

Tics

Was gibt es Neues?

- In der Behandlung von Tics gelten Neuroleptika als effektivste Therapie. Haloperidol, das als einzige Substanz in Deutschland in dieser Indikation zugelassen ist, sollte wegen stärkerer Nebenwirkungen nur in Einzelfällen eingesetzt werden. Primär zu empfehlen sind Sulpirid (A), Risperidon (A) und Tiaprid (insbesondere bei Kindern) (A). Der partielle Dopaminagonist Aripiprazol scheint nach ersten Erfahrungen bei Unverträglichkeit oder fehlender Wirkung der zuvor genannten Substanzen eine vielversprechende Alternative darzustellen (B).
- In den vergangenen Jahren wurden bei einer sehr kleinen Zahl von Patienten mit schwerstem, therapieresistentem Tourette-Syndrom Erfolg versprechende Behandlungsversuche mittels tiefer Hirnstimulation durchgeführt. Bei Tourette-Patienten muss die tiefe Hirnstimulation gegenwärtig – nicht nur wegen des noch ungeklärten Zielpunktes – als experimentell eingestuft werden und sollte nur in spezialisierten Zentren, bei Erwachsenen und im Rahmen von Studien durchgeführt werden (↔).
- Ob ein spezielles verhaltenstherapeutisches Verfahren (Habit reversal training) zur Verminderung von Tics geeignet ist, wofür erste Studien sprechen könnten, bedarf weiterer Untersuchungen (↔) (C).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Tics sind Hyperkinesen bzw. Vokalisationen, denen eine organische Ursache zugrunde liegt. Die Mehrzahl aller Tic-Patienten hat eine primäre Tic-Störung. Selten finden sich Tic-ähnliche Extrabewegungen psychogener Genese. Da Tics gelegentlich auch (sekundär) im Rahmen anderer Erkrankungen auftreten oder medikamentös induziert sein können, sind für die Diagnose eine eingehende Anamnese und Untersuchung wesentlich.
- Während das Tourette-Syndrom (die Kombination von multiplen motorischen und vokalen Tics) die häufigste Tic-Störung im Erwachsenenalter darstellt, kommen bei Kindern oft transiente Tics (Dauer < 1 Jahr) und milde verlaufende chronisch-motorische Tic-Störungen vor. Das Tourette-Syndrom ist mehrheitlich mit Verhaltensstörungen wie Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Zwangsstörung, Depression, Angststörung und autoaggressivem Verhalten assoziiert.
- Bereits die Diagnosestellung und umfassende Information (ggf. auch des unmittelbaren sozialen Umfeldes) stellen für die Mehrzahl der Patienten eine wichtige Hilfe dar. Neuroleptika gelten als effektivste Therapie von Tics, wobei eine Reduktion der Tics um etwa 50% (nicht das vollständige Sistieren) realistisches Therapieziel ist. Wegen möglicher Nebenwirkungen sollten Tics nur bei deutlicher Ausprägung oder subjektiver Beeinträchtigung behandelt werden. Angesichts der unzureichenden Studienlage kann keine Substanz als Medikament der ersten Wahl hervorgehoben werden. Derzeit sind Sulpirid (A), Risperidon (A) und Tiaprid (insbesondere bei Kindern) (A) am gebräuchlichsten. Da – mit Ausnahme von Haloperidol – alle in der Therapie von Tics eingesetzten Medikamente für diese Indikation nicht zugelassen sind, erfolgt in aller Regel eine Off-label-Verordnung. Bei nicht wenigen Patienten mit Tourette-Syndrom stehen nicht etwa die Tics, sondern psychiatrische Komorbiditäten im Vordergrund und bedürfen vorrangig einer Behandlung.

