Baumpollen, Wespengift und Hausstaubmilben. Es zeigten sich außerdem statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen in Bezug auf die Inhalationsallergene, wobei die Häufigkeit bei jüngeren Teilnehmern größer war (Haftenberger et al. 2013).

1.5.4 Diagnosemöglichkeiten der Allergie

Im Allgemeinen gilt, dass eine Kombination aus mündlicher Befragung und Testergebnissen am sichersten zu einer validen Diagnose führt. Gibt es einen Hinweis auf Allergie in der Befragung, kann ein Prick-Test durchgeführt werden, welcher spezifisches IgE an der Haut in Form einer Quaddel nachweist. Alternativ können auch allergenspezifische IgE-Werte im Serum gemessen werden. Bei fraglichen Befunden können Provokationstests durchgeführt werden. Ergibt sich in der Befragung eine mögliche Allergie, ist ein Multi-IgE-Test sinnvoll. (Wahn et al. 2005, S.280)

Bei der in-vitro-Diagnostik ist eine Bestimmung des Gesamt-IgE naheliegend, jedoch schließen normale Spiegel eine allergische Erkrankung nicht aus. Eine Erhöhung des Gesamt-IgE zeigt sich vor allem beim Vorliegen mehrerer Allergien. Bei Einzelsensibilisierungen und präseasonal bei Pollenallergie werden eher niedrige Gesamt-IgE-Spiegel gemessen. Besonders hohe Spiegel zeigen sich bei der Neurodermitis. Andere Ursachen für eine Erhöhung des Gesamt-IgE können Wurmerkrankungen, Immundefekte, bestimmte Nieren- und Lebererkrankungen und einige seltene Hauterkrankungen sein. Bei den Multiallergen-Suchtests kommt der RAST (Radioallergosorbent-Test) zum Einsatz, der als Testergebnis mit hoher Sensitivität und Spezifität vor allem für Inhalationsallergene positiv oder negativ ausfallen kann. Das allergenspezifische IgE findet sich in zahlreichen Körpersekreten. Für die in-vitro Bestimmung wird Serum herangezogen. Eine Proportionalität der Antikörpertiter im Serum zur Menge an Mastzellen gebundener IgE ist gegeben. Ein Vorteil der in-vitro Bestimmung gegenüber dem Prick-Test ist die Einsetzbarkeit bei schlechter Compliance, nicht testfähiger Haut und antiallergischer Medikation. (Wahn et al. 2005, S. 303ff)

1.5.5 Therapiemöglichkeiten der Allergie

Die Therapie der Allergie erfolgt meist symptomatisch. Antihistaminika (H₁-Blocker) können die Bindung des Histamins an den Rezeptor verhindern und sind besonders effektiv, wenn keine synergistischen Mediatoren die Symptomatik mitbeeinflussen. Bei einem Asthmaanfall sind Antihistaminika daher nicht ausreichend wirksam. Vorwiegend kommen dann Glukokortikoide zum Einsatz, welche breit antientzündlich wirken und schon die Synthese der Synergisten hemmen. (Rassow et al. 2008, S.732)

Die Hyposensibilisierung stellt eine kausale Therapie der Allergie dar, die vor allem bei Reaktionen gegen Insektengift, Pollen und Milben effektiv ist. Hierbei werden über mehrere Jahre hinweg sehr geringe Dosen des Allergens subkutan oder sublingual verabreicht. Dabei kommt es zu einer Verschiebung der Immunantwort von IgE zu IgG. Ziel ist es auch, regulatorische T-Zellen (T_{regs}) zu aktivieren. (Hof & Dörries 2009, S.130)

1.5.6 Das Allergenpanel – die häufigsten Allergene

Im Folgenden sollen die relevantesten Allergene dieser Arbeit erläutert werden.

Der Oberbegriff „Pollen“ bezeichnet eine Form von männlichem Erbgut aus Samenpflanzen. Dieses Erbgut wird bei Kontakt mit Feuchtigkeit aus seinen Hüllen freigesetzt, beispielsweise auf Erde oder auf menschlichen Schleimhäuten. Das Zytoplasma enthält Proteine, die als Allergene fungieren können und ein Molekulargewicht zwischen 10 und 30 kDa besitzen. Die Allergenpotenz ist abhängig von der Verbreitung der Art, der Dichte produzierter Pollen, wobei Pflanzen mit kleineren Blüten, die nicht von Insekten bestäubt werden, mehr und kleinere Pollen produzieren, und der Aggressivität des allergenen Stoffes.

Die Blütezeiten haben sich im Laufe vergangener Jahre verfrüht und verlängert, wodurch es zu Überschneidungen zwischen ihnen kommt. Außerdem gibt es regionale Unterschiede zwischen ländlichen und städtischen Regionen, sodass es zunehmend schwieriger wird, allein aufgrund der Jahreszeit einen Allergieauslöser zu identifizieren, wodurch die Bedeutung von zusätzlichen Tests in der Allergiediagnostik zugenommen hat.

Die in dieser Arbeit am häufigsten eruierten Pollen sind Süßgräser (Poaceae), die für 15-30% der jährlich produzierten Pollen verantwortlich sind. In Mitteleuropa existieren 200 Arten. Typische Vertreter mit hoher Allergenpotenz sind der Roggen und das Wiesenlieschgras. Sie können allergische Symptome von April bis September verursachen. Süßgräserpollen sind die häufigsten Inhalationsallergene in unseren Breiten.

Die zweithäufigste Pollenart ist die Birke (*Betula verrucosa*), die rund 20% der Jahrespollenmenge ausmacht. Die Hauptblütezeit ist zwischen März und Mai. Die Birke zeichnet sich durch ihre hohe allergene Potenz aus und führt häufiger zu Allergien als andere Baumpollen. Ebenfalls häufig zu finden sind Hasel (*Corylus*

avellana) und Erle (Grau- und Schwarzerle, *Alnus incana* und *Alnus glutinosa*), die zur selben Pflanzenfamilie wie die Birke gehören. Gemeinsam machen sie rund 10% der Jahrespollenmenge aus und blühen hauptsächlich von Januar bis März. (Heppt & Bachert 2011, S.359ff)

Milben gelten neben den Pollen als Hauptursache für Allergien. Diese Spinnentiere ernähren sich von Hautschuppen und Mikroorganismen und scheiden Kot aus, welcher das Hauptallergen darstellt und auf Staubpartikeln übertragen wird. Diese sind als Allergenträger kleiner als Pollen ($<7\mu\text{m}$) und können daher tiefer eingeatmet werden. Die Symptome bei einer Milbenallergie sind daher eher chronische Rhinitiden und Schleimhautschwellung mit Obstruktion. Daraus können Folgeerkrankungen wie Asthma, chronische Sinusitis und eine Hyperplasie der Nasenmuscheln resultieren. Die höchste Konzentration an Hausstaubmilben findet sich im Bettstaub (rund 4000 Milben/g Staub). Die lichtscheue europäische Hausstaubmilbe (*Dermatophagoides pteronyssinus*) gedeiht optimal bei 70-80% Luftfeuchte und 25-28° Grad. Sie ist ubiquitär verbreitet und in Europa die häufigste Milbenart. Es besteht eine hohe Kreuzreaktivität dieser Milbenart zu ihren nächsten Verwandten, der amerikanischen Hausstaubmilbe (*Dermatophagoides farinae*) und einer Formvariante derselben (*Dermatophagoides microceras*). Die Hauptallergenexposition bei diesen Milbenarten erfolgt perennial mit Maxima im Frühling und Herbst. (Heppt & Bachert 2011, S.377ff)

Säugetiere stellen die dritthäufigste Ursache für Allergien dar. In Europa richtet sich die häufigste Sensibilisierung gegen die Katze (*Felis domesticus*). Das Hauptallergen wird in Speichel- und Analdrüsen der Katzen gebildet und über den Speichel, weniger über Hautschuppen oder Haare, übertragen. Besonders gefährdet sind Katzenbesitzer, wobei hervorzuheben ist, dass das Allergen auch in öffentlichen Gebäuden nachzuweisen ist. Oft persistiert es auch nach Sanierung der Wohnung über Jahre hinweg. (Heppt & Bachert 2011, S.382f)

1.6 IMMUNPATHOGENETISCHE MECHANISMEN

Die Ätiologie des Tourette-Syndroms ist zum größten Teil ungeklärt. Aufgrund der wechselhaften klinischen Präsentation der Erkrankung und der häufig positiven Familienanamnese liegt eine multifaktorielle Genese mit genetischen Faktoren und

Umwelteinflüssen nahe. Die bisherige Forschung geht von einer erhöhten Suszeptibilität für Infektionen, beispielsweise durch GABHS, aus, die durch angeborene oder erworbene Immundysregulation bedingt sein und sich in einer Autoimmunreaktion gegen zentralnervöse Strukturen niederschlagen könnte (siehe 1.2.4). Aktuelle Studien beschäftigen sich mit der Suche nach Autoantikörpern, dem Nachweis veränderter Lymphozytenpopulationen und der Ermittlung von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen. Im Folgenden wird die aktuelle Forschungslage auf dem Gebiet zusammenschauend betrachtet.

Wie bereits in 1.2.4 beschrieben, gibt es einen Zusammenhang zwischen Infektionen mit GABHS und dem Ausbruch oder der Exazerbation des Tourette-Syndroms. Bisher ist jedoch ungeklärt, ob die Infektion selbst eine Hyperreagibilität des Immunsystems bewirkt oder eine erhöhte Suszeptibilität für Infektionen durch eine bereits vorhandene Immundysregulation bedingt ist (Martino et al. 2014).

Ein Marker für die Suszeptibilität für Rheumatisches Fieber, einer durch Streptokokken ausgelösten Erkrankung, ist das D8/17-Antigen, welches von B-Zellen exprimiert wird (Khanna et al. 1989). Patienten mit Rheumatischem Fieber weisen eine gestörte Reaktion auf Streptokokken-Antigene auf. Dabei scheint die Überexpression von D8/17 genetisch bestimmt zu sein (Gibofsky et al. 1991). Bei Tic-Patienten konnte ebenfalls eine Überexpression dieses Antigens gezeigt werden (Hoekstra et al. 2001). Sowohl bei Patienten mit PANDAS als auch bei Patienten mit Chorea Sydenham, einer Major-Manifestation des Rheumatischen Fiebers, konnte ein erhöhter Prozentsatz D8/17-positiver B-Zellen nachgewiesen werden, wobei sich die Anzahl positiver Zellen in beiden Patientengruppen kaum unterschied und signifikant höher war als bei gesunden Kontrollen (Swedo et al. 1997). Auch bei Tourette-Patienten und Patienten mit Zwangserkrankung konnte eine erhöhter Prozentsatz D8/17-positiver Zellen nachgewiesen werden (Murphy et al. 1997). Antikörper gegen D8/17 zeigen unter anderem eine Kreuzreaktivität mit M6-Proteinen, die von Streptokokken exprimiert werden, was die Hypothese eines molekularen Mimikry unterstützt (Kemeny et al. 1994).

Kürzlich nachgewiesen wurde eine Kreuzreaktivität von N-Azetylglucosamin aus Streptokokken mit Lysogangliosid aus dem Gehirn. Autoantikörper dieser Art können die Aktivität der Kalzium-Calmodulin Kinase II verändern und auf diese Weise einen

Einfluss auf die Dopaminsynthese ausüben. Dopamin spielt eine zentrale Rolle in der Ätiologie von Bewegungsstörungen und besitzt immunmodulatorische Effekte. Unter anderem ist Dopamin über die Bindung an den D1/D5-Rezeptor auf peripheren Lymphozyten dazu in der Lage, T_{regs} (siehe 1.3.6) zu inhibieren. (Martino et al. 2009) Eine reduzierte T_{reg}-Population bei Tourette-Patienten mit moderaten oder schweren Symptomen konnte gezeigt werden, wobei sich die Population bei Exazerbation noch weiter verringerte (Kawikova et al. 2007). Dies könnte beim Tourette-Syndrom durch eine genetische Prädisposition, den Einfluss von Dopamin oder durch die chronische Exposition durch mikrobielle Antigene bedingt sein, welche zu einer Erschöpfung der T_{regs} führen könnte. (Martino et al. 2014)

Die Suszeptibilität für Infektionen könnte auch durch weitere Veränderungen in der Immunantwort bedingt sein. Kinder mit Tics zeigen eine stärkere und länger anhaltende Antikörperantwort gegen Streptokokken als gesunde Kontrollen, was durch eine Störung des angeborenen Immunsystems verursacht werden könnte (Martino et al. 2014). Bei Kindern und Erwachsenen mit Tourette-Syndrom konnte eine erhöhte Konzentration an löslichem E-Selektin und löslichem VCAM-1 im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen werden. Letzteres korrelierte positiv mit Antikörpern gegen Strukturen der Basalganglien bei Erwachsenen. Eine Korrelation mit der Schwere der Tics oder der Höhe von Antistreptokokkentitern konnte nicht gezeigt werden (Martino et al. 2005). Diese Adhäsionsmoleküle dienen, wie in 1.3.2 beschrieben, der Anheftung von Leukozyten an das Endothel im Rahmen einer Entzündungsreaktion. Die Ergebnisse weisen auf eine Alteration in einem sehr frühen Stadium der Immunantwort hin. In einer weiteren Studie wurden Blutproben von Tourette-Patienten in vitro mit LPS stimuliert um eine bakterielle Infektion vorzutäuschen (Weidinger et al. 2014). Der Komplex aus LPS und löslichem CD14 (sCD14) aktiviert direkt die Endothelzellen. Monozyten verfügen über membrangebundenes CD14, worüber indirekt über die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen eine endotheliale Aktivierung erfolgt (Pugin et al. 1995). LBP und sCD14 sind somit entscheidende Mediatoren in der initialen Aktivierung des angeborenen Immunsystems als Antwort auf LPS oder andere mikrobielle Strukturen (Schröder & Schumann 2005; Pugin et al. 1995). Bei Tourette-Patienten konnte eine reduzierte Expression von TLR-4, welcher den löslichen Komplex aus sCD14 und LPS bindet, und eine erhöhte Expression von sCD14 nach

einer Stimulation mit LPS im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen werden. Aus der reduzierten Expression von TLR-4 lässt sich eine eingeschränkte Aktivierung des angeborenen Immunsystems bei Tourette-Patienten nach bakteriellen Infektionen ableiten (Weidinger et al. 2014).

In einer anderen Studie mit größerer Patientenzahl wurden erniedrigte sCD14-Spiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen, was für eine reduzierte Fähigkeit zur Abwehr mikrobieller Antigene spricht (Matz et al. 2012).

Die antigenpräsentierenden Zellen, die CD14 exprimieren, haben eine bedeutende Rolle in der Entwicklung der T-Helferzellen. Je nach sezerniertem Zytokinprofil ist eher eine T_H1 - oder eine T_H2 -Antwort zu erwarten (siehe 1.3.5). In einer longitudinalen Beobachtungsstudie wurden 76 Kinder von Geburt an über Jahre beobachtet und die Expression von CD14 auf Monozyten, sCD14 und die Gesamt-IgE-Spiegel ermittelt. Es zeigte sich eine niedrigere Konzentration von sCD14 in Kindern mit Atopie im Vergleich zu nicht-atopischen Kindern (Zdolsek & Jenmalm 2004). Die Ätiologie der Allergie ist nicht abschließend geklärt. Eine Stimulation mit mikrobiellen Antigenen scheint jedoch das Risiko einer Allergie zu reduzieren (siehe 1.5.1). Dies kann unter anderem durch eine Inhibition der T_H2 -Immunantwort durch CD14-tragende Antigen-präsentierende Zellen bedingt sein. Eine Studie untersuchte sCD14-Spiegel in Plasma, Fruchtwasser und Muttermilch, um die Rolle der frühen Aktivierung des Immunsystems durch mikrobielle Antigene einzuschätzen. Es waren reduzierte sCD14-Spiegel im Fruchtwasser nachzuweisen, wenn das Kind im späteren Verlauf eine Atopie entwickelte. Reduzierte neonatale sCD14-Spiegel sind mit dem Auftreten von Atopie assoziiert und möglicherweise hinweisend auf eine unangemessene Antwort auf mikrobielle Signale bei Betroffenen. (Jones et al. 2002)

Das Tourette-Syndrom ist mit Erkrankungen des atopischen Formenkreises signifikant assoziiert, wie eine landesweite Fall-Kontroll-Studie in Taiwan mit 845 minderjährigen Tourette-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen konnte (Chang et al. 2011). Insbesondere die AR geht mit einem erhöhten Risiko für das Tourette-Syndrom einher, wobei das Risiko bei Komorbiditäten und mit dem Alter steigt (Chang et al. 2011). Auch andere Studien zeigten eine signifikante Assoziation des Tourette-Syndroms mit allergischen Erkrankungen (Ho et al. 1999; Yuce et al. 2014). Die Entstehung von Allergien wird durch eine Verschiebung in Richtung T_H2 -Immunantwort begünstigt (siehe 1.5.1). Bereits sehr früh in der Entwicklung reduzierte sCD14-Spiegel bei Tourette-Patienten und Allergikern könnten in

Zusammenschau hinweisend auf ein verändertes T_H1 - T_H2 -Gleichgewicht bei Tourette-Patienten sein.

In einer Reihe von Studien finden sich veränderte Zytokinkonzentrationen, die zum größten Teil für eine proinflammatorische Immunlage sprechen. Erhöhte Konzentrationen von Neopterin, einem Marker der T_H1 -Zellaktivierung, konnten bei Tourette-Patienten gemessen werden (Hoekstra et al. 2007a; Matz et al. 2012). In einer Studie mit Tourette-Patienten und Zwangserkrankten konnten erhöhte Spiegel von IL-12 und TNF- α nachgewiesen werden, die bei Symptomexazerbation weiter stiegen. Diese Befunde waren ausgeprägter bei Patienten ohne PANDAS und bei Unbehandelten (Leckman et al. 2005). Eine erhöhte Konzentration von IL-12 und IL-2 konnte in einer weiteren Studie nur bei Patienten mit komorbider Zwangserkrankung nachgewiesen werden, wohingegen kein signifikanter Unterschied in der Konzentration von TNF- α , IL-6 und IL-1 β im Serum vorlag (Gabbay et al. 2009). Eine Tendenz zu Zytokinen des T_H1 -Profils (IL-2) wiesen Mittleman et al. im Liquor von Kindern mit Zwängen nach (Mittleman et al. 1997). Bei unbehandelten Patienten mit Zwangserkrankung konnte eine reduzierte Konzentration von TNF- α im Vergleich zu gesunden Kontrollen festgestellt werden (Brambilla et al. 1997; Monteleone et al. 1998). Bei Matz et al. waren geringere Konzentrationen von TNF- α und löslichem IL-1-Rezeptor-Antagonist (sIL-1Ra) bei Tourette-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachzuweisen (Matz et al. 2012). Cheng et al. zeigten unter anderem eine erhöhte Konzentration von IL-1 β , IL-6, IL-17 und löslichem gp130 (sgp130), sowie erniedrigte Konzentration von löslichem IL-6-Rezeptor (sIL-6R) bei Tourette-Patienten (Cheng et al. 2012). In einer anderen Studie konnte hingegen für ein breites Spektrum von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen (IL-2, TNF- α , IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IFN- γ , löslicher IL-2-Rezeptor (sIL-2R), sVCAM-1, sICAM-1) kein Unterschied zwischen Tic-Patienten und gesunden Kontrollen gezeigt werden, jedoch ergab sich eine positive Korrelation von IL-2 mit der Schwere der Tics und eine negative Assoziation von IL-12 mit der Schwere von Zwangssymptomen (Bos-Veneman et al. 2010). Singer et al. konnten in einer prospektiven Studie keinen Zusammenhang zwischen den Zytokinspiegeln von Kindern mit PANDAS mit und ohne Exazerbation durch einen Infekt mit Streptokokken zeigen (Singer et al. 2008). Eine Studie konnte erniedrigte Spiegel von IL-6 und IL-8 bei Kindern zeigen, wobei TNF- α erhöht war (Li et al. 2015).

Relevante Assoziationen von Genpolymorphismen in Zytokinen konnten bei Tourette-Patienten bisher nicht nachgewiesen werden (Liu, Yi, Qi, et al. 2011; Liu, Yi, Wang, et al. 2011). Eine Studie zeigte eine erhöhte Allelfrequenz von IL-1-Rezeptoren bei Tourette-Patienten (Chou et al. 2010).

Die Studien zu Zytokinen sind schwierig zu interpretieren, was auf große Unterschiede im Kollektiv, insbesondere hinsichtlich Alter und Komorbidität, sowie meist geringer Fallzahlen, zurückzuführen sein könnte. Zytokine überlappen sich außerdem in ihrer Wirkung und sind pleiotrop (Lüllmann-Rauch 2009, S.305). Dies resultiert in einem sehr komplexen System, das in vielen Bereichen noch nicht hinreichend erforscht ist.

Es gibt weitere Hinweise auf veränderte Aktivität von Immunzellen bei Tourette-Patienten. Eine Überexpression von Genen in Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) konnte bei einer Subgruppe von Tourette-Patienten, die zu einem Großteil auch an ADHS litten, gezeigt werden (Lit et al. 2007). In einer weiteren Studie zeigte sich eine Alteration der Genexpression von NK-Zellen und CD8-positiven T-Lymphozyten, sowie der Interferon-Antwort und viraler Prozessierung in unterschiedlichen Altersgruppen (Lit et al. 2009). Diese zellulären Mechanismen sind in der Bekämpfung intrazellulärer Erreger, wie Viren oder Bakterien, bedeutsam. Die Studienergebnisse weisen auf eine erhöhte proinflammatorische Aktivität bei zumindest einer Subgruppe von Tourette-Patienten hin. Ein erhöhter Prozentanteil von NK-Zellen bei Tourette-Patienten in der Symptomexazerbation konnte gezeigt werden, wobei in einigen Fällen eine eingeschränkte Toxizität der NK-Zellen vorlag (Hsieh et al. 2010). Eine möglicherweise kompensatorisch erhöhte Anzahl von Monozyten im Blut und erhöhte CRP-Werte bei Tourette-Patienten waren nachzuweisen (Matz et al. 2012).

Zusammenschauend betrachtet besteht beim Tourette-Syndrom die Hypothese eines hyperreaktiven Immunsystems. Hierauf deuten Veränderungen sowohl im angeborenen als auch im adaptiven Immunsystem hin. Für eine proinflammatorische Immunlage sprechen erhöhte Zytokinpiegel des T_H1-Profiles in der Peripherie. NK-Zellen und CD8-positive T-Lymphozyten, die zelluläre Abwehrmechanismen ausführen, scheinen überaktiv zu sein. Eine reduzierte Anzahl von T_{regs} deutet auf verminderte Regulation der Immunantwort hin, was Hyperreagibilität, chronische

Entzündung und Autoimmunität begünstigt. Auch bestimmte Populationen von B-Zellen proliferieren bei zumindest einer Subgruppe von Tourette-Patienten verstärkt und produzieren möglicherweise Autoantikörper oder bestimmte Zytokinprofile, die über die BHS gelangen und Veränderungen auch im zentralnervösen Immunsystem hervorrufen. (Martino et al. 2014)

Es gibt jedoch auch Hinweise auf eine gestörte T_H1 -Antwort bei Tourette-Patienten (Matz et al. 2012). Es besteht eine Assoziation mit Allergien, bei denen das gestörte T_H1 - T_H2 -Gleichgewicht mitverantwortlich für die Erkrankung zu sein scheint (Chang et al. 2011). Reduzierte sCD14-Spiegel bei Tourette-Patienten und Kindern mit Atopie sprechen für eine reduzierte Fähigkeit des angeborenen Immunsystems, auf mikrobielle Signale angemessen zu reagieren (Zdolsek & Jenmalm 2004; Matz et al. 2012). Das könnte zu einer erhöhten Suszeptibilität für Infektionen und, in Zusammenschau mit einer Dysregulation durch verminderte T_{regs} , einer hyperreagiblen Immunantwort und über den Mechanismus eines molekularen Mimikry zu Autoimmunität führen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 STUDIENKOLLEKTIV

In einem Zeitraum von Juli 2014 bis Februar 2016 wurden insgesamt 52 Patienten mit Tourette-Syndrom und 52 gesunde Probanden in die Studie eingeschlossen. Die Kontrollgruppe wurde nach Alter und Geschlecht gematcht und parallel rekrutiert.

Als Einschlusskriterien galten ein bekanntes oder neu diagnostiziertes Tourette-Syndrom nach ICD-10 Diagnosekriterien (F95.2) und Alter \leq 65 Jahre. Ausgeschlossen wurden Patienten mit akuter Suizidalität oder schwerer, im Vordergrund stehender Komorbidität. Weitere Ausschlusskriterien waren schwere körperliche Erkrankungen, sowie ein akuter oder chronischer Infekt im letzten Monat oder die aktuelle Einnahme entzündungshemmender oder immunmodulierender Medikation wie beispielsweise nicht-steroidale Antirheumatika und Kortison. Bezüglich der Einnahme aktueller psychiatrischer Medikation wurde keine Einschränkung vorgenommen. Gesunde Probanden wurden beim Vorliegen psychiatrischer oder chronischer somatischer Erkrankungen, eines akuten Infekts innerhalb des letzten Monats, sowie der aktuellen Einnahme entzündungshemmender oder immunmodulierender Medikation ausgeschlossen. Ein weiterer Ausschlussgrund für beide Gruppen waren Schwangerschaft und Stillzeit.

Tourette-Patienten wurden vorwiegend aus der Spezialambulanz für Tic- und Bewegungsstörungen, aber auch aus dem stationären Bereich der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München rekrutiert. Die Suche nach gesunden Probanden erfolgte über Mundpropaganda, soziale Medien und Aushänge in Einrichtungen der Ludwig-Maximilians-Universität sowie der Technischen Universität München. Die Erfassung der Daten fand zum größten Teil im Rahmen der Spezialambulanz für Tic- und Bewegungsstörungen im Anschluss an das ärztliche Gespräch statt. Mit einigen Patienten wurden außerhalb der Ambulanz Termine vereinbart. Bei Patienten betrug der Zeitaufwand in etwa 1,5 Stunden, bei gesunden Probanden in etwa 1 Stunde.

Die Aufnahme in die Studie erfolgte bei allen Teilnehmern nach Aufklärung und informierter, schriftlicher Einwilligung. Bei Individuen <18 Jahren wurde zusätzlich das Einverständnis eines Elternteils eingeholt. Die Ethikkommission hat die Durchführung der Studie zustimmend bewertet (Votum Projekt 508 – 13, Tourette Syndrom und Allergie: eine prospektive Studie zur Untersuchung eines

hyperreagiblen Immunsystems bei Tourette-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe).

2.2 FRAGEBÖGEN

Im Rahmen der Studienvisiten kamen insgesamt 8 standardisierte und validierte Fragebögen sowie ein eigens für die Studie erstellter Gesundheitsfragebogen zur Erfassung anamnestischer Daten zum Einsatz. Bei Tourette-Patienten wurde zur Ermittlung des aktuellen Schweregrades der Tics die Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS, siehe 2.3.2.1) angewendet. Zur Einschätzung der Komorbidität erfolgten halbstrukturierte Interviews mithilfe der Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS, siehe 2.3.3.2) und der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D, siehe 2.3.3.3). Zusätzlich kam das Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I., siehe 2.3.3.1) in der deutschen Version 5.0.0. zum Einsatz, um die wichtigsten psychiatrischen Achse-I-Störungen nach DSM-IV strukturiert zu erfassen. Des Weiteren sollte die Perceived Stress Scale-14 (PSS-14, siehe 2.3.3.5) und das Beck Depression Inventory (BDI, siehe 2.3.3.4) zur Selbsteinschätzung von Stress und Depressivität ausgefüllt werden. Zur Ermittlung der Lebensqualität bezogen auf das Tourette-Syndrom wurde der Gilles-de-la-Tourette Quality of Life (GTS-QOL, siehe 2.3.2.2) eingesetzt.

Bei Minderjährigen wurde aufgrund mangelnder Evidenz zu Reliabilität und Validität auf die HAM-D, das BDI und die PSS-14 verzichtet. Bei gesunden Probanden kamen der Gesundheitsfragebogen, das M.I.N.I., die PSS-14 und das BDI zum Einsatz. In folgender Tabelle 3 sind die eingesetzten Fragebögen in der Übersicht dargestellt.

Tabelle 3: Übersicht der eingesetzten Fragebögen

| | Patienten- Erwachsene | Patienten- Minderjährige | Kontrollen- Erwachsene | Kontrollen- Minderjährige |
|---------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Anamnesebogen | x | x | x | x |
| M.I.N.I. | x | x | x | x |
| YGTSS | x | x | | |
| Y-BOCS | x | x | | |
| HAM-D | x | | | |
| PSS-14 | x | | x | |
| BDI | x | | x | |
| GTS-QOL | x | x | | |

2.3 ANAMESEERHEBUNG

2.3.1 Gesundheitsfragebogen

Zur Erhebung anamnestischer Daten wurde der Gesundheitsfragebogen (siehe Anhang II) eingesetzt. Hiermit wurden sowohl somatische als auch psychiatrische Komorbiditäten erfragt. Insbesondere wurden Erkrankungen des atopischen Formenkreises, Allergien und Nahrungsmittelintoleranzen eruiert. Im Detail wurde nach AR, Allergischer Konjunktivitis, Neurodermitis und Asthma gefragt, wobei zwischen aktueller Manifestation und Manifestation im Kindesalter differenziert wurde. Die aktuelle Medikamenten- und Familienanamnese mit Augenmerk auf psychiatrische Erkrankungen wurde erhoben. In Bezug auf das Tourette-Syndrom wurde das Manifestationsalter sowohl motorischer als auch vokaler Tics ermittelt und nach einem Vorgefühl, beziehungsweise der Fähigkeit, die Tics willentlich zu unterdrücken, gefragt. Der Gesundheitsfragebogen kam bei allen eingeschlossenen Studienpatienten und Probanden zum Einsatz. Bei Minderjährigen waren Ergänzungen durch fremdanamnestische Angaben eines Elternteils möglich.

2.3.2 Erfassung des Schweregrades der Tics

2.3.2.1 YGTSS / Yale Global Tic Severity Scale

Die YGTSS ist ein halbstrukturiertes Interview, wobei die Beschreibung der Tics sowohl anhand von Patientenaussagen und fremdanamnestischer Angaben als auch anhand der Beurteilung des Untersuchers erfolgt. Der Fragebogen bewertet motorische und vokale Tics, die in der letzten Woche vorlagen, getrennt in fünf Kategorien (Anzahl, Frequenz, Intensität, Komplexität und Interferenz) jeweils auf einer Skala von 0 bis 5. Hierbei ist bei einer Punktzahl von 0 von Nichtvorhandensein beziehungsweise keiner Einschränkung auszugehen und bei einer Punktzahl von 5 von der höchstmöglichen Ausprägung in der jeweiligen Kategorie. Außerdem wird die subjektive Gesamtbeeinträchtigung durch sowohl motorische als auch vokale Tics auf einer Skala von 0 bis 50 erfragt, wobei 0 gar keine Belastung darstellt und 50 die höchstmögliche Belastung. Die maximale Punktzahl in der YGTSS beträgt somit 100 Punkte.

2.3.2.2 GTS-QOL / Gilles-de-la-Tourette Quality of Life

Der GTS-QOL ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen für Kinder und Erwachsene mit Tourette-Syndrom. Die Lebensqualität mit dieser Erkrankung soll anhand von 27 Items eingeschätzt werden. Die Items können anhand des Einfluss des Tourette-Syndroms auf Kognition, Psyche, Alltagsaktivitäten und Zwänge in 4 Gruppen unterteilt werden. Die Beurteilung erfolgt anhand der Schwere der subjektiven Einschränkung mit Punktwerten von 1=keine Probleme bis 5=extreme Probleme. In der Auswertung werden Subscores für die einzelnen Gruppen ermittelt sowie ein Gesamtscore für alle Gruppen. Die Punktwerte werden normalisiert auf Werte von 0-100:

$$\text{Subscore} = \frac{\text{Punktwerte aller Items} - \text{min. erreichbarer Punktwert}}{\text{max. erreichbarer Punktwert} - \text{min. erreichbarer Punktwert}} \cdot 100$$

Analog erfolgt die Auswertung des Gesamtscores. Die Höhe der Scores korreliert direkt mit dem Ausmaß der Einschränkung der Lebensqualität. Zusätzlich wird auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-100 nach der subjektiven Gesamteinschätzung der Lebensqualität gefragt. Die VAS fließt nicht in den Gesamtscore ein.

2.3.3 Erfassung der Komorbidität

2.3.3.1 M.I.N.I. / Mini International Neuropsychiatric Interview

Das M.I.N.I. ist ein diagnostisches Instrument zur Erfassung der wichtigsten psychiatrischen Achse-I-Störungen nach DSM-IV und ICD-10. Insgesamt sind 17 Module zu bearbeiten. Das Interview erfolgt strukturiert anhand präziser Screening-Fragen, welche mit „JA“ oder „NEIN“ zu beantworten sind. Je nach erfolgter Antwort ist das Modul entweder mit dem Negativscreening abgeschlossen oder es erfolgt weitere Diagnostik anhand eines Katalogs dichotomer Fragen, die den Diagnosekriterien der DSM-IV und ICD-10 entsprechen. Bei vielen Erkrankungen unterscheidet das M.I.N.I. zwischen aktueller und „Lifetime“-Manifestation. Im Besonderen ist bei der Beantwortung der Fragen auf den angegebenen Zeitraum, die Häufigkeit und die Ausprägung der Symptomatik zu achten. Symptome, die auf organische Erkrankungen, Alkohol- oder Drogenmissbrauch zurückzuführen sind, sollen im M.I.N.I. nicht mit „JA“ beantwortet werden.

2.3.3.2 Y-BOCS / Yale Brown Obsessive Compulsive Scale

Die Y-BOCS ist ein halbstrukturierter Fragebogen zur Erfassung von Zwängen. Vor der Durchführung soll der Begriff „Zwang“ erklärt und mit einem Beispiel verdeutlicht, sowie auch darauf hingewiesen werden, dass im Interview zwischen Zwangsgedanken und Zwangshandlungen unterschieden wird. Im Fragebogen sind 67 einzelne Zwänge nach Gruppen gelistet. Es wird zwischen aktueller und früherer Manifestation unterschieden. Für die finale Beurteilung sind die 6 Zwänge mit der größten Ausprägung in der letzten Woche entscheidend. Die Y-BOCS umfasst 19 Items, wobei nur die ersten 10 Items in den Gesamtwert einfließen. Items 1-5 befassen sich mit Zwangsgedanken und Items 6-10 mit Zwangshandlungen. Bewertet werden der tägliche Zeitaufwand für die Zwänge, die individuelle Beeinträchtigung und der Versuch, dem Zwang zu widerstehen, sowie der Erfolg dabei. Die Items werden anhand einer Punktzahl von 0 bis 4 eingeschätzt, wobei bei der Punktzahl 0 keine Ausprägung vorliegt und bei der Punktzahl 4 die höchstmögliche Ausprägung. Der Gesamtwert errechnet sich aus der Gesamtpunktzahl der Items 1-5 und 6-10 und kann somit höchstens 40 Punkte betragen. Im Detail erfolgt die Interpretation der Gesamtpunktzahlen wie folgt: 0-7 = subklinisch, 8-15 = mild, 16-23 = moderat, 24-31 = schwer, 32-40 = sehr schwer.

2.3.3.3 HAM-D / Hamilton Depression Rating Scale

Die HAM-D besteht aus 21 Items. Sie wird bei Erwachsenen zur Einschätzung des Vorhandenseins und der Schwere einer Depression eingesetzt. Die Bewertung erfolgt halbstrukturiert durch den Untersucher und die Angaben des Patienten. Erfragt werden Haupt- und Nebensymptome der Depression sowie Symptome von Begleiterkrankungen. Die Items werden anhand unterschiedlicher Skalen beurteilt. Der Summenscore ergibt sich aus der Summe der Punktzahlen und korreliert mit der Schwere der Depression. Ein Wert <8 wird als normal angesehen. Werte zwischen 8 und 16 Punkten korrelieren mit einer milden, Werte zwischen 17 und 23 Punkten mit einer mäßigen Depression. Ab einem Wert von 24 Punkten wird von einer schweren Depression gesprochen.