Definition und Klinik

Tics werden in motorische und vokale, einfache und komplexe Tics unterteilt. **Motorische Tics** sind unwillkürliche, abrupt einsetzende, kurz dauernde, nicht rhythmische, in Art, Intensität, Häufigkeit und Lokalisation über die Zeit wechselnd auftretende Bewegungen, die nicht zweckgebunden sind. Am häufigsten (und insbesondere zu Beginn der Erkrankung) sind motorische Tics im Bereich von Gesicht und Kopf lokalisiert (etwa Blinzeln, Grimassieren, Kopfrucken). Grundsätzlich können aber alle Muskeln einbezogen sein. Insbesondere bei schweren Formen treten komplexe motorische Tics hinzu mit scheinbar absichtsvollen Bewegungen wie im Kreise drehen, in die Hocke gehen, Hüpfen und mit der Hand über den Kopf streichen. Als besondere Formen komplexer motorischer Tics werden die Kopropraxie (obszöne Gesten) und die Echopraxie (Imitieren von Bewegungen anderer) bezeichnet.

Als **vokaler (phonischer) Tic** wird das unwillkürliche Hervorbringen von Lauten und Geräuschen bezeichnet. Oft handelt es sich um ein Räuspern, Hüsteln oder Schniefen (das nicht selten als Schnupfen, Allergie oder Asthma fehlgedeutet wird). Es können aber auch Vokale, Silben oder laute Schreie hervorgebracht werden. Als komplexe vokale Tics werden die Koprolalie (das Ausrufen obszöner Wörter), die Echolalie (Nachsprechen von Wörtern anderer) und die Palilalie (Wiederholen eigener Silben, Wörter) bezeichnet. Im Gegensatz zu anderen Bewegungsstörungen geht Tics häufig ein „Vorgefühl“ (z. B. Muskelanspannung, Kribbelgefühl, innerer Drang) voraus. Die Mehrzahl (insbesondere der erwachsenen Patienten) ist in der Lage, die Tics kurzzeitig willentlich zu unterdrücken. Im Schlaf ist die Ausprägung der Tics meist sehr gering.

Nach ICD 10 werden folgende **primäre Tic-Störungen** unterschieden:

- F95.0: vorübergehende Tic-Störung (Dauer < 12 Monate)
- F95.1: chronische motorische oder vokale Tic-Störung (Dauer > 1 Jahr, nur motorische oder nur vokale Tics)
- F95.2: kombinierte vokale und multiple motorische Tics (Gilles de la Tourette-Syndrom, Tourette-Syndrom)

Verlauf

Per definitionem bestehen Tics im Rahmen einer transienten Tic-Störung kürzer als ein Jahr und remittieren spontan und dauerhaft. Alle anderen Tic-Störungen verlaufen chronisch und persistieren. Der Verlauf ist jedoch durch erhebliche spontane Fluktuationen gekennzeichnet. Zudem werden Tics bei der Mehrzahl der Patienten durch situative Faktoren beeinflusst: So führen Stress, Aufregung, Angst, aber auch Freude, oft zu einer deutlichen Zunahme, hingegen Ruhe und Entspannung sowie konzentrierte Tätigkeiten meist zu einer Verminderung. Weiterhin besteht oft eine Altersabhängigkeit mit stärkster Ausprägung der Tics zwischen dem 10. und 14. Lebensjahr. Zum Ende der Pubertät und im Erwachsenenalter kommt es fast immer zu einer spontanen Verminderung der Tics, so dass mehrheitlich auch beim Tourette-Syndrom von einer günstigen Prognose ausgegangen werden kann. Bis heute ist strittig, ob chronische Tic-Störungen (einschließlich Tourette-Syndrom) vollständig ausheilen können. Auch wenn nach DSM IV-TR für die Diagnose eines Tourette-Syndroms gefordert wird, dass die Tics vor dem 18. Lebensjahr beginnen müssen, so zweifeln Experten nicht daran, dass es seltene Ausnahmefälle mit einem Tic-Beginn erst im späteren Erwachsenenalter gibt.

Epidemiologie

Tics sind ein häufiges Symptom. Man schätzt, dass bei etwa jedem 8. bis 10. Kind im Grundschulalter Tics auftreten, die oft jedoch vorübergehend und meist auf einen oder wenige, gering ausgeprägte motorische Tics beschränkt sind. Multiple und andauernde Tics treten schätzungsweise bei etwa 4–6 von 100 Personen auf. Fasst man die verfügbaren Studien zusammen, liegt die Prävalenz des

Tourette-Syndroms im Mittel zwischen 3,5/1.000 und 7,2/1.000 (mit der Spannweite von 0,4– 18,5). Aus nicht geklärter Ursache tritt das Tourette-Syndrom bei Jungen/Männern 3– 4-mal häufiger auf als bei Mädchen/Frauen.