2.3.3.4 BDI / Beck Depression Inventory

Das BDI ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen für Erwachsene. Es dient der Selbsteinschätzung depressiver Symptomatik sowohl bei Patienten als auch bei

gesunden Probanden. Das BDI besteht aus 21 Items, die jeweils 4 Aussagen angelehnt an die Haupt- und Nebensymptome der Depression enthalten. Zutreffende Symptome in der vergangenen Woche einschließlich des Tages der Selbstbeurteilung sollen berücksichtigt werden. Items 1-13 eruieren psychische, Items 14-21 körperliche Symptome. Den Aussagen ist gemäß der Schwere des jeweiligen Symptoms ein Punktwert von 0 bis 3 zugeordnet. In der Auswertung werden die Punktwerte der 21 Items addiert. Der Gesamtwert zeigt einen direkten Zusammenhang zur Schwere der depressiven Symptomatik.

Bei der Interpretation gilt für die Werte 0-9=keine Depression, klinisch unauffällig oder remittiert, 10-19=leichte Depression, 20-29=mittelschwere Depression, ≥ 30 =schwere Depression.

2.3.3.5 PSS-14 / Perceived Stress Scale-14

Die PSS-14 ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen für Erwachsene. Sie umfasst 14 Items und dient der Einschätzung des subjektiven Stresslevels. Beurteilt werden auf Stress bezogene Gedanken und Gefühle, die im Verlauf des letzten Monats aufgetreten sind. Es werden Punktzahlen von 0-4 vergeben. Die Punktzahlen der Items 1-3, 8, 11, 12 und 14 korrelieren direkt proportional mit der Häufigkeit des Auftretens, wobei eine Punktzahl von 0=nie und eine Punktzahl von 4=sehr häufig bedeutet. Für die Items 4-7, 9, 10 und 13 gilt bei einer Punktzahl von 0=sehr häufig und bei einer Punktzahl von 4=nie. Der Summenwert zeigt einen direkten Zusammenhang mit der Höhe des Stresslevels. Er kann maximal 56 Punkte betragen.

2.4 LABOR

2.4.1 Blutproben

Bei allen Teilnehmern, sowohl bei der Patientengruppe als auch bei der Kontrollgruppe, erfolgte eine einmalige Blutentnahme. Für die Bestimmung der Zytokine und des Allergenpanels wurden zwei Serum-Röhrchen (je 7,5 ml) abgenommen.

Die Blutentnahmen erfolgten zum größten Teil vormittags im Rahmen der Spezialambulanz für Tic- und Bewegungsstörungen oder nach Vereinbarung eines Termins. Die Termine mit gesunden Probanden fanden größtenteils ebenfalls unter der Woche statt, insgesamt häufiger nach 15:00 sowie am Wochenende.

Die Proben wurden im Labor auf der Station D1 der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München in der Nussbaumstraße 7 eine halbe Stunde lang aufrecht stehend gelagert und anschließend 10 Minuten bei Raumtemperatur mit 4000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Im Anschluss wurden im Rahmen dieser Studie 1000 µl für die Zytokine und 650 µl für das Allergiepanel vom überstehenden Serum abpipettiert und in Eppendorf-Röhrchen bei -80 °C gelagert. Die Bestimmung der Laborwerte erfolgte nach Abschluss der Rekrutierung.

Stuhlproben wurden von den Teilnehmern in vorgefertigten Umschlägen direkt an die Medizinische Mikrobiologie am Max-von-Pettenkofer-Institut in der Marchioninistraße in Großhadern eingeschickt.

2.4.1.1 Bestimmung der Zytokine

Die Zytokine wurden durch das Team von PD Dr. Zill in der Nussbaumstraße 7 bestimmt. In Tabelle 4 sind die verwendeten ELISA-Kits für die einzelnen Zytokine gelistet.

Tabelle 4: ELISA-Kits für die Messungen von IL-6, TNF- α , MMP9, Neopterin, sICAM1 und sCD14

| Zytokin | ELISA | Firma | Nummer |
|---------------|---|----------------|---------------------|
| IL-6 | Quantikine HS ELISA human IL-6 | R&D systems | Cat no. HS600B |
| TNF- α | Quantikine HS ELISA human TNF- α | R&D systems | Cat no. HSTA00D |
| MMP9 | Quantikine HS ELISA human MMP9 | R&D systems | Cat no. DMP900 |
| Neopterin | Neopterin ELISA | Hölzel-biotech | Cat no. HZ1476 |
| sICAM1 | RayBio Human sICAM1 ELISA Kit | RayBiotech | Cat no. ELH-ICAM1 |
| sCD14 | human sCD14 ELISA Kit | CUSABIO | Cat no. CSB-E13199h |

Die für die Messungen verwendeten Tests sind in-vitro Sandwich-ELISAs mit Festphasen. Die im Kit enthaltenen Mikrotiterplatten sind mit monoklonalen Antikörpern, die das jeweilige Antigen erkennen und binden können, vorbeschichtet. Diese Platten werden mit dem zu untersuchenden Serum sowie mit Standardlösungen (rekombinante Zytokine), die der Entwicklung von Standardkurven dienen, für eine gewisse Zeit inkubiert. Der Antikörper ist nun in der Lage, durch seine spezifische Antigen-Antikörper-Bindung das Zytokin auf der Platte zu fixieren. Im Anschluss erfolgt ein Waschvorgang, um etwaige ungebundene Substanzen von der Platte zu entfernen. Anschließend kommt ein polyklonaler Antikörper zum Einsatz, der einerseits das gesuchte Antigen binden kann, und andererseits bereits mit einem Enzym gekoppelt ist. Ein weiterer Waschvorgang wird durchgeführt, um

ungebundene polyklonale Antikörper von der Platte zu entfernen. Das Enzym katalysiert nun bei Zugabe einer chromogenen Substratlösung und weiterer Inkubation eine Farbreaktion, die im Anschluss mittels automatisierter Messung quantifiziert werden kann. In Tabelle 5 sind die wichtigsten Schritte für die einzelnen ELISAs gelistet. Die Verdünnungsschritte zur Vorbereitung der Proben und Lösungen sind in der Tabelle nicht aufgeführt. Die Ansätze wurden jeweils nach Herstellerprotokoll durchgeführt. Patientenproben und Proben von dazugehörigen gesunden Kontrollpersonen wurden nach Möglichkeit auf derselben Mikrotiterplatte pipettiert, um Verzerrungen durch verschiedene Assays zu vermeiden.

Tabelle 5: Durchführungsprotokolle für die Messungen von IL-6, TNF- α , MMP9, Neopterin, sICAM1 und sCD14

| Zytokin | Durchführung |
|---------|---|
| IL-6 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Aufwärmen aller Lösungen und Proben auf Raumtemperatur 2. Pipettieren von 100 μl Assay Verdünner RD1W (gepuffertes Tierserum) 3. Pipettieren von 100 μl Serum-Proben und Standards 4. Inkubation für 2 Stunden 5. Waschen 6. Pipettieren von 200 μl Konjugatlösung (Enzym: Alkalische Phosphatase) 7. Inkubation für 2 Stunden 8. Waschen 9. Pipettieren von 50 μl Substratlösung (lyophilisiertes NADPH) 10. Inkubation für 60 Minuten 11. Pipettieren von 50 μl Verstärkerlösung (lyophilisierte Enzyme) 12. Inkubation für 30 Minuten 13. Pipettieren von 50 μl Schwefelsäure zum Stoppen der Farbreaktion 14. Messung der optischen Dichte bei 490 nm |

| | |
|---------------|--|
| TNF- α | <ol style="list-style-type: none"> 1. Aufwärmen aller Lösungen und Proben auf Raumtemperatur 2. Pipettieren von 50 μl Assay Verdünner RD1F (gepuffertes Protein) 3. Pipettieren von 200 μl Serum-Proben und Standards 4. Inkubation für 3 Stunden 5. Waschen 6. Pipettieren von 200 μl Konjugatlösung (Enzym: Alkalische Phosphatase) 7. Inkubation für 2 Stunden 8. Waschen 9. Pipettieren von 50 μl Substratlösung (lyophilisiertes NADPH) 10. Inkubation für 60 Minuten 11. Pipettieren von 50 μl Verstärkerlösung (lyophilisierte Enzyme) 12. Inkubation für 30 Minuten 13. Pipettieren von 50 μl Schwefelsäure zum Stoppen der Farbreaktion 14. Messung der optischen Dichte bei 490 nm |
| MMP9 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Aufwärmen aller Lösungen und Proben auf Raumtemperatur 2. Pipettieren von 100 μl Assay Verdünner RD1-34 (gepuffertes Protein) 3. Pipettieren von 100 μl Serum-Proben und Standards 4. Inkubation für 2 Stunden 5. Waschen 6. Pipettieren von 200 μl Konjugatlösung (Enzym: Meerrettich-Peroxidase) 7. Inkubation für 60 Minuten 8. Waschen 9. Pipettieren von 200 μl Substratlösung (Mischung aus zwei Reagenzien: Wasserstoffperoxid und chromogenes Tetramethylbenzidin) 10. Inkubation für 30 Minuten 11. Pipettieren von 50 μl Schwefelsäure zum Stoppen der Farbreaktion 12. Messung der optischen Dichte bei 450 nm |
| Neopterin | <ol style="list-style-type: none"> 1. Aufwärmen aller Lösungen und Proben auf Raumtemperatur 2. Pipettieren von 25 μl Serum-Proben und Standards 3. Pipettieren von 100 μl Konjugatlösung (Enzym: Meerrettich-Peroxidase) 4. Inkubation für 2 Stunden 5. Waschen 6. Pipettieren von 100 μl Substratlösung (Tetramethylbenzidin) 7. Inkubation für 30 Minuten 8. Pipettieren von 100 μl Schwefelsäure zum Stoppen der Farbreaktion 9. Messung der optischen Dichte bei 450 nm |

| | |
|--------|--|
| sICAM1 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Aufwärmen aller Lösungen und Proben auf Raumtemperatur 2. Pipettieren von 100 µl Serum-Proben und Standards 3. Inkubation für 2,5 Stunden 4. Waschen 5. Pipettieren von 100 µl Konjugatlösung (gekoppelt an Biotin) 6. Inkubation für 60 Minuten 7. Waschen 8. Pipettieren von 100 µl HRP-Streptavidinlösung (HRP=Meerrettich-Peroxidase) 9. Inkubation für 45 Minuten 10. Waschen 11. Pipettieren von 100 µl Substratlösung (Tetramethylbenzidin) 12. Inkubation für 30 Minuten 13. Pipettieren von 50 µl Schwefelsäure zum Stoppen der Farbreaktion 14. Messung der optischen Dichte bei 450 nm |
| sCD14 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Aufwärmen aller Lösungen und Proben auf Raumtemperatur 2. Pipettieren von 100 µl Serum-Proben und Standards 3. Inkubation für 2 Stunden 4. Entfernen der Flüssigkeiten aus den Vertiefungen, kein Waschen 5. Pipettieren von 100 µl Konjugatlösung (gekoppelt an Biotin) 6. Inkubation für 60 Minuten 7. Waschen 8. Pipettieren von 100 µl HRP-avidinlösung (HRP=Meerrettich-Peroxidase) 9. Inkubation für 60 Minuten 10. Waschen 11. Pipettieren von 90 µl Substratlösung (Tetramethylbenzidin) 12. Inkubation für 15-30 Minuten 13. Pipettieren von 50 µl Schwefelsäure zum Stoppen der Farbreaktion 14. Messung der optischen Dichte bei 450 nm |

2.4.1.2 Bestimmung des Allergenpanels und des Gesamt-IgE

Die quantitative Bestimmung des Gesamt-IgE erfolgte nephelometrisch mit dem Gerät Prospec der Firma Siemens. Die Referenzwerte unterscheiden sich nach Altersgruppen und sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Referenzwerte für den Parameter Gesamt-IgE

| Altersgruppe | Referenzwert |
|---------------------|---------------------|
| 5-9 Jahre | <90 U/ml |
| 9-15 Jahre | <200 U/ml |
| >15 Jahre | <100 U/ml |

Zur Ermittlung der humanen IgE-Antikörper gegen die 35 häufigsten bekannten Allergene kam eine in Absprache mit den partizipierenden Labors modifizierte Version des EUROLINE Atopie 11 der Firma EUROIMMUN zum Einsatz.

Die Bestimmung der Proben erfolgte durch die Arbeitsgruppe von Herrn Dr. Wick in der Laboratoriumsmedizin Großhadern. Zu diesem Zwecke wurden die Proben zu je 20 bis 40 Stück aus organisatorischen Gründen in der Nussbaumstraße aufgetaut und umpipettiert. Anschließend erfolgte der Transport nach Großhadern. Es wurde auf Kühlung sowohl während der Fahrt als auch vor Ort im Labor geachtet. Die Bestimmung der Proben erfolgte jeweils innerhalb weniger Tage nach dem Transport.

Der EUROLINE wurde entwickelt um mögliche allergische Reaktionen bei Patienten mit atopischer Disposition näher abzuklären. Insbesondere bei Kindern bietet sich diese Form der Untersuchung an, um den oft als unangenehm empfundenen Prick-Test zu vermeiden. Mit dem Allergieprofil ist eine semiquantitative Bestimmung allergenspezifischer IgE-Antikörper gegen die häufigsten Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene in einer Inkubation möglich. Der Test erfolgt in-vitro mit Serum. Das Prinzip des EUROLINE entspricht einem enzymatischen Immunadsorptionsverfahren (EIA). Bei allen EIA macht man sich die spezifische Antigen-Antikörper-Bindung zunutze. Das meist auf einer Festphase aufgetragene Antigen wird durch den antigenspezifischen Teil eines Antikörpers gebunden. Ein Zweitantikörper, der mit einem chromogenen Substrat, einem fluoreszierenden oder radioaktiven Farbstoff markiert ist, wird hinzugegeben. Der Zweitantikörper wird auch Detektionsantikörper genannt. Er ist dazu in der Lage, den gruppenspezifischen Teil des zu untersuchenden Antikörpers zu erkennen und zu binden. Mithilfe einer enzymvermittelten Farbreaktion oder unter fluoreszierendem Licht können die markierten Detektionsantikörper anschließend sichtbar gemacht werden.

Analog funktioniert der verwendete EUROLINE. Auf einem Teststreifen sind die in Tabelle 7 gelisteten Allergene in definierten Banden aufgetragen.

Tabelle 7: Modifizierter EUROLINE Atopie 11 mit den 35 häufigsten Allergenen

| Position | Kürzel | Allergen |
|----------|--------|-------------------------------------|
| 1 | d1 | Dermatoph. ptaer. |
| 2 | d2 | Dermatoph. farinae |
| 3 | d4 | Dermatophagoides microceras |
| 4 | t3 | Birke |
| 5 | t4 | Hasel |
| 6 | t2 | Erle |
| 7 | gs2 | Gräser-Mix 2 (g1, g5, g6, g12, g13) |
| 8 | w6 | Beifuß |
| 9 | w9 | Spitzwegerich |
| 10 | e1 | Katze |
| 11 | e2 | Hund |
| 12 | e3 | Pferd |
| 13 | m6 | Alternaria alt. |
| 14 | m1 | Penicillium not. |
| 15 | m2 | Cladosporium her. |
| 16 | m3 | Aspergillus fum. |
| 17 | f13 | Erdnuss |
| 18 | f17 | Haselnuss |
| 19 | f256 | Walnuss |
| 20 | f20 | Mandel |
| 21 | f4 | Weizenmehl |
| 22 | f5 | Roggenmehl |
| 23 | f10 | Sesam |
| 24 | f14 | Sojabohne |
| 25 | f1 | Eiklar |
| 26 | f75 | Eigelb |
| 27 | f2 | Milch |
| 28 | f76 | Alpha-Lactalbumin |
| 29 | f77 | Beta-Lactoglobulin |
| 30 | f78 | Kasein |
| 31 | e204 | Rinderserumalbumin (BSA) |
| 32 | f3 | Kabeljau |
| 33 | f49 | Apfel |
| 34 | w1 | Ambrosie, beifußbl. |
| 35 | CCD | CCD |
| a | Ind. | Indikator |

CCD= Crossreactive Carbohydrate Determinant

gs2= Ruchgras, Weidelgras, Lieschgras, Roggen, wolliges Honiggras

Für jede Patientenprobe wird ein solcher gebrauchsfertiger Streifen in eine Inkubationswanne eingelegt. Anschließend erfolgt die Inkubation mit der zu

untersuchenden Probe. Je nach Verdünnung wird zwischen 60 Minuten und 24 Stunden lang inkubiert. Bei diesem Schritt binden humane IgE-Antikörper aus der Probe das jeweilige Antigen auf dem Teststreifen. Die resultierenden Antigen-Antikörper-Komplexe haften auf dem Streifen, während nicht gebundene Antikörper in einem Waschvorgang entfernt werden. Im Anschluss wird ein Konjugat bestehend aus einem Enzym-markierten Anti-Human-IgE hinzugegeben und weitere 60 Minuten inkubiert. Das verwendete Enzym ist in diesem Fall die Alkalische Phosphatase. Die markierten Zweitantikörper binden die IgE-Antikörper, die aufgrund ihrer spezifischen Bindung auf dem Teststreifen haften geblieben sind. Nach einem weiteren Waschvorgang erfolgt der finale Schritt durch die Zugabe chromogenen Substrats. Wenn markierte Detektionsantikörper an vorhandene IgE-Antikörper binden konnten, katalysiert das Enzym Alkalische Phosphatase eine Farbreaktion mit dem chromogenen Substrat. Es kommt bei positiver Probe zu einem Farbumschlag, dessen Intensität proportional zur IgE-Konzentration ist. Die korrekte Inkubation wird durch eine Färbung der Indikatorbande angezeigt. Der Teststreifen wird nach vollständiger Trocknung automatisiert nach dem EUROLineScan-Programm der Firma EUROIMMUN ausgewertet.

Mit dem automatisierten Auswertungsprogramm EUROLineScan ist eine Abschätzung der Antikörperkonzentrationen möglich. Die Intensitäten werden hierbei in EAST-Klassen (Enzym-Allergo-Sorbent-Test) von 0-6 eingeteilt, wie in Tabelle 8 ausgeführt. Diese Methode ermöglicht auch eine bessere Vergleichbarkeit mit dem weit verbreiteten RAST-System (Radioallergosorbent-Test).

Tabelle 8: Automatische Auswertung der Klassen des Allergenpanels mit Abschätzung der jeweiligen Konzentration des spezifischen Immunglobulins in kU/l, entsprechendem Titer sowie möglicher Klinik (angelehnt an: Anleitung zum EUROLINE Atopie 11)

| Klasse | Konzentration [kU/l] | Titernachweis | Sensibilisierung | Klinik |
|--------|----------------------|---------------|------------------|-----------------------------------|
| 0 | <0,35 | negativ | keine | keine Symptome |
| 1 | 0,35-0,7 | sehr schwach | vorhanden | häufig keine Symptome |
| 2 | 0,7-3,5 | schwach | vorhanden | häufig im oberen Bereich Symptome |
| 3 | 3,5-17,5 | deutlich | vorhanden | meistens Symptome |
| 4 | 17,5-50 | stark | vorhanden | fast immer Symptome |
| 5 | 50-100 | sehr stark | | |
| 6 | >100 | sehr stark | | |

2.4.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 23 der Firma IBM Statistics. Zunächst wurden die anamnestischen Daten mithilfe deskriptiver Analysemethoden betrachtet und Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima ermittelt. Im Anschluss erfolgten für dichotome Variablen Gruppenvergleiche mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson in Kreuztabellen. Bei der statistischen Analyse der Fragebögen und der Zytokine wurden diese ebenfalls zunächst mithilfe deskriptiver Größen beschrieben. Die Fragebögen wurden zum größten Teil als mindestens intervallskaliert betrachtet. Für die Gruppenvergleiche wurde bei jeder Variablen zunächst der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung durchgeführt. Konnte keine Normalverteilung in einer oder in beiden Gruppen festgestellt werden, kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz, ansonsten der t-Test. Der t-Test dient dem Vergleich von Mittelwerten und setzt eine Normalverteilung sowie ein mindestens intervallskaliertes Niveau voraus. Der Mann-Whitney-U-Test ordnet den Mittelwerten Ränge zu und ist dadurch weniger anfällig für Ausreißer. Er setzt keine Normalverteilung voraus und ist auch bei ordinalskalierten Variablen anwendbar. Bei kategorialen Variablen, wie zum Beispiel dem M.I.N.I., wurde wiederum der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Für die Untergruppenanalysen kam der Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz. Dieser setzt keine Normalverteilung der Daten und auch keine Homogenität der Varianzen voraus. Im Anschluss erfolgten bei signifikantem Ergebnis post-hoc Mann-Whitney-U-Tests.

Das Allergenpanel wurde aufgrund der semiquantitativen Labormethode als ordinalskaliert betrachtet. Zunächst wurden die Häufigkeiten der einzelnen Allergien innerhalb der Gruppen beschrieben, dann wurde die Summe aller Titer innerhalb der Gruppen mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Zur weiteren Differenzierung wurden die Titer zunächst in „negativ“ und „positiv“ und anschließend in „negativ“, „schwach“, „deutlich“ und „stark“ kategorisiert und mit dem Chi-Quadrat-Test in einer Kreuztabelle verglichen. Ergab dieser einen signifikanten Wert, wurde mithilfe der erwarteten Häufigkeiten und den standardisierten adjustierten Residuen untersucht, in welcher Untergruppe die signifikanten Abweichungen lagen. Zum größten Teil waren die Signifikanzlevels aufgrund ausreichend hoher Fallzahlen für den Chi-Quadrat-Test nach Pearson und für den exakten Test nach Fisher identisch. Waren sie dies nicht, wurde von einer Diskrepanz aufgrund zu geringer Fallzahlen

ausgegangen und der exakte Test nach Fisher aufgrund der stärkeren Aussagekraft bei geringen erwarteten Häufigkeiten bevorzugt. Um eine Aussage über den Zusammenhang zur Klinik treffen zu können, wurde Korrelationsanalysen nach Pearson für normalverteilte Variablen oder nach Spearman für andersartige Verteilungen durchgeführt.

Bei allen Tests wurde die exakte Signifikanz, 2-seitig, mit $p \leq 0,05$ als Signifikanzniveau betrachtet. Eine Ausnahme stellten Untergruppenanalysen mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests und die post-hoc Mann-Whitney-U-Tests dar. Hier wurde die asymptotische Signifikanz berechnet. Aufgrund des explorativen Designs der Studie wurden die Ergebnisse initial ohne Korrekturverfahren ausgewertet und interpretiert. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurden für die Gruppenanalysen Korrekturen nach Bonferroni-Holm ergänzend dargestellt. Eine multiple Analyse zur Beschreibung des Einflusses verschiedener nominaler Variablen auf die Zielgröße wurde zudem mithilfe eines Regressionsmodells durchgeführt.

3 ZIELSETZUNG

Die Ätiologie des Tourette-Syndroms ist bislang ungeklärt. Einer von vielen Ansatzpunkten beschäftigt sich mit der Frage, ob und inwiefern die oft beschriebenen Alterationen im Immunsystem von Tourette-Patienten (siehe 1.6) eine Rolle in der Entstehung der Erkrankung spielen. Im Rahmen dieser prospektiven, explorativen Studie wurden 52 Patienten mit der Diagnose Tourette-Syndrom und 52 gesunde, nach Alter und Geschlecht gematchte Kontrollpersonen eingeschlossen. Im Labor wurden einige ausgewählte Zytokine (TNF- α , IL-6, Neopterin, sCD14, MMP9 und sICAM1) untersucht. Außerdem wurden Gesamt-IgE und ein Allergenpanel mit den 35 häufigsten Allergenen bestimmt. Die Auswahl der gemessenen Laborparameter erfolgte unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage. Ziel war es, am selben Kollektiv die Immunlage mithilfe einer differenzierten Betrachtung des T_H1- und T_H2-Systems zu untersuchen. Unserer Hypothese nach würden wir bei Tourette-Patienten ein hyperreagibles Immunsystem erwarten, im Besonderen ein höheres Gesamt-IgE, häufigere Sensibilisierungsraten und höhere Allergentiter, sowie eine proinflammatorische Immunlage.

Des Weiteren wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Zur Ermittlung des Schweregrades der Tourette-Erkrankung und den etwaig bestehenden Komorbiditäten wurden Fragebögen bearbeitet, unter anderem die YGTSS (siehe 2.3.2.1), die Y-BOCS (siehe 2.3.3.2), das M.I.N.I (siehe 2.3.3.1) und weitere zur Erfassung von Stress und Depression. Die Dokumentation der Anamnese, Klinik und Komorbiditäten erfolgte, um eine differenzierte Betrachtung des Kollektivs zu ermöglichen und andere, möglicherweise auf das Immunsystem Einfluss nehmende Faktoren zu identifizieren.

4 ERGEBNISSE

4.1 ANAMNESTISCHE DATEN

Die Anamnese wurde mithilfe eines Gesundheitsfragebogens (siehe Anhang II) erhoben.

4.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

An der Studie nahmen 54 Patienten und 54 gesunde Kontrollen teil. Im Laufe der Datenerhebung zeigte sich bei 2 Individuen aus der Patientengruppe, dass die Diagnose Tourette-Syndrom nicht gegeben ist. Daher wurden 2 Teilnehmer mit den zugehörigen gematchten Kontrollen aus dem Kollektiv gestrichen. Somit wurden 52 Patienten und 52 gesunde Kontrollen in die statistische Auswertung eingeschlossen. 42 Patienten und 42 Kontrollen waren männlich. Von den Patienten waren 13 Kinder (definiert als Alter <18 Jahre). Unter den gesunden Kontrollen gab es 9 minderjährige Teilnehmer. Das mittlere Alter in der Patientengruppe betrug 25,69, in der Kontrollgruppe 26,15 Jahre. (Patienten: 8-59 Jahre, Standardabweichung 10,875; Kontrollen: 11-61 Jahre, Standardabweichung 10,738) (siehe Tabelle 9).

Bei Überprüfung der Altersverteilung mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests ergaben sich keine Normalverteilungen sowohl innerhalb der Patientengruppe ($p=0,012$), als auch in der gesunden Kontrollgruppe ($p=0,009$).

Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (exakte Signifikanz, 2-seitig, $p=0,757$)

Tabelle 9: Alters- und Geschlechterverteilung bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | | Gruppe | |
|-----------------|------------|--------------------------------|----------------|
| | | Kontrolle | Patient |
| Anzahl | N | 52 (9 Kinder) | 52 (13 Kinder) |
| Geschlecht | männlich | 42 (8 Kinder) | 42 (11 Kinder) |
| | weiblich | 10 (1 Kind) | 10 (2 Kinder) |
| Alter in Jahren | Mittelwert | 26,15 | 25,69 |
| | σ | 10,738 | 10,875 |
| | Max | 61 | 59 |
| | Min | 11 | 8 |
| | | Mann-Whitney-U-Test: $p=0,757$ | |

N=Anzahl, σ =Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum, $p=2$ -seitige Signifikanz

Alle Patienten konnten eine Altersangabe zum Beginn der motorischen Tics machen. 3 Patienten konnten dies nicht für vokale Tics. Im Mittel lag das Erkrankungsalter für motorische Tics bei 8,6 Jahren, für vokale Tics bei 9,8 Jahren. Minimum und Maximum der Altersangaben lagen zwischen 0 und 18 Jahren, womit ein Diagnosekriterium für das Tourette-Syndrom erfüllt ist (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Deskriptive Statistik für den Parameter Erkrankungsbeginn in Lebensjahren, jeweils differenziert für motorische und vokale Tics

| | Erkrankungsbeginn motorisch [LJ], N=52 | Erkrankungsbeginn vokal [LJ], N=49 |
|----------------------------|--|------------------------------------|
| Mittelwert (Median) | 8,58 (7,00) | 9,76 (9,00) |
| σ | 3,764 | 3,987 |
| Max | 17 | 17 |
| Min | 1 | 1 |

N=Anzahl, σ =Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum, LJ=Lebensjahre

4.1.2 Medikation

61,5% der Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie mindestens ein psychiatrisches Medikament ein. 25% der Patienten wurden mit mindestens einer somatischen Medikation behandelt. Bei den gesunden Kontrollen nahm ein Proband Methylphenidat ein, es bestand jedoch keine psychiatrische Diagnose. 13% der gesunden Kontrollpersonen nahmen zum Zeitpunkt der Aufnahme eine oder mehrere somatische Medikamente ein (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Deskriptive Statistik zur Einnahme psychiatrischer und somatischer Medikation bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | | Gruppe | | | |
|-----------|------------------------|-----------|----------------|---------|----------------|
| | | Kontrolle | | Patient | |
| | | N | Häufigkeit [%] | N | Häufigkeit [%] |
| PM | keine | 51 | 98,1 | 20 | 38,5 |
| | mindestens eine | 1 | 1,9 | 32 | 61,5 |
| SM | keine | 45 | 86,5 | 39 | 75,0 |
| | mindestens eine | 7 | 13,5 | 13 | 25,0 |

PM=Psychiatrische Medikation, SM=Somatische Medikation, N=Anzahl

18 Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Aufnahme Aripiprazol ein, welches innerhalb der Gruppe der Antipsychotika mit 62,1% den größten Anteil ausmacht. Tiaprid wurde von 5 Patienten eingenommen und macht unter den Antipsychotika 17,2%

aus. 3 Patienten wurden mit Risperidon therapiert, welches im Rahmen dieser Studie das am dritthäufigsten eingenommene Antipsychotikum darstellt (10,3%).

Die am häufigsten vertretenen Antidepressiva waren trizyklische Antidepressiva und Selektive-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, womit insgesamt 7 Patienten therapiert wurden. Kein Individuum aus der Gruppe der gesunden Kontrollen wies eine Medikation mit Antipsychotika oder Antidepressiva auf.

An nicht-psychiatrischer Medikation war Vitamin D unter den Patienten das am häufigsten eingenommene Präparat (3 Patienten), gefolgt von L-Thyroxin, Salbutamol-Spray, Iod, Ramipril und Statinen (je 2 Patienten). In der Kontrollgruppe nahmen je 2 Individuen ein orales Kontrazeptivum und ein Eisenpräparat ein.

Die Einnahme von immunsupprimierender oder antientzündlicher Medikation stellte ein Ausschlusskriterium dar. Eine Patientin inhalierte zur Therapie ihres Asthmas täglich Budesonid, ein topisch wirkendes Glukokortikoid, welches eine sehr geringe Bioverfügbarkeit hat und daher in diesem Fall nicht zum Ausschluss aus der Studie führte (Aktories et al. 2009, S.568). Zudem wurde ein gesunder Proband mit Cetirizin, einem Antihistaminikum, eingeschlossen. Dieser nahm das Präparat aufgrund seiner Allergie regelmäßig ein.

Eine genaue Listung der Medikamentendaten ist im Anhang einsehbar (siehe Anhang I).

4.1.3 Somatische Erkrankungen

In der Patientengruppe litten 3 Individuen an Bluthochdruck und 7 Individuen an Schilddrüsenerkrankungen, wobei zwei hiervon mit L-Thyroxin therapiert wurden. Eine Patientin wurde mit einer inaktiven Hashimoto-Thyreoiditis eingeschlossen, die als endogene autoimmune Erkrankung gewertet wurde und daher nicht zum Ausschluss aus der Studie führte. Bei einem Patienten war zudem ein zurückliegendes Kawasaki-Syndrom in der Kindheit bekannt, das ohne Folgeschäden zur Abheilung kam. Bei 2 gesunden Kontrollpersonen waren Tumorerkrankungen bekannt, die zum Zeitpunkt der Aufnahme als ausgeheilt galten. Eine gesunde Kontrollperson litt an Asthma bronchiale. Es wurden keine schwangeren Individuen in die Studie eingeschlossen. Eine genaue Auflistung der somatischen Erkrankungen befindet sich im Anhang (siehe Anhang I).

4.1.4 Allergie und Atopie

55,8% der Patienten gaben an, an einer oder mehreren Allergien zu leiden. Zu den hierbei am häufigsten genannten Allergenen zählten Pollen (26,9% der genannten Allergene), wobei hierbei anamnestisch die Angabe „Heuschnupfen“ als nicht weiter spezifizierte Pollenallergie gewertet wurde, Gräser (14,9%) und Milben (13,4%). Bei der gesunden Kontrollgruppe gaben 42,3% der Befragten an, an mindestens einer Allergie zu leiden. In dieser Gruppe war ebenfalls die Pollenallergie am stärksten vertreten (37,1% der genannten Allergene), gefolgt von Gräsern (25,7%) und Tierhaaren (11,4%). Eine genaue Listung der anamnestisch eruierten Allergien ist im Anhang einsehbar (siehe Anhang I).

In der Anamneseerhebung wurde gezielt nach dem Vorliegen von Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis gefragt, wobei hier die anamnestische Angabe einer Allergie gegen Inhalationsallergene (Pollen, Gräser, Bäume) als Allergische Rhinokonjunktivitis in die Auswertung einging. 48,1% der Patienten und 34,6% der gesunden Kontrollpersonen gaben an, an einer oder mehreren Atopien zu leiden. 15 gesunde Kontrollpersonen und 23 Patienten gaben an, eine typische allergische Reaktion gegen eines oder mehrere Inhalationsallergene zu zeigen. 5 Patienten und 2 gesunde Kontrollpersonen litten als Kind an Neurodermitis ohne aktuell Symptome zu zeigen, 1 Patient und 2 Kontrollpersonen waren zum Zeitpunkt der Aufnahme klinisch symptomatisch. 6 Patienten und 1 Kontrollperson gaben eine Asthmaerkrankung im Kindesalter an, 3 Patienten und 1 Kontrollperson hatten aktuelle Symptome eines Asthmas (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Anamnestische Häufigkeitsangaben zu Allergie und Atopien und Gruppenvergleich bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | | Gruppe | | | | Chi-Quadrat-Test |
|--|----------|-----------|----------------|---------|----------------|------------------|
| | | Kontrolle | | Patient | | |
| | | N | Häufigkeit [%] | N | Häufigkeit [%] | |
| Allergie | nein | 30 | 57,7 | 23 | 44,2 | p=0,239 |
| | ja | 22 | 42,3 | 29 | 55,8 | |
| Atopie | nein | 34 | 65,4 | 27 | 51,9 | p=0,232 |
| | ja | 18 | 34,6 | 25 | 48,1 | |
| Allergische Rhinokonjunktivitis | nein | 37 | 71,2 | 29 | 55,8 | p=0,154 |
| | ja | 15 | 28,8 | 22 | 42,3 | |
| | aktuell | 0 | 0,0 | 1 | 1,9 | |
| Neurodermitis | nie | 48 | 92,3 | 46 | 88,5 | p=0,573 |
| | als Kind | 2 | 3,8 | 5 | 9,6 | |
| | aktuell | 2 | 3,8 | 1 | 1,9 | |
| Asthma | nie | 50 | 96,2 | 43 | 82,7 | p=0,085 |
| | als Kind | 1 | 1,9 | 6 | 11,5 | |
| | aktuell | 1 | 1,9 | 3 | 5,8 | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich bei Betrachtung der exakten Signifikanz kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, weder in Bezug auf Allergien (2-seitig, p=0,239), noch auf Atopien (2-seitig, p=0,232), noch innerhalb der Untergruppen. Es gilt jedoch zu beachten, dass sowohl bei den Allergien, als auch bei den Atopien, als auch innerhalb der Untergruppen „Allergische Rhinokonjunktivitis“, „Neurodermitis“ und „Asthma“ durchwegs die Häufigkeit in der Patientengruppe höher war als in der Kontrollgruppe.

4.1.5 Nationalität

Alle teilnehmenden Probanden waren Europäer. Vater und Mutter der Studienteilnehmer waren bei gesunden Kontrollen und bei Patienten zu je 96,2% ebenfalls Europäer. Eine detaillierte Aufschlüsselung der Nationalitäten ist im Anhang einsehbar (siehe Anhang).