Ätiologie und Pathophysiologie

Als Ursache des Tourette-Syndroms wird eine Störung in kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreisen angenommen. Zahlreiche bildgebende Untersuchungen konnten Veränderungen insbesondere im frontalen Kortex, in den Basalganglien und dem limbischen System nachweisen. Derzeit ist unklar, ob beim Tourette-Syndrom primär von einer Basalganglienerkrankung oder aber von einer Störung des frontalen Kortex auszugehen ist (Bohlhalter et al. 2006, Leckman et al. 2006). Pathophysiologisch ist eine Beteiligung des dopaminergen Systems (sowohl des präsynaptisch gelegenen Dopamintransporters als auch postsynaptischer Dopaminrezeptoren) anzunehmen. Zusätzlich konnten bei Tourette-Patienten Veränderungen im serotonergen System nachgewiesen werden (Müller-Vahl et al. 2005). Studien mit transkranieller Magnetstimulation deuten auf eine erhöhte Exzitabilität motorischer Regelkreise und eine gestörte sensomotorische Integration hin (Ziemann et al. 1997, Moll et al. 2001).

Familien- und Zwillingsstudien lassen darauf schließen, dass dem Tourette-Syndrom eine polygenetische Vererbung mit unvollständiger und variabler Penetranz zugrunde liegt. Verschiedene, als krankheitsrelevant beschriebene Genveränderungen konnten in Folgestudien nicht bestätigt werden, so dass weiterhin kein geeigneter Test für die Klinik zur Verfügung steht. Neben genetischen Veränderungen sind zur Krankheitsmanifestation vermutlich auch nichtgenetische Faktoren relevant. Die in den vergangenen Jahren viel diskutierte Annahme, dass Tic-Störungen – analog der Chorea Sydenham – immun vermittelte Streptokokken-Folgeerkrankungen sein könnten (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection, PANDAS), konnte durch neuere Untersuchungen nicht bestätigt werden (Singer et al. 2005).

Sekundäre Tics.

Selten treten Tics sekundär im Rahmen anderer Erkrankungen auf (etwa postenzephalitisch, posttraumatisch, bei Neuroakanthozytose, M. Wilson, M. Huntington) oder werden medikamentös induziert (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Paroxetin, Lamotrigin, Carbamazepin). In aller Regel weisen Anamnese und neurologischer Untersuchungsbefund mit zahlreichen, für das Tourette-Syndrom untypischen Befunden wie ungewöhnlichem Verlauf mit spätem Beginn, fehlenden Fluktuationen und weiteren Hyperkinesen (wie Dystonie, Chorea) auf die richtige Diagnose.

Diagnostik

Die Diagnose einer Tic-Störung ist klinisch zu stellen. Tics können Stereotypien ähneln, allerdings sind diese weniger komplex und werden typischerweise nicht so häufig wiederholt. Kurze Tics sind mitunter schwer von einem Myoklonus zu unterscheiden. Im Zweifelsfall kann eine Polymyographie mittels Oberflächenelektroden zur Klärung beitragen: Muskelzuckungen bei Myoklonus sind sehr kurz (häufig zwischen 50 und 100 ms), während das elektromyographische Muster von Tics dem einer Willkürinnervation mit Muskelaktivität von mehreren 100 ms gleicht.

Das Tourette-Syndrom ist durch das kombinierte, aber nicht unbedingt gleichzeitige, Auftreten von multiplen motorischen und mindestens einem vokalen Tic gekennzeichnet. Der Beginn liegt typischerweise zwischen dem 6. und 8. Lebensjahr (nach DSM IV-TR vor dem 18. Lebensjahr). Anfangs bestehen in aller Regel geringe einfache motorische Tics. Vokale Tics treten oft erst 2– 3 Jahre später auf. Spontane Fluktuationen sind so charakteristisch für Tics, dass sie ein obligates