4.1.6 Alkohol-, Nikotin-, und Drogenkonsum

26,9% der gesunden Kontrollen gaben an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren, wobei die Kategorisierung in „regelmäßig“ und „unregelmäßig“ anhand der Angabe der Häufigkeit des konsumierten Alkohols pro Woche durch den Interviewer

vorgenommen wurde. Im Gruppenvergleich ergab sich ein signifikanter Wert (exakte Signifikanz, 2-seitig, $p=0,040$), wobei der regelmäßige Alkoholkonsum häufiger in der Kontrollgruppe auftrat (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Anamnestische Angaben zum Alkoholkonsum und Gruppenvergleich bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | Gruppe | | | |
|-------------------------------------|-----------|----------------|---------|----------------|
| | Kontrolle | | Patient | |
| | N | Häufigkeit [%] | N | Häufigkeit [%] |
| unregelmäßiger Alkoholkonsum | 38 | 73,1 | 47 | 90,4 |
| regelmäßiger Alkoholkonsum | 14 | 26,9 | 5 | 9,6 |
| Chi-Quadrat-Test: $p=0,040$ | | | | |

N=Anzahl, $p=2$ -seitige Signifikanz

80,8% der gesunden Kontrollen und 75% der Patienten gaben an, Nichtraucher zu sein. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (exakte Signifikanz, 2-seitig, $p=0,637$) (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Anamnestische Angaben zum Nikotinkonsum und Gruppenvergleich bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | Gruppe | | | |
|-----------------------------|-----------|----------------|---------|----------------|
| | Kontrolle | | Patient | |
| | N | Häufigkeit [%] | N | Häufigkeit [%] |
| Nichtraucher | 42 | 80,8 | 39 | 75,0 |
| Raucher | 10 | 19,2 | 13 | 25,0 |
| Chi-Quadrat-Test: $p=0,637$ | | | | |

N=Anzahl, $p=2$ -seitige Signifikanz

Tabelle 15 gibt einen Überblick über den anamnestisch erfassten Drogenkonsum. Hierbei gaben 51,9% der gesunden Kontrollen und 71,2% der Patienten an, noch nie Drogen konsumiert zu haben. Beim Drogenkonsum wurde nicht weiter differenziert, ob Drogen nur probiert oder regelmäßig eingenommen wurden. Diese Unterscheidung wurde nur für die Einnahme von Cannabis vorgenommen. Hier wurde wiederum bei der regelmäßigen Cannabiseinnahme nicht zwischen therapeutischer Medikation und privater Nutzung differenziert. 48,1% der gesunden Kontrollen gaben an, einmal Cannabis probiert zu haben. Bei den Patienten gaben dies 19,2% an. Eine genaue Auflistung aller weiteren konsumierten Drogen, bei

denen nicht weiter zwischen einmaligem und regelmäßigem Konsum unterschieden wurde, findet sich im Anhang (siehe Anhang I).

Im Chi-Quadrat-Test ergaben sich bezüglich des Drogenkonsums signifikante Unterschiede beim Cannabiskonsum (exakte Signifikanz, 2-seitig, $p=0,001$), jedoch nicht bei der Betrachtung des allgemeinen Konsums (exakte Signifikanz, 2-seitig, $p=0,069$), wobei in beiden Fällen der Konsum bei gesunden Kontrollpersonen häufiger war. In der Cannabisgruppe zeigten sich signifikante Abweichungen von den erwarteten Häufigkeiten in allen drei Untergruppen.

Tabelle 15: Anamnestische Angaben zum Drogenkonsum und Gruppenvergleich bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | | Gruppe | | | | Chi-Quadrat-Test |
|-----------------|---------------------------------|-----------|----------------|---------|----------------|------------------|
| | | Kontrolle | | Patient | | |
| | | N | Häufigkeit [%] | N | Häufigkeit [%] | |
| Drogen | nie | 27 | 51,9 | 37 | 71,2 | p=0,069 |
| | probiert oder regelmäßig | 25 | 48,1 | 15 | 28,8 | |
| Cannabis | nie | 27 | 51,9 | 38 | 73,1 | p=0,001 |
| | probiert | 25 | 48,1 | 10 | 19,2 | |
| | regelmäßig | 0 | 0,0 | 4 | 7,7 | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz

4.1.7 Sozialanamnese

Tabelle 16 und Tabelle 17 geben einen Überblick über den Sozialstatus und Beschäftigung der Studienteilnehmer. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich.

Tabelle 16: Anamnestische Angaben zum sozialen Status und Gruppenvergleich bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | Gruppe | | | |
|--|-----------|----------------|---------|----------------|
| | Kontrolle | | Patient | |
| | N | Häufigkeit [%] | N | Häufigkeit [%] |
| ledig | 39 | 75,0 | 41 | 78,8 |
| verheiratet oder in Partnerschaft | 13 | 25,0 | 11 | 21,2 |
| Chi-Quadrat-Test: p=0,816 | | | | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz

Tabelle 17: Anamnestische Angaben zur Arbeitssituation und Gruppenvergleich bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | Gruppe | | | |
|------------------------------------|-----------|----------------|---------|----------------|
| | Kontrolle | | Patient | |
| | N | Häufigkeit [%] | N | Häufigkeit [%] |
| arbeitslos | 1 | 1,9 | 2 | 3,8 |
| Schule, Studium oder Arbeit | 51 | 98,1 | 49 | 94,2 |
| Rente | 0 | 0,0 | 1 | 1,9 |
| Chi-Quadrat-Test: p=0,618 | | | | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz

4.1.8 Familienanamnese

Tabelle 18 zeigt die Häufigkeiten von positiver und negativer Familienanamnese bei den Studienteilnehmern. 25,0% der gesunden Kontrollen und 48,1% der Patienten berichteten über das Vorkommen von psychiatrischen Erkrankungen in der Familie. Der Unterschied erwies sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant (exakte Signifikanz, 2-seitig, p=0,024).

Tabelle 18: Anamnestische Angaben zur Familienanamnese und Gruppenvergleich bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | Gruppe | | | |
|---------------------------------|-----------|----------------|---------|----------------|
| | Kontrolle | | Patient | |
| | N | Häufigkeit [%] | N | Häufigkeit [%] |
| Familienanamnese negativ | 39 | 75,0 | 27 | 51,9 |
| Familienanamnese positiv | 13 | 25,0 | 25 | 48,1 |
| Chi-Quadrat-Test: p=0,024 | | | | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz

Unter den angegebenen Erkrankungen in der Familie war in der Gruppe der Patienten die Depression mit 39,0% am häufigsten vertreten. Zu den häufigsten Angaben zählten auch Tic-Erkrankungen (21,1%) und das Tourette-Syndrom (18,4%). In der Gruppe der gesunden Kontrollen traten Schizophrenie und Depression am häufigsten auf. Im Anhang ist die Familienanamnese detailliert aufgelistet (siehe Anhang I).

4.1.9 Tic-Anamnese

In der Anamnese wurde nach einem Tic-Vorgefühl und nach der Tic-Kontrolle gefragt. Die Mehrheit der Patienten (73,1%) gab ein Vorgefühl an, 86,5% gaben an, das Auftreten von Tics kontrollieren zu können (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Tic-Anamnese bezüglich Vorkommen eines Vorgefühls und Fähigkeit zur Kontrolle der Tics bei Tourette-Patienten

| | | Patient | |
|--------------------|------|---------|----------------|
| | | N | Häufigkeit [%] |
| Vorgefühl | nein | 14 | 26,9 |
| | ja | 38 | 73,1 |
| Kontrolle der Tics | nein | 7 | 13,5 |
| | ja | 45 | 86,5 |

N=Anzahl

4.1.10 Komorbiditäten

38,5% der Patienten gaben mindestens eine Komorbidität an. Bei Betrachtung dieser Variable wurde ausschließlich die anamnestische Angabe einer zurückliegenden oder bestehenden Erkrankung gewertet. Am häufigsten wurde die Depression (28,1% der Diagnosen) genannt. Am zweit- und dritthäufigsten waren Zwänge (25,0%) und ADHS (15,6%). Bei den gesunden Kontrollen kamen keine psychiatrischen Erkrankungen vor. Eine detaillierte Auflistung der Komorbiditäten ist im Anhang einsehbar (siehe Anhang I).

4.2 FRAGEBÖGEN

4.2.1 YGTSS

Der YGTSS-Fragebogen zur Erfassung der Tics wurde mit der Gesamtgruppe der Patienten bearbeitet. In der Auswertung werden die Gesamtwerte für motorische Tics und vokale Tics, sowie die Gesamtwerte ohne subjektive Beeinträchtigung und mit subjektiver Beeinträchtigung betrachtet. In Tabelle 20 sind die deskriptiven Parameter für die Gesamtgruppe aller Tourette-Patienten dargestellt. Im Mittel lag der motorische Gesamtwert bei 13,35 Punkten (0-25 Punkte, Standardabweichung 5,847), für vokale Tics bei 8,67 Punkten (0-25 Punkte, Standardabweichung 6,573). Ohne Beeinträchtigung lag der Gesamtwert im Mittel bei 22,02 Punkten (0-50 Punkte, Standardabweichung 11,032), mit subjektiver Beeinträchtigung bei 47,65 Punkten (0-95 Punkte, Standardabweichung 23,583). Tabelle 21 zeigt die

deskriptiven Häufigkeiten für Kinder und Erwachsene getrennt. Im Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Im t-Test für unabhängige Stichproben zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen für alle Variablen.

Tabelle 20: Deskriptive Statistik der Gesamtwerte der YGTSS für motorische und vokale Tics, sowie mit und ohne subjektive Beeinträchtigung bei Tourette-Patienten

| | N | Min | Max | Mittelwert | σ |
|---|----------|------------|------------|-------------------|----------------------------|
| YGTSS Gesamtwert motorisch | 52 | 0 | 25 | 13,35 | 5,847 |
| YGTSS Gesamtwert vokal | 52 | 0 | 25 | 8,67 | 6,573 |
| YGTSS Gesamtwert ohne Beeinträchtigung | 52 | 0 | 50 | 22,02 | 11,032 |
| YGTSS Gesamtwert mit Beeinträchtigung | 52 | 0 | 95 | 47,65 | 23,583 |

N=Anzahl, σ =Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum

Tabelle 21: Deskriptive Statistik der Gesamtwerte der YGTSS für motorische und vokale Tics, sowie mit und ohne subjektive Beeinträchtigung und Gruppenvergleich zwischen Erwachsenen und Kindern mit Tourette-Syndrom

| | | N | Mittelwert | σ | t-Test |
|---|--------------------|----------|-------------------|----------------------------|---------------|
| YGTSS Gesamtwert motorisch | Erwachsener | 39 | 13,41 | 5,609 | p=0,893 |
| | Kind | 13 | 13,15 | 6,756 | |
| YGTSS Gesamtwert vokal | Erwachsener | 39 | 8,56 | 7,107 | p=0,838 |
| | Kind | 13 | 9,00 | 4,848 | |
| YGTSS Gesamtwert ohne Beeinträchtigung | Erwachsener | 39 | 21,97 | 11,177 | p=0,960 |
| | Kind | 13 | 22,15 | 11,029 | |
| YGTSS Gesamtwert mit Beeinträchtigung | Erwachsener | 39 | 49,31 | 22,749 | p=0,386 |
| | Kind | 13 | 42,69 | 26,253 | |

N=Anzahl, σ =Standardabweichung, p=2-seitige Signifikanz

4.2.2 Y-BOCS

Die Y-BOCS wurde mit 51 Patienten bearbeitet. Der Gesamtmittelwert für alle Patienten lag bei 6,3 (0-28 Punkte, Standardabweichung 7,55). Aufgrund der inhomogenen Verteilung erscheint eine Betrachtung des Medians sinnvoll. Dieser lag für den Y-BOCS Gesamtwert bei 2,00. Bei der gesonderten Betrachtung der Zwangsgedanken lag der Mittelwert bei 2,8 (0-14 Punkte, Standardabweichung 3,96) und bei Zwangshandlungen bei 3,5 (0-14 Punkte, Standardabweichung 4,53). Der Median lag jeweils bei 0 (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Deskriptive Statistik der Y-BOCS Zwangsgedanken, Zwangshandlungen und Gesamtwerte bei Tourette-Patienten

| | N | Min | Max | Mittelwert (Median) | σ |
|--------------------------------|----|-----|-----|---------------------|----------|
| Y-BOCS Zwangsgedanken | 51 | 0 | 14 | 2,82 (0) | 3,958 |
| Y-BOCS Zwangshandlungen | 51 | 0 | 14 | 3,49 (0) | 4,527 |
| Y-BOCS Gesamtwert | 51 | 0 | 28 | 6,31(2,00) | 7,554 |

N=Anzahl, σ =Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum

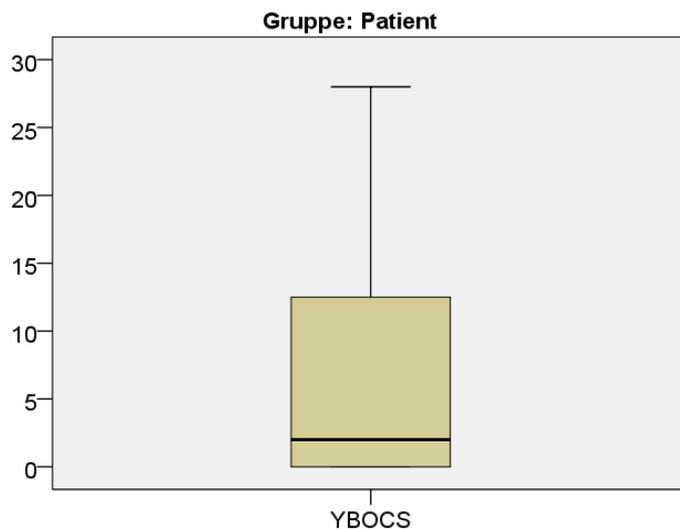


Abbildung 1: Boxplot des Y-BOCS Gesamtwertes bei Tourette-Patienten

Im Kolmogorov-Smirnov-Test zeigten sich die Variablen nicht normalverteilt. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen im Mann-Whitney-U-Test (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Y-BOCS Zwangsgedanken, Zwangshandlungen und Gesamtwert im Gruppenvergleich zwischen Erwachsenen und Kindern mit Tourette-Syndrom

| | | N | Mittlerer Rang | Mann-Whitney-U-Test |
|--------------------------------|--------------------|----|----------------|---------------------|
| Y-BOCS Zwangsgedanken | Erwachsener | 39 | 25,41 | p=0,581 |
| | Kind | 12 | 27,92 | |
| Y-BOCS Zwangshandlungen | Erwachsener | 39 | 27,37 | p=0,199 |
| | Kind | 12 | 21,54 | |
| Y-BOCS Gesamtwert | Erwachsener | 39 | 26,29 | p=0,796 |
| | Kind | 12 | 25,04 | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz

Bei der näheren Betrachtung der Gesamtwerte zeigte sich bei 62,7% der Patienten ein subklinisches Ergebnis. 21,6% konnten als milde symptomatisch, 13,7% als moderat symptomatisch klassifiziert werden. 2,0% erzielten einen Punktwert, der mit einer schweren Zwangssymptomatik vereinbar ist (siehe Abbildung 2).

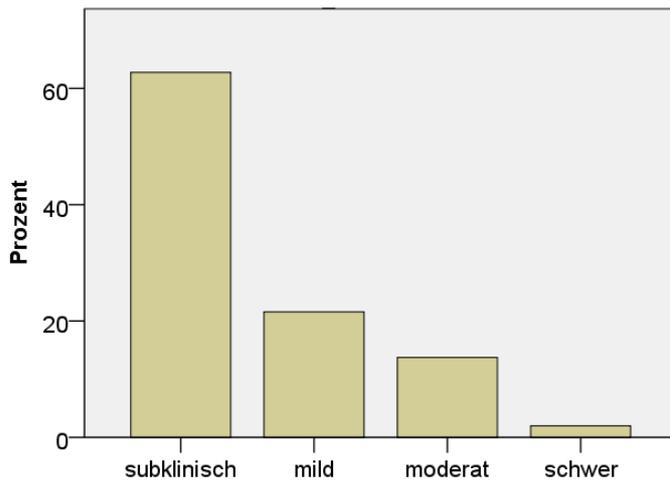


Abbildung 2: Balkendiagramm der klassierten Y-BOCS mit prozentualer Häufigkeit subklinisch, mild, moderat und schwer ausgeprägter Zwangssymptomatik bei Tourette-Patienten

4.2.3 HAM-D

Die HAM-D wurde nur mit erwachsenen Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) durchgeführt (Anzahl: 39 Patienten). Im Mittel wurden 8,3 Punkte erzielt (0-36 Punkte, Standardabweichung 8,74) (siehe Tabelle 24), grafisch dargestellt in Abbildung 3. Eine Betrachtung des Medians erscheint aufgrund der außenliegenden Werte sinnvoll, dieser lag bei 6 Punkten.

Tabelle 24: Deskriptive Statistik der HAM-D bei erwachsenen Tourette-Patienten

| | N | Min | Max | Mittelwert (Median) | σ |
|--------------|----|-----|-----|----------------------|----------|
| HAM-D | 39 | 0 | 36 | 8,26 (6,00) | 8,741 |

N=Anzahl, σ =Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum

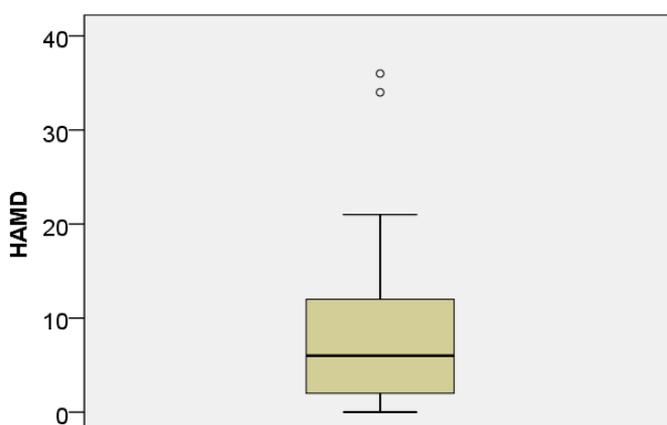


Abbildung 3: Boxplot für die HAM-D bei erwachsenen Tourette-Patienten

Bei der Einteilung der Punktwerte in die Kategorien „normal“, „mild“, „moderat“ und „schwer“ zeigten 59,0% der Patienten normale Werte. Die erzielten Punktwerte von 28,2% der Patienten waren vereinbar mit einer klinisch milden Depression. 5,1% der

Patienten wiesen laut HAM-D eine schwere klinische Symptomatik auf (siehe Abbildung 4).

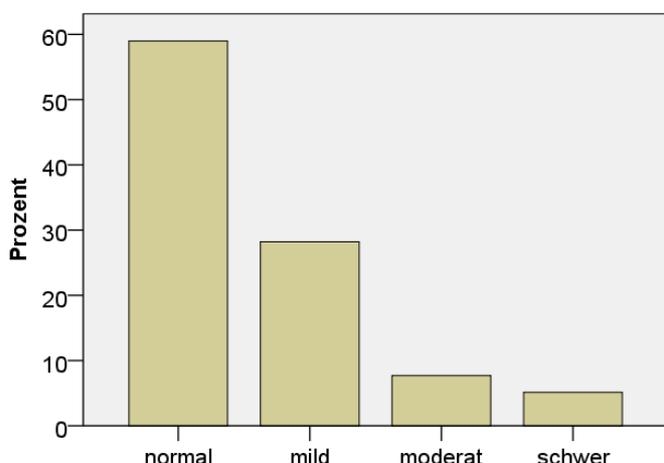


Abbildung 4: Balkendiagramm der klassierten HAM-D mit prozentualer Häufigkeit normaler Punktwerte, sowie milder, moderater und schwerer Symptomatik bei erwachsenen Tourette-Patienten

4.2.4 GTS-QOL

Der GTS-QOL wurde von 51 Patienten bearbeitet. Im Mittel lag der Gesamtwert bei 21,88 Punkten (0-86,1 Punkte, Standardabweichung 19,695). Die visuelle Analogskala ist in der Gesamtpunktzahl nicht inbegriffen und betrug im Mittel 65,45 (10-100, Standardabweichung 23,958). Die Verteilungen der Einzelkategorien sind in Tabelle 25 aufgelistet.

Tabelle 25: Deskriptive Statistik der GTS-QOL Subskalen, Gesamtskala und Analogskala bei Tourette-Patienten

| | N | Min | Max | Mittelwert | σ |
|--------------------|----|-----|-------|------------|----------|
| Psyche | 51 | 0 | 86,4 | 21,63 | 20,847 |
| Aktivität | 51 | 0 | 89,3 | 21,36 | 20,436 |
| Zwänge | 51 | 0 | 75,0 | 15,69 | 18,001 |
| Kognition | 51 | 0 | 100,0 | 27,45 | 24,305 |
| Gesamt | 51 | 0 | 86,1 | 21,88 | 19,695 |
| Analogskala | 51 | 10 | 100 | 65,45 | 23,958 |

N=Anzahl, σ =Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum

Im Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte sich keine Normalverteilung für den Gesamtwert. Der Gruppenvergleich zwischen Kindern und Erwachsenen mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab kein signifikantes Ergebnis ($p=0,210$), siehe Tabelle 26. Die angegebenen Werte für die visuelle Analogskala erlaubten nach Überprüfung

durch den Kolmogorov-Smirnov-Test einen t-Test für unabhängige Stichproben und zeigten hier ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p=0,417$). In Abbildung 5 und in Abbildung 6 sind die Ergebnisse für Kinder und Erwachsene grafisch dargestellt.

Tabelle 26: GTS-QOL Gesamtwert im Gruppenvergleich zwischen Erwachsenen und Kindern mit Tourette-Syndrom

| | | N | Mittlerer Rang | Mann-Whitney-U-Test |
|----------------|-------------|----|----------------|---------------------|
| GTS-QOL Gesamt | Erwachsener | 39 | 27,46 | $p=0,210$ |
| | Kind | 12 | 21,25 | |

N=Anzahl, $p=2$ -seitige Signifikanz

Tabelle 27: GTS-QOL Analogskala im Gruppenvergleich zwischen Erwachsenen und Kindern mit Tourette-Syndrom

| | | N | Mittelwert | σ |
|---------------------|-------------|----|------------|----------|
| GTS-QOL Analogskala | Erwachsener | 39 | 63,92 | 21,727 |
| | Kind | 12 | 70,42 | 30,708 |
| t-Test: $p=0,417$ | | | | |

N=Anzahl, σ =Standardabweichung, $p=2$ -seitige Signifikanz

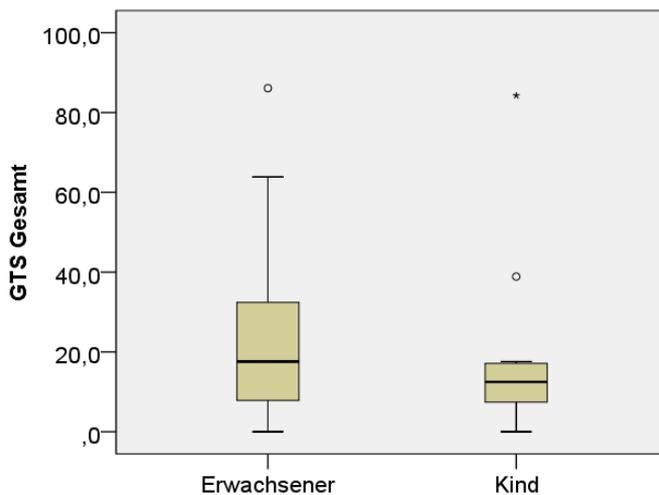


Abbildung 5: Boxplot des GTS-QOL Gesamtwertes bei Erwachsenen und Kindern mit Tourette-Syndrom

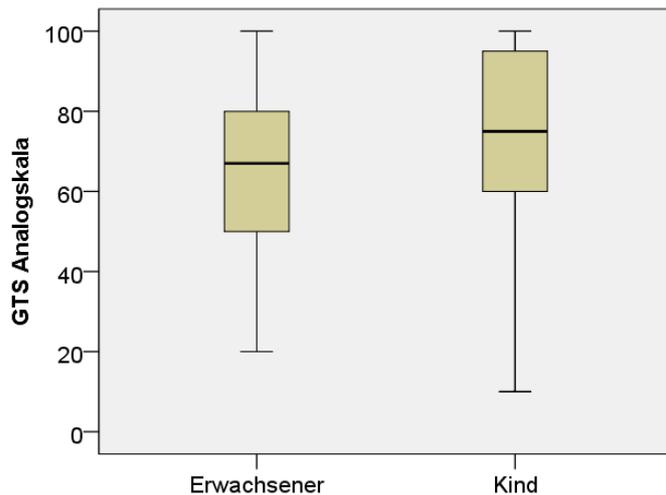


Abbildung 6: Boxplot der GTS-QOL Analogskala bei Erwachsenen und Kindern mit Tourette-Syndrom

4.2.5 PSS-14

Die PSS-14 wurde von 38 Patienten und 43 gesunden Kontrollpersonen bearbeitet (Alter ≥ 18 Jahre). Der Mittelwert lag in der Patientengruppe bei 22,13 (8-42 Punkte, Standardabweichung 9,834), in der Kontrollgruppe bei 14,56 (2-32 Punkte, Standardabweichung 7,516) (siehe Tabelle 28), grafisch dargestellt in Abbildung 7. Der Kolmogorov-Smirnov-Test war nicht signifikant. Der t-Test bei unabhängigen Stichproben ergab ein signifikantes Ergebnis ($p=0,0002$), wobei in der Patientengruppe im Mittel eine höhere Punktzahl erreicht wurde als in der Kontrollgruppe.

Tabelle 28: Deskriptive Statistik der PSS-14 und Gruppenvergleich bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | Gruppe | |
|-------------------|--------------------|---------|
| | Kontrolle | Patient |
| N | 43 | 38 |
| Mittelwert | 14,56 | 22,13 |
| σ | 7,516 | 9,834 |
| Max | 32 | 42 |
| Min | 2 | 8 |
| | t-Test: $p=0,0002$ | |

N=Anzahl, σ =Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum, $p=2$ -seitige Signifikanz

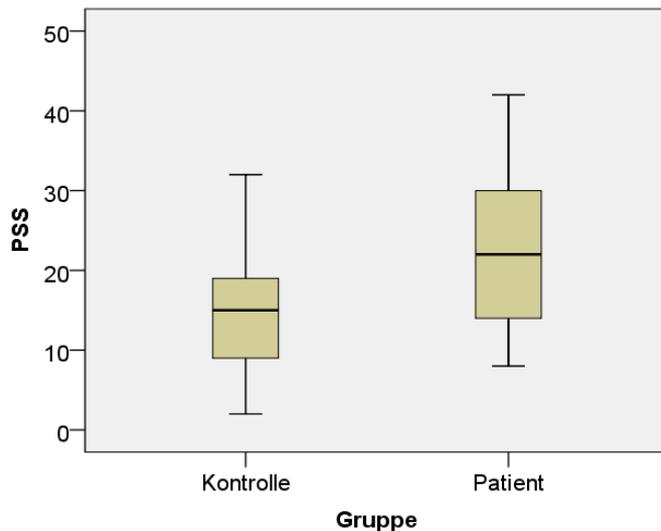


Abbildung 7: Boxplot der PSS-14 bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

4.2.6 BDI

Das BDI wurde von 39 Patienten und 43 gesunden Kontrollpersonen bearbeitet (Alter ≥ 18 Jahre). Der Mittelwert in der Patientengruppe betrug 8,49 (0-32 Punkte, Standardabweichung 7,030) und in der Kontrollgruppe 2,35 (0-19 Punkte, Standardabweichung 3,618) (siehe Tabelle 29), grafisch dargestellt in Abbildung 8. Das Ergebnis innerhalb der Gruppen war im Kolmogorov-Smirnov-Test zum Teil signifikant. Der Gruppenvergleich zeigte ein signifikantes Ergebnis ($p=0,0000004$), wobei in der gesunden Kontrollgruppe ein niedrigerer mittlerer Rang erzielt wurde.

Tabelle 29: Deskriptive Statistik des BDI und Gruppenvergleich bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | Gruppe | |
|------------------------------------|-------------|-------------|
| | Kontrolle | Patient |
| N | 43 | 39 |
| Mittelwert (Median) | 2,35 (1,00) | 8,49 (8,00) |
| σ | 3,618 | 7,030 |
| Max | 19 | 32 |
| Min | 0 | 0 |
| Mann-Whitney-U-Test: $p=0,0000004$ | | |

N=Anzahl, σ =Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum, p =2-seitige Signifikanz

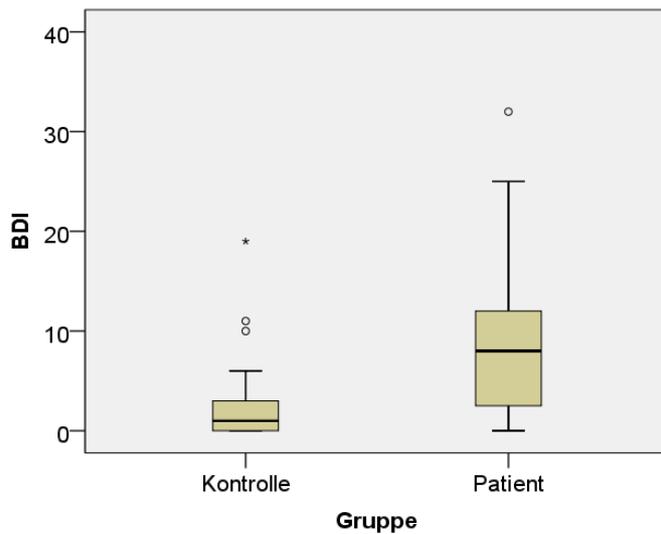


Abbildung 8: Boxplot des BDI bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

Bei der Betrachtung der klassierten Variablen zeigte sich bei 93,0% der gesunden Kontrollen ein normaler Punktwert. 7,0% wiesen laut BDI eine leichte depressive Symptomatik auf. In der Patientengruppe erzielten 61,5% ein klinisch nicht signifikantes Ergebnis, 30,8% hatten eine leichte depressive Symptomatik (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Anzahl und prozentuale Häufigkeit normaler, leichter, mittelgradiger und schwerer Punktwerte des klassierten BDI bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | Schweregrad | N | Häufigkeit [%] |
|------------------|---------------------|----|----------------|
| Kontrolle | normal | 40 | 93,0 |
| | leicht | 3 | 7,0 |
| Patient | normal | 24 | 61,5 |
| | leicht | 12 | 30,8 |
| | mittelgradig | 2 | 5,1 |
| | schwer | 1 | 2,6 |

N=Anzahl

4.2.7 M.I.N.I.

Das M.I.N.I. wurde mit allen Patienten (Anzahl: 52) und allen gesunden Kontrollen (Anzahl: 52) bearbeitet. 7,7% (4) der gesunden Kontrollen und 53,8% (28) der Patienten zeigten mindestens ein positives Screening, grafisch dargestellt in Abbildung 9. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (exakte Signifikanz, 2-seitig, $p=0,0000004$), siehe Tabelle 31.

Tabelle 31: Deskriptive Statistik des M.I.N.I. Gesamtergebnisses und Gruppenvergleich bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | | Gruppe | | | |
|--------------------------------|---|------------------------------|----------------|---------|----------------|
| | | Kontrolle | | Patient | |
| | | N | Häufigkeit [%] | N | Häufigkeit [%] |
| M.I.N.I. Gesamtergebnis | unauffälliges M.I.N.I. | 48 | 92,3 | 24 | 46,2 |
| | mindestens ein auffälliges Screening | 4 | 7,7 | 28 | 53,8 |
| | | Chi-Square-Test: p=0,0000004 | | | |

N=Anzahl, σ =Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum, p=2-seitige Signifikanz

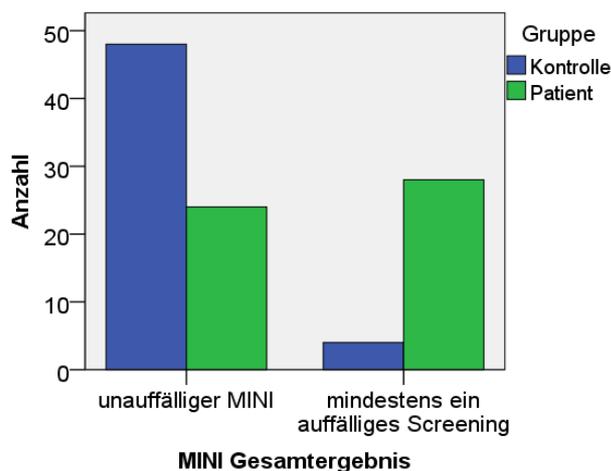


Abbildung 9: Balkendiagramm des M.I.N.I. Gesamtergebnisses mit absoluter Anzahl unauffälliger und in mindestens einem Screening auffälliger Tourette-Patienten und gesunder Kontrollpersonen

In der Patientengruppe wurde am häufigsten eine Zwangsstörung als Komorbidität festgestellt (13,2% der ermittelten Komorbiditäten). Ebenfalls häufig traten die Dysthymie und die frühere hypomanische Episode auf (je 8,8% der ermittelten Komorbiditäten). Für eine detaillierte Darstellung des M.I.N.I.-Ergebnisses siehe Tabelle 61).

Zur näheren Betrachtung des Einflusses von weiteren Erkrankungen auf das Ergebnis der übrigen Fragebögen wurden die Gruppen „unauffälliges M.I.N.I.“ und „mindestens ein auffälliges Screening“ auf signifikante Unterschiede getestet. In der Kontrollgruppe ergab sich kein signifikanter Wert bei BDI ($p=0,275$) und PSS-14 ($p=0,342$). In der Patientengruppe waren die YGTSS Gesamtwerte motorisch, vokal, mit und ohne Beeinträchtigung und der YBOCS Gesamtwert jeweils nicht signifikant unterschiedlich. Der GTS-QOL Gesamtscore wies eine Signifikanz von $p=0,003$ auf, die GTS-QOL Analogskala von $p=0,020$. HAM-D ($p=0,0001$), PSS-14 ($p=0,001$) und BDI ($p=0,003$) unterschieden sich signifikant innerhalb der Gruppen, wobei der

Mittelwert bei allen außer der GTS-QOL Analogskala in der Gruppe mit mindestens einem positiven Screeningbefund höher war.

4.3 LABOR

4.3.1 Zytokine

Die Zytokine IL-6, TNF- α , sICAM1, MMP9, Neopterin und sCD14 wurden bei allen Patienten und allen gesunden Kontrollen bestimmt (jeweils 52 Individuen). Zunächst wurden für jedes Zytokin Boxplots entworfen, um die Verteilung innerhalb der Gruppen zu beurteilen. Im Anschluss erfolgte eine deskriptive Analyse, wobei hier sowohl die Mittelwerte mit Streuungsmaßen als auch die Mediane ermittelt wurden. Im Anschluss erfolgten Gruppenvergleiche zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.

4.3.1.1 IL-6

Für IL-6 zeigte sich ein Median von 0,62 pg/ml in der Kontrollgruppe (Spannweite 0,11-14,45) und von 0,87 pg/ml in der Patientengruppe (Spannweite 0,13-4,30) (siehe Tabelle 32, grafisch dargestellt in Abbildung 10). Aufgrund der Ausreißer, vornehmlich in der Kontrollgruppe, scheint der Median das geeignetere Maß für die Beurteilung der Verteilung zu sein. Die Variable erwies sich als nicht-normalverteilt. Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe (siehe Tabelle 33).

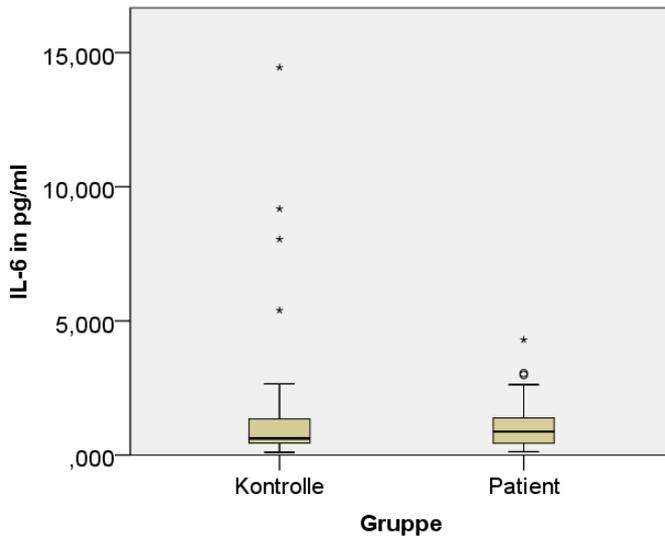


Abbildung 10: Boxplot des IL-6 bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

4.3.1.2 TNF- α

Bei der Betrachtung von TNF- α zeigen sich ebenfalls bereits im Boxplot (siehe Abbildung 11) Ausreißer, weswegen eine Betrachtung des Medians sinnvoller erscheint. In der Kontrollgruppe lag der Median bei 0,96 pg/ml (Spannweite: 0,01-3,40), in der Patientengruppe geringfügig niedriger bei 0,87 pg/ml (Spannweite: 0,13-0,43) (siehe Tabelle 32). Für die nicht-normalverteilte Variable ergab sich kein signifikanter Unterschied im Mann-Whitney-U-Test (siehe Tabelle 33).

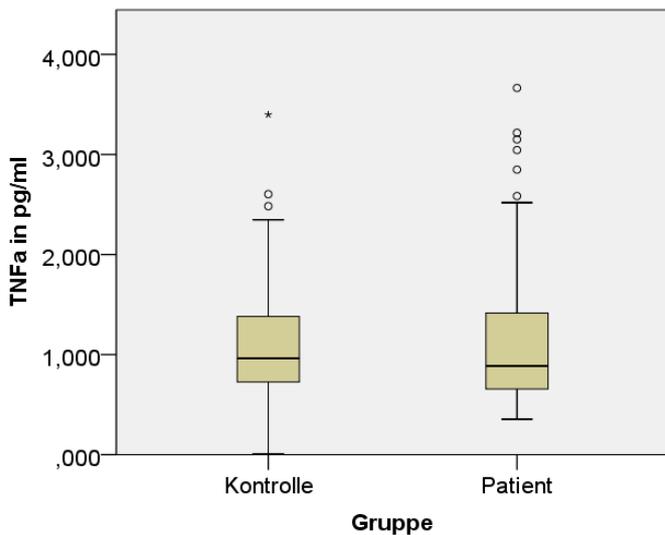


Abbildung 11: Boxplot des TNF- α bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

4.3.1.3 MMP9

MMP9 ergab in der Kontrollgruppe einen Mittelwert von 416,54 ng/ml (115,69-908,73; Standardabweichung 160,73) und in der Patientengruppe von 581,45 ng/ml (139,97-1388,77; Standardabweichung 304,87) (siehe Tabelle 32, grafisch dargestellt in Abbildung 12). Die normalverteilte Variable zeigte im t-Test für unabhängige Stichproben einen signifikanten Unterschied ($p=0,001$) im Gruppenvergleich (siehe Tabelle 34).

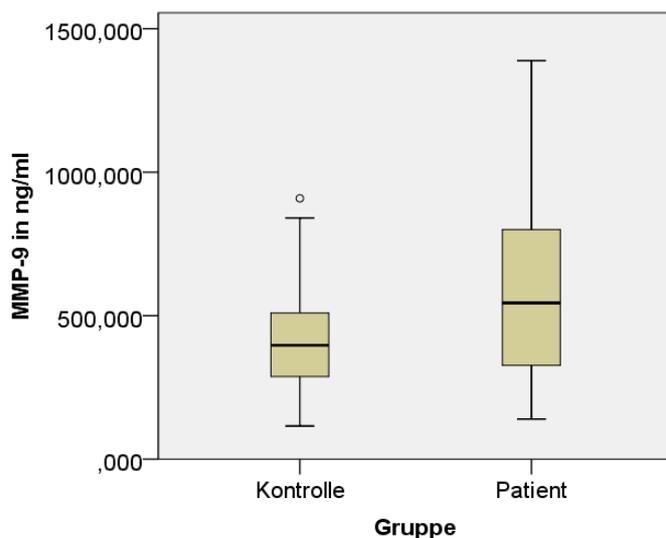


Abbildung 12: Boxplot des MMP9 bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

4.3.1.4 sICAM1

Für sICAM1 zeigte sich in der Kontrollgruppe ein Mittelwert von 117,17 ng/ml (60,38-261,55; Standardabweichung 34,26) und in der Patientengruppe von 134,75 ng/ml (74,10-273,63; Standardabweichung 38,38) (siehe Tabelle 32, grafisch dargestellt in Abbildung 13). Die Variable erwies sich nur in einer Gruppe als nicht-normalverteilt, sodass der Mann-Whitney-U-Test für den Gruppenvergleich ausgewählt wurde. Bei einem p-Wert von 0,010 ist das Ergebnis als signifikant zu werten (siehe Tabelle 33).

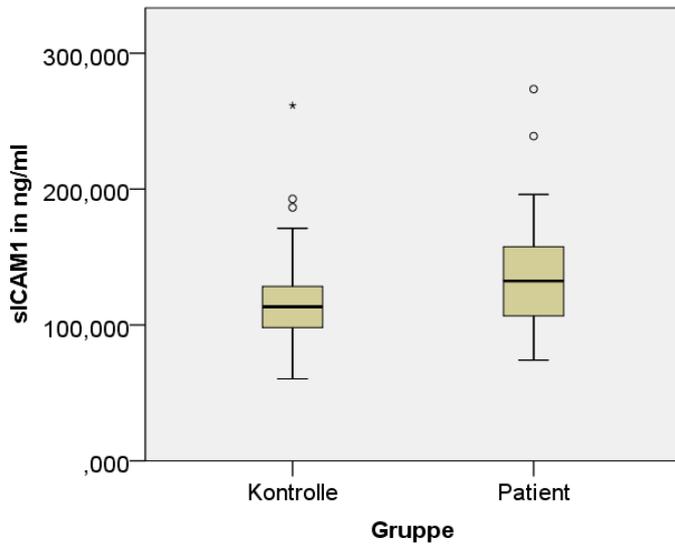


Abbildung 13: Boxplot des sICAM1 bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

4.3.1.5 Neopterin

Für Neopterin konnte ein Median von 1,26 ng/ml (Spannweite: 0,74-7,89) in der Kontrollgruppe und ein Median von 1,15 ng/ml (Spannweite: 0,70-2,65) in der Patientengruppe ermittelt werden (siehe Tabelle 32, grafisch dargestellt in Abbildung 14). Die nicht-normalverteilte Variable zeigte keinen signifikanten Unterschied im Mann-Whitney-U-Test (siehe Tabelle 33).

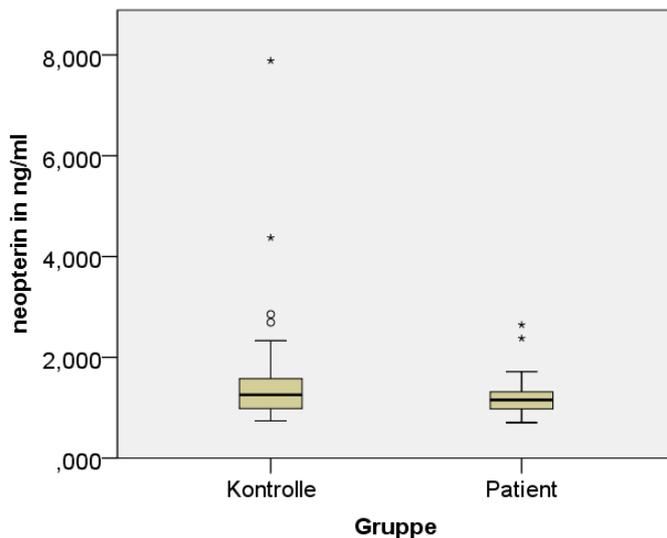


Abbildung 14: Boxplot des Neopterin bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

4.3.1.6 sCD14

Für sCD14 konnte ein Median von 643,65 ng/ml (Spannweite: 424,83-1075,96) in der Kontrollgruppe und ein Median von 604,36 ng/ml (Spannweite: 361,78-1312,89) in der Patientengruppe ermittelt werden (siehe Tabelle 32). Der Boxplot (siehe Abbildung 15) legt aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung eine Beurteilung des Medians nahe. Die nicht-normalverteilte Variable zeigte im Mann-Whitney-U-Test keine Signifikanz (siehe Tabelle 33).

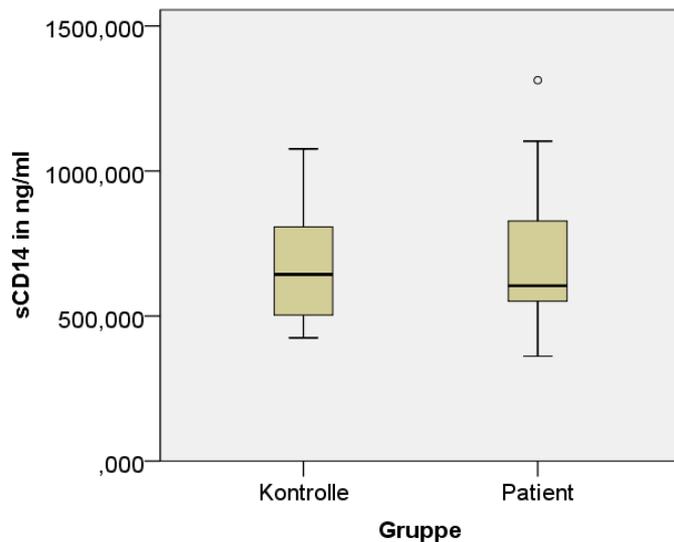


Abbildung 15: Boxplot des sCD14 bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

Tabelle 32: Deskriptive Statistik für die Zytokine IL-6, TNF- α , MMP9, sICAM1, Neopterin und sCD14 bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| Gruppe | | N | Min | Max | Mittelwert (Median) | σ |
|-----------|---------------------------|----|--------|---------|--------------------------|----------|
| Kontrolle | IL-6 in pg/ml | 52 | 0,11 | 14,45 | 1,46 (0,62) | 2,51 |
| | TNF- α in pg/ml | 52 | 0,01 | 3,40 | 1,12 (0,96) | 0,67 |
| | MMP9 in ng/ml | 52 | 115,69 | 908,73 | 416,54 (396,69) | 160,73 |
| | sICAM1 in ng/ml | 52 | 60,38 | 261,55 | 117,17 (113,43) | 34,26 |
| | Neopterin in ng/ml | 52 | 0,74 | 7,89 | 1,49 (1,26) | 1,09 |
| | sCD14 in ng/ml | 52 | 424,83 | 1075,96 | 667,32 (643,65) | 178,26 |
| Patient | IL-6 in pg/ml | 52 | 0,13 | 4,30 | 1,04 (0,87) | 0,84 |
| | TNF- α in pg/ml | 52 | 0,35 | 3,66 | 1,20 (0,89) | 0,83 |
| | MMP9 in ng/ml | 52 | 139,97 | 1388,77 | 581,45 (544,49) | 304,87 |
| | sICAM1 in ng/ml | 52 | 74,10 | 273,63 | 134,75 (132,39) | 38,38 |
| | Neopterin in ng/ml | 52 | 0,70 | 2,65 | 1,21 (1,15) | 0,35 |
| | sCD14 in ng/ml | 52 | 361,78 | 1312,89 | 676,83 (604,36) | 196,20 |

N=Anzahl, σ =Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum

Tabelle 33: Gruppenvergleich von Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen für IL-6, TNF- α , sICAM1, Neopterin und sCD14 mittels nichtparametrischem Test

| | Gruppe | N | Mittlerer Rang | Mann-Whitney-U-Test (exakt) |
|------------------------|-----------|----|----------------|-----------------------------|
| IL-6 in pg/ml | Kontrolle | 52 | 51,18 | p=0,659 |
| | Patient | 52 | 53,82 | |
| TNF- α in pg/ml | Kontrolle | 52 | 53,57 | p=0,721 |
| | Patient | 52 | 51,43 | |
| sICAM1 in ng/ml | Kontrolle | 52 | 44,92 | p=0,010 |
| | Patient | 52 | 60,08 | |
| Neopterin in ng/ml | Kontrolle | 52 | 56,32 | p=0,198 |
| | Patient | 52 | 48,68 | |
| sCD14 in ng/ml | Kontrolle | 52 | 52,00 | p=0,869 |
| | Patient | 52 | 53,00 | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz

Tabelle 34: Gruppenvergleich von Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen für MMP-9 mittels parametrischem Test

| | Gruppe | N | Mittelwert | σ | t-Test (exakt) |
|---------------|-----------|----|------------|------------|----------------|
| MMP9 in ng/ml | Kontrolle | 52 | 416,54175 | 160,733063 | p=0,001 |
| | Patient | 52 | 581,45356 | 304,872822 | |

N=Anzahl, σ =Standardabweichung, p=2-seitige Signifikanz

4.3.2 Zusammenhang zwischen Zytokinen und Klinik

Es wurden Untergruppenanalysen bezüglich Altersgruppe, Medikation, Depression, Zwängen und Gesamtergebnis des M.I.N.I.-Screenings durchgeführt. Für alle Zytokine wurde der Kruskal-Wallis-Test gewählt, da auch für das normalverteilte MMP9 eine Annahmeverletzung für die ANOVA im Sinne einer inhomogenen Varianzverteilung bestand. Zunächst erfolgte die Untergruppenanalyse für den Parameter Altersgruppe. Die Ergebnisse sind in Tabelle 35 dargestellt.

Tabelle 35: Übersicht zur Untergruppenanalyse der Zytokine IL-6, TNF- α , sICAM1, Neopterin, sCD14 und MMP9 für den Parameter Altersgruppe mittels nichtparametrischem Test

| | | N | Mittlerer Rang | Kruskal-Wallis-Test (asymptotisch) |
|------------------------|----|----|----------------|------------------------------------|
| IL-6 in pg/ml | EK | 43 | 52,62 | p=0,859 |
| | KK | 9 | 44,33 | |
| | ET | 39 | 53,69 | |
| | KT | 13 | 54,19 | |
| TNF- α in pg/ml | EK | 43 | 52,23 | p=0,696 |
| | KK | 9 | 59,94 | |
| | ET | 39 | 53,63 | |
| | KT | 13 | 44,85 | |
| sICAM1 in ng/ml | EK | 43 | 41,86 | p=0,017 |
| | KK | 9 | 59,56 | |
| | ET | 39 | 57,56 | |
| | KT | 13 | 67,62 | |
| Neopterin in ng/ml | EK | 43 | 58,92 | p=0,121 |
| | KK | 9 | 43,89 | |
| | ET | 39 | 52,35 | |
| | KT | 13 | 37,69 | |
| sCD14 in ng/ml | EK | 43 | 47,53 | p=0,082 |
| | KK | 9 | 73,33 | |
| | ET | 39 | 50,31 | |
| | KT | 13 | 61,08 | |
| MMP9 in ng/ml | EK | 43 | 41,53 | p=0,021 |
| | KK | 9 | 58,22 | |
| | ET | 39 | 60,92 | |
| | KT | 13 | 59,54 | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz, EK=Erwachsener Kontrolle, KK=Kind Kontrolle, ET=Erwachsener Tourette, KT=Kind Tourette

Es zeigten sich signifikante Werte für sICAM1 (p=0,017) und für MMP9 (p=0,021) (siehe Tabelle 35). In den post-hoc Mann-Whitney-U-Tests zeigte sich der signifikante Unterschied für sICAM1 im Vergleich von gesunden Erwachsenen und Erwachsenen mit Tourette-Syndrom (p=0,024), selbiges gilt für MMP9 (p=0,005)

(siehe Tabelle 36). Die Signifikanz bei sICAM1 war nach Korrektur nach Bonferroni-Holm nicht mehr nachzuweisen. Die mittleren Ränge waren jeweils in der Tourette-Gruppe höher.

Tabelle 36: Nichtparametrische post-hoc Tests für MMP9 und sICAM1 für den Parameter Altersgruppe

| | | N | Mittlerer Rang | Mann-Whitney-U-Test (asymptotisch) | Bonferroni-Holm |
|------------------------|-----------|----|----------------|---------------------------------------|------------------------------|
| MMP9 in ng/ml | EK | 43 | 24,91 | p=0,098 | p _{korr} =0,294 |
| | KK | 9 | 34,11 | | |
| | ET | 39 | 26,82 | p=0,792 | p _{korr} =1. |
| | KT | 13 | 25,54 | | |
| | EK | 43 | 34,51 | p=0,005 | p_{korr}=0,02 |
| | ET | 39 | 49,21 | | |
| | KK | 9 | 11,33 | p=0,920 | p _{korr} =1. |
| | KT | 13 | 11,62 | | |
| sICAM1 in ng/ml | EK | 43 | 24,86 | p=0,088 | p _{korr} =0,264 |
| | KK | 9 | 34,33 | | |
| | ET | 39 | 25,38 | p=0,358 | p _{korr} =0,716 |
| | KT | 13 | 29,85 | | |
| | EK | 43 | 35,84 | p=0,024 | p _{korr} =0,096 |
| | ET | 39 | 47,74 | | |
| | KK | 9 | 10,44 | p=0,526 | p _{korr} =0,716 |
| | KT | 13 | 12,23 | | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz, EK=Erwachsener Kontrolle, KK=Kind Kontrolle, ET=Erwachsener Tourette, KT=Kind Tourette

In Tabelle 37 ist die Untergruppenanalyse für den Parameter Medikation dargestellt. Es ergaben sich signifikante Werte für sICAM1 (p=0,001), wobei sich die Signifikanz in der post-hoc Analyse zwischen medizierten Patienten und Kontrollen (p=0,000352) und medizierten und nicht-medizierten Patienten zeigte (p=0,003). Für MMP9 zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Wert in der Untergruppenanalyse (p=0,021), dieser wiederum im Vergleich medizierter Patienten mit Kontrollen (p=0,007) (siehe Tabelle 38). Die mittleren Ränge waren jeweils in der medizierten Gruppe höher.

Tabelle 37: Übersicht zur Untergruppenanalyse der Zytokine IL-6, TNF- α , sICAM1, Neopterin, sCD14 und MMP9 für den Parameter Medikation mittels nichtparametrischem Test

| | | N | Mittlerer Rang | Kruskal-Wallis-Test (asymptotisch) |
|------------------------|------|----|----------------|------------------------------------|
| IL-6 in pg/ml | K | 52 | 51,18 | p=0,904 |
| | TSm | 32 | 53,64 | |
| | TSnm | 20 | 54,10 | |
| TNF- α in pg/ml | K | 52 | 53,57 | p=0,420 |
| | TSm | 32 | 55,63 | |
| | TSnm | 20 | 44,73 | |
| sICAM1 in ng/ml | K | 52 | 44,92 | p=0,001 |
| | TSm | 32 | 69,59 | |
| | TSnm | 20 | 44,85 | |
| Neopterin in ng/ml | K | 52 | 56,32 | p=0,430 |
| | TSm | 32 | 49,19 | |
| | TSnm | 20 | 47,88 | |
| sCD14 in ng/ml | K | 52 | 52,00 | p=0,524 |
| | TSm | 32 | 49,28 | |
| | TSnm | 20 | 58,95 | |
| MMP9 in ng/ml | K | 52 | 44,42 | p=0,021 |
| | TSm | 32 | 62,22 | |
| | TSnm | 20 | 57,95 | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz, K=Kontrolle, TSm=Tourette-Patient mit Medikation, TSnm=Tourette-Patient ohne Medikation

Tabelle 38: Nichtparametrische post-hoc Tests für MMP9 und sICAM1 für den Parameter Medikation

| | | N | Mittlerer Rang | Mann-Whitney-U-Test (asymptotisch) | Bonferroni-Holm |
|-----------------|------|-----|----------------|------------------------------------|-------------------------------|
| MMP9 in ng/ml | K | 52 | 34,10 | p=0,116 | p _{korr} =0,232 |
| | TSnm | 20 | 42,75 | | |
| | K | 52 | 36,83 | p=0,007 | p_{korr}=0,021 |
| | TSm | 32 | 51,72 | | |
| | TSnm | 20 | 25,70 | | |
| | TSm | 32 | 27,00 | p=0,763 | p _{korr} =0,763 |
| sICAM1 in ng/ml | K | 52 | 36,38 | p=0,940 | p _{korr} =0,940 |
| | TSnm | 20 | 36,80 | | |
| | K | 52 | 35,04 | p=0,000352 | p_{korr}=0,001 |
| | TSm | 32 | 54,63 | | |
| | TSnm | 20 | 18,55 | | |
| | | TSm | 32 | 31,47 | p=0,003 |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz, K=Kontrolle, TSm=Tourette-Patient mit Medikation, TSnm=Tourette-Patient ohne Medikation

Zur näheren Betrachtung wurde auch eine Untergruppenanalyse in Bezug auf das M.I.N.I.-Gesamtergebnis durchgeführt. Hier zeigte sich eine Signifikanz für sICAM1 ($p=0,013$), näher charakterisiert durch den post-hoc Test zwischen Screening-positiven Patienten und Kontrollen ($p=0,003$). Selbiges ergab sich für MMP9 mit einer Signifikanz von $p=0,005$ im Kruskal-Wallis-Test und einem p-Wert von 0,002 im post-hoc Test. Die mittleren Ränge waren jeweils in der Gruppe mit positivem Screening höher (siehe Tabelle 39, Tabelle 40).

Tabelle 39: Übersicht zur Untergruppenanalyse der Zytokine IL-6, TNF- α , sICAM1, Neopterin, sCD14 und MMP9 für den Parameter M.I.N.I.-Gesamtergebnis mittels nichtparametrischem Test

| | | N | Mittlerer Rang | Kruskal-Wallis-Test (asymptotisch) |
|------------------------|-------|----|----------------|------------------------------------|
| IL-6 in pg/ml | K | 52 | 51,18 | p=0,899 |
| | TSneg | 24 | 54,35 | |
| | TSpos | 28 | 53,36 | |
| TNF- α in pg/ml | K | 52 | 53,57 | p=0,127 |
| | TSneg | 24 | 42,40 | |
| | TSpos | 28 | 59,18 | |
| sICAM1 in ng/ml | K | 52 | 44,92 | p=0,013 |
| | TSneg | 24 | 53,42 | |
| | TSpos | 28 | 65,79 | |
| Neopterin in ng/ml | K | 52 | 56,32 | p=0,408 |
| | TSneg | 24 | 47,06 | |
| | TSpos | 28 | 50,07 | |
| sCD14 in ng/ml | K | 52 | 52,00 | p=0,151 |
| | TSneg | 24 | 61,75 | |
| | TSpos | 28 | 45,50 | |
| MMP9 in ng/ml | K | 52 | 44,42 | p=0,005 |
| | TSneg | 24 | 52,63 | |
| | TSpos | 28 | 67,39 | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz, K=Kontrolle, TSneg=Tourette-Patient ohne positives Screening, TSpos=Tourette-Patient mit positivem Screening

Tabelle 40: Nichtparametrische post-hoc Tests für MMP9 und sICAM1 für den Parameter M.I.N.I.-Gesamtergebnis

| | | N | Mittlerer Rang | Mann-Whitney-U-Test (asymptotisch) | Bonferroni-Holm |
|-----------------|-------|----|----------------|------------------------------------|--------------------------|
| MMP9 in ng/ml | K | 52 | 36,42 | p=0,227 | p _{korr} =0,227 |
| | TSneg | 24 | 43,00 | | |
| | K | 52 | 34,50 | p=0,002 | p _{korr} =0,006 |
| | TSpos | 28 | 51,64 | | |
| | TSneg | 24 | 22,13 | p=0,054 | p _{korr} =0,108 |
| | TSpos | 28 | 30,25 | | |
| sICAM1 in ng/ml | K | 52 | 36,56 | p=0,259 | p _{korr} =0,294 |
| | TSneg | 24 | 42,71 | | |
| | K | 52 | 34,87 | p=0,003 | p _{korr} =0,009 |
| | TSpos | 28 | 50,96 | | |
| | TSneg | 24 | 23,21 | p=0,147 | p _{korr} =0,294 |
| | TSpos | 28 | 29,32 | | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz, K=Kontrolle, TSneg=Tourette-Patient ohne positives Screening, TSpos=Tourette-Patient mit positivem Screening

Um einen Einfluss häufiger Komorbiditäten auf die Höhe der Zytokinspiegel zu untersuchen erfolgten auch Untergruppenanalysen in den Gruppen mit und ohne Zwängen, beziehungsweise Depression. Hierbei wurden auch anamnestisch zurückliegende Störungen mitberücksichtigt.

In Bezug auf die Depression ergab sich für sICAM1 ein signifikanter Wert von p=0,011, der sich in den post-hoc Tests zwischen depressiven Patienten und Kontrollen (p=0,009) und nicht-depressiven Patienten und Kontrollen (p=0,048) widerspiegelte. Letzterer Unterschied war nach Anwendung eines Korrekturverfahrens nicht mehr nachzuweisen. Für MMP9 zeigte sich die Signifikanz in der Untergruppenanalyse (p=0,000192) ähnlich in den post-hoc Tests mit einem p-Wert von 0,000037 im Vergleich depressiver Patienten mit Kontrollen und einem p-Wert von 0,002 zwischen den Gruppen depressiver und nicht-depressiver Patienten (siehe Tabelle 41, Tabelle 42). Die mittleren Ränge waren jeweils in der Patientengruppe, beziehungsweise in der Gruppe mit Depression höher.

Tabelle 41: Übersicht zur Untergruppenanalyse der Zytokine IL-6, TNF- α , sICAM1, Neopterin, sCD14 und MMP9 für den Parameter Depression mittels nichtparametrischem Test

| | | N | Mittlerer Rang | Kruskal-Wallis-Test (asymptotisch) |
|------------------------|------|----|----------------|------------------------------------|
| IL-6 in pg/ml | K | 52 | 51,18 | p=0,802 |
| | TSnd | 43 | 52,87 | |
| | TSd | 9 | 58,33 | |
| TNF- α in pg/ml | K | 52 | 53,57 | p=0,812 |
| | TSnd | 43 | 50,41 | |
| | TSd | 9 | 56,33 | |
| sICAM1 in ng/ml | K | 52 | 44,92 | p=0,011 |
| | TSnd | 43 | 57,02 | |
| | TSd | 9 | 74,67 | |
| Neopterin in ng/ml | K | 52 | 56,32 | p=0,221 |
| | TSnd | 43 | 46,45 | |
| | TSd | 9 | 59,33 | |
| sCD14 in ng/ml | K | 52 | 52,00 | p=0,542 |
| | TSnd | 43 | 50,91 | |
| | TSd | 9 | 63,00 | |
| MMP9 in ng/ml | K | 52 | 44,42 | p=0,000192 |
| | TSnd | 43 | 54,63 | |
| | TSd | 9 | 89,00 | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz, K=Kontrolle, TSnd=Tourette-Patient ohne Depression, TSd=Tourette-Patient mit Depression

Tabelle 42: Nichtparametrische post-hoc Tests für MMP9 und sICAM1 für den Parameter Depression

| | | N | Mittlerer Rang | Mann-Whitney-U-Test (asymptotisch) | Bonferroni-Holm |
|-----------------|------|----|----------------|------------------------------------|--------------------------------|
| MMP9 in ng/ml | K | 52 | 43,83 | p=0,105 | p _{korr} =0,105 |
| | TSnd | 43 | 53,05 | | |
| | K | 52 | 27,10 | p=0,000037 | p_{korr}=0,0001 |
| | TSd | 9 | 53,56 | | |
| | TSnd | 43 | 23,58 | | |
| | TSd | 9 | 40,44 | p=0,002 | p_{korr}=0,004 |
| sICAM1 in ng/ml | K | 52 | 42,90 | p=0,048 | p _{korr} =0,096 |
| | TSnd | 43 | 54,16 | | |
| | K | 52 | 28,52 | p=0,009 | p_{korr}=0,027 |
| | TSd | 9 | 45,33 | | |
| | TSnd | 43 | 24,86 | | |
| | TSd | 9 | 34,33 | p=0,088 | p _{korr} =0,096 |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz, K=Kontrolle, TSnd=Tourette-Patient ohne Depression, TSd=Tourette-Patient mit Depression

In der Untergruppenanalyse Zwänge waren ebenfalls sICAM1 ($p=0,032$) und MMP9 ($p=0,007$) signifikant. Für sICAM1 zeigte sich die Signifikanz im post-hoc Test zwischen Kontrollen und nicht-komorbiden Patienten ($p=0,017$). Für MMP9 war ein signifikanter Unterschied sowohl im Vergleich von Kontrollen zu nicht-komorbiden Patienten ($p=0,032$) und zu komorbiden Patienten ($p=0,005$) zu finden (siehe Tabelle 43, Tabelle 44). Berücksichtigt man die Korrektur für multiple Verfahren, zeigt sich lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollen und komorbiden Patienten für MMP9 ($p_{\text{korrr}}=0,015$). Die mittleren Ränge waren jeweils in der Patientengruppe, beziehungsweise in der Gruppe mit Zwängen höher.

Tabelle 43: Übersicht zur Untergruppenanalyse der Zytokine IL-6, TNF- α , sICAM1, Neopterin, sCD14 und MMP9 für den Parameter Zwänge mittels nichtparametrischem Test

| | | N | Mittlerer Rang | Kruskal-Wallis-Test (asymptotisch) |
|------------------------|------|----|----------------|------------------------------------|
| IL-6 in pg/ml | K | 52 | 51,18 | p=0,501 |
| | TSnz | 44 | 51,88 | |
| | TSz | 8 | 64,50 | |
| TNF- α in pg/ml | K | 52 | 53,57 | p=0,765 |
| | TSnz | 44 | 50,30 | |
| | TSz | 8 | 57,69 | |
| sICAM1 in ng/ml | K | 52 | 44,92 | p=0,032 |
| | TSnz | 44 | 59,09 | |
| | TSz | 8 | 65,50 | |
| Neopterin in ng/ml | K | 52 | 56,32 | p=0,310 |
| | TSnz | 44 | 47,22 | |
| | TSz | 8 | 56,75 | |
| sCD14 in ng/ml | K | 52 | 52,00 | p=0,968 |
| | TSnz | 44 | 53,34 | |
| | TSz | 8 | 51,13 | |
| MMP9 in ng/ml | K | 52 | 44,42 | p=0,007 |
| | TSnz | 44 | 57,70 | |
| | TSz | 8 | 76,38 | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz, K=Kontrolle, TSnz=Tourette-Patient ohne Zwänge, TSz=Tourette-Patient mit Zwängen

Tabelle 44: Nichtparametrische post-hoc Tests für MMP9 und sICAM1 für den Parameter Zwänge

| | | N | Mittlerer Rang | Mann-Whitney-U-Test (asymptotisch) | Bonferroni-Holm |
|------------------------|------|----|----------------|------------------------------------|-------------------------------|
| MMP9 in ng/ml | K | 52 | 42,90 | p=0,032 | p _{korr} =0,064 |
| | TSnz | 44 | 55,11 | | |
| | K | 52 | 28,02 | p=0,005 | p_{korr}=0,015 |
| | TSz | 8 | 46,63 | | |
| | TSnz | 44 | 25,09 | p=0,116 | p _{korr} =0,116 |
| | TSz | 8 | 34,25 | | |
| sICAM1 in ng/ml | K | 52 | 42,25 | p=0,017 | p _{korr} =0,051 |
| | TSnz | 44 | 55,89 | | |
| | K | 52 | 29,17 | p=0,133 | p _{korr} =0,266 |
| | TSz | 8 | 39,13 | | |
| | TSnz | 44 | 25,70 | p=0,375 | p _{korr} =0,375 |
| | TSz | 8 | 30,88 | | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz, K=Kontrolle, TSnz=Tourette-Patient ohne Zwänge, TSz=Tourette-Patient mit Zwängen

Die Korrelationsanalyse erfolgte für MMP9 nach Pearson und für alle anderen Zytokine nach Spearman. Untersucht wurden Zusammenhänge zwischen der Höhe der Zytokinspiegel und Gesamt-IgE, Alter, YGTSS-Gesamtwerte, Y-BOCS Gesamtwert, HAM-D, PSS-14, BDI, GTS Gesamtscore und GTS Analogskala.

Positiv signifikante Korrelationen zeigten sich für TNF- α und den HAM-D ($p=0,021$, Korrelationskoeffizient $r=0,368$, $p_{\text{korr}}=0,126$), sowie für den YGTSS Gesamtscore für vokale Tics mit IL-6 ($p=0,034$, $r=0,742$, $p_{\text{korr}}=0,408$) und MMP9 ($p=0,023$, $r=0,316$, $p_{\text{korr}}=0,115$). In der Kontrollgruppe zeigte sich eine positiv signifikante Korrelation zwischen sICAM1 und dem IgE-Spiegel ($p=0,006$, $r=0,376$, $p_{\text{korr}}=0,054$), sowie zwischen Neopterin und dem IgE-Spiegel ($p=0,022$, $r=0,318$, $p_{\text{korr}}=0,176$) und dem Alter ($p=0,007$, $r=0,367$, $p_{\text{korr}}=0,063$).

Um den obig beschriebenen Befunden gerecht zu werden, erfolgte nach statistischer Maßgabe eine multiple Analyse mittels linearen Regressionsmodells mit maximal sechs Einflussgrößen auf die Zielgröße, vornehmlich sICAM1 beziehungsweise MMP9. Die Analyse erfolgte mithilfe einer Regression, da für eine Varianzanalyse die statistischen Voraussetzungen nicht ausreichend gegeben waren. Es erfolgte zunächst für alle Variablen die grafische Überprüfung der Residuen. Die Berechnung wurde für alle Teilnehmer der Studie durchgeführt. Als unabhängige Variablen wurden die Diagnose (Patienten vs. Kontrollen), Zwänge, Depression, M.I.N.I.-

Gesamtergebnis, psychiatrische Medikation und Altersgruppe betrachtet. Es wurden für alle Einflussgrößen zwei Ausprägungen der Variablen betrachtet (0 vs. 1).

Bei der Analyse von sICAM1 stellt sich die Regression wie in Tabelle 45 dar. Es bestand hinsichtlich der Medikation eine signifikante Assoziation im Gegensatz zu den übrigen untersuchten Faktoren ($p=0,004$, Regressionskoeffizient $b=29,3$).

Hinsichtlich MMP9 konnte ein deutlicher Einfluss durch das Vorliegen einer Depression gezeigt werden ($p<0,001$, $b=327,1$), (siehe Tabelle 46)

Tabelle 45: Multiple Regression für die Zielgröße sICAM1

| sICAM1 (ng/ml) | b | σ | Signifikanz | Bonferroni-Holm |
|---------------------------|---------|----------|-----------------------------|---|
| Konstante | 115,177 | 4,980 | - | - |
| Kind/Erwachsener | 11,525 | 8,492 | $p=0,178$ | $p_{\text{korr}}=0,712$ |
| Patient/Kontrolle | -12,989 | 10,502 | $p=0,219$ | $p_{\text{korr}}=0,712$ |
| Psychiatrische Medikation | 29,319 | 9,879 | $p=0,004$ | $p_{\text{korr}}=0,024$ |
| Komorbidität Zwänge | 11,499 | 13,953 | $p=0,412$ | $p_{\text{korr}}=0,712$ |
| Komorbidität Depression | 21,872 | 13,188 | $p=0,100$ | $p_{\text{korr}}=0,5$ |
| M.I.N.I.-Gesamtergebnis | 11,299 | 10,228 | $p=0,272$ | $p_{\text{korr}}=0,712$ |

b=Regressionskoeffizient, σ =Standardabweichung, p=2-seitige Signifikanz

Tabelle 46: Multiple Regression für die Zielgröße MMP9

| MMP9 (ng/ml) | b | σ | Signifikanz | Bonferroni-Holm |
|---------------------------|---------|----------|--------------------------------|--|
| Konstante | 401,962 | 32,567 | - | - |
| Kind/Erwachsener | 84,240 | 55,535 | $p=0,133$ | $p_{\text{korr}}=0,665$ |
| Patient/Kontrolle | 49,063 | 68,681 | $p=0,477$ | $p_{\text{korr}}=0,954$ |
| Psychiatrische Medikation | -17,706 | 64,606 | $p=0,785$ | $p_{\text{korr}}=0,954$ |
| Komorbidität Zwänge | 116,579 | 91,243 | $p=0,204$ | $p_{\text{korr}}=0,816$ |
| Komorbidität Depression | 327,084 | 86,245 | $p<0,001$ | $p_{\text{korr}}<0,001$ |
| M.I.N.I.-Gesamtergebnis | 84,907 | 66,884 | $p=0,207$ | $p_{\text{korr}}=0,816$ |

b=Regressionskoeffizient, σ =Standardabweichung, p=2-seitige Signifikanz

4.3.3 Allergenpanel und Gesamt-IgE

Zunächst wurde das Gesamt-IgE für 52 Kontrollen und 51 Patienten untersucht. Die Variable erwies sich als nicht-normalverteilt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied im Mann-Whitney-U-Test ($p=0,112$). Da sich die Referenzwerte für das Gesamt-IgE je nach Altersgruppe unterscheiden, wurde auch eine alterskorrigierte Analyse durchgeführt. Diese ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p=0,118$). Erwähnenswert ist, dass der mittlere Rang in der Patientengruppe in beiden Analysen höher war als in der Kontrollgruppe.