Diagnosekriterium darstellen. Hingegen wird für die Diagnose eines Tourette-Syndroms nicht eine besondere Schwere der Tics oder das Vorkommen komplexer Tics (wie etwa eine Koprolalie) gefordert. Das Tourette-Syndrom wird mehrheitlich von Verhaltensauffälligkeiten wie Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Zwangsstörung, Depression, Angststörung und autoaggressiven Handlungen begleitet. Da diese Symptome den Grad der psychosozialen Beeinträchtigung wesentlich mitbestimmen können und ggf. behandlungsbedürftig sind, sollte gezielt danach gefragt werden. Ein Tourette-Syndrom ohne jegliche Komorbiditäten ist vergleichsweise selten und tritt nur bei etwa 12% aller Patienten auf (Freeman et al. 2000).

Untersuchungen

Notwendig

- Detaillierte Anamnese
- Neurologischer Status
- Beschreibung von Art, Häufigkeit, Intensität und Verteilung der unwillkürlichen Bewegungen sowie funktioneller Einflussfaktoren (z. B. Stress), Frage nach Vorgefühl und Unterdrückbarkeit
- Psychopathologischer Befund inklusive möglicher assoziierter Störungen wie ADHS, Zwangssymptomen, Depression, Angst, Autoaggression

Im Einzelfall erforderlich (bei untypischem Bild oder dem Verdacht auf eine sekundäre Tic-Störung)

- Basislabor mit Blutbild (Akanthozyten?), Entzündungsparametern, Kreatinkinase, Kupfer, Coeruloplasmin
- Kraniale Computer- oder MR-Tomographie
- Elektroenzephalographie (Abgrenzung gegenüber epileptischen Anfällen)
- Lumbalpunktion
- Neuropsychologische Testung
- Antineuronale Antikörper, Antistreptolysin-Titer (bei V. a. Chorea Sydenham), Antiphospholipid-Antikörper
- Spaltlampenuntersuchung (bei V. a. M. Wilson)

Therapie

Eine Heilung ist nicht möglich. Ebenso wenig steht eine Therapie zur Verfügung, die alle möglichen Symptome des Tourette-Syndroms gleichzeitig erfasst. Eine symptomatische Therapie der Tics sollte erfolgen, wenn die Tics sehr stark ausgeprägt sind oder zu einer deutlichen psychosozialen Beeinträchtigung führen. Da – mit Ausnahme von Haloperidol – alle in der Therapie von Tics eingesetzten Medikamente für diese Indikation nicht zugelassen sind, erfolgt in aller Regel eine Off-label-Verordnung. Die Entscheidung eines Patienten gegen eine Behandlung ist akzeptabel, da nach heutigem Kenntnisstand alle verfügbaren Therapien weder die Ursache noch die Prognose der Tic-Störung positiv beeinflussen (Müller-Vahl 2002, Roessner et al. 2004).

Primäre Tic-Störungen

Aufklärung und Beratung

(ggf. auch der Eltern und des unmittelbaren sozialen Umfeldes) (A).

Medikamentöse Therapie.

Die Studienlage zur Therapie von Tic-Störungen bzw. dem Tourette-Syndrom ist mangelhaft. Es liegen lediglich Fallberichte, offene unkontrollierte oder randomisierte Studien mit geringer