Tabelle 47: Gruppenvergleich des alterskorrigierten Gesamt-IgE bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| Gesamt-IgE, alterskorrigiert | N | Mittlerer Rang | Mann-Whitney-U-Test |
|------------------------------|----|----------------|---------------------|
| Kontrolle | 52 | 47,43 | p=0,118 |
| Patient | 51 | 56,66 | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz

Das Allergenpanel wurde für 52 Patienten und 51 Kontrollen betrachtet. 41,2% (21) der gesunden Kontrollen und 36,5% (19) der Patienten zeigten mindestens einen positiven Wert, grafisch dargestellt in Abbildung 16. Im Chi-Quadrat-Test ergab sich kein signifikantes Ergebnis im Gruppenvergleich (exakte Signifikanz, 2-seitig, $p=0,688$), siehe Tabelle 48.

Tabelle 48: Deskriptive Statistik und Gruppenvergleich des Allergenpanel Gesamtergebnisses bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | | Gruppe | | | |
|------------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------|---------|----------------|
| | | Kontrolle | | Patient | |
| | | N | Häufigkeit [%] | N | Häufigkeit [%] |
| Allergenpanel-Gesamtergebnis | unauffälliges Panel | 30 | 58,8 | 33 | 63,5 |
| | mindestens ein positiver Wert | 21 | 41,2 | 19 | 36,5 |
| | | Chi-Quadrat-Test: p=0,688 | | | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz

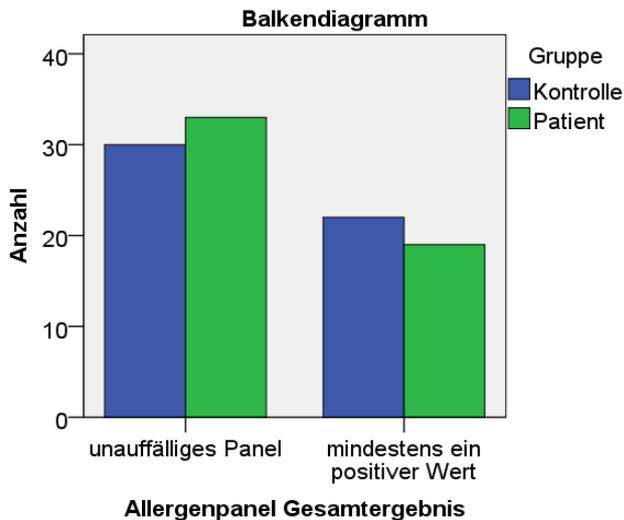


Abbildung 16: Balkendiagramm des Allergenpanel-Gesamtergebnisses mit absoluter Anzahl unauffälliger und in mindestens einem Allergen positiv getesteter Tourette-Patienten und gesunder Kontrollpersonen

In der Betrachtung der Gesamtsummen der Titer für das gesamte Panel pro Individuum ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (exakte Signifikanz, 2-seitig, $p=0,748$), wobei zu bemerken ist, dass der mittlere Rang in der Patientengruppe geringfügig höher war (52,85 vs. 51,14).

In diesem Studienkollektiv waren die Mischung von Gräserpollen (32 positive Titer), Milben (*D. ptaer.*, *D. farinae* und *D. microceras*, gemeinsam 50 positive Titer), Bäume (Birke, Hasel und Erle, gemeinsam 41 positive Titer), Katze (16 positive Titer), sowie Spitzwegerich (11 positive Titer) am häufigsten festzustellen. Es waren keinerlei positive Titer bei den häufigsten Schimmelpilzen, Eiklar, Milch, α -Lactalbumin, β -Lactoglobulin und Kabeljau festzustellen.

Die Titerpositivität (Vergleich von 0 und 1-6) innerhalb der Gruppen war für keines der Allergene signifikant unterschiedlich, die untersuchten Allergien waren somit in beiden Gruppen ähnlich verteilt.

Zur näheren Betrachtung des Allergenpanels wurden die Werte kategorisiert, wobei negative Titer (im Panel der Wert 0), schwache Titer (im Panel die Werte 1 und 2), deutliche Titer (im Panel die Werte 3 und 4) und starke Titer (im Panel die Werte 5 und 6) differenziert wurden. Patienten zeigten im Vergleich zu Kontrollen insgesamt häufiger sowohl schwache Titer als auch deutliche und starke Titer (48 vs. 69 schwache Titer, 23 vs. 31 deutliche Titer, 6 vs. 11 starke Titer), die Unterschiede im Gruppenvergleich waren im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant. Es ergab sich für den Birke-spezifischen IgE-Titer ein signifikanter Unterschied zwischen gesunden Kontrollen und Patienten in der Analyse der klassierten Variablen (exakter Test nach

Fisher, $p=0,032$). Bei der Analyse der erwarteten Häufigkeiten und standardisierten adjustierten Residuen zeigten sich ausschließlich bei den schwachen Titern die signifikanten Abweichungen von den erwarteten Häufigkeiten, wobei kein Individuum aus der Kontrollgruppe und 6 Individuen aus der Patientengruppe in diese Kategorie fielen.

Aufgrund der geringen Fallzahlen innerhalb der Untergruppen wurde eine weitere Analyse innerhalb der Kategorien „negativ“ (0), „schwach“ (1-2) und „deutlich bis stark“ (3-6) durchgeführt. Diese zeigte bis auf das bekannte Ergebnis beim Birke-spezifischen IgE keine weiteren signifikanten Unterschiede. Beinahe signifikant war der Unterschied für den Gräserpollen-spezifischen IgE-Titer ($p=0,051$). Hier zeigte sich die größte Diskrepanz von den erwarteten Häufigkeiten ebenfalls innerhalb der schwachen Titer, wobei hier in der Patientengruppe deutlich weniger lagen (18,2% vs. 81,8%). Zu bemerken ist, dass die Verteilung innerhalb der deutlich bis stark erhöhten Titer umgekehrt war (61,9% vs. 38,1%).

Im Vergleich zwischen Kindern und Erwachsenen zeigte sich weder in der Kontroll- noch in der Patientengruppe ein signifikanter Unterschied in den Sensibilisierungshäufigkeiten der einzelnen Allergene.

Für eine detaillierte Darstellung des klassierten Allergenpanels siehe Tabelle 62

4.3.4 Zusammenhang zwischen Allergenpanel und Klinik

Zunächst wurde mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests untersucht, ob in den Gruppen „unauffälliges Panel“ und „mindestens ein positiver Wert“, jeweils differenziert zwischen Kontroll- und Patientengruppe, signifikante Unterschiede zwischen den zugeordneten Rängen der einzelnen Fragebögen auftraten. Eine ANOVA-Analyse war aufgrund inhomogener Varianzen nicht möglich. Untersucht wurden hier die YGTSS Gesamtwerte, Y-BOCS Gesamtwert, HAM-D, PSS-14, BDI, GTS-QOL Gesamtscore und GTS-QOL Analogskala. Es zeigten sich Signifikanzen bei der PSS-14 und dem BDI.

Tabelle 49: Untergruppenanalyse bezüglich des Allergenpanel Gesamtergebnisses für die YGTSS Gesamtwerte, den Y-BOCS Gesamtwert, GTS-QOL Gesamtwert und Analogskala und HAM-D bei Tourette-Patienten

| | | N | Mittlerer Rang | Mann-Whitney-U-Test (exakt) | |
|---------|--|--------|----------------|-----------------------------|---------|
| Patient | YGTSS Gesamtwert motorisch | -Panel | 33 | 25,48 | p=0,530 |
| | | +Panel | 19 | 28,26 | |
| | YGTSS Gesamtwert vokal | -Panel | 33 | 28,12 | p=0,312 |
| | | +Panel | 19 | 23,68 | |
| | YGTSS Gesamtwert ohne Beeinträchtigung | -Panel | 33 | 27,18 | p=0,675 |
| | | +Panel | 19 | 25,32 | |
| | YGTSS Gesamtwert mit Beeinträchtigung | -Panel | 33 | 25,82 | p=0,675 |
| | | +Panel | 19 | 27,68 | |
| | Y-BOCS | -Panel | 33 | 26,55 | p=0,716 |
| | | +Panel | 18 | 25,00 | |
| | GTS-QOL Gesamt | -Panel | 32 | 24,72 | p=0,431 |
| | | +Panel | 19 | 28,16 | |
| | GTS-QOL Analogskala | -Panel | 32 | 26,97 | p=0,552 |
| | | +Panel | 19 | 24,37 | |
| | HAM-D | -Panel | 24 | 19,98 | p=0,994 |
| | | +Panel | 15 | 20,03 | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz, -Panel=unauffälliges Allergenpanel, +Panel=Allergenpanel mit mindestens einem positivem Screening

Tabelle 50: Untergruppenanalyse bezüglich des Allergenpanel Gesamtergebnisses für PSS-14 und BDI bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | | N | Mittlerer Rang | Mann-Whitney-U-Test (asymptotisch) | Bonferroni-Holm |
|----------------|-----------------|-------|----------------|------------------------------------|--------------------------------|
| PSS-14 | TS-Panel | 24 | 19,46 | p=0,976 | p _{korr} =1. |
| | TS+Panel | 14 | 19,57 | | |
| | K-Panel | 24 | 21,50 | p=1. | p _{korr} =1. |
| | K+Panel | 18 | 21,50 | | |
| | TS-Panel | 24 | 29,75 | p=0,009 | p _{korr} =0,036 |
| | K-Panel | 24 | 19,25 | | |
| | TS+Panel | 14 | 19,82 | p=0,077 | p _{korr} =0,231 |
| K+Panel | 18 | 13,92 | | | |
| BDI | TS-Panel | 24 | 20,06 | p=0,965 | p _{korr} =0,965 |
| | TS+Panel | 15 | 19,90 | | |
| | K-Panel | 24 | 18,90 | p=0,099 | p _{korr} =0,198 |
| | K+Panel | 18 | 24,97 | | |
| | TS-Panel | 24 | 32,65 | p=0,000043 | p_{korr}=0,0002 |
| | K-Panel | 24 | 16,35 | | |
| | TS+Panel | 15 | 22,20 | p=0,005 | p_{korr}=0,015 |
| K+Panel | 18 | 12,67 | | | |

N=Anzahl, p=2-seitige Signifikanz, TS-Panel=Tourette-Patient mit unauffälligem Allergenpanel, TS+Panel=Tourette-Patient mit mindestens einem auffälligen Screening im Allergenpanel, K-Panel=Kontrolle mit unauffälligem Allergenpanel, K+Panel=Kontrolle mit mindestens einem auffälligen Screening im Allergenpanel

In der Korrelationsanalyse nach Spearman zeigten sich in der Kontrollgruppe eine signifikante Korrelation des BDI mit dem IgE-Spiegel (p=0,020, r=0,355, p_{korr}=0,04) und mit dem CCD-Marker (p=0,027, r=0,341, p_{korr}=0,378), der auch mit der PSS-14 korrelierte (p=0,043, r=0,314, p_{korr}=0,602). In der Patientengruppe zeigten sich keine signifikanten Korrelationen in Betrachtung der Schwere des Tourette-Syndroms oder der Zwänge, jedoch korrelierte der Roggenmehl-spezifische IgE-Titer signifikant positiv mit der subjektiven GTS-QOL Analogskala (p=0,048, r=0,278, p_{korr}=1.).

In der Untersuchung der Einzelallergensensibilisierungen (0 vs. 1-6) innerhalb der Untergruppen „unauffälliges M.I.N.I.“ und „mindestens ein positives Screening“ zeigten sich signifikante Befunde nur in der Patientengruppe, im Einzelnen bei Gräserpollen (p=0,030), Erle (p=0,005), Birke (p=0,001), Dermatophagoides farinae (p=0,046) und Dermatophagoides microceras (p=0,024). Die Häufigkeiten negativer Titer (0) waren durchwegs in der Gruppe „unauffälliges M.I.N.I.“ höher, und die

positiven Titer (1-6) durchwegs in der Gruppe „mindestens ein positives Screening“. In Bezug auf das Gruppenkriterium „keine psychiatrische Medikation“ und „mindestens eine psychiatrische Medikation“ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Einzelsensibilisierungen.

Im Vergleich des Gesamt-IgE und der alterskorrigierten IgE-Werte im Kruskal-Wallis-Test zeigten sich keine Signifikanzen zwischen der Kontrollgruppe, der Patientengruppe mit psychiatrischer Medikation und der Patientengruppe ohne psychiatrische Medikation. Selbiges ergab sich für die Analyse zwischen Kontrollgruppe und Patientengruppe mit der Unterscheidung „unauffälliges M.I.N.I.“ und „mindestens ein positives Screening“.

5 DISKUSSION

5.1 DISKUSSION DER METHODEN

5.1.1 Studienkollektiv

Es wurden 52 Patienten und 52 gesunde Kontrollpersonen in die Auswertung der Studie eingeschlossen. Die beiden Gruppen wurden nach Alter und Geschlecht gematcht. Zunächst galt ein Zeitraum von 12 Monaten älteren oder jüngeren Alters als Kriterium, welches dann gegen Ende der Studie auf 24 Monate erweitert wurde, da die Kontrollpersonen in gewissen Altersgruppen schwer zu rekrutieren waren. Im Gruppenvergleich ergab sich bei der Altersverteilung kein signifikanter Unterschied, womit das Alter neben dem Geschlecht als Confounder ausgeschlossen werden kann. Die beiden Gruppen wurden parallel rekrutiert, um insbesondere im Hinblick auf Allergien und entsprechende Immunglobulintiter den Einfluss des Pollenflugs und anderer saisonaler Besonderheiten zu minimieren. Unserer Kenntnis nach ist dies die erste Studie an Tourette-Patienten und gesunden Kontrollen, die ein Allergenpanel auswertet, und zudem am selben Kollektiv den Einfluss proinflammatorischer Zytokine berücksichtigt.

Die Einnahme immunmodulierender oder entzündungshemmender Substanzen galt als Ausschlusskriterium für die Studie. Eine Patientin inhalierte zum Zeitpunkt der Aufnahme mit Budesonid, einem Glukokortikoid, welches eine sehr geringe Bioverfügbarkeit hat und demnach nicht zum Ausschluss führte (Aktories et al. 2009, S.568). Ein gesunder Proband nahm zur Therapie seiner Allergiesymptome regelmäßig Cetirizin ein, ein Antihistaminikum. Dieses ist für seine selektive Wirkung auf Histaminrezeptoren und geringe Wechselwirkungen bekannt (Aktories et al. 2009, S.216). Es bewirkt eine Verringerung der Allergiesymptome und führte daher nicht zum Ausschluss aus der Studie.

Chronisch-entzündliche Erkrankungen und aktuelle Infekte im letzten Monat waren ebenfalls Ausschlusskriterien, da sie zu Verzerrungen von immunologischen Parametern, insbesondere der Zytokine, hätten führen können. Dieses Kriterium wurde für alle Teilnehmer berücksichtigt. Der Ausschluss eines Infekts erfolgte anamnestisch. Eine Patientin litt unter einer Hashimoto-Thyreoiditis, die als endogene autoimmune Erkrankung gewertet wurde und daher nicht zum Ausschluss führte.

5.1.2 Fragebögen

Zur Erfassung des Schweregrads der Tics kam die YGTSS (siehe 2.3.2.1) zum Einsatz. Dies ist ein Fragebogen mit hoher Validität und Reliabilität, der weltweit bei Tourette-Patienten, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, zur klinischen Evaluation eingesetzt wird (Leckman et al. 1989; Storch et al. 2005). Vorteile der YGTSS gegenüber anderen Fragebögen sind ihre rasche Erlernbarkeit und die hohe Interrater-Reliabilität, was insbesondere angesichts der 4 Interviewer im Rahmen dieser Patientenrekrutierung von Bedeutung ist. (Cohen et al. 2013)

Zur Erfassung von Komorbiditäten wurde das M.I.N.I. (siehe 2.3.3.1) herangezogen, das mithilfe von Screeningfragen, die nur mit Ja oder Nein beantwortet werden können, eine rasche Erfassung von Erkrankungen ermöglicht. (Sheehan et al. 1998)

Zur näheren Charakterisierung der Schwere der beim Tourette-Syndrom am häufigsten vorkommenden Komorbiditäten kamen das BDI (siehe 2.3.3.4), die Y-BOCS (siehe 2.3.3.2) und die HAM-D (siehe 2.3.3.3) zum Einsatz.

Das BDI evaluiert das Vorliegen von depressiver Symptomatik und ermöglicht eine Abschätzung hinsichtlich des Schweregrads. Es ist für Erwachsene zugelassen. Das BDI ist ein weltweit eingesetzter Fragebogen und besitzt eine hohe Reliabilität und interne Konsistenz, auch in seiner deutschen Variante. (Richter et al. 1998; Hautzinger 1991)

Die HAM-D existiert in zahlreichen Formen. Für diese Studie wurde die HAM-D mit 21 Items verwendet. Dieser Fragebogen ist ein weit verbreitetes klinisches Instrument zum Rating von Depressionen, jedoch fehlt es an strukturierten Studien zur Validität und Reliabilität. Eine Metastudie, die erhobene Daten seit 1979 vergleicht, zieht das Fazit einer adäquaten internen Reliabilität, jedoch schwachen Interrater- und Retest-Reliabilität (Bagby et al. 2004). 2006 konnten wiederum gute Validität und Reliabilität für den HAM-D mit 31 Items gezeigt werden (Iannuzzo et al. 2006), 2008 auch eine hohe Interrater-Reliabilität in den meisten Items des HAM-D mit 17 Items (Morriss et al. 2008).

Die Y-BOCS ermöglicht eine Einschätzung des Schweregrads einer Zwangserkrankung und berücksichtigt dabei unter anderem die Zeitdauer auftretender Zwänge pro Tag und die subjektive Belastung. Sie zeichnet sich durch eine hohe interne Konsistenz, Interrater-Reliabilität und Validität aus (Kim et al. 1990; Woody et al. 1995; Goodman et al. 1989a, Goodman et al. 1989b).

Da auch Stress und Einschränkungen der Lebensqualität zu Veränderungen im Immunsystem führen können, wurden diese Einflüsse mithilfe der PSS-14 (siehe 2.3.3.5) und des GTS-QOL (siehe 2.3.2.2) analysiert.

Die PSS-14 ist ein weit verbreitetes Instrument zur Ermittlung des subjektiven Stresspegels. Die verwandte Version, die PSS-10, weist eine hohe interne Konsistenz und Validität auf (Klein et al. 2016). Im Vergleich der beiden Versionen schneidet die PSS-10 im Hinblick auf Reliabilität und Validität besser ab, jedoch scheinen die psychometrischen Eigenschaften der PSS-14 nur geringfügig schwächer zu sein (Lee 2012).

Der GTS-QOL ist nach unserem Wissen der einzige Fragebogen, der die Lebensqualität bei Tourette-Patienten evaluiert. Der Test zeigte in einer Studie eine hohe interne Konsistenz und Retest-Reliabilität. (Cavanna et al. 2008)

5.1.3 Labor

Die Blutentnahme erfolgte bei allen Teilnehmern. Die Röhrchen für die Bestimmung der Zytokine und des Allergenpanels wurden zunächst mindestens 30 Minuten aufrecht stehen gelassen und dann 10 Minuten zentrifugiert und abpipettiert. Im Anschluss wurden die Proben bei -80° Grad gefroren.

Die gefrorenen Proben mussten nach Abschluss der Rekrutierung zu unterschiedlichen Labors transportiert werden. Für das Allergenpanel und die Bestimmung des Gesamt-IgE erfolgte dies nach Auftauen vor Ort und Umpipettieren in andere Messgefäße. Die Proben wurden nicht wieder eingefroren, blieben gekühlt und wurden innerhalb von wenigen Tagen bestimmt. Die Zytokine wurden in gefrorenem Zustand innerhalb des Hauses transportiert, wo sie dann bestimmt wurden.

Die ältesten Proben waren zum Zeitpunkt ihrer Bestimmung im Falle des Allergenpanels rund eineinhalb Jahre, im Falle der Zytokine rund zwei Jahre gefroren. Das Gefrieren diente dem Zweck, dass die Messungen innerhalb einer möglichst geringen Zeitspanne erfolgen sollten, um messtechnische Schwankungen durch unterschiedliche Kalibrierungen zu vermeiden. Obwohl es sich beim Gefrieren der Seren um eine breit angewendete und an sich verlässliche Methode handelt, um den Zerfall vor allem der Zytokine zu verlangsamen, lässt sich nicht ausschließen, dass es nach rund zwei Jahren zu Verzerrungen der Konzentrationen gekommen sein könnte. Da Patienten und Kontrollpersonen parallel rekrutiert worden sind, kann

dennoch von einer Vergleichbarkeit der Daten zwischen den Gruppen ausgegangen werden.

Die Zytokine wurden mithilfe von ELISA-Kits bestimmt. Das ELISA ist eine weit verbreitete und gut etablierte Methode, die auch im klinischen Alltag ihre Anwendung findet. Die gematchten Patienten- und Kontrollproben wurden nach Möglichkeit auf denselben Mikrotiterplatten gemessen, um Inter-Assay-Verzerrungen zu vermeiden.

Wir nutzten im Rahmen dieser Studie eine semiquantitative Labordiagnostik zur Erfassung der Allergien, da sie ohne Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion durchzuführen ist und eine Analyse zahlreicher Allergene mit einer Blutentnahme ermöglicht. In einer großen Vergleichsstudie zeigten sich für die häufigsten Allergene hohe Sensitivitäten und Spezifitäten für die semiquantitative Labordiagnostik (Söderström et al. 2003).

Das Allergenpanel wurde mithilfe eines EUROLINE der Firma EUROIMMUN ausgewertet, der laut Hersteller eine hohe Inter- und Intra-Assay-Reproduzierbarkeit aufweist. Im Vergleich zum Phadia-CAP-System, welches das derzeit am meisten etablierte diagnostische Tool zur Ermittlung von Einzelallergenen ist, gibt der Hersteller eine Sensitivität zwischen 82% und 98% und eine Spezifität zwischen 91% und 100% für die häufigsten Allergene an. (EUROIMMUN AG 2013)

5.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

5.2.1 Anamnestiche Daten

In der Anamnese interessieren vor allem die Angaben zu Allergien, Atopien, Alkohol-, Nikotin- und Drogenkonsum, sowie die Medikation.

Die Allergien wurden anamnestisch erfragt. Die Antworten innerhalb beider Gruppen divergierten sehr stark zwischen jenen mit ärztlich gesicherter Diagnose und anderen, denen mögliche Allergiesymptome erinnerlich waren. Insgesamt betrachtet wurde in der Auswertung das berücksichtigt, was die Teilnehmer als subjektive Einschätzung nannten, unabhängig davon, ob beispielsweise eine diagnostizierte Milbenallergie vorlag oder lediglich eine Reaktion auf „Staub“ bekannt war. Somit sind die Angaben zu vorliegenden Allergien eingeschränkt vergleichbar, weswegen auf eine detaillierte Analyse einzelner Allergene verzichtet wurde.

Bei den Atopien ist hervorzuheben, dass zwar mit größerer Sicherheit beantwortet werden konnte, ob beispielsweise ein ärztlich diagnostiziertes Asthma vorlag, jedoch

handelt es sich insbesondere bei Asthma um eine unterdiagnostizierte Erkrankung (Bergmann et al. 1993). Es ist somit nicht auszuschließen, dass durch das Fehlen einer gezielten Befragung nach Hauptsymptomen in der Kindheit nie diagnostizierte Asthmatiker im Kollektiv übersehen wurden. Eine weitere Erschwernis war der korrekte Gebrauch der Begrifflichkeiten. Einige Patienten gaben Heuschnupfen an, jedoch keine Allergische Rhinitis (Sekretion, Niesen, Jucken), was der gebräuchlichsten Definition des Heuschnupfens widerspricht (Böcking et al. 2012). An dieser Stelle ist auch eine unterschiedliche Befragung durch die Interviewer als Störquelle nicht auszuschließen. Im Nachhinein wurde jedem Patienten, der die Angabe „Heuschnupfen“, Allergie gegen Gräser und/oder Pollen machte, eine AR zugeschrieben, da dies die gebräuchlichste Definition dieser atopischen Erkrankung ist. Die Allergische Konjunktivitis wurde in der Anamnese separat erfragt und wurde von den meisten Teilnehmern als Begleitsymptom einer Allergischen Rhinitis genannt, weswegen sie in der Auswertung als AR mit einging. Ein Teilnehmer nannte eine Allergische Konjunktivitis als einziges Symptom seiner Allergie. Dieser wurde als einzige Ausnahme nicht als AR kodiert, ging aber in die Kategorie „Atopie“ mit ein.

Unsere Ergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede im Vorliegen von Allergien oder atopischen Erkrankungen zwischen Patienten und Kontrollen, wobei die Häufigkeiten in der Patientengruppe durchwegs höher waren (Allergie: 42,3% vs. 55,8%, Atopie: 34,6% vs. 48,1%), besonders deutlich in der Untergruppe der AR (28,8% vs. 44,2%) und beim Asthma (3,8% vs. 17,3%). Berücksichtigt man für letztere Untergruppe die Unterscheidung zwischen „als Kind“ und „aktuell“ nicht, zeigt der Chi-Quadrat-Test eine exakte Signifikanz von $p=0,052$.

Ein Zusammenhang zwischen Tourette und Allergie ist im Rahmen einiger Studien beschrieben worden. Eine landesweite Studie in Taiwan mit 845 Teilnehmern mit neu diagnostiziertem Tourette-Syndrom (Alter: 2-18 Jahre) und 3378 gematchten Kontrollen zeigte hochsignifikante Korrelationen mit atopischen Erkrankungen, vor allem der Allergischen Rhinitis. Die ermittelte Odds-Ratio (2,18) deutet auf ein doppelt so hohes Risiko hin, bei Vorliegen einer Allergischen Rhinitis ein Tourette-Syndrom zu entwickeln, wobei das Risiko mit dem Alter und mit dem Vorliegen von Komorbiditäten steigt (Chang et al. 2011). Yuce et al. ermittelten bei einem deutlich kleineren Kollektiv, ebenfalls bei Kindern und Jugendlichen (Alter: 6-18 Jahre), signifikant häufiger Allergien und Allergische Rhinitiden bei Tourette-Patienten mit oder ohne komorbider Zwangsstörung (32 Teilnehmer) als bei gesunden Kontrollen

(35 Teilnehmer) (Yuce et al. 2014). Es ist bei letzterer Studie von einer hohen Aussagekraft der anamnestischen Angaben auszugehen, da diese mithilfe eines standardisierten Allergie-Fragebogens, dem ISAAC, und mit einem pädiatrischen Allergologen erhoben wurden.

In unserem Kollektiv liegt das mittlere Alter der Patienten deutlich höher (25,69 Jahre). Aus Prävalenzstudien in Deutschland sind starke Unterschiede in der Sensibilisierungshäufigkeit und dem Vorliegen atopischer Erkrankungen innerhalb der Altersgruppen bekannt. Die Daten zeigen einen Anstieg von atopischen Erkrankungen mit dem Alter bei Kindern (Böcking et al. 2012), und einen umgekehrten Verlauf in der Sensibilisierung gegen die am häufigsten vorliegenden Inhalationsallergene bei den 18-79-Jährigen (Haftenberger et al. 2013). Der Verdacht liegt daher nahe, dass Unterschiede in der Häufigkeit von Allergien und Atopien zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollen nur im Kindesalter bestehen, wie bei obig beschriebenen Studien gezeigt wurde (Yuce et al. 2014; Chang et al. 2011) und sich die Hyperreagibilität des Immunsystems gemäß des natürlichen Verlaufs im Alter wieder der Norm angleicht. Diese Befunde würden mit dem typischen Erkrankungsalter beim Tourette-Syndrom im Einklang stehen (Leckman et al. 1998) und könnten durchaus einen Hinweis auf einen Zusammenhang von Tourette und Allergie liefern. Bemerkenswert ist, dass auch in unserem Kollektiv die Häufigkeiten von Allergien und Atopien in der Patientengruppe deutlich, jedoch nicht signifikant, höher waren, was möglicherweise auf einen andauernden Hyperreagibilitätsstatus des Immunsystems bei Tourette hindeutet.

Kritisch zu beachten gilt, dass in unserer Studie zwar Atopien des Kindesalters miterfasst wurden, jedoch wie bereits beschrieben ohne standardisierten Fragebogen, womit Diagnosen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit übersehen oder nicht erinnert wurden. Dies könnte ebenfalls eine mögliche Erklärung für die fehlende Signifikanz der Befunde sein.

In der Kontrollgruppe traten signifikant häufiger regelmäßiger Alkoholkonsum und einmaliger Cannabiskonsum auf. Immunmodulatorische Effekte sind laut aktueller Pubmed-Suche (keine Treffer) für letzteres nicht bekannt. Die Auswirkungen von Alkoholkonsum auf das Immunsystem sind vielschichtig. Es gibt zahlreiche Studien und Tiermodelle, die einen Einfluss auf die Zellentwicklung- und Migration und die Produktion von antiinflammatorischen Zytokinen sowie Immunglobulinen nahelegen.

Diese Belege existieren jedoch für den Konsum von größeren Mengen Alkohol als sie im Rahmen dieser Studie vorlagen (Pasala et al. 2015; Szabo & Saha 2015). Hier wurde bereits ein Konsum von drei niedrigprozentigen alkoholischen Getränken (Bier) in der Woche als regelmäßig gewertet. Möglicherweise sind immunmodulatorische Effekte bei diesen Mengen noch nicht zu erwarten. Dennoch ist es nicht auszuschließen, dass Alkoholkonsum ein Confounder im Rahmen dieser Studie sein könnte. Hinsichtlich sICAM1 und MMP9 konnte jedoch kein signifikanter Einfluss im Rahmen der Regressionsanalyse festgestellt werden.

61,5% der Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Aufnahme mindestens ein psychiatrisches Medikament ein, wobei die größte Gruppe die Antipsychotika darstellen. Immunmodulatorische Effekte sind für diese Medikamentengruppe bekannt (Baumeister et al. 2016). Aufgrund der geringen Prävalenz des Tourette-Syndroms (siehe 1.2.1) ist hier die Fallzahl für die Rekrutierung des Studienkollektivs als limitierend anzusehen. Die Medikation wurde im Detail dokumentiert und ist im Anhang einsehbar (siehe Anhang I).

5.2.2 Fragebögen

Mithilfe der Fragebögen (siehe 2.2) wurden häufige Komorbiditäten, subjektives Stressempfinden und die Lebensqualität bei den Teilnehmern eruiert.

Als Screeninginstrument kam das M.I.N.I. zum Einsatz. Letztlich ist eine psychiatrische Diagnose mit diesem Tool allein nicht möglich, jedoch liefert es objektive Hinweise auf vermutlich bestehende Erkrankungen. 28 Patienten zeigten mindestens einen positiven Screeningbefund, davon 9 Individuen mit Hinweis auf eine Zwangsstörung, welche mit rund 40-90% eine häufige Komorbidität des Tourette-Syndroms darstellt (Müller 2007). Vor diesem Hintergrund erscheinen 17% (9/52) auffällig niedrig. Eine mögliche Erklärung wäre die ausgeprägte Heterogenität der Zwangssymptome und deren Ähnlichkeit zu Tics. Das M.I.N.I. ermittelt im Gegensatz zur Y-BOCS, die bei rund 37% der Patienten eine milde, moderate oder schwere Zwangssymptomatik eruierte, lediglich mithilfe von zwei Screeningfragen die wesentlichen Kriterien einer Zwangsstörung, wohingegen die Y-BOCS konkrete Zwangsgedanken und -handlungen erarbeitet. Es ist nicht auszuschließen, dass durch letzteren Fragebogen nicht nur tatsächliche Zwänge, sondern auch als Zwänge gedeutete Tics miterfasst wurden. Diese Diskrepanz könnte als Bestätigung

der Theorie aufgefasst werden, dass es einen Unterschied zwischen der komorbiden Zwangsstörung und den sehr häufig neben Tics auftretenden Zwangssymptomen, die jedoch für sich genommen nicht für die Diagnose einer Zwangsstörung ausreichen, gibt (Müller et al. 1995).

Das M.I.N.I. ergab rund 11 positive Screeningbefunde für aktuelle oder rezidivierende Depression, Depression mit Melancholie oder Dysthymie bei Patienten, wobei 4 dieser 11 Befunde beim selben Patienten zu eruieren waren. Berücksichtigt man dies, zeigte sich ein positives Screening für Depression und/oder Dysthymie bei 15,4% der Patienten (8/52). Bei der Evaluation der HAM-D zeigte sich bei 16 Erwachsenen eine klinisch milde (28,2%), moderate (7,7%) oder schwere Symptomatik (5,1%). 7,7% der Erwachsenen zeigten im BDI eine mittelgradige oder schwere depressive Symptomatik. Eine leichte Symptomatik war bei 30,8% zu eruieren. Das depressive Syndrom wird in der Literatur mit 25% als häufige Komorbidität des Tourette-Syndroms gesehen (Comings & Comings 1987). Im Vergleich erscheint unser Kollektiv mit 15,4% diagnostizierter Erkrankungen des depressiven Formenkreises geringer betroffen zu sein, wobei bei deutlich mehr Individuen in den anderen beiden Fragebögen eine milde klinische Depression festgestellt werden konnte, die möglicherweise zur Diagnose einer Depression oder Dysthymie noch nicht ausreichte.

Insgesamt betrachtet ergab das M.I.N.I. bei 46,2% der Patienten keine assoziierte komorbide Störung. In der Literatur findet man für die Häufigkeit der Komorbiditäten Angaben von bis zu 90% (Freeman et al. 2000). Hier gilt jedoch zu beachten, dass das M.I.N.I. das ADHS, welches als häufigste Komorbidität des Tourette-Syndroms diskutiert wird (Freeman et al. 2000), sowie zurückliegende depressive Episoden nicht erfasst. Dies könnte den Unterschied zwischen eruiertes Komorbidität im Fragebogen (53,8%) und in der Anamnese (61,5%) erklären. Außerdem zeigte der Großteil der Probanden eine klinisch milde Symptomatik, die, obgleich vorhanden, nicht zur ärztlichen Diagnose oder positivem Screening ausreichte. Die Gesamtbetrachtung der Daten lässt auf ein gering durch Komorbiditäten betroffenes Kollektiv schließen.

Bei der Betrachtung der Lebensqualität zeigten sich stark variierende Belastungen, wobei der Mittelwert in der Kategorie „Kognition“ am höchsten und in der Kategorie „Zwänge“ am niedrigsten war. In Betrachtung der Gruppenanalyse von „unauffälliges

M.I.N.I.“ und „mindestens ein auffälliges Screening“ zeigten sich die signifikanten Unterschiede nicht in der Schwere der Tics, sondern unter anderem im GTS-QOL Gesamtscore ($p=0,003$). Dieser korrelierte auch signifikant mit allen weiteren Gesamtscores (YGTSS, Y-BOCS, HAM-D, PSS-14 und BDI). Diese Befunde decken sich mit Angaben zum Einfluss komorbider Störungen auf die Lebensqualität (Cavanna et al. 2013).

Im PSS-14 zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen ($p=0,0002$), was auf ein höheres Stressempfinden in der Patientengruppe hindeutet. Interessanterweise korrelierte der ermittelte Punktwert signifikant mit sämtlichen Gesamtscores ausgenommen der Schwere der Tics (YGTSS motorisch, vokal, mit und ohne subjektiver Beeinträchtigung), was auf einen bedeutenden Einfluss komorbider Störungen auf das Stresserleben hinweist.

In der Kontrollgruppe wiesen 4 Individuen ein oder mehrere auffällige Screenings auf. Diese wurden genau betrachtet und in Ermangelung weiterer Auffälligkeiten nicht aus der Studie ausgeschlossen. Eine Probandin wies ein gering erhöhtes Suizidrisiko auf. Bei einem Teilnehmer gab es Hinweise auf eine generalisierte Angststörung und eine frühere manische Episode, bei einem weiteren den Befund einer früheren hypomanischen Episode. Ein Proband fiel mit Substanzmissbrauch auf. Es ist bei diesen positiven Befunden, bis auf letzteren, nicht auszuschließen, dass diese durch eine sehr korrekte und überlegte Interpretation der Frage zustande gekommen sind. In keinem Fall war im Vorfeld eine ärztliche Konsultation erfolgt und es bestanden weder aktuelle noch frühere psychiatrische Diagnosen, Therapien oder stationäre Aufenthalte. In der Analyse der PSS-14 und des BDI in den Gruppen „unauffälliges M.I.N.I.“ und „mindestens ein positives Screening“ gab es keine signifikanten Unterschiede. Ein relevanter Einfluss der mit „Ja“ beantworteten Screenings erscheint in der Gesamtbetrachtung daher unwahrscheinlich.