Patientenzahl vor. Eindeutige Therapieempfehlungen lassen sich daher aus den verfügbaren Daten nicht ableiten. Direkte Vergleiche der einzelnen Substanzen fehlen weitgehend. Seit vielen Jahren haben sich die Benzamide Tiaprid (Klepel et al. 1988, Eggers et al. 1988) (\leftrightarrow) (A) und Sulpirid (Robertson et al. 1990, George et al. 1993) (\leftrightarrow) (A) in der Behandlung von Tics bewährt, auch wenn dies nicht durch entsprechende Studien gestützt wird. Haloperidol (Shapiro et al. 1989, Sallee et al. 1997) (\uparrow) (C), die einzige zugelassene Substanz in der Indikation, und Pimozid (The Tourette's Syndrome Study Group 1999, Sallee et al. 1997) (\uparrow) (C) sind wirksam in der Verminderung von Tics, aber vermutlich nebenwirkungsreicher als neuere Dopaminrezeptor-Antagonisten. Während zu Risperidon (Bruggeman et al. 2001, Dion et al. 2002) ($\uparrow\uparrow$) (A) mehrere Studien eine Wirkung als gesichert annehmen lassen, liegen zu allen anderen atypischen Neuroleptika lediglich Fallberichte oder kleine Studien vor: Amisulprid (Fountoulakis et al. 2004) (\leftrightarrow) (C), Olanzapin (Onofrij et al. 2000, Stephens et al. 2004) (\uparrow) (C), Quetiapin (Mukaddes u. Abali 2004) (\leftrightarrow) (C), Ziprasidon (Sallee et al. 2000) (\leftrightarrow) (C). Clopazin war in einer kleinen Studie nicht wirksam und sollte wegen der möglichen schweren Nebenwirkungen (Agranulozytose) nicht eingesetzt werden (Caine et al. 1979) (\leftrightarrow). Aripiprazol scheint nach ersten Erfahrungen und einer offenen Studie eine viel versprechende Behandlungsalternative darzustellen mit guter Wirkung auf Tics bei guter Verträglichkeit (Yoo et al. 2006, Davies et al. 2006) (\leftrightarrow) (B).

Alle Neuroleptika sollten einschleichend dosiert und langsam gesteigert werden bis zum Eintritt einer positiven Wirkung oder nicht tolerabler Nebenwirkungen. Die Dosierungen liegen zumeist deutlich unterhalb der Dosierungen, die in der Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen gebräuchlich sind (Tab. 1). Häufigste Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Gewichtszunahme und Sexualfunktionsstörungen. Hingegen treten tardive Dyskinesien unter neuroleptischer Behandlung in dieser Patientengruppe nur extrem selten ein (Müller-Vahl 2002).

Tabelle 1 Medikamentöse Therapie von primären Tic-Störungen

Substanzen	Grad der Empfehlung	Evidenzklasse	Dosis Beginn bis		Bemerkungen
Tiaprid	A	\leftrightarrow	50– 100 mg	600(– 800) mg	
Sulpirid	A	\leftrightarrow	50– 100 mg	800– 1200 mg	
Haloperidol	C	\uparrow	0,5 mg	10– 15 mg	
Pimozid	C	\uparrow	1 mg	8(– 12) mg	Kombination mit Makroliden kann zu fataler QT-Verlängerung führen
Risperidon	A	$\uparrow\uparrow$	1 mg	4– 8 mg	
Aripiprazol	B	\leftrightarrow	2,5 mg	10– 30 mg	
Ziprasidon	C	\leftrightarrow	20 mg	80 mg (?)	
Olanzapin	C	\uparrow	2,5 mg	10– 15 mg	
Quetiapin	C	\leftrightarrow	25 mg	200– 300 mg (?)	

Neben den beschriebenen Dopaminrezeptor-Antagonisten liegen für zahlreiche weitere Substanzen – allerdings meist nur aus kleinen oder unkontrollierten Studien – Hinweise auf eine Tic reduzierende Wirkung vor. Bei Versagen verschiedener (atypischer und typischer) Neuroleptika können alternativ folgende Substanzen versucht werden:

- Clonidin (↑) (C)
- Dopaminrezeptor-Agonisten wie Pergolid (in niedriger Dosis) (↑) (C)
- Tetrabenazin (↔) (C)
- Baclofen (↔) (C)
- Nikotinkaugummi, -pflaster(↔) (C)
- Tetrahydrocannabinol (THC, Dronabinol) (↑) (C)
- Lokale Botulinumtoxin-Injektionen (insbesondere bei dystonen Tics) (↔) (C) (Müller-Vahl 2002, Roessner et al. 2004).

Als experimentell ist gegenwärtig die **tiefe Hirnstimulation** bei Tourette-Syndrom einzustufen, auch wenn erste Fallberichte in geringer Zahl vielversprechende Ergebnisse nicht nur mit einer Verbesserung von Tics, sondern auch von begleitenden Verhaltensstörungen erbrachten (Mink et al. 2006) (↔) (C). Die **repetitive transkranielle Magnetstimulation** (rTMS) hat sich hingegen in der Behandlung von Tics als wirkungslos erwiesen (Münchau et al. 2002, Orth et al. 2005) (↓↓).