5.2.3 Labor

5.2.3.1 IL-6

Es ließ sich in diesem Kollektiv kein signifikanter Unterschied in den IL-6-Konzentrationen im Serum nachweisen. Der Median lag in der Kontrollgruppe bei 0,62 pg/ml und in der Patientengruppe bei 0,87 pg/ml. Hieraus ließe sich ein Trend hin zu höheren Serumkonzentrationen bei Tourette-Patienten ableiten. Es zeigten

sich keinerlei signifikante Unterschiede in den Untergruppenanalysen. Am höchsten lagen die mittleren Ränge bei Kindern mit Tourette, sowie bei nicht-medizierten Patienten und Patienten mit negativem M.I.N.I. Bei der Betrachtung von Depression und Zwängen lagen die höchsten mittleren Ränge jeweils in den Gruppen mit Komorbidität. Es zeigte sich eine positive Korrelation der Höhe des IL-6-Spiegels mit dem YGTSS Gesamtscore für vokale Tics ($p=0,034$, $r=0,742$). Dies könnte für eine Immunaktivierung bei Tics sprechen. Die Signifikanz war nach Bonferroni-Holm nicht mehr nachzuweisen.

Eine Erhöhung des IL-6 im Allgemeinen spricht für eine Aktivierung des Immunsystems, wobei IL-6 insbesondere bei systemischen Entzündungen eine Rolle spielt. Es gilt auch als Stimulator der T_H17 -Zellen und Inhibitor der Bildung von T_{regs} und könnte dadurch an der Pathogenese einer Autoimmunerkrankung durchaus beteiligt sein (siehe 1.4.1). Unsere Studienergebnisse legen einen solchen Zusammenhang bei der Tourette-Erkrankung nahe. Es gibt im Übrigen Hinweise, dass IL-6 Störungen der Blut-Hirn-Schranke (BHS) hervorrufen kann, die zu einem erhöhten Durchtritt von Immunzellen ins ZNS führen. Dies kann zu auffälligen Befunden im Liquor, wie erhöhtem Protein und IgG, führen, welche sich in etwa 20-30% der psychiatrischen Patienten finden. Interessanterweise scheint dieser Vorgang an der Verbesserung der klinischen Symptomatik mancher psychiatrischer Erkrankungen durch Neuroleptika beteiligt zu sein. Aufgrund der erhöhten Permeabilität ist jedoch auch der Schutz des ZNS vor autoreaktiven Zellen aus der Peripherie aufgehoben, wodurch es zu Autoimmunreaktionen gegen zentralnervöse Strukturen kommen kann. (Müller & Ackenheil 1998)

Bisherige Studien divergieren stark in ihren Funden. Aufgrund großer Unterschiede in Kollektiven und Methodik lassen sich nicht alle Differenzen hinreichend erklären. Beispielsweise bestätigt eine Studie von Cheng et al., die signifikant erhöhte IL-6-Spiegel bei Kindern mit Tourette-Syndrom (7-19 Jahre) feststellte, unsere Hypothese. Die Blutproben wurden hierbei kurz nach Exazerbation erhoben, was bei vielen unserer Patienten ähnlich war. Hervorzuheben ist, dass bei Cheng et al. nur ein Patient mit begleitender Zwangserkrankung und ein Patient mit ADHS teilnahmen (Cheng et al. 2012). Die Zwangserkrankung scheint einen Einfluss auf die Höhe des IL-6-Spiegels zu haben. In anderen Studien konnte bei Tourette-Patienten mit Zwangserkrankung eher ein erniedrigtes IL-6, wenn auch nicht signifikant, oder kein Unterschied festgestellt werden (Gabbay et al. 2009; Leckman et al. 2005). Bei Li et al., einer Studie mit 58 Patienten (4-15 Jahre) und 128 Kontrollpersonen, waren die

Werte jedoch signifikant niedriger und stiegen unter immunmodulatorischer Therapie an, jedoch nicht höher als auf Kontrollniveau (Li et al. 2015). Die Ergebnisse lassen sich in Bezug auf die Zwangserkrankung schwer vergleichen, da Li et al. keine expliziten Angaben zu dieser Komorbidität machen. Im Übrigen ist der hohe Anteil an ADHS-Erkrankten (31%) im Kollektiv von Li et al. zu bemerken, was ebenfalls zu einer möglichen Verzerrung geführt haben könnte.

5.2.3.2 TNF- α

Für TNF- α ergaben sich in unserem Kollektiv keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Patientengruppe. Ein Trend im Sinne eines niedrigeren Medians in der Patientengruppe (0,87 pg/ml vs. 0,96 pg/ml) ließ sich beobachten. In den Untergruppenanalysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, jedoch gilt zu bemerken, dass sich die jeweils niedrigsten Ränge für das Zytokin bei Kindern mit Tourette, nicht-medizierten Patienten und Patienten ohne Komorbiditäten finden ließen. Es ließ sich keine Korrelation zur Schwere der Tic-Erkrankung oder Zwangserkrankung feststellen, jedoch korrelierten die Spiegel positiv mit dem HAM-D ($p=0,021$, $r=0,368$), was im Einklang mit den höchsten mittleren Rängen in der Gruppe „Tourette mit Depression“ steht und sich mit Ergebnissen aus Studien in Bezug auf die neuroinflammatorische Aktivierung im Rahmen der Depression im Allgemeinen deckt (Furtado & Katzman 2015). Nach Anwendung des Korrekturverfahrens war der p-Wert nicht mehr signifikant.

TNF- α gilt als proinflammatorisches Zytokin des T_H1-Systems, welches an der Aktivierung von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten, sowie der Mobilisation von Immunzellen, sowohl in der akuten als auch in der chronischen Entzündungsreaktion, entscheidend beteiligt ist (siehe 1.4.2). In der Gesamtbetrachtung wäre es logisch, dass erniedrigte Werte bei Tourette-Patienten auf eine insuffiziente Aktivierung des angeborenen Immunsystems hinweisen. In unserer Stichprobe waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen, dies sollte jedoch in einem größeren Kollektiv überprüft werden. Eine nicht ausreichende primäre Abwehr gegen mikrobielle Erreger könnte eine entscheidende Rolle in der Entstehung einer Autoimmunerkrankung durch molekulares Mimikry spielen. Ein anderer möglicher Zusammenhang wäre ein negativer Feedback-Mechanismus, wenn man berücksichtigt, dass TNF- α unter anderem die Transkription von IL-6, sICAM1 und MMP9 hochreguliert.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit einer Studie von Matz et al., die in einem ähnlich großen Kollektiv (46 Tourette-Patienten, 43 gesunde Kontrollen), einen signifikant niedrigeren TNF- α -Spiegel bei Patienten feststellen konnten (Matz et al. 2012). Die Untergruppenanalysen zeigten auch signifikante Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne Tourette-Syndrom und im Vergleich zwischen gesunden Kontrollen und Patienten mit Zwangserkrankungen. Die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse in Bezug auf die komorbide Zwangserkrankung ist erschwert, da unterschiedliche Fragebögen zur Erfassung der Komorbiditäten verwendet wurden (in der Untergruppenanalyse: M.I.N.I.; bei Matz et. al: Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory mit einer Positivwertung ab 12 Punkten). Wie bereits in 5.2.2 vorbeschrieben könnte hier eine Diskrepanz zwischen einer tatsächlichen Zwangserkrankung und möglicherweise zum Tourette-Syndrom gehörigen Zwangssymptomen bestehen. Insgesamt lässt sich sagen, dass unser Kollektiv in relativ geringem Ausmaß durch Zwänge betroffen scheint (lediglich 17% der Patienten erreichen ein positives Ergebnis im M.I.N.I., und in der Y-BOCS zeigen 63% ein subklinisches Ergebnis, Matz et al: 74% mit Zwangserkrankung), was erklären könnte, weswegen in Bezug auf dieses Zytokin kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. Es ist anzunehmen, dass Zwänge in der Erniedrigung des TNF- α eine bedeutende Rolle spielen, zudem konnten andere Studien signifikant niedrigere TNF- α -Spiegel bei nicht-medizierten Patienten mit Zwangserkrankungen zeigen (Brambilla et al. 1997; Monteleone et al. 1998). In einer anderen Studie mit 7- bis 17-jährigen Tourette-Patienten ergaben sich jedoch interessanterweise signifikant erhöhte Spiegel von TNF- α , die bei Symptomexazerbation noch weiter anstiegen (Leckman et al. 2005). Bei der Betrachtung dieser Studienergebnisse gilt zu beachten, dass sie schwer mit den obig genannten vergleichbar sind. Beispielsweise lässt sich nicht erklären, weswegen die Serumkonzentrationen in der Studie von Leckman et al. rund 200-fach höher sind als in unserem Kollektiv. Es ist wohl von größeren methodischen Unterschieden auszugehen, die im Paper nicht näher beschrieben sind. Lässt man dies außer Acht, wäre eine mögliche Erklärung für die diskrepanten Ergebnisse die Tatsache, dass unser Kollektiv, wie auch das von Matz et al., als Ausschlusskriterium akute und chronische Infektionen beinhaltet. Diese sind als mögliche Ursache für die erhöhten TNF- α Spiegel im Kollektiv von Leckman et al. nicht auszuschließen. Außerdem ist die Vergleichbarkeit durch den Umstand erschwert, dass im Kollektiv von Leckman et

al. auch Patienten mit Zwängen, aber ohne Tourette-Syndrom eingeschlossen wurden.

5.2.3.3 MMP9

Interessanterweise ergab sich für MMP9 ein hochsignifikanter Unterschied ($p=0,001$) bei Mittelwerten von 416,54 ng/ml in der Kontroll- und 581,45 ng/ml in der Patientengruppe.

In den Untergruppenanalysen zeigte sich dieser Unterschied maßgeblich zwischen erwachsenen Patienten und Kontrollen ($p=0,005$), nicht aber bei den Kindern. Möglicherweise steht hier die niedrige Fallzahl (9 und 13 Individuen) der statistischen Aussagekraft im Weg, denkbar scheinen jedoch auch andere Gründe. Beispielsweise findet sich in den weiteren Analysen ein signifikanter Unterschied in den Untergruppen zwischen medizierten Patienten und Kontrollen ($p=0,007$), jedoch nicht zwischen nicht-medizierten Patienten und Kontrollen. Ein entscheidender Einfluss der Medikation auf den MMP9-Spiegel scheint aufgrund der gleichmäßigen Verteilung innerhalb der Gruppen von medizierten und nicht-medizierten Patienten unwahrscheinlich, lässt sich aber nicht ausschließen. Ähnlich lässt sich die Analyse für den Parameter „M.I.N.I.“ beschreiben. Analog ergibt sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit positivem und negativem Screening. Bei näherer Betrachtung in den Untergruppen Depression und Zwänge ergaben sich Signifikanzen, wobei die statistische Aussagekraft aufgrund der stark divergierenden Fallzahlen eingeschränkt ist. Es zeigt sich ein hochsignifikanter Wert zwischen gesunden Kontrollen und Patienten mit Depression ($p=0,000037$). Insbesondere zeigt sich kein Unterschied zwischen Kontrollpersonen und Patienten ohne Depression, obgleich ein Trend zu deutlich höheren Werten in der Patientengruppe besteht. Eine Erhöhung von MMP9 im Rahmen von depressiven Erkrankungen ist in der Literatur beschrieben (Rybakowski et al. 2013; Domenici et al. 2010) und könnte die signifikanten Werte, die auch zwischen Tourette-Patienten mit und ohne Depression bestehen ($p=0,002$), erklären. Im Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse der Untergruppenanalyse für den Parameter Zwänge, denn in diesen Tests lässt sich ausschließlich im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Zwänge kein signifikanter Unterschied feststellen, was gegen einen nennenswerten Einfluss der Zwänge auf den MMP9-Spiegel spricht. Dergleichen lässt sich auch aus der Literatur nicht eruieren. Nach Anwendung der Bonferroni-Holm-Korrektur lässt sich die Signifikanz zwischen Kontrollen und nicht-komorbiden Tourette-Patienten

korrigieren, sodass die Frage nach einem nennenswerten Einfluss von Zwängen auf MMP9 durch künftige Studien beantwortet werden muss.

In der durchgeführten multiplen Regressionsanalyse lässt sich als maßgeblicher (signifikanter) Einflussfaktor auf die Höhe des MMP9- Spiegels das Vorliegen einer Depression beschreiben. Weniger einflussreich schienen die Diagnose (Patienten vs. Kontrollen), sowie die Medikation. Kritisch ist in dieser Analyse zu beachten, dass die gesunden Kontrollen definitionsgemäß in die nicht-komorbide Gruppe eingingen, sodass eine direkte Vergleichbarkeit der Gruppen durch einen potentiellen Bias nicht gewährleistet ist, da zum Beispiel keine Gruppe mit Depression, aber ohne Tourette-Syndrom erfasst ist.

Eine Erhöhung von MMP9 bei Tourette-Patienten würde für eine erhöhte proinflammatorische Immunlage sprechen. Das Protein sorgt im Rahmen der akuten Entzündungsreaktion in der Peripherie für den Durchtritt von Immunzellen durch die Basalmembran, indem es diese degradiert. Selbiges kann auch im ZNS passieren. Der Extrazellulärraum des ZNS ist durch die Blut-Hirn-Schranke (BHS) von der Peripherie getrennt. Die BHS wird durch das Kapillarendothel sowie der Basallamina der Kapillare und der Grenzmembran aus Astrozyten-Endfüßen gebildet. Die Basallamina der Kapillare verfügt über dichte Tight junctions, die den Durchtritt hydrophiler Substanzen unterbinden. Die Endfüße der Astrozyten regulieren die spezifischen Eigenschaften der Barriere und dienen ihrer Erhaltung. (Lüllmann-Rauch 2009, S.203f)

Die BHS ist normalerweise für naive T-Lymphozyten aus der Peripherie undurchlässig, was vor allem dem Schutz des ZNS vor autoreaktiven Zellen dient. Autoreaktiv bedeutet, dass die T-Zelle mit körpereigenen Antigenen interagiert. Im Thymus werden zwar den T-Zellen körpereigene Antigene präsentiert, um eine so genannte zentrale Toleranz gegen das „Selbst“ zu etablieren, da das ZNS jedoch immunologisch abgeschieden ist, ist es denkbar, dass gegen einige seiner Strukturen keine zentrale Toleranz vorliegt. Demnach könnte es autoreaktive T-Zellen geben, die in der Blutbahn zirkulieren. Durch das antientzündliche Milieu im ZNS, welches abgesehen von der restriktiven BHS auch durch einen Mangel an MHC-tragenden Zellen und eine T_H1 -suppressive Zytokinsekretion (TGF- β) aufrechterhalten wird, kommt es unter physiologischen Bedingungen dennoch nicht zu einer Autosensibilisierung. (Hof & Dörries 2009, S.134-136)

Eine verstärkte Degradation an der Blut-Hirn-Schranke könnte ein möglicher Mechanismus sein, der zum Eindringen von autoreaktiven T-Zellen in das Gehirn

beiträgt und so dort eine Autoimmunreaktion aufrechterhält. MMP9 wird im Rahmen von neuroinflammatorischen Prozessen durch TNF- α und LPS-Stimulation aktiv, degradiert die BHS und ermöglicht den Durchtritt von Immunzellen aus der Peripherie in das ZNS. Erhöhte Spiegel im Liquor und im Serum konnten bei der Multiplen Sklerose gezeigt werden (Rosenberg 2002). Ob sich in unserem Fall ein direkter Schluss aus der Serum-Konzentration von MMP9 und dem Zustand der BHS ziehen lässt, ist fraglich. Eine Assoziation von MMP9 mit dem Tourette-Syndrom oder Tic-Erkrankungen ist nach unserem Wissen nicht vorbeschrieben und wurde bisher auch nicht untersucht (keine Treffer in Pubmed).

Außerdem zeigt sich eine positive Korrelation von MMP9 mit dem YGTSS Gesamtscore vokal ($p=0,023$, $r=0,316$), wobei die Signifikanz nach Bonferroni-Holm nicht mehr bestand. Dies könnte zum Beispiel für eine vermehrte Entzündungsreaktion bei stärkeren Tics sprechen.

5.2.3.4 sICAM1

Das lösliche Zelladhäsionsmolekül sICAM1 erwies sich im Gruppenvergleich als signifikant erhöht in der Patientengruppe ($p=0,010$) mit einem Mittelwert von 117,17 ng/ml bei Kontrollen und von 134,75 ng/ml bei Patienten.

In den Untergruppenanalysen zeigten sich signifikante Unterschiede nur zwischen erwachsenen Patienten und Kontrollen ($p=0,024$), nicht zwischen den Kindern, was möglicherweise an den niedrigen Fallzahlen liegt. Der Unterschied ließ sich nach Bonferroni-Holm-Korrektur nicht mehr nachweisen. Auffällig ist der signifikante Unterschied zwischen medizierten Patienten und nicht-medizierten Patienten ($p=0,003$) mit höherem mittleren Rang in der medizierten Gruppe und die fehlende Assoziation zwischen nicht-medizierten Patienten und gesunden Kontrollen. Es zeigt sich zwar ein durchgehender Trend in Richtung höherer sICAM1-Werte in der Patientengruppe, jedoch lässt sich der mögliche störende Einfluss der Medikamenteneinnahme auf die unspezifische Entzündungsreaktion in der Peripherie nicht ausschließen. Bei Martino et al. zeigte sich eine nicht-signifikante Erhöhung in einer Gruppe nicht-medizierter Kinder mit Tourette-Syndrom (Martino et al. 2005), ebenso wie in einem sehr heterogenen Studienkollektiv von Bos-Veneman et al., bei dem sich insbesondere kein signifikanter Unterschied zwischen medizierten und nicht-medizierten Patienten zeigte (56% der Patienten war mediziert) (Bos-Veneman et al. 2010). Der immunmodulatorische Effekt insbesondere von

Antipsychotika lässt sich in diesem Fall, wenn auch nicht explizit in der Literatur in Bezug auf sICAM1 beschrieben, nicht von der Hand weisen (Pollmächer et al. 2002). In Bezug auf Komorbiditäten ist zu vermerken, dass es in keinem Vergleich zu einem signifikanten Unterschied zwischen positiv getesteten und negativ getesteten Patienten kam, womit nennenswerte Einflüsse von M.I.N.I., Zwängen und Depression auf den sICAM1-Spiegel eher unwahrscheinlich sind. In der Untergruppenanalyse für die Parameter Depression und Zwänge zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollen und Patienten ohne Komorbidität ($p=0,048$ für die Depression, $p=0,017$ für die Zwänge, wobei $p_{\text{korrr}}=0,096$ und $0,051$ respektive), und für den Parameter Depression auch zwischen Kontrollen und Patienten mit Komorbidität ($p=0,009$), wobei die höheren mittleren Ränge jeweils bei den Patienten zu finden waren.

In der multiplen Regressionsanalyse lässt sich bei sechs getesteten Einflussgrößen auf die Höhe des sICAM1-Spiegels ein deutlich signifikanter Zusammenhang mit der Einnahme von psychiatrischer Medikation beobachten, was die obig vermuteten Zusammenhänge weiter bestätigt. Hier ist, wie bereits im vorhergehenden Kapitel beschrieben, kritisch anzumerken, dass die Kontrollpersonen in die nicht-medizierte Gruppe eingingen, sodass es keine Vergleichsgruppe mit Medikation, aber ohne Tourette-Syndrom gibt.

Zelladhäsionsmoleküle wie sICAM1 spiegeln unspezifisch den Grad der Entzündung an Endothelzellen wider, wobei sowohl mikrobielle Erreger als auch mechanische und ernährungsbedingte Reize eine Rolle spielen (siehe 1.4.4). Die verstärkte Aktivierung des Endothels führt zu einem vermehrten Einwandern von Immunzellen und zu ihrem Durchtritt ins Gewebe. sICAM1 spielt auch im ZNS eine Rolle, wo es von aktivierten Astrozyten und Mikroglia freigesetzt wird. Astrozyten bilden die größte Untergruppe von Gliazellen im ZNS. Mit ihren Ausläufern ummanteln sie das Gewebe und bilden ein enges funktionelles Netz. Dabei erfüllen sie eine Stützfunktion, regulieren den Metabolismus von Neurotransmittern und halten die extrazelluläre K^+ -Konzentration konstant. Sie proliferieren nach Schädigung des Nervengewebes und bilden Glianarben aus. Außerdem können sie als antigenpräsentierende Zellen fungieren. (Lüllmann-Rauch 2009, S.185)

Etwa 10% der Gliazellen des ZNS sind Mikrogliazellen. Diese gehen aus denselben Vorläuferzellen hervor wie die Makrophagen der Peripherie und sind die Phagozyten des ZNS. Sie können ebenfalls unter gewissen Bedingungen Antigene präsentieren und Zytokine sezernieren. (Lüllmann-Rauch 2009, S.185f)

Aktivierte Astrozyten und Mikrogliazellen sezernieren unter anderem IL-6 und exprimieren Adhäsionsmoleküle wie ICAM1 und VCAM1, womit sie die Invasion von aktivierten T-Lymphozyten über die BHS ermöglichen können. Bei einem neuroinflammatorischen Prozess, beispielsweise durch einen neurotrophen Virus, können Zytokine auf diese Weise zu einer Immunaktivierung im ZNS beitragen (Müller & Ackenheil 1998). Im Rahmen von Meningitis und Multipler Sklerose kommt es zu einer Steigerung von sICAM1 im Liquor (Witkowska & Borawska 2004).

Die erhöhten Spiegel von sICAM1 stehen im Einklang mit der Erhöhung von MMP9, welches einem ähnlichen Zweck dient. Ebenso stellt sich die Frage, inwiefern die peripher erhöhten Spiegel von sICAM1 eine Rolle im ZNS spielen. Eine signifikante Assoziation zwischen Tourette-Patienten und sICAM1 ist unserer Kenntnis nach nicht vorbeschrieben. Letztlich geht aus der Zusammenschau der durchgeführten Analysen hervor, dass dieser Unterschied am ehesten auf die Einnahme von psychiatrischer Medikation zurückzuführen ist, womit sich ein sehr interessanter Aspekt ergibt, der möglicherweise sogar auf eine verstärkte Aktivierung des Endothels durch Antipsychotika hinweisen könnte.

Interessant ist die Korrelation zwischen sICAM1 und dem IgE-Spiegel ($p=0,006$, $r=0,376$), die jedoch nur in der Kontrollgruppe zu eruieren war und nach Korrekturverfahren nicht mehr signifikant war. Möglicherweise handelt es sich um eine physiologische Regulation im Rahmen von allergischen Symptomen. Eine Studie konnte einen solchen Zusammenhang im Rahmen von bronchialer Hyperreagibilität, nasaler allergischer Symptome und Asthma zeigen (Gorska-Ciebiada et al. 2006). Diese Korrelation war in der Tourette-Gruppe nicht zu finden, was möglicherweise auf eine gestörte Regulation der sICAM1-Sekretion, im Sinne einer pathologisch nicht-modulierten erhöhten Freisetzung hinweisen könnte, oder aber den störenden Einfluss der Medikation in der Patientengruppe widerspiegelt.

5.2.3.5 Neopterin

Im Gruppenvergleich für Neopterin ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Der Median liegt in der Patientengruppe geringfügig niedriger (1,26 ng/ml vs. 1,15 ng/ml). Die höchsten Maxima lassen sich in der Kontrollgruppe finden. Neopterin gilt als Marker der zellulären Immunität und wird von Makrophagen nach Stimulation durch IFN- γ ausgeschüttet, was insbesondere bei der Abwehr von mikrobiellen Erregern, sowohl Viren als auch intrazellulären Bakterien, eine Rolle spielt. Die niedrigeren Werte in der Patientengruppe könnten

als möglicher Hinweis auf eine gestörte Makrophagenaktivierung gedeutet werden. Da sowohl akute als auch chronische Infektionen in beiden Gruppen ausgeschlossen wurden, ist am ehesten von einer basal erniedrigten T_H1-Aktivität auszugehen. Dies könnte zu einer vermehrten Persistenz von Erregern im Organismus führen, die zu einer chronischen Infektion und möglichen Triggerung der Tics führen könnten (siehe 1.6). Interessant wäre, zu wissen, wie sich die Neopterin-Spiegel bei Stimulation mit einem mikrobiellen Reiz verändern und ob sich diese Hypothese in Subgruppen von Patienten mit erhöhten Antikörpertitern bestätigen lässt.

Die niedrigsten mittleren Ränge zeigten sich interessanterweise jeweils in den Gruppen ohne Medikation beziehungsweise ohne Komorbidität. Möglicherweise spielen also die Medikation und andere Erkrankungen, wie Depression, Zwänge oder Angststörungen, eine Rolle bei der Höhe des Neopterin-Spiegels. Diese Ergebnisse sind jedoch aufgrund mangelnder Signifikanz und geringen Fallzahlen mit äußerster Vorsicht zu interpretieren und im besten Fall als Tendenzen aufzufassen.

Neopterin korrelierte in der Kontrollgruppe signifikant positiv mit dem IgE-Spiegel ($p=0,022$, $r=0,318$) und mit dem Alter ($p=0,007$, $r=0,367$). Die Korrelation mit dem Alter ist für Neopterin bekannt (Spencer et al. 2010). Bemerkenswert ist, dass sie in der Patientengruppe nicht zu beobachten ist. Dies könnte ein weiterer möglicher Hinweis auf eine gestörte Regulation der Sekretion sein. Der signifikant positive Wert beim IgE-Spiegel hingegen lässt sich aus der gegenwärtigen Datenlage nicht plausibel erklären, da in einer großen Studie mit 709 gesunden Probanden eine exakt inverse Korrelation festgestellt werden konnte (Ledochowski et al. 2001), was auch aus pathophysiologischen Aspekten im Sinne einer T_H1-T_H2-Gegenregulation plausibel erscheint. Die Signifikanz bestand nach Bonferroni-Holm nicht mehr.

Für Neopterin und den Kynurenin-Stoffwechsel bei Tourette-Patienten lassen sich in der Literatur einige Quellen finden. Bei Dursun et al. und Rickards et al. zeigten sich ähnliche Neopterin-Werte bei Patienten und Kontrollen (Dursun et al. 1994; Rickards et al. 1996). Kritisch anzumerken ist, dass es sich jeweils um sehr kleine Kollektive handelte (bis zu 10 Individuen pro Gruppe). In größeren Kollektiven, beispielsweise bei Hoekstra et al., konnten signifikant erhöhte Spiegel bei Patienten festgestellt werden (Hoekstra et al. 2007b).

Bei näherer Betrachtung der Studie lässt sich eruieren, dass erhöhte Neopterin-Werte lediglich bei einer Subgruppe der Patienten (12,5%) vorlagen. Trotz großer Verteilungsunterschiede in den Gruppen und nicht-normalverteilter Variablen kam der t-Test zum Einsatz, wohingegen der Mann-Whitney-U-Test keinen signifikanten

Unterschied zeigte. Hoekstra et. al. erwähnen in ihrem Paper nicht, ob akute Infektionen bei den Teilnehmern ausgeschlossen wurden. Möglicherweise handelt es sich also bei dieser Studie um ein verzerrtes Ergebnis, oder aber die Immunaktivierung liegt nur in einer Untergruppe von Tourette-Patienten vor.

Eine Arbeit von Matz et al. konnte ebenfalls signifikant erhöhte Neopterin-Werte zeigen (Matz et al. 2012). In der Untergruppenanalyse fällt auf, dass sich der deutlichste Unterschied zwischen gesunden Kontrollpersonen und Tourette-Patienten mit Zwängen finden lässt. Wie bereits erwähnt, unterscheiden sich das Kollektiv von Matz et al. und unser Kollektiv durch die Anzahl von Patienten mit komorbider Zwangserkrankung, was den Vergleich hier erschwert. Dies wirft die Frage auf, ob die Zwangserkrankung auch beim Neopterin zu einer Verzerrung des Ergebnisses geführt haben könnte. Möglicherweise ist eine Immunaktivierung im Sinne einer gesteigerten T_H1 -Aktivität eher bei Patienten mit Komorbiditäten zu beobachten.

5.2.3.6 sCD14

Für das lösliche CD14 konnte in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Verteilung innerhalb der Gruppen lässt keinen klaren Rückschluss auf eine Tendenz zu. Trotz fehlender Ausreißer gibt es große Unterschiede zwischen Median und Mittelwert, insbesondere in der Patientengruppe, was auf eine starke interne Heterogenität hindeutet. Somit sind alle Aussagen bezüglich sCD14 allenfalls als mögliche Hinweise aufzufassen und mit größter Vorsicht zu betrachten.

Betrachtet man den Median als verlässlichsten Parameter bei inhomogenen Verteilungen, so liegt dieser in der Patientengruppe niedriger als in der Kontrollgruppe (604,36 ng/ml vs. 643,65 ng/ml). Die niedrigsten mittleren Ränge zeigten sich bei medizierten Patienten und Patienten mit positivem M.I.N.I.-Screening. Unter Berücksichtigung des inversen Zusammenhangs zwischen sCD14 und dem IgE-Spiegel (Vercelli et al. 2001), ist dieses Ergebnis mit unserem Fund von, wenn auch nicht signifikant, erhöhten IgE-Werten in der Patientengruppe, am stärksten bei medizierten Patienten und Patienten mit positivem Screening, konsistent und spricht in der Gesamtbetrachtung eher für eine eingeschränkte Fähigkeit zur Monozytenaktivierung und eine Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung des T_H2 -Systems.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer Studie von Matz et al., bei der hochsignifikant niedrigere sCD14-Spiegel gefunden werden konnten (Matz et al. 2012). In einer Studie von Weidinger et al. konnte eine mangelhafte Erhöhung von sCD14 nach Stimulation mit LPS festgestellt werden, was ebenfalls für eine eingeschränkte Funktionstüchtigkeit des frühen T_H1-Systems bei Tourette-Patienten sprechen könnte (Weidinger et al. 2014).

5.2.3.7 Allergenpanel und Gesamt-IgE

Für die Auswertung des Allergenpanels und des Gesamt-IgE wurden Individuen mit positiven Stuhlprobenbefunden differenziert betrachtet. Es handelte sich ausnahmslos um stumme Parasitosen. Aktuell bestanden bei keinem Individuum Symptome eines Darminfekts, weswegen ein Einfluss auf das Gesamt-IgE unwahrscheinlich scheint. Das Gesamt-IgE war im Übrigen nur bei einem Teilnehmer mit positivem Stuhlprobenbefund erhöht. Dieser wies auch Allergien auf. Somit führte keiner der positiven Stuhlprobenbefunde zum Ausschluss aus der Studie. Teilnehmer, die keine Stuhlprobe abgegeben hatten (10 Individuen), wurden detailliert analysiert. Ein Patient wurde ausgeschlossen, da aufgrund fehlender Sensibilisierungen im Allergenpanel und fehlender Atopie bei erhöhtem Gesamt-IgE möglicherweise tatsächlich eine parasitäre Infektion mit Einfluss auf das Gesamt-IgE vorlag.

In der alterskorrigierten Analyse des Gesamt-IgE ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,118$) im Mann-Whitney-U-Test. Der mittlere Rang (alterskorrigiert) lag in der Patientengruppe bei 56,66 und in der Kontrollgruppe bei 47,43. Unsere Daten zeigen daher einen Trend zu höherem Gesamt-IgE in der Patientengruppe, was im Einklang mit der Hypothese häufigerer Allergien und atopischer Disposition bei Tourette-Patienten steht und für eine erhöhte Aktivität des T_H2-Systems sprechen könnte.

Vergleichbare Studien berichten teils über signifikante, teils über nicht signifikante Zusammenhänge. Yuce et al. konnten in ihrer Studie bei 32 Tourette-Patienten mit oder ohne begleitender Zwangsstörung gleichfalls keinen signifikanten Zusammenhang feststellen, wobei auch in diesem Kollektiv der Median für das Gesamt-IgE in der Patientengruppe höher lag (Yuce et al. 2014). Bos-Veneman et al. zeigten einen nicht signifikanten Zusammenhang bei zwei unterschiedlich großen Kollektiven. Interessanterweise lagen hier die Mediane in der Patientengruppe durchwegs niedriger als in der Kontrollgruppe. Das erste betrachtete Kollektiv

bestand aus 21 Patienten mit Tourette-Syndrom oder einer anderen chronischen Tic-Erkrankung und einer gematchten Kontrollgruppe im Alter von 8-16 Jahren. Kritisch zu beachten ist, dass kein alterskorrigiertes IgE berechnet wurde und keine Stuhlproben analysiert wurden. Außerdem war das Kollektiv vergleichsweise klein. Das zweite Kollektiv bestand aus 53 Patienten mit Tourette-Syndrom oder einer anderen chronischen Tic-Erkrankung und einer nach Alter, jedoch nicht nach Geschlecht gematchten Kontrollgruppe. Für die Patienten galt unter anderem das Vorliegen einer atopischen Erkrankung als Ausschlusskriterium. Des Weiteren konnte bei keinem Patienten eine GABHS-assoziierte Infektion anamnestisch eruiert werden, womit möglicherweise in der Gesamtbetrachtung des Kollektivs eben jene Patienten ausgeschlossen wurden, die eine genetische oder erworbene Hyperreagibilität des Immunsystems aufweisen. Außerdem wurde auch in diesem Kollektiv kein alterskorrigiertes IgE betrachtet. (Bos-Veneman et al. 2011)

Es sind außerdem die Altersgrenzen der von Yuce et al. und Bos-Veneman et al. untersuchten Kollektive zu beachten. In allen drei Kollektiven waren ausschließlich Kinder eingeschlossen (Bos-Veneman et al. 2011; Yuce et al. 2014). Dies erfordert für den Vergleich zu unserem Kollektiv (Alter: 8-59 Jahre, 13 Kinder) eine besonders differenzierte Sicht auf die Ergebnisse.

Für die Analyse des Allergenpanels wurde ein besonderes Augenmerk auf den CCD-Marker gelegt. CCD, Cross-reactive Carbohydrate Determinants, bezeichnet eine Gruppe von Epitopen aus Kohlenhydratketten, die von IgE erkannt werden können, und ein hohes Potenzial für Kreuzreaktivität besitzen. Falsch-positive Testresultate für Pollenallergene sind bei CCD-Reaktivität bekannt (Holzweber et al. 2013; Malandain 2005). In unserem Kollektiv wurde eine gesunde Kontrolle mit einem hohen CCD-Marker und zahlreicher Kreuzreaktionen im Allergenpanel bei niedrigem Gesamt-IgE ausgeschlossen, da es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine unspezifische Reaktion handelt. Da Parasitosen keinen Einfluss auf das allergenspezifische IgE haben, wurde der für das Gesamt-IgE ausgeschlossene Patient mit eingeschlossen.

Das Allergenpanel zeigte mindestens eine Sensibilisierung bei 41,2% der gesunden Kontrollen und 36,5% der Patienten. Es ergab sich keine Signifikanz im Gruppenvergleich ($p=0,688$). Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Evaluation der Titerpositivität (0 vs. 1-6) bei keinem der Allergene, was auf eine ähnliche Verteilung der Allergien innerhalb der Gruppen schließen lässt. Am

häufigsten war eine Reaktion auf den Gräser-Pollen-Mix festzustellen (17 positive Titer bei den Kontrollen, 15 positive Titer bei den Patienten). Am zweithäufigsten waren Milbenallergien (19 vs. 31 positive Titer), wobei die drei untersuchten häufigsten Milbenarten eine sehr hohe Kreuzreaktivität aufweisen (siehe 1.5.6) und daher als gemeinsame Gruppe betrachtet werden, wobei die Titer innerhalb der einzelnen Allergene d1, d2 und d4 jeweils seltener waren als bei den Gräserpollen. Unter den Baumpollen war die Birke am stärksten vertreten (6 vs. 10 positive Titer), gefolgt von Erle (6 vs. 8 positive Titer) und Hasel (6 vs. 5 positive Titer). Eine Katzenallergie war bei 7 gesunden Kontrollen und 9 Patienten zu eruieren.

Diese Befunde stehen im Einklang mit den am häufigsten anamnestisch angegebenen Allergien (siehe Anhang) und den am häufigsten in Deutschland festzustellenden Sensibilisierungen. Hier liegen die Häufigkeiten für eine Sensibilisierung gegen Gräserpollen in der Altersgruppe 18-29 Jähriger bei 31,1%, über alle Altersgruppen (18-79 Jahre) gewichtet bei 19,4%, wobei die Häufigkeiten erst ab dem 49. Lebensjahr rasch abfallen. Die altersgewichteten Sensibilisierungen gegen Hausstaubmilben lagen bei 15,9%, gegen Birke bei 17,4%, gegen Erle bei 16,5%, gegen Hasel bei 16,2% und gegen Katzen bei 7%. (Haftenberger et al. 2013) Zu bemerken ist das Fehlen von einigen Sensibilisierungen in unserem Kollektiv (Eiklar, Milch, α -Lactalbumin, β -Lactoglobulin, Kabeljau und Schimmelpilze). Eine mögliche Erklärung wäre, dass Nahrungsmittelallergien typischerweise im Säuglingsalter auftreten, und sich im späteren natürlichen Verlauf in Richtung der Inhalationsallergene verschieben (Wahn et al. 2005, S.267f). Deutschlandweit liegen die Sensibilisierungsraten für diese Nahrungsmittelallergene und die Schimmelpilze unter 3%, weswegen die fehlenden Sensibilisierungen in unserem Kollektiv möglicherweise durch Zufall zustande gekommen sein könnten (Haftenberger et al. 2013).

Studien, die den Vergleich konkreter Allergene und Sensibilisierungen zwischen Tourette-Patienten und Kontrollen als Zielsetzung haben, sind mithilfe einer Pubmed-Suche nicht zu finden. Eine Studie von 1999 verwendete einen MAST (multiple allergens simultaneous test) bei 72 Tourette-Patienten (Alter: 4-17 Jahre), bei dem 56,9% mindestens eine Sensibilisierung aufwiesen (Ho et al. 1999). Der Zweck dieser Studie war im Wesentlichen, laborchemische Daten zu Allergien zu ermitteln, da es Fallberichte und Beschreibungen einiger Autoren gab, die von einer Ähnlichkeit von Allergiesymptomen und Tics berichteten, weswegen eine rein klinische Einschätzung zur Häufigkeit von Allergien bei Tourette-Patienten unzureichend

scheint (Finegold 1985; Kim et al. 1997; Hogan & Wilson 1999). Es erfolgte bei obiger Studie kein Vergleich zu gesunden Kontrollen, lediglich die Häufigkeit von Allergien wurde zu populationsbezogenen Daten aus dem Jahre 1994 (44,3% Allergien) in Relation gesetzt. Ein direkter Vergleich der Sensibilisierungsraten von Ho et al. und unserer Studie ist äußerst kritisch zu sehen, da sich die Kollektive abgesehen vom Alter auch aufgrund geografischer und sozialer Besonderheiten möglicherweise stark unterscheiden.

Aus unseren Daten lässt sich schließen, dass bei Tourette-Patienten, soweit von uns erfasst, relativ zu gesunden Kontrollen Sensibilisierungen mit ähnlichen Häufigkeiten in denselben Allergenen auftreten. Der Einfluss eines einzelnen Allergens auf die Pathogenese des Tourette-Syndroms, beispielsweise durch molekulares Mimikry (siehe 1.6) erscheint somit eher unwahrscheinlich. Andererseits ist nicht außer Acht zu lassen, dass es sich in unserem Kollektiv in den wenigsten Fällen um Erstmanifestationen der Erkrankung handelte. Der Beginn motorischer Tics lag im Mittel bei 8,58 Jahren, für vokale Tics bei 9,76 Jahren, das mittlere Alter der Teilnehmer bei 25,69 Jahren. Zwar konnten wir keine signifikanten Unterschiede in der Sensibilisierungshäufigkeit auch innerhalb der Gruppen Kinder und Erwachsene feststellen, jedoch ist die statistische Aussagekraft bei den kleinen Fallzahlen kritisch zu sehen. Es ist demnach denkbar, dass einzelne Allergien in der Pathogenese eine Rolle spielen könnten, vor allem jene, die vor dem typischen Manifestationsalter des Tourette-Syndroms auftreten und möglicherweise im Jugend- und Erwachsenenalter nicht mehr nachzuweisen sind.

Zielsetzung dieser Arbeit ist unter anderem auch die Betrachtung des Immunstatus und der Reagibilität des Immunsystems. Für eine erhöhte Reagibilität des Immunsystems würden erhöhte Titer, sowohl der Einzelallergene als auch in der Gesamtbetrachtung des Panels, sprechen. Für letzteres zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gruppe und der Summe der Gesamttiter ($p=0,748$). Der mittlere Rang war in der Patientengruppe geringfügig höher (51,14 vs. 52,85). Dieser Befund steht im Einklang mit der Analyse des Gesamt-IgE, das der Summe der allergenspezifischen Titer entspricht.

In der Betrachtung des kategorisierten Panels zeigen sich bezüglich der Titer bei Patienten ebenfalls Tendenzen (48 vs. 69 schwache Titer, 23 vs. 31 deutliche Titer, 6 vs. 11 starke Titer). Diese Unterschiede erscheinen deutlicher, da die absoluten Werte betrachtet werden und nicht die den Werten zugeteilten Ränge wie im Mann-

Whitney-U-Test. Der Nachteil ist, dass Ausreißer im Sinne von Probanden mit starken Titern in mehreren Allergenen das Gesamtbild möglicherweise verzerren. Der Analyse kann in jedem Fall entnommen werden, dass, obwohl in der Häufigkeit der Einzelsensibilisierungen kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen besteht, die schwachen, deutlichen und starken Titer häufiger in der Patientengruppe zu finden sind. Die häufigeren schwachen Titer können als Zeichen für eine höhere Anzahl verschiedener Sensibilisierungen bei Tourette-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen gewertet werden. Dies wiederum könnte hinweisend für eine im Vergleich eingeschränkte Fähigkeit des Immunsystems sein, harmlose Epitope korrekt zu erkennen und zu tolerieren. Dies würde im Einklang mit der Hypothese eines hyperreagiblen Immunsystems bei Tourette-Patienten stehen (Martino et al. 2009) und ließe sich auf molekularer Ebene mit einer erhöhten Aktivierung des T_H2 -Systems erklären. Die häufigeren deutlichen und starken Titer könnten hinweisend für das erhöhte Vorkommen schwerer betroffener Individuen in der Patientengruppe sein. Eine mögliche Erklärung wäre eine im Vergleich eher überschießende Antwort des Immunsystems bei Tourette-Patienten, was sich auch auf andere Bereiche, wie die Infektabwehr, niederschlagen könnte. Es gibt zahlreiche Hinweise auf eine Dysregulation der Immunabwehr bei Tourette-Patienten (siehe 1.6), unter anderem auch eine nachgewiesene verminderte Anzahl an regulatorischen T-Zellen, die in einem funktionierenden System sowohl die T_H1 - als auch T_H2 -Antwort hemmen könnten (Kawikova et al. 2007; Vollmar et al. 2013).

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit lässt sich anhand der Heterogenität der Tourette-Patienten entwickeln. Der Verdacht auf unterschiedliche Ätiologien des Tourette-Syndroms besteht, hierfür gibt es zahlreiche Hypothesen (siehe 1.2.4). In unserem Kollektiv sehen wir schwerer betroffene Individuen in der Patientengruppe, ein Trend, der sich jedoch nicht signifikant zwischen den Gruppen zeigt. Möglicherweise ist es daher nur eine kleine Untergruppe von Tourette-Patienten, für die eine Immunpathogenese als führende Ätiologie in Frage kommt. Dies stünde im Einklang mit den stark heterogenen Studienergebnissen auch in Bezug auf die Zytokine.

In Bezug auf die Einzelallergene ergab sich im klassierten Panel ein signifikantes Ergebnis für die Birke ($p=0,032$). Hier kam als statisches Mittel der exakte Test nach Fisher zum Tragen, da er bei den Häufigkeiten innerhalb der Klassen mit in diesem Fall höchstens 6 Individuen eine höhere statistische Wertigkeit als der Chi-Quadrat-Test besitzt. Die Abweichungen von den erwarteten Häufigkeiten waren nur im Bereich der schwachen Titer signifikant niedriger in der Kontrollgruppe und höher in

der Patientengruppe. Trotz des Fisher-Tests ist die statistische Aussagekraft bei derart niedrigen Fallzahlen und der starken Ungleichheit der Titerpositivität (0/6) sehr eingeschränkt. Würde man außerdem die Bonferroni-Holm-Korrektur berücksichtigen, wäre das Ergebnis nicht mehr signifikant.

Bei der Einteilung in größere Kategorien zeigte sich ein beinahe signifikantes Ergebnis mit interessanten Tendenzen bei den Gräserpollen ($p=0,051$). Diese sind mit 32 titerpositiven Individuen das am häufigsten vertretene Allergen mit entsprechend hohen Fallzahlen innerhalb der Klassen. Somit lässt sich auch aus den Tendenzen innerhalb der Gruppen eine qualitativ hochwertigere Aussage ziehen als beispielsweise bei der Birke (16 titerpositive Individuen). Bei den schwachen Titern gegen Gräserpollen lagen deutlich weniger in der Patientengruppe (18,2% vs. 81,8%) und bei den deutlichen und starken Titern mehr (61,9% vs. 38,1%). Dieser Befund könnte wiederum ein Hinweis auf eine erhöhte Aktivierung des T_H2 -Systems und eine überschießende Immunreaktion bei Patienten sein.

5.2.3.8 Zusammenhang zwischen Allergenpanel und Klinik

Es zeigte sich eine signifikant positive Korrelation des BDI mit dem IgE-Spiegel ($p=0,020$, $r=0,355$) in der Kontrollgruppe. In der Patientengruppe war der Korrelationskoeffizient nach Spearman ebenfalls positiv ($r=0,168$), jedoch nicht signifikant. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass 93% der Kontrollpersonen einen normalen Gesamtwert im BDI erzielten und in der Patientengruppe keine deutliche oder gar signifikante Korrelation auftrat, ist dieses Ergebnis am ehesten als klinisch nicht relevant zu werten. Selbige Überlegung gilt für die signifikant positive Korrelation des CCD-Markers mit BDI ($p=0,027$, $r=0,341$) und der PSS-14 ($p=0,043$, $r=0,314$). Bei der positiven Korrelation von Roggenmehl-Sensibilisierung mit der GTS-QOL Analogskala gilt zu bedenken, dass lediglich zwei Individuen in der Gruppe überhaupt einen schwach positiven Titer aufwiesen, somit ist dieses Ergebnis sehr eingeschränkt verwertbar. Die Signifikanzen bestanden teils nach Korrektur nicht mehr.

In Bezug auf das Gesamt-IgE zeigten sich keine signifikanten Korrelationen mit der Schwere der Tic-Erkrankung oder der Komorbiditäten. Dies steht im Einklang mit bisherigen Studienergebnissen. Eine Korrelation des Gesamt-IgE mit dem Schweregrad der Tic-Erkrankung konnte bei keinem der beiden Kollektive von Bos-Veneman et al. festgestellt werden. In einer separaten Studie mit 13 Patienten im

Alter von 9-14 Jahren konnte jedoch ein nicht-signifikanter Anstieg des IgE während einer Tic-Exazerbation und ein Abfall hiernach festgestellt werden. (Bos-Veneman et al. 2011)

In der Untergruppenanalyse bezüglich des Allergenpanel Gesamtergebnisses ergaben sich signifikante Unterschiede beim BDI und der PSS-14, die jedoch nicht auf einen Unterschied zwischen Individuen mit und ohne mindestens einem positiven Screening hinweisen, sondern lediglich den in 4.2.5 und 4.2.6 (statistische Auswertung zu PSS-14 und BDI) bereits signifikanten Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe widerspiegeln. Es konnte auch kein signifikanter Unterschied für alle weiteren Fragebögen festgestellt werden, der auf eine häufigere Allergiefreiheit in einer der beiden Gruppen hingewiesen hätte. Dies steht im Einklang mit der Tatsache, dass in diesem Kollektiv kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen in Bezug auf das Allergenpanel Gesamtergebnis gefunden werden konnte.

Es bestehen möglicherweise interessante Zusammenhänge zwischen dem Gesamt-IgE-Spiegel und dem M.I.N.I., sowie der Therapie mit psychiatrischer Medikation. Die mittleren Ränge waren jeweils in den Gruppen mit „mindestens einem positiven Screening“ und „mindestens einer psychiatrischen Medikation“ höher. Dies könnte auf einen Einfluss komorbider Erkrankungen auf das Gesamt-IgE hinweisen. Bekräftigt wird dies durch eine gemeinsame Betrachtung mit den Befunden aus dem Allergenpanel. Hier zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge mit der Schwere der Tics oder der Komorbiditäten, jedoch in den Gruppen „unauffälliges M.I.N.I.“ und „mindestens ein positives Screening“ waren signifikant häufigere positive Titer (1-6) nur in der Patientengruppe bei den Gräserpollen ($p=0,030$), Erle ($p=0,005$), Birke ($p=0,001$), *Dermatophagoides farinae* ($p=0,046$) und *Dermatophagoides microceras* ($p=0,024$) vorzufinden. Diese Signifikanzen sind aus statistischen Gründen mit großer Vorsicht zu interpretieren, da die positiven Titer jeweils stark ungleich verteilt sind (Kontrollen/Patienten, gs2: 3/12, t2 (0/8), t3 (0/10), d2 (2/9), d4 (2/10)). Die Tendenzen sprechen hier nichtsdestotrotz für häufigere Sensibilisierungen in der Gruppe von Patienten mit komorbiden Störungen, obgleich die Allergentiter nicht mit den Fragebögen korrelieren. Eine mögliche Erklärung wäre, dass das M.I.N.I. auch Hinweise auf Angststörungen liefert, die mit 18 positiven Screenings eine nicht unbedeutend große Gruppe komorbider Störungen in unserem Patientenkollektiv darstellen, die, im Gegensatz zu Depression und Zwängen, nicht mit einem separaten Fragebogen weiter spezifiziert wurden. Außerdem erreichen im

M.I.N.I. positiv getestete Individuen signifikant höhere Gesamtscores im HAM-D, BDI, PSS-14 und GTS-QOL, jedoch nicht in der YGTSS. Somit ist von einem höheren Vorkommen nicht nur häufiger, sondern auch schwerer von Komorbiditäten betroffener Individuen in der Gruppe mit „mindestens einem positiven Screening“ auszugehen. Es könnten demnach Depression, Stress und Angst mit häufigeren Allergien in Zusammenhang stehen.

Ein Zusammenhang affektiver Störungen und psychosozialem Stress mit der Entwicklung, Aufrechterhaltung und Modulation atopischer Erkrankungen und Allergien ist vielfach untersucht (Adler et al. 2008; Montoro et al. 2009; Wright et al. 2005). Es besteht die Theorie eines pathogenetischen Zusammenhangs zwischen chronischem Stress bei Individuen mit genetisch oder anderweitig bedingter Suszeptibilität des Immunsystems und der Entstehung von Allergien und atopischen Erkrankungen. Dies könnte über eine Verschiebung in Richtung T_H2-System durch Aktivierung der Kortisol- und Katecholaminproduktion geschehen (Montoro et al. 2009; Wright et al. 2005). Ein Zusammenhang von Depression mit chronischer Immunaktivierung und Wechselwirkung mit Atopie wird ebenfalls diskutiert (Adler et al. 2008). Die AR scheint auch allein durch ihre Symptomatik maßgeblich die Lebensqualität zu beeinflussen (Ozdoganoglu et al. 2012) und könnte demnach einen Einfluss insbesondere bei den Selbstbeurteilungsfragebögen ausgeübt haben. Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen scheint unsere Hypothese in Bezug auf einen gemeinsamen immunologischen Pathomechanismus beim Tourette-Syndrom und der Allergie nicht unwahrscheinlich. Möglicherweise besteht eine sehr frühe Alteration im Immunsystem, eine Dysregulation, die nicht nur dem Tourette-Syndrom, sondern auch den begleitenden Komorbiditäten entscheidend zugrunde liegt und sich in einer verstärkten Immunreaktion gegen Allergene zeigt.

5.2.3.9 Ausblick

Diese explorative Studie diente der Bestimmung von proinflammatorischen Zytokinen und Allergien bei Tourette-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die ermittelten Werte sind Momentaufnahmen und unterliegen klinischen, methodischen und statistischen Schwankungen und sind daher allenfalls als Tendenzen zu betrachten. Aufgrund des explorativen Designs der Studie und der limitierenden Fallzahl wurde zur Vermeidung einer Schmälerung des Erkenntnisgewinns auf die Korrektur für multiple Tests nach Bonferroni-Holm initial verzichtet, weswegen die statistischen Signifikanzen mit höchster Vorsicht zu werten sind. Das

Korrekturverfahren wurde zur Diskussion zusätzlich dargestellt. Eine höhere Fallzahl wäre für künftige Studien zur Bearbeitung der sich aus den Signifikanzen ergebenden Fragestellungen zudem erstrebenswert.

Im Besonderen sind die Ergebnisse für die Zytokine und die daraus hervorgegangenen Vermutungen kritisch zu betrachten, da die Werte lediglich im Serum bestimmt wurden. Zytokine können aus der Peripherie durch einen aktiven Transportmechanismus über die BHS in das zentrale Nervensystem gelangen. In-vivo Studien konnten zeigen, dass unter anderem TNF- α aktiv über die BHS transportiert wird. Eine funktionelle Zusammenarbeit zwischen dem Immunsystem der Peripherie und des ZNS scheint daher naheliegend. (Müller & Ackenheil 1998)

Jedoch bräuchte es zur differenzierten Beurteilung der pathophysiologischen Vorgänge im ZNS auch die Bestimmungen der Zytokine im Liquor von Tourette-Patienten.

Außerdem gibt es eine Vielzahl von klinischen Bildern, die zu einer erhöhten Ausschüttung von Zytokinen führen, beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen, deren Risikofaktoren oder die Therapie mit Antipsychotika. Es gibt Hinweise auf stark variierende Konzentrationen von Zytokinen im peripheren Blut bei den einzelnen Erkrankungen. Vor diesem Hintergrund scheint es denkbar, dass auch das ZNS durch unterschiedliche Spiegel von Zytokinen verschiedenartig beeinflusst wird. Möglicherweise sind diese auch in niedrigen Konzentrationen entscheidend an komplexen Hirnfunktionen beteiligt. (Pollmächer et al. 2002)

Um die tatsächliche Pathophysiologie besser verstehen zu können, sollten für künftige Untersuchungen mehrere Bestimmungen geplant werden, um zufällige Schwankungen zu eliminieren, und die Zytokinspiegel auch in Abhängigkeit von Symptomexazerbationen untersucht werden. Außerdem sollten nicht-medizierte Patienten, idealerweise in der Erstmanifestation, bevorzugt werden, um störende Einflüsse der Medikation auf das Immunsystem möglichst gering zu halten. Interessant wäre in diesem Zusammenhang auch eine Untersuchung genetischer Polymorphismen, da die stark divergierenden Resultate verschiedener Studien darauf hinweisen, dass die Immundysregulation möglicherweise nicht bei allen, sondern in einer Untergruppe von Patienten eine Rolle spielt. Idealerweise könnte versucht werden, diese Untergruppe anhand genetischer Untersuchungen zu identifizieren und anschließend im Verlauf zu beurteilen, ob eine klinische Besserung nach immunmodulatorischer Therapie auftritt.

In Bezug auf das Allergenpanel lässt sich klar sagen, dass die differenzierte Betrachtung deutlich von höheren Fallzahlen profitieren würde. Außerdem würde eine Bestimmung des Panels bei Erstmanifestation im Kindesalter eher geeignet sein, Hinweise auf einzelne Allergene als Auslöser eines molekularen Mimikry zu erhalten, da sich die jeweiligen Allergenprofile je nach Alter physiologisch unterscheiden und es daher denkbar scheint, dass gewisse, möglicherweise auslösende Allergien im Erwachsenenalter bereits nicht mehr nachzuweisen sind.

Eine gemeinsame Betrachtung von Genetik, Immunologie, sowie infektiologischen Parametern scheint für die Klärung der Ätiologie des Tourette-Syndroms unabdingbar. Mithilfe multimodaler Untersuchungen könnten Subgruppen identifiziert und gezieltere Therapien für diese eingeleitet werden, was zu einer Verbesserung nicht nur der Krankheitssymptome, sondern auch der Lebensqualität der Patienten beitragen würde.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Hypothese einer Immundysregulation bei Tourette-Patienten, die kausal an der Ätiologie der Erkrankung beteiligt sein könnte, ist seit längerem Gegenstand der Forschung. Es stellt sich die Frage, ob genetisch oder andersartig bedingte Alterationen im Immunsystem zu einer erhöhten Suszeptibilität bei den Betroffenen führen, die beispielsweise durch Infektionen, Allergien oder andere Trigger eine zentralnervöse Aktivierung autoimmuner Prozesse zur Folge hat. Um sich ein Gesamtbild über die Immunlage bei Tourette-Patienten zu verschaffen, wurden in dieser Studie proinflammatorische Zytokine und Adhäsionsmoleküle, sowie ein Allergenpanel bestimmt.

Bei 52 Patienten und 52 gesunden, nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollpersonen wurde in dieser explorativen Studie eine ausführliche Anamnese erhoben, mögliche Komorbiditäten wurden mithilfe von Screening-Tools und Fragebögen identifiziert und quantifiziert, und es erfolgte eine Blutentnahme. Die proinflammatorischen Zytokine IL-6, TNF- α , MMP9, sICAM1, Neopterin und sCD14 wurden im Serum mithilfe von ELISAs bestimmt. Die Bestimmungen des Allergenpanels mit den 35 häufigsten Allergenen und des IgE-Spiegels erfolgten simultan. Nach unserem Wissen wurden MMP9 und das Allergenpanel erstmals bei Tourette-Patienten untersucht. Aufgrund der limitierenden Fallzahlen und des explorativen Designs der Studie wurde auf die Bonferroni-Holm-Korrektur für multiple Tests verzichtet, weswegen die Ergebnisse als Tendenzen aufzufassen und mit Vorsicht zu interpretieren sind. Die Werte wurden für die Diskussion und zur besseren Vergleichbarkeit jedoch zusätzlich erfasst.

In der Patientengruppe zeigte sich eine signifikante Erhöhung von MMP9 und sICAM1. Die genaue Funktion dieser beiden Moleküle ist noch unverstanden. Im Allgemeinen gelten sie als Parameter, die Entzündungsvorgänge am Endothel widerspiegeln und bei erhöhter Sekretion auch eine erhöhte Aktivierung und Durchlässigkeit des Endothels anzeigen.

Zu berücksichtigen ist der signifikant höhere mittlere Rang von MMP9 bei Tourette-Patienten mit Depression im Unterschied zu Patienten ohne Depression, was einen nicht unbedeutenden Einfluss dieser häufigen Komorbidität auf den Zytokinpiegel nahelegt. Für sICAM1 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen nicht-medizierten Patienten und Kontrollpersonen, dafür jedoch zwischen Patienten mit

und ohne Medikation, was auf eine Erhöhung des sICAM1-Spiegels durch Medikamente hinweist. Die Vermutung eines signifikanten Einflusses dieser Größen auf die Höhe der Zytokinspiegel bestätigt sich in einer multiplen Regressionsanalyse. Für künftige Fragestellungen sollte ein besonderes Augenmerk auf die Wahl des Kollektivs in Hinblick auf Medikation und das Vorliegen von Depression gelegt werden. Aus unseren Ergebnissen lassen sich interessante Fragestellungen für einen möglichen Einfluss von Antipsychotika auf den Aktivierungsgrad des Endothels ableiten.

In künftigen Studien sollte die Erhebung mehrerer immunologischer und infektiologischer Parameter aus demselben Kollektiv beibehalten und erweitert und der klinische Verlauf anhand immunmodulatorischer oder antibiotischer Therapieansätze beobachtet werden. Besonders wertvoll wären auch Zytokinbestimmungen im Liquor.

In der Gesamtbetrachtung würden erniedrigtes TNF- α , Neopterin und sCD14 für eine ineffiziente Makrophagenaktivierung im Rahmen der frühen mikrobiellen Abwehr des T_H1-Systems sprechen, was zur Persistenz neurotroper Viren und Bakterien führen könnte, die selbst an der Ätiologie der Erkrankung einen Anteil haben, oder durch molekulares Mimikry zur Bildung von Autoantikörpern führen könnten. In unserer Stichprobe waren die Ergebnisse jedoch nicht signifikant, was durch eine größere Studie überprüft werden sollte. Eine erhöhte Durchlässigkeit der Basalmembran durch MMP9, möglicherweise auch im ZNS, könnte eine Migration von autoreaktiven T-Zellen begünstigen. Dies könnte durch chronisch erhöhte IL-6 Spiegel, die die Funktion von T_{regs} inhibieren, verschärft werden. Erhöhte IgE-Spiegel und häufigere schwache und deutliche Allergentiter sprechen für eine Verschiebung des T_H1-T_H2-Gleichgewichts in Richtung T_H2, was insbesondere bei Patienten mit Komorbiditäten auffällt. Möglicherweise spielt hier die Kortisol-Katecholamin-Achse eine Rolle in der Immundysregulation. Denkbar erscheint auch, dass insbesondere Patienten mit einer frühen, vielleicht genetisch bedingten Alteration im Immunsystem nicht nur vermehrt anfällig für das Tourette-Syndrom, sondern auch für dessen häufige Komorbiditäten sind.

Im Gesamten betrachtet lassen sich Hinweise auf ein dysreguliertes Immunsystem im Sinne einer T_H1-Schwächung und Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung T_H2-System finden. Umfangreiche Studien in intensiver interdisziplinärer

Zusammenarbeit sind erforderlich, um die Ätiologie des Tourette-Syndroms weiter zu klären.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Adler, U.C., Marques, A.H. & Calil, H.M., 2008. Inflammatory aspects of depression. *Inflammation & allergy drug targets*, 7(1), pp.19–23.
- Aktories, K. et al., 2009. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* 10th ed., München: Urban und Fischer Verlag.
- Albin, R.L. et al., 2003. Increased ventral striatal monoaminergic innervation in Tourette syndrome. *Neurology*, 61(3), pp.310–5.
- Allen, A.J., Leonard, H.L. & Swedo, S.E., 1995. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34(3), pp.307–11.
- Alsobrook, J.P. & Pauls, D.L., 1997. The genetics of Tourette syndrome. *Neurologic clinics*, 15(2), pp.381–93.
- Amat, J.A. et al., 2006. Increased number of subcortical hyperintensities on MRI in children and adolescents with Tourette's syndrome, obsessive-compulsive disorder, and attention deficit hyperactivity disorder. *The American journal of psychiatry*, 163(6), pp.1106–8.
- Bachert, C. et al., 2003. Allergische Rhinokonjunktivitis, Leitlinie DGAI. *Allergo J*, 12, pp.182–194.
- Bagby, R.M. et al., 2004. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *The American journal of psychiatry*, 161(12), pp.2163–77.
- Barr, C.L. et al., 1999. Genome scan for linkage to Gilles de la Tourette syndrome. *American journal of medical genetics*, 88(4), pp.437–45.
- Baumeister, D., Ciufolini, S. & Mondelli, V., 2016. Effects of psychotropic drugs on inflammation: consequence or mediator of therapeutic effects in psychiatric treatment? *Psychopharmacology*, 233(9), pp.1575–89.
- Bergmann, K.E. et al., 1993. Atopie in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt*, 90(18), pp.45–51.
- Bloch, M.H. et al., 2006. Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 160(1), pp.65–9.
- Böcking, C., Renz, H. & Pfefferle, P.I., 2012. Prävalenz und sozioökonomische Bedeutung von Allergien in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt*, 55, pp.303–307.
- Bos-Veneman, N. et al., 2011. Altered immunoglobulin profiles in children with Tourette syndrome. *Brain, behaviour and immunity*, 25(3), pp.532–538.
- Bos-Veneman, N.G.P. et al., 2010. Cytokines and soluble adhesion molecules in children and adolescents with a tic disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 34(8), pp.1390–5.

- Brambilla, F. et al., 1997. Plasma interleukin-1 beta and tumor necrosis factor concentrations in obsessive-compulsive disorders. *Biological psychiatry*, 42(11), pp.976–81.
- Cardona, F. & Orefici, G., 2001. Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population. *The Journal of pediatrics*, 138(1), pp.71–5.
- Cavanna, A.E. et al., 2013. Disease-specific quality of life in young patients with tourette syndrome. *Pediatric neurology*, 48(2), pp.111–4.
- Cavanna, A.E. et al., 2008. The Gilles de la Tourette syndrome-quality of life scale (GTS-QOL): development and validation. *Neurology*, 71(18), pp.1410–6.
- Chang, Y.-T. et al., 2011. Correlation of Tourette syndrome and allergic disease: nationwide population-based case-control study. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, 32(2), pp.98–102.
- Cheng, Y. et al., 2012. Detection of autoantibodies and increased concentrations of interleukins in plasma from patients with Tourette's syndrome. *Journal of molecular neuroscience : MN*, 48(1), pp.219–24.
- Chou, I.-C. et al., 2010. Polymorphisms of interleukin 1 gene IL1RN are associated with Tourette syndrome. *Pediatric neurology*, 42(5), pp.320–4.
- Church, A.J. et al., 2003. Tourette's syndrome: a cross sectional study to examine the PANDAS hypothesis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 74(5), pp.602–7.
- Cohen, S.C., Leckman, J.F. & Bloch, M.H., 2013. Clinical assessment of Tourette syndrome and tic disorders. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 37(6), pp.997–1007.
- Comings, B.G. & Comings, D.E., 1987. A controlled study of Tourette syndrome. V. Depression and mania. *American journal of human genetics*, 41(5), pp.804–21.
- Conelea, C.A. & Woods, D.W., 2008. The influence of contextual factors on tic expression in Tourette's syndrome: a review. *Journal of psychosomatic research*, 65(5), pp.487–96.
- Deckersbach, T. et al., 2014. Neural correlates of behavior therapy for Tourette's disorder. *Psychiatry research*, 224(3), pp.269–74.
- Dehning, S. et al., 2011. Long-term results of electroconvulsive therapy in severe Gilles de la Tourette syndrome. *The journal of ECT*, 27(2), pp.145–7.
- Dembic, Z., 2015. *The cytokines of the immune system : the role of cytokines in disease related to immune response*,
- Dilling, H., Mombour, W. & Schmidt, M.H., 2005. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch diagnostische Leitlinien*. 5th ed., Bern: Verlag Hans Huber.
- Domenici, E. et al., 2010. Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections. *PloS one*, 5(2), p.e9166.
- Dursun, S.M. et al., 1994. Elevated plasma kynurenine in Tourette syndrome. *Molecular and chemical neuropathology / sponsored by the International Society for Neurochemistry*

and the World Federation of Neurology and research groups on neurochemistry and cerebrospinal fluid, 21(1), pp.55–60.

- Elstner, K. et al., 2001. Quality of Life (QOL) of patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 103(1), pp.52–9.
- Ercan-Sencicek, A.G. et al., 2010. L-histidine decarboxylase and Tourette's syndrome. *The New England journal of medicine*, 362(20), pp.1901–8.
- EUROIMMUN AG, 2013. *Antikörper gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene (IgE) . Anleitung für den EUROLINE Atopie 11*,
- Finegold, I., 1985. Allergy and Tourette's syndrome. *Annals of allergy*, 55(2), pp.119–21.
- Frank, M. & Cavanna, A.E., 2013. Behavioural treatments for Tourette syndrome: an evidence-based review. *Behavioural neurology*, 27(1), pp.105–17.
- Freeman, R.D. et al., 2000. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Developmental medicine and child neurology*, 42(7), pp.436–47.
- Freeman, R.D., 2007. Tic disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome. *European child & adolescent psychiatry*, 16 Suppl 1, pp.15–23.
- Furtado, M. & Katzman, M.A., 2015. Examining the role of neuroinflammation in major depression. *Psychiatry research*, 229(1-2), pp.27–36.
- Gabbay, V. et al., 2009. A cytokine study in children and adolescents with Tourette's disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 33(6), pp.967–71.
- Geschwind, N. & Kondo, K., 1979. Corticosteroid therapy and Tourette syndrome. *Annals of neurology*, 5(5), p.495.
- Gibofsky, A. et al., 1991. The genetics of rheumatic fever: relationship to streptococcal infection and autoimmune disease. *The Journal of rheumatology. Supplement*, 30, pp.1–5.
- Goodman, W.K. et al., 2006. Obsessive-compulsive disorder in Tourette syndrome. *Journal of child neurology*, 21(8), pp.704–14.
- Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Fleischmann, R.L., et al., 1989. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of general psychiatry*, 46(11), pp.1006–11.
- Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Delgado, P., et al., 1989. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Archives of general psychiatry*, 46(11), pp.1012–6.
- Gorska-Ciebiada, M. et al., 2006. Intercellular adhesion molecule 1 and tumor necrosis factor α in asthma and persistent allergic rhinitis: relationship with disease severity. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 97(1), pp.66–72.

- Greenberg, B.D., Murphy, D.L. & Swedo, S.E., 1998. Symptom exacerbation of vocal tics and other symptoms associated with streptococcal pharyngitis in a patient with obsessive-compulsive disorder and tics. *The American journal of psychiatry*, 155(10), pp.1459–60.
- Guo, J.N. et al., 2014. Successful Treatment of Tourette Syndrome with Electroconvulsive Therapy: A Case Report. *Biological psychiatry*.
- Haftenberger, M. et al., 2013. Prävalenz von Sensibilisierungen gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene. *Bundesgesundheitsblatt*, 56, pp.687–697.
- Hamerlinck, F.F. V., 1999. Neopterin: a review. *Experimental Dermatology*, 8(3), pp.167–176.
- Hautzinger, M., 1991. [The Beck Depression Inventory in clinical practice]. *Der Nervenarzt*, 62(11), pp.689–96.
- Heppt, W. & Bachert, C. eds., 2011. *Praktische Allergologie* 2nd ed., Georg Thieme Verlag KG.
- Hermann-Kunz, E., 2000. Allergische Krankheiten in Deutschland - Ergebnisse einer repräsentativen Studie. *Bundesgesundheitsblatt*, 43, pp.400–406.
- Ho, C.S. et al., 1999. Association of allergy with Tourette's syndrome. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 98(7), pp.492–5.
- Hoekstra, P.J. et al., 2001. Elevated D8/17 expression on B lymphocytes, a marker of rheumatic fever, measured with flow cytometry in tic disorder patients. *The American journal of psychiatry*, 158(4), pp.605–10.
- Hoekstra, P.J. et al., 2007a. Plasma kynurenine and related measures in tic disorder patients. *European child & adolescent psychiatry*, 16 Suppl 1, pp.71–7.
- Hoekstra, P.J. et al., 2007b. Plasma kynurenine and related measures in tic disorder patients. *European child & adolescent psychiatry*, 16 Suppl 1, pp.71–7.
- Hof, H. & Dörries, R., 2009. *Duale Reihe: Medizinische Mikrobiologie* 4. Auflage., Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Hogan, M.B. & Wilson, N.W., 1999. Tourette's syndrome mimicking asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 36(3), pp.253–6.
- Holzer, J.C. et al., 1994. Obsessive-compulsive disorder with and without a chronic tic disorder. A comparison of symptoms in 70 patients. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 164(4), pp.469–73.
- Holzweber, F. et al., 2013. Inhibition of IgE binding to cross-reactive carbohydrate determinants enhances diagnostic selectivity. *Allergy*, 68(10), pp.1269–77.
- Hsieh, M.-Y. et al., 2010. Immunologic analysis and serum heavy metal levels in exacerbated Tourette syndrome. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 21(4 Pt 2), pp.e764–71.