Während Entspannungsverfahren (autogenes Training, Muskelrelaxation) ebenso wie die tiefenpsychologisch orientierte Psychotherapie in der Therapie von Tics unwirksam sind, so konnte in einzelnen Studien ein positiver Effekt durch ein spezielles verhaltenstherapeutisches Verfahren (**Habit reversal training**) erzielt werden (Wilhelm et al. 2003, Döpfner u. Rothenberger 2007) (↑) (C).

Begleitend bestehende Verhaltensstörungen werden je nach Klinik entsprechend den Empfehlungen für diese Erkrankungen behandelt. Das Stimulans **Methylphenidat**, das zur Behandlung einer ADHS geeignet ist, kann entgegen früheren Empfehlungen auch bei Patienten mit zusätzlich bestehenden Tics eingesetzt werden, da neuere Studien zeigen konnten, dass Methylphenidat allenfalls vorübergehend zu einer Zunahme der Tics führt (Gadow et al. 1999, The Tourette's syndrome study group 2002, Roessner et al. 2006) (A). Bestehen klinisch relevante Zwangssymptome, kommen neben einer Verhaltenstherapie **selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer** in Betracht. Bei komplexer Klinik ist mitunter eine Mehrfachtherapie unumgänglich.

Das Angebot der Tourette-Selbsthilfegruppe (Tourette-Gesellschaft Deutschland e. V., TGD) stellt für viele Patienten eine wichtige Unterstützung dar (www.tourette.de, www.tourette-gesellschaft.de).

Sekundäre Formen

Behandlung der Grundkrankheit (A).

Ambulant/stationär

Bei typischer Anamnese einer primären Tic-Erkrankung (einschließlich Tourette-Syndrom) erfolgt die Behandlung ambulant, bei differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten oder schwerem, therapierefraktärem Tourette-Syndrom oder zahlreichen Komorbiditäten stationär.

Expertengruppe

PD Dr. K. R. Müller-Vahl, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover

Prof. Dr. A. Münchau, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Prof. Dr. A. Rothenberger, Dr. V. Roessner, Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. W. Poewe, Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck; Österreich

Prof. Dr. F. Vingerhoets, Neurologische Klinik, Universitätsklinik Lausanne, Schweiz

Federführend: *PD Dr. K.R. Müller-Vahl, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover*

E-Mail: mueller-vahl.kirsten@mh-hannover.de

Die Konsensbildung erfolgte mittels eines modifizierten Delphi-Verfahrens.