- Hyde, T.M. et al., 1992. Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology*, 42(3 Pt 1), pp.652–8.
- Iannuzzo, R. et al., 2006. Development and reliability of the HAM-D/MADRS interview: an integrated depression symptom rating scale. *Psychiatry Res*, 145(1), pp.21–37.
- Jankovic, J., 1997. Tourette syndrome. Phenomenology and classification of tics. *Neurologic clinics*, 15(2), pp.267–75.
- Jones, C.A. et al., 2002. Reduced soluble CD14 levels in amniotic fluid and breast milk are associated with the subsequent development of atopy, eczema, or both. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 109(5), pp.858–66.
- Kalanithi, P.S.A. et al., 2005. Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(37), pp.13307–12.
- Kano, Y. et al., 2015. The impact of tics, obsessive-compulsive symptoms, and impulsivity on global functioning in Tourette syndrome. *Psychiatry research*.
- Karadenizli, D., Dilbaz, N. & Bayam, G., 2005. Gilles de la Tourette syndrome: response to electroconvulsive therapy. *The journal of ECT*, 21(4), pp.246–8.
- Kaufmann, S.H.E., 2014. *Basiswissen Immunologie*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Kawikova, I. et al., 2007. Decreased numbers of regulatory T cells suggest impaired immune tolerance in children with tourette syndrome: a preliminary study. *Biological psychiatry*, 61(3), pp.273–8.
- Kemeny, E. et al., 1994. Tissue distribution of antigen(s) defined by monoclonal antibody D8/17 reacting with B lymphocytes of patients with rheumatic heart disease. *Clinical immunology and immunopathology*, 72(1), pp.35–43.
- Khalifa, N. & von Knorring, A.-L., 2005. Tourette syndrome and other tic disorders in a total population of children: clinical assessment and background. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 94(11), pp.1608–14.
- Khanna, A.K. et al., 1989. Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *The Journal of clinical investigation*, 83(5), pp.1710–6.
- Kim, H., Moote, W. & Mazza, J., 1997. Tourette's syndrome in patients referred for allergy evaluation. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 79(4), pp.347–9.
- Kim, S., Dysken, M. & Kuskowski, M., 1990. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: a reliability and validity study. *Psychiatry research*, 34(1), pp.99–106.
- Klein, E.M. et al., 2016. The German version of the Perceived Stress Scale - psychometric characteristics in a representative German community sample. *BMC psychiatry*, 16, p.159.

- Klimek, L. & Pfaar, O., 2011. Allergische Rhinitis - immunologische und neurogene Mechanismen. *HNO*, 59, pp.1191–1197.
- Knell, E.R. & Comings, D.E., 1993. Tourette's syndrome and attention-deficit hyperactivity disorder: evidence for a genetic relationship. *The Journal of clinical psychiatry*, 54(9), pp.331–7.
- Kondo, K. & Kabasawa, T., 1978. Improvement in Gilles de la Tourette syndrome after corticosteroid therapy. *Annals of neurology*, 4(4), p.387.
- Krause, D. et al., 2010. Association between intracellular infectious agents and Tourette's syndrome. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 260(4), pp.359–63.
- Kurlan, R. et al., 1996. Non-obscene complex socially inappropriate behavior in Tourette's syndrome. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 8(3), pp.311–7.
- Kurlan, R., Lichter, D. & Hewitt, D., 1989. Sensory tics in Tourette's syndrome. *Neurology*, 39(5), pp.731–4.
- Leckman, J. et al., 1989. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 28(4), pp.566–573.
- Leckman, J.F. et al., 1998. Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. *Pediatrics*, 102(1 Pt 1), pp.14–9.
- Leckman, J.F. et al., 2005. Increased serum levels of interleukin-12 and tumor necrosis factor-alpha in Tourette's syndrome. *Biological psychiatry*, 57(6), pp.667–73.
- Leckman, J.F., Walker, D.E. & Cohen, D.J., 1993. Premonitory urges in Tourette's syndrome. *The American journal of psychiatry*, 150(1), pp.98–102.
- Ledochowski, M. et al., 2001. Inverse relationship between neopterin and immunoglobulin E. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 98(1), pp.104–8.
- Lee, E., 2012. Review of the psychometric evidence of the perceived stress scale. *Asian Nursing Research*, 6(4), pp.121–127.
- Li, E. et al., 2015. Streptococcal infection and immune response in children with Tourette's syndrome. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 31(7), pp.1157–63.
- Lit, L. et al., 2007. A subgroup of Tourette's patients overexpress specific natural killer cell genes in blood: a preliminary report. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 144B(7), pp.958–63.
- Lit, L. et al., 2009. Age-related gene expression in Tourette syndrome. *Journal of psychiatric research*, 43(3), pp.319–30.
- Liu, S., Yi, M., Wang, M., et al., 2011. Association of IL8 -251A/T, IL12B -1188A/C and TNF- α -238A/G polymorphisms with Tourette syndrome in a family-based association study in a Chinese Han population. *Neuroscience letters*, 495(2), pp.155–8.

- Liu, S., Yi, M., Qi, F., et al., 2011. Lack of association between polymorphism -592A/C in the promoter region of the IL10 gene and Tourette's syndrome in a family-based association study in the Chinese Han population. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 15(10), pp.733–5.
- Lüllmann-Rauch, R., 2009. *Taschenlehrbuch Histologie* 3.Auflage ed., Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Malandain, H., 2005. IgE-reactive carbohydrate epitopes--classification, cross-reactivity, and clinical impact. *European annals of allergy and clinical immunology*, 37(4), pp.122–8.
- Di Marco, F., Santus, P. & Centanni, S., 2011. Anxiety and depression in asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*, 17(1), pp.39–44.
- Martino, D. et al., 2009. Immunopathogenic mechanisms in tourette syndrome: A critical review. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 24(9), pp.1267–79.
- Martino, D. et al., 2005. Soluble adhesion molecules in Gilles de la Tourette's syndrome. *Journal of the neurological sciences*, 234(1-2), pp.79–85.
- Martino, D., Zis, P. & Buttiglione, M., 2014. The role of immune mechanisms in Tourette syndrome. *Brain research*.
- Matz, J. et al., 2012. Altered monocyte activation markers in Tourette's syndrome: a case-control study. *BMC psychiatry*, 12, p.29.
- McGuire, J.F. et al., 2015. Living with tics: Reduced impairment and improved quality of life for youth with chronic tic disorders. *Psychiatry research*, 225(3), pp.571–9.
- Mell, L.K., Davis, R.L. & Owens, D., 2005. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder. *Pediatrics*, 116(1), pp.56–60.
- Mittleman, B.B. et al., 1997. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 159(6), pp.2994–9.
- Monteleone, P. et al., 1998. Decreased blood levels of tumor necrosis factor-alpha in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*, 37(4), pp.182–5.
- Montoro, J. et al., 2009. Stress and allergy. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 19 Suppl 1, pp.40–7.
- Morriss, R. et al., 2008. Inter-rater reliability of the Hamilton Depression Rating Scale as a diagnostic and outcome measure of depression in primary care. *Journal of affective disorders*, 111(2-3), pp.204–2013.
- Müller, N. et al., 1995. [Compulsive disorder and Gilles de la Tourette syndrome. On the differential diagnosis of organic and psychogenic compulsive symptoms]. *Der Nervenarzt*, 66(5), pp.372–8.
- Müller, N., 2004. Anti-inflammatory therapy with a COX-2 inhibitor in Tourette's syndrome. *Inflammopharmacology*, 12(3), pp.271–5.

- Müller, N. et al., 1997. Characteristics of obsessive-compulsive symptoms in Tourette's syndrome, obsessive-compulsive disorder, and Parkinson's disease. *Psychiatry research*, 70(2), pp.105–14.
- Müller, N., Riedel, M., Straube, A., et al., 2000. Increased anti-streptococcal antibodies in patients with Tourette's syndrome. *Psychiatry research*, 94(1), pp.43–9.
- Müller, N. et al., 2001. Increased titers of antibodies against streptococcal M12 and M19 proteins in patients with Tourette's syndrome. *Psychiatry research*, 101(2), pp.187–93.
- Müller, N., Riedel, M., Förderreuther, S., et al., 2000. Tourette's syndrome and mycoplasma pneumoniae infection. *The American journal of psychiatry*, 157(3), pp.481–2.
- Müller, N., 2007. Tourette's syndrome: clinical features, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Dialogues in clinical neuroscience*, 9(2), pp.161–71.
- Müller, N. & Ackenheil, M., 1998. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 22(1), pp.1–33.
- Murphy, M.L. & Pichichero, M.E., 2002. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 156(4), pp.356–61.
- Murphy, T.K. et al., 1997. B lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome? *The American journal of psychiatry*, 154(3), pp.402–7.
- Olson, L.L. et al., 2006. Tourette syndrome: diagnosis, strategies, therapies, pathogenesis, and future research directions. *Journal of child neurology*, 21(8), pp.630–41.
- Ozdoganoglu, T., Songu, M. & Inancli, H.M., 2012. Quality of life in allergic rhinitis. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 6(1), pp.25–39.
- Pasala, S., Barr, T. & Messaoudi, I., 2015. Impact of Alcohol Abuse on the Adaptive Immune System. *Alcohol research : current reviews*, 37(2), pp.185–97.
- Perlmutter, S.J. et al., 1999. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*, 354(9185), pp.1153–8.
- Peterson, B. et al., 1993. Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology*, 43(5), pp.941–9.
- Peterson, B.S. et al., 2003. Basal Ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Archives of general psychiatry*, 60(4), pp.415–24.
- Pollmächer, T. et al., 2002. Low levels of circulating inflammatory cytokines--do they affect human brain functions? *Brain, behavior, and immunity*, 16(5), pp.525–32.
- Price, R.A. et al., 1985. A twin study of Tourette syndrome. *Archives of general psychiatry*, 42(8), pp.815–20.

- Pugin, J., Ulevitch, R.J. & Tobias, P.S., 1995. Activation of endothelial cells by endotoxin: direct versus indirect pathways and the role of CD14. *Progress in clinical and biological research*, 392, pp.369–73.
- Rassow, J. et al., 2008. *Duale Reihe: Biochemie 2. Auflage.*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Richter, P. et al., 1998. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*, 31(3), pp.160–8.
- Rickards, H. et al., 1996. Increased plasma kynurenine and its relationship to neopterin and tryptophan in Tourette's syndrome. *Psychological medicine*, 26(4), pp.857–62.
- Rickards, H., Cavanna, A.E. & Worrall, R., 2012. Treatment practices in Tourette syndrome: the European perspective. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 16(4), pp.361–4.
- Riedel, M. et al., 1998. Lyme disease presenting as Tourette's syndrome. *Lancet*, 351(9100), pp.418–9.
- Roessner, V. et al., 2011. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 20(4), pp.173–196.
- Rosenberg, G.A., 2002. Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. *Glia*, 39(3), pp.279–91.
- Rybakowski, J.K. et al., 2013. Increased serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in young patients during bipolar depression. *Journal of affective disorders*, 146(2), pp.286–9.
- Schröder, N.W.J. & Schumann, R.R., 2005. Non-LPS targets and actions of LPS binding protein (LBP). *Journal of endotoxin research*, 11(4), pp.237–42.
- Sheehan, D. V et al., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry*, 59, pp.22–33.
- Singer, H.S. et al., 2008. Serial immune markers do not correlate with clinical exacerbations in pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Pediatrics*, 121(6), pp.1198–205.
- Söderström, L. et al., 2003. A further evaluation of the clinical use of specific IgE antibody testing in allergic diseases. *Allergy*, 58(9), pp.921–8.
- Spencer, M.E. et al., 2010. Serum levels of the immune activation marker neopterin change with age and gender and are modified by race, BMI, and percentage of body fat. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 65(8), pp.858–65.
- Storch, E.A. et al., 2005. Reliability and validity of the Yale Global Tic Severity Scale. *Psychological assessment*, 17(4), pp.486–91.

- Swedo, S.E. et al., 1997. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *The American journal of psychiatry*, 154(1), pp.110–2.
- Swedo, S.E. et al., 1998. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *The American journal of psychiatry*, 155(2), pp.264–71.
- Swedo, S.E., 1994. Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA*, 272(22), pp.1788–91.
- Swedo, S.E. et al., 1993. Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance. *Pediatrics*, 91(4), pp.706–13.
- Szabo, G. & Saha, B., 2015. Alcohol's Effect on Host Defense. *Alcohol research : current reviews*, 37(2), pp.159–70.
- Tapping, R. & Tobias, P., 2000. Soluble CD14-mediated cellular responses to lipopolysaccharide. *Chem Immunol.*, 74, pp.108–121.
- Vercelli, D. et al., 2001. CD14: a bridge between innate immunity and adaptive IgE responses. *Journal of Endotoxin Research*, 7(1), pp.45–48.
- Vollmar, A., Zündorf, I. & Dingermann, T., 2013. *Immunologie - Grundlagen und Wirkstoffe* 2nd ed., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- Wahn, U. et al. eds., 2005. *Pädiatrische Allergologie und Immunologie* 4th ed., Urban und Fischer Verlag.
- Wang, Z. et al., 2011. The neural circuits that generate tics in Tourette's syndrome. *The American journal of psychiatry*, 168(12), pp.1326–37.
- Weidinger, E. et al., 2014. Impaired activation of the innate immune response to bacterial challenge in Tourette syndrome. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 15(6), pp.453–8.
- Wilczynska-Kwiatek, A., Bargiel-Matusiewicz, K. & Lapinski, L., 2009. Asthma, allergy, mood disorders, and nutrition. *European journal of medical research*, 14 Suppl 4, pp.248–54.
- Witkowska, A.M. & Borawska, M.H., 2004. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): an overview. *European Cytokine Network*, 15(2), pp.91–98.
- Woody, S., Steketee, G. & Chambless, D., 1995. Reliability and validity of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. *Behaviour research and therapy*, 33(5), pp.597–605.
- Wright, A., Rickards, H. & Cavanna, A.E., 2012. Impulse-control disorders in gilles de la tourette syndrome. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 24(1), pp.16–27.
- Wright, R.J., Cohen, R.T. & Cohen, S., 2005. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 5(1), pp.23–9.
- Yonas, M.A., Lange, N.E. & Celedón, J.C., 2012. Psychosocial stress and asthma morbidity. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 12(2), pp.202–10.

Yuce, M. et al., 2014. Association of Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder with allergic diseases in children and adolescents: a preliminary study. *European review for medical and pharmacological sciences*, 18(3), pp.303–10.

Zdolsek, H.A. & Jenmalm, M.C., 2004. Reduced levels of soluble CD14 in atopic children. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 34(4), pp.532–9.

8 ABKÜRZUNGEN

| | |
|-----------|--|
| ADHS | Aufmerksamkeits-Defizits-Hyperaktivitäts-Störung |
| AR | Allergische Rhinokonjunktivitis |
| BDI | Beck Depression Inventory |
| BHS | Blut-Hirn-Schranke |
| CBIT | Comprehensive Behavioral Intervention for Tics |
| CCD | Cross-reactive Carbohydrate Determinant |
| CD | Cluster of Differentiation |
| CRP | C-reaktives Protein |
| DSM-IV | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV |
| EAST | Enzym-Allergo-Sorbent-Test |
| ECP | Eosinophil Cationic Protein |
| EIA | Enzymatische Immunadsorption |
| ERP | Exposure with Response Prevention |
| GABHS | β-hämolisierende Streptokokken der Gruppe A |
| GTP | Guanosintriphosphat |
| GTS-QOL | Gilles-de-la-Tourette- Quality of Life |
| HAM-D | Hamilton Depression Rating Scale |
| HRT | Habit Reversal Therapy |
| ICAM1 | Intercellular Adhesion Molecule 1 |
| ICD-10 | International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10 |
| IFN-γ | Interferon-γ |
| Ig | Immunglobulin |
| IL | Interleukin |
| LBP | LPS-bindendes Protein |
| LPS | Lipopolysaccharid |
| LWT | Living With Tics |
| M.I.N.I. | Mini International Neuropsychiatric Interview |
| MBP | Major Basic Protein |
| mCD14 | membrane CD14 |
| MCP-1 | Monocyte Chemotactic Factor-1 |
| MHC | Major Histocompatibility Complex |
| MMP9 | Matrix-Metalloprotease 9 |
| N-CAM | Neural-Cell Adhesion Molecule |
| NK-Zellen | Natürliche Killerzellen |
| PAMPs | Pathogen-Associated Molecular Patterns |
| PANDAS | Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infection |
| PSS-14 | Perceived Stress Scale 14 |
| RAST | Radio-Allergo-Sorbent-Test |
| sCD14 | soluble CD14 |
| sgp130 | soluble glycoprotein 130 |

| | |
|-------------------|---------------------------------------|
| sIL-1Ra | soluble IL-1 Receptor antagonist |
| sIL-2R | soluble IL-2 Receptor |
| sIL-6R | soluble IL-6 Receptor |
| TGF- β | Transforming Growth Factor- β |
| TLR | Toll-like-Rezeptor |
| T _{regs} | Regulatorische T-Zellen |
| TNF- α | Tumornekrosefaktor- α |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| VCAM-1 | Vascular Cellular Adhesion Molecule-1 |
| Y-BOCS | Yale Brown Obsessive Compulsive Scale |
| YGTSS | Yale Global Tic Severity Scale |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

9 ANHANG

I. TABELLEN

Tabelle 51: Anamnestische Angaben zur Einnahme von Antipsychotika bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | Gruppe | |
|-------------|------------------|----------------|
| | Kontrolle [N=52] | Patient [N=52] |
| Quetiapin | 0 | 1 |
| Pimozid | 0 | 1 |
| Aripiprazol | 0 | 18 |
| Tiaprid | 0 | 5 |
| Clozapin | 0 | 1 |
| Risperidon | 0 | 3 |

N=Gesamtanzahl

Tabelle 52: Anamnestische Angaben zur Einnahme von Stimulanzien bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | Gruppe | |
|-----------------|------------------|----------------|
| | Kontrolle [N=52] | Patient [N=52] |
| Methylphenidat | 1 | 0 |
| Cannabis | 0 | 1 |
| Lisdexamfetamin | 0 | 1 |

N=Gesamtanzahl

Tabelle 53: Anamnestische Angaben zur Einnahme von Antidepressiva bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | Gruppe | |
|--------------|------------------|----------------|
| | Kontrolle [N=52] | Patient [N=52] |
| Venlafaxin | 0 | 1 |
| Opipramol | 0 | 1 |
| Clomipramin | 0 | 1 |
| Sertralin | 0 | 1 |
| Citalopram | 0 | 1 |
| Escitalopram | 0 | 2 |

N=Gesamtanzahl

Tabelle 54: Anamnestische Angaben zur Einnahme von somatischer Medikation bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | Gruppe | |
|----------------------|------------------|----------------|
| | Kontrolle [N=52] | Patient [N=52] |
| Pille | 2 | 1 |
| Cetirizin | 1 | 0 |
| Salbutamol inhalativ | 0 | 2 |
| Budesonid inhalativ | 0 | 1 |
| Formoterol inhalativ | 0 | 1 |
| Folsäure | 1 | 0 |
| Vitamin B12 | 1 | 0 |
| Vitamin D | 1 | 3 |
| Kalzium | 0 | 1 |
| Eisen | 2 | 1 |
| Laktobazillen | 0 | 1 |
| Jod | 0 | 2 |
| SerenePro | 0 | 1 |
| Propranolol | 0 | 1 |
| Metoprolol | 0 | 1 |
| Ramipril | 0 | 2 |
| Enalapril | 0 | 1 |
| Statin | 0 | 2 |
| Bezafibrat | 0 | 1 |
| L-Thyroxin | 0 | 2 |

N=Gesamtanzahl

Tabelle 55: Anamnestische Angaben zu somatischen Erkrankungen bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | Gruppe | | |
|-------------------------|------------------|-------------------------------|----|
| | Kontrolle [N=52] | Patient [N=52] | |
| Blutgerinnungsstörung | 1 | 0 | |
| Herzrhythmusstörung | 0 | 1 | |
| Bluthochdruck | 0 | 3 | |
| Thrombose | 1 | 0 | |
| Lungenerkrankung/Asthma | 1 | 2 | |
| Schilddrüsenerkrankung | 0 | 7 (1 Hashimoto- Thyreoiditis) | |
| Lebererkrankung | 1 | 0 | |
| Nierenerkrankung | 1 | 1 | |
| Schwangerschaft | 0 | 0 | |
| Krebserkrankung | 2 | 0 | |
| Radiotherapie bei Krebs | 0 | 0 | |
| Chemotherapie | 1 | 0 | |
| Operation | OP | 27 | 27 |
| | OP Krebs | 1 | 0 |

N=Gesamtanzahl

Tabelle 56: Anamnestische Angaben zu Allergien und Unverträglichkeiten bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | Gruppe | |
|---|------------------|----------------|
| | Kontrolle [N=52] | Patient [N=52] |
| Allergie | 22 | 29 |
| Nahrungsmittel | 0 | 4 |
| Bärlauch | 0 | 1 |
| Apfel | 0 | 1 |
| Erdbeere | 0 | 1 |
| Haselnuss | 0 | 1 |
| Walnuss | 0 | 1 |
| Erdnuss | 0 | 1 |
| Emmentaler | 0 | 1 |
| Fruktoseunverträglichkeit | 0 | 1 |
| Lammfleischunverträglichkeit | 0 | 1 |
| Laktoseintoleranz | 1 | 4 |
| Glutenunverträglichkeit | 0 | 1 |
| Heuschnupfen/Pollen | 13 | 18 |
| Gräser (unbekannt) | 9 | 10 |
| Beifuss | 0 | 1 |
| Birke | 0 | 3 |
| Hasel | 0 | 1 |
| Erle | 0 | 1 |
| Staub | 1 | 2 |
| Milben | 1 | 9 |
| Biene | 2 | 0 |
| Metalle | 1 | 1 |
| Algen | 1 | 0 |
| Medikamente | 1 | 2 |
| Desinfektionsmittel | 0 | 1 |
| Kontrastmittel | 1 | 0 |
| Pflaster | 0 | 2 |
| Tierhaare (bekannt oder unbekannt) | 4 | 5 |
| Hasenhaare | 0 | 1 |
| Rattenhaare | 0 | 1 |
| Katzenhaare | 3 | 3 |
| Hundehaare | 0 | 1 |

N=Gesamtanzahl

Tabelle 57: Anamnestische Angaben zur Nationalität bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | | Gruppe | |
|----------------|---------------------|------------------|----------------|
| | | Kontrolle [N=52] | Patient [N=52] |
| Patient | europäisch | 52 | 52 |
| | amerikanisch | 0 | 0 |
| | afrikanisch | 0 | 0 |
| | asiatisch | 0 | 0 |
| | australisch | 0 | 0 |
| Mutter | europäisch | 50 | 50 |
| | amerikanisch | 0 | 0 |
| | afrikanisch | 0 | 1 |
| | asiatisch | 2 | 1 |
| | australisch | 0 | 0 |
| Vater | europäisch | 50 | 50 |
| | amerikanisch | 1 | 2 |
| | afrikanisch | 0 | 0 |
| | asiatisch | 1 | 0 |
| | australisch | 0 | 0 |

N=Gesamtanzahl

Tabelle 58: Anamnestische Angaben zum sonstigen Drogenkonsum bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | Gruppe | |
|-----------------------|------------------|----------------|
| | Kontrolle [N=52] | Patient [N=52] |
| LSD | 3 | 1 |
| MDNA | 1 | 0 |
| Mescaline | 2 | 0 |
| Metamphetamine | 1 | 0 |
| Amphetamine | 4 | 3 |
| Kokain | 3 | 2 |
| Pilze | 2 | 2 |
| Ecstasy | 4 | 1 |

N=Gesamtanzahl

Tabelle 59: Anamnestische Angaben zur Familienanamnese im Detail bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | Gruppe | |
|-------------------------|------------------|----------------|
| | Kontrolle [N=52] | Patient [N=52] |
| Familienanamnese | 13 | 25 |
| Tourette-Syndrom | 1 | 7 |
| Tics | 1 | 8 |
| Zwänge | 2 | 3 |
| ADS | 1 | 1 |
| Alkoholsucht | 1 | 2 |
| Schizophrenie | 3 | 1 |
| Burnout | 2 | 2 |
| Suizid | 0 | 1 |
| Epilepsie | 0 | 2 |
| Depression | 3 | 11 |
| Bipolare Störung | 1 | 0 |

N=Gesamtanzahl

Tabelle 60: Anamnestische Angaben zu Komorbiditäten bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | Gruppe | |
|------------------------------|------------------|----------------|
| | Kontrolle [N=52] | Patient [N=52] |
| Komorbidität Gesamt | 0 | 20 |
| Depression | 0 | 9 |
| Zwänge | 0 | 8 |
| Angststörung | 0 | 2 |
| soziale Phobie | 0 | 3 |
| ADHS | 0 | 5 |
| ADS | 0 | 2 |
| Impulskontrollstörung | 0 | 1 |
| Legasthenie | 0 | 1 |
| Bulimie | 0 | 1 |

N=Gesamtanzahl

Tabelle 61: Anzahl positiver Screenings im M.I.N.I. bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | Gruppe | |
|--|------------------|----------------|
| | Kontrolle [N=52] | Patient [N=52] |
| Mindestens ein positives Screening | 4 | 28 |
| Major Depression aktuell | 0 | 2 |
| Major Depression rezidivierend | 0 | 2 |
| Major Depression melancholisch | 0 | 1 |
| Dysthymie | 0 | 6 |
| Suizid – geringes Risiko | 1 | 1 |
| Suizid – mäßiges Risiko | 0 | 3 |
| Suizid – hohes Risiko | 0 | 2 |
| Hypomanische Episode aktuell | 0 | 1 |
| Hypomanische Episode früher | 1 | 6 |
| Manische Episode aktuell | 0 | 1 |
| Manische Episode früher | 1 | 5 |
| Panikstörung ohne Agoraphobie | 0 | 2 |
| Panikstörung mit Agoraphobie | 0 | 2 |
| Agoraphobie ohne Panikstörung | 0 | 4 |
| soziale Phobie | 0 | 5 |
| Zwangsstörung | 0 | 9 |
| PTBS | 0 | 0 |
| Alkoholabhängigkeit | 0 | 0 |
| Alkoholmissbrauch | 0 | 1 |
| Substanzabhängigkeit | 0 | 1 |
| Substanzmissbrauch | 1 | 1 |
| Psychotische Episode aktuell | 0 | 0 |
| Psychotische Episode früher | 0 | 5 |
| Affektive Störung mit psychotischer Episode | 0 | 1 |
| Anorexie | 0 | 0 |
| Bulimie | 0 | 1 |
| Binge Eating | 0 | 0 |
| generalisierte Angststörung | 1 | 5 |
| antisoziale Persönlichkeitsstörung | 0 | 1 |

N=Gesamtanzahl

Tabelle 62: Deskriptive Statistik für das klassierte Allergenpanel bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

| | | Gruppe | | | |
|----------------|----------|-----------|----------------|---------|----------------|
| | | Kontrolle | | Patient | |
| | | N | Häufigkeit [%] | N | Häufigkeit [%] |
| d1(Klassiert) | negativ | 45 | 88,2 | 44 | 84,6 |
| | schwach | 3 | 5,9 | 5 | 9,6 |
| | deutlich | 3 | 5,9 | 3 | 5,8 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| d2(Klassiert) | negativ | 45 | 88,2 | 41 | 78,8 |
| | schwach | 4 | 7,8 | 7 | 13,5 |
| | deutlich | 2 | 3,9 | 4 | 7,7 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| d4(Klassiert) | negativ | 44 | 86,3 | 40 | 76,9 |
| | schwach | 2 | 3,9 | 8 | 15,4 |
| | deutlich | 5 | 9,8 | 4 | 7,7 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| t3(Klassiert) | negativ | 45 | 88,2 | 42 | 80,8 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 6 | 11,5 |
| | deutlich | 5 | 9,8 | 2 | 3,8 |
| | stark | 1 | 2,0 | 2 | 3,8 |
| t4(Klassiert) | negativ | 45 | 88,2 | 47 | 90,4 |
| | schwach | 5 | 9,8 | 3 | 5,8 |
| | deutlich | 1 | 2,0 | 1 | 1,9 |
| | stark | 0 | 0,0 | 1 | 1,9 |
| t2(Klassiert) | negativ | 45 | 88,2 | 44 | 84,6 |
| | schwach | 4 | 7,8 | 4 | 7,7 |
| | deutlich | 1 | 2,0 | 3 | 5,8 |
| | stark | 1 | 2,0 | 1 | 1,9 |
| gs2(Klassiert) | negativ | 34 | 66,7 | 37 | 71,2 |
| | schwach | 9 | 17,6 | 2 | 3,8 |
| | deutlich | 5 | 9,8 | 7 | 13,5 |
| | stark | 3 | 5,9 | 6 | 11,5 |
| w6(Klassiert) | negativ | 50 | 98,0 | 51 | 98,1 |
| | schwach | 1 | 2,0 | 0 | 0,0 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 1 | 1,9 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| w9(Klassiert) | negativ | 45 | 88,2 | 47 | 90,4 |
| | schwach | 6 | 11,8 | 4 | 7,7 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 1 | 1,9 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| e1(Klassiert) | negativ | 44 | 86,3 | 43 | 82,7 |
| | schwach | 5 | 9,8 | 7 | 13,5 |
| | deutlich | 1 | 2,0 | 1 | 1,9 |
| | stark | 1 | 2,0 | 1 | 1,9 |
| e2(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 50 | 96,2 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 2 | 3,8 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |

N=Anzahl

| | | Gruppe | | | |
|-----------------|----------|-----------|----------------|---------|----------------|
| | | Kontrolle | | Patient | |
| | | N | Häufigkeit [%] | N | Häufigkeit [%] |
| e3(Klassiert) | negativ | 50 | 98,0 | 52 | 100,0 |
| | schwach | 1 | 2,0 | 0 | 0,0 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| m6(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 52 | 100,0 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| m1(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 52 | 100,0 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| m2(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 52 | 100,0 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| m3(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 52 | 100,0 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| f13(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 50 | 96,2 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 1 | 1,9 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 1 | 1,9 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| f17(Klassiert) | negativ | 50 | 98,0 | 48 | 92,3 |
| | schwach | 1 | 2,0 | 3 | 5,8 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 1 | 1,9 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| f256(Klassiert) | negativ | 50 | 98,0 | 50 | 96,2 |
| | schwach | 1 | 2,0 | 2 | 3,8 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| f20(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 50 | 96,2 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 2 | 3,8 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| f4(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 50 | 96,2 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 2 | 3,8 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| f5(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 50 | 96,2 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 2 | 3,8 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |

N=Anzahl

| | | Gruppe | | | |
|-----------------|----------|-----------|----------------|---------|----------------|
| | | Kontrolle | | Patient | |
| | | N | Häufigkeit [%] | N | Häufigkeit [%] |
| f10(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 51 | 98,1 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 1 | 1,9 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| f14(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 51 | 98,1 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 1 | 1,9 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| f1(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 52 | 100,0 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| f75(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 51 | 98,1 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 1 | 1,9 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| f2(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 52 | 100,0 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| f76(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 52 | 100,0 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| f77(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 52 | 100,0 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| f78(Klassiert) | negativ | 50 | 98,0 | 51 | 98,1 |
| | schwach | 1 | 2,0 | 1 | 1,9 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| e204(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 52 | 100,0 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| f3(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 52 | 100,0 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| f49(Klassiert) | negativ | 51 | 100,0 | 51 | 98,1 |
| | schwach | 0 | 0,0 | 1 | 1,9 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| w1(Klassiert) | negativ | 50 | 98,0 | 50 | 96,2 |
| | schwach | 1 | 2,0 | 1 | 1,9 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 1 | 1,9 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| CCD(Klassiert) | negativ | 47 | 92,2 | 47 | 90,4 |
| | schwach | 4 | 7,8 | 4 | 7,7 |
| | deutlich | 0 | 0,0 | 1 | 1,9 |
| | stark | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |

N=Anzahl

II. ANAMNESEBOGEN

Gesundheitsfragebogen

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand möglichst genau und kreuzen nur ärztlich diagnostizierte Krankheiten an.

Herz-/ Kreislaufferkrankungen:

| | | | | |
|-----------------------------|----|--------------------------|------|--------------------------|
| Hoher Blutdruck | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Angina pectoris | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Herzrhythmusstörungen | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Herzinfarkt | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Herzklappenersatz | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Herzschrittmacher(-ausweis) | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Herzoperation | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Endokarditis | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |

| | | | | |
|----------------------------------|-----------|--------------------------|-------------|--------------------------|
| Anfallsleiden (Epilepsie) | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Schlaganfall | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Thrombose | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Lungenerkrankungen | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Blutgerinnungsstörung | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Diabetes/Zuckerkrankheit | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Grüner Star (Glaukom) | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Nierenerkrankungen | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Osteoporoseerkrankung | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Rheumatisches Fieber | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Schilddrüsenerkrankung | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Lebererkrankung | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Gelenkprothesen | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |

Infektiöse Erkrankungen:

| | | | | |
|-------------------------------|----|--------------------------|------|--------------------------|
| HIV-Infektion | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Hepatitis A/B/C | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Tuberkulose | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Andere Infektionserkrankungen | ja | <input type="checkbox"/> | nein | <input type="checkbox"/> |
| Wenn ja, welche? | | | | |

Welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig?

- 1).....
- 2).....
- 3).....
- 4).....

Besteht eine Schwangerschaft? ja nein

Krebserkrankung ja nein

Welche Körperregion?

Wann bzw. seit:

Strahlentherapie bei Krebserkrankung ja nein

Chemotherapie ja nein

Organtransplantiert ja nein

Operationen ja nein

Wenn ja, welche?.....

Allergien bzw. Unverträglichkeiten? ja nein

Wenn ja, welche?

.....

.....

.....

.....

Allergische Rhinitis? ja nein

Allergische Konjunktivitis? ja nein

Neurodermitis? ja nein

Asthma? ja nein

Geburtsdatum _____

Geschlecht weiblich männlich

Körpergröße _____ in cm Gewicht _____ in kg

Volkszugehörigkeit

| | Patient | Vater | Mutter |
|--------------|---------|-------|--------|
| Europäisch | | | |
| Amerikanisch | | | |
| Afrikanisch | | | |
| Asiatisch | | | |
| Australisch | | | |

Raucher Nichtraucher

Wenn ja, wie viele Zigaretten pro Tag? _____

Alkoholkonsum ja nein

Wenn ja, wie viel pro Tag? _____

Drogenkonsum ja nein

Wenn ja, welche Drogen und wie viel? _____

Verheiratet / in einer Partnerschaft lebend

Ledig

Verwitwet

Arbeit/Studium/Abschluss? _____

Wohnsituation

Eigenständiges Wohnen

Betreutes Wohnen

Psychiatrische Erkrankungen in der Familie ja nein

Wenn ja, welche? _____

TICANAMNESE

Gibt es ein Vorgefühl? Wenn ja, welches und wo ist es lokalisiert?

Können Sie Ihre Tics unterdrücken? Wenn ja, wie machen Sie das?

Was führt zu einer Ticzunahme / -verschlechterung?

Was führt zu einer Ticreduktion?

Seit wann bestehen motorische Tics? _____

Seit wann bestehen vokale Tics? _____

Wann wurde die Diagnose einer Ticstörung gestellt? _____

Wurden weitere Diagnosen gestellt (ADHS, Zwänge, Depression, Angststörung)? ja nein

Wenn ja, welche Diagnosen? _____

Anzahl Ihrer stationären Aufenthalte in der Psychiatrie / Psychosomatik? _____

Auflistung aller stationärer Aufenthalte (inkl. Zeitraum + Ort):

III. POSTER-PRÄSENTATIONEN

First World Congress on Tourette Syndrom and Tic Disorders in London, 2015

10th European Conference on Tourette Syndrome and Tic Disorders in Sevilla, 2017

IV. DANKSAGUNG

Diese Dissertation entstand an der LMU München an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie.

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Dipl.-Psych. Norbert Müller für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit und für die Bereitstellung des Themas, das mit meinem Interesse an Immunologie und Psychiatrie in perfektem Einklang stand.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Dr. Elif Weidinger für die großartige Unterstützung und Begleitung bei sowohl inhaltlichen als auch organisatorischen Fragen bedanken.

Ich danke meinen Mitdoktoranden Marcel Zaruba, Katharina Kotulla und Anne Tschaschel und allen Mitarbeitern der Station D1 und B1b für die gelungene Zusammenarbeit.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Dr. Wick und seiner Arbeitsgruppe in Großhadern für die freundliche fachliche Unterstützung und die Bestimmung des Allergenpanels. Ich bedanke mich auch bei Herrn PD Dr. Zill und Frau Sylvia de Jonge für die Messung der Zytokine. Dr. Michael Lauseker vom IBE Institut der LMU München danke ich für seine wertvollen Anregungen bei der weiterführenden statistischen Analyse.

Im Besonderen gilt mein Dank meinen Eltern und meinem Freund Samuel für ihre liebevolle Unterstützung und Motivation.

V. EIDESSTAATLICHE VERSICHERUNG

Schäffer, Nadia

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Proinflammatorische Zytokine und Allergien beim Tourette-Syndrom

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 01.02.2019

Nadia Schäffer