Literatur

- Bohlhalter S, Goldfine A, Matteson S, Garraux G, Hanakawa T, Kansaku K, et al. Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study. *Brain* 2006;129: 2029– 2037.
- Bruggeman R, van der Linden C, Buitelaar JK, Gericke GS, Hawkridge SM, Temlett JA. Risperidone versus pimozide in Tourette' s disorder: a comparative double-blind parallel-group study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:50– 56.
- Caine ED, Polinsky RJ, Kartzinell R, Ebert MH. The trial use of clozapine for abnormal involuntary movement disorders. *Am J Psychiatry* 1997;136:317– 320.
- Davies L, Stern JS, Agrawal N, Robertson MM. A case series of patients with Tourette' s syndrome in the United Kingdom treated with aripiprazole. *Hum Psychopharmacol* 2006;21:447– 453.
- Dion Y, Annable L, Sandor P, Chouinard G. Risperidone in the treatment of tourette syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:31– 39.
- Doepfner M, Rothenberger A. Behavior therapy in tic disorders with co-existing ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;Suppl 1:1/90-1/99.
- Eggers C, Rothenberger A, Berghaus U. Clinical and neurobiological findings in children suffering from tic disease following treatment with tiapride. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1988;237:223– 229.
- Fountoulakis KN, Iacovides A, St Kaprinis G. Successful treatment of Tourette' s disorder with amisulpride. *Ann Pharmacother* 2004; 38:901.
- Freeman RD, Fast DK, Burd L, Kerbeshian J, Robertson MM, Sandor P. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:436– 447.
- Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan EE, Grossman S. Long-term methylphenidate therapy in children with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and chronic multiple tic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:330– 366.
- George MS, Trimble MR, Robertson MM. Fluvoxamine and sulphiride in combined obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette syndrome. *Hum Psychopharmacol* 1993;8:327– 334.
- Klepel H, Gebelt H, Koch RD, Tzenow H. Treatment of extrapyramidal hyperkineses in childhood with tiapride. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)* 1988;40:516– 522.
- Leckman JF, Vaccarino FM, Kalanithi PS, Rothenberger A. Annotation: Tourette syndrome: a relentless drumbeat – driven by misguided brain oscillations. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:537– 550.
- Mink JW, Walkup J, Frey KA, Como P, Cath D, DeLong MR, et al., Tourette Syndrome Association, Inc. Patient selection and assessment recommendations for deep brain stimulation in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2006;21:1831– 1838.
- Moll GH, Heinrich H, Trott GE, Wirth S, Bock N, Rothenberger A. Children with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and tic disorder: evidence for additive inhibitory deficits within the motor system. *Annals Neurol* 2001;49:393– 396.
- Mukaddes NM, Abali O. Quetiapine treatment of children and adolescents with Tourette' s disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:295– 299.
- Müller-Vahl KR. The treatment of Tourette' s syndrome: current opinions. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:899– 914.
- Müller-Vahl KR, Meyer GJ, Knapp WH, Emrich HM, Gielow P, Brucke T, Berding G. Serotonin transporter binding in Tourette Syndrome. *Neurosci Lett* 2005;385:120– 125.
- Münchau A, Bloem BR, Thilo KV, Trimble MR, Rothwell JC, Robertson MM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome. *Neurology* 2002;59:1789– 1791.
- Onofrj M, Paci C, D' Andreamatteo G, Toma L. Olanzapine in severe Gilles de la Tourette syndrome: a 52-week double-blind

- cross-over study vs. low-dose pimozide. *J Neurol* 2000;247:443– 446.
- Orth M, Amann B, Robertson MM, Rothwell JC. Excitability of motor cortex inhibitory circuits in Tourette syndrome before and after single dose nicotine. *Brain* 2005;128:1292– 1300.
- Orth M, Kirby R, Richardson MP, Snijders AH, Rothwell JC, Trimble MR, Robertson MM, Münchau A. Subthreshold rTMS over pre-motor cortex has no effect on tics in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Clin Neurophysiol* 2005;116:764– 768.
- Robertson MM, Schnieden V, Lees AJ. Management of Gilles de la Tourette syndrome using sulpiride. *Clin Neuropharmacol* 1990;13:229– 235.
- Roessner V, Banaschewski T, Rothenberger A. Therapie der Tic-Störungen. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2004;4:245 – 263.
- Roessner V, Robatzek M, Knapp G, Banaschewski T, Rothenberger A. First-onset tics in patients with attention-deficit-hyperactivity disorder: impact of stimulants. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48:616– 621.
- Sallee FR, Kurlan R, Goetz CG, Singer H, Scahill L, Law G, et al. Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette' s syndrome: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:292– 299.
- Sallee FR, Nesbitt L, Jackson C, Sine L, Sethuraman G. Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette' s disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:1057– 1062.
- Shapiro E, Shapiro AK, Fulop G, Hubbard M, Mandeli J, Nordlie J, et al. Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette' s syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:722– 730.
- Singer HS, Hong JJ, Yoon DY, Williams PN. Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Neurology* 2005;65:1701– 1707.
- Stephens RJ, Bassel C, Sandor P. Olanzapine in the treatment of aggression and tics in children with Tourette' s syndrome – a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:255– 266.
- The Tourette' s Syndrome Study Group. Short-term versus longer term pimozide therapy in Tourette' s syndrome: a preliminary study. *Neurology* 1999;52:874– 877.
- The Tourette' s Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology* 2002; 58:527– 536.
- Wilhelm S, Deckersbach T, Coffey BJ, Bohne A, Peterson AL, Baer L. Habit reversal versus supportive psychotherapy for Tourette' s disorder: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1175– 1177.
- Yoo HK, Kim JY, Kim CY. A pilot study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:505– 506.
- Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A. Decreased motor inhibition in Tourette' s disorder: Evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 1997;154:1277– 1284.