

Immunglobulintherapie bei Gilles-de-la-Tourette-Syndrom

N. Müller, M. Riedel, A. Erfurth, H.-J. Möller
Psychiatrische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Zusammenfassung

Es ist seit langem bekannt, dass Chorea Sydenham und Tics, wie sie im Rahmen eines Gilles-de-la-Tourette-Syndroms (GTS) auftreten, phänomenologische Ähnlichkeiten haben. Tics können sowohl als Symptome einer Chorea Sydenham auftreten als auch als Residualsymptomatik über Jahre persistieren. Untersuchungen aus den letzten Jahren zeigen, dass bei Kindern mit GTS nicht nur häufig Zeichen einer Poststreptokokken-erkrankung bestehen, sondern die Symptomatik sich auch nach entsprechenden Therapien deutlich besserte. Wir behandelten einen 14jährigen Jungen, der alle diagnostischen Kriterien für ein GTS sowie eine genetische Belastung aufwies und eine deutliche Erhöhung des Antikörpertiters gegen Streptokokkenantigene zeigte, über 5 Tage mit 7S-Immunglobulinen i.v. . Hierunter zeigte sich auch im Langzeitverlauf eine deutliche Besserung der vorher ausgeprägten motorischen Tics und Vokaltics sowie von Verhaltensauffälligkeiten wie gestörter Impulskontrolle. Diese Befunde und die erfolgreiche Therapie unterstützen entsprechende Vorberichte und weisen, zumindest bei einigen Einzelfällen mit GTS, auf den pathogenetischen Mechanismus einer immunologisch getriggerten Störung des striatalen Dopaminsystems hin.

Schlüsselwörter

Tourette-Syndrom · Tics · Immunologie · Immunglobulin · Streptokokken

Eine ZNS-Beteiligung des rheumatischen Fiebers manifestiert sich in der Regel als Chorea Minor bzw. Chorea Sydenham. Neben den typischen choreatischen Bewegungsstörungen kommt es auch zu psychischen Auffälligkeiten wie Affektlabilität, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen, sowie Zwangssymptomen und Ängsten [19]. Der Übergang von choreatischen Bewegungsstörungen zu Tics ist dabei fließend, ruckartige Bewegungen oder Sprünge sind einerseits typische choreatische Symptome [17], können aber andererseits auch als einfache oder komplexe motorische Tics bei einem Gilles-de-la-Tourette-Syndrom (GTS) eingeordnet werden [16]. Ebenso treten Vokalisationen – obligates Symptom bei GTS – häufig bei der Chorea Sydenham auf. Nachuntersuchungen an Patienten mit Chorea zeigten, dass Vokalisationen [5] und Tics [5,6] nach Abklingen der akuten Erkrankung persistieren und unter Stress exazerbieren können [4,9], wie es für Tics typisch ist. Diese Parallelen von Chorea Sydenham und Ticerkrankungen führten dazu, dass Zeichen einer rheumatischen Erkrankung bei Patienten mit Ticerkrankungen stärker beachtet wurden. Vor allem für Kinder wurde postuliert, dass Tics und – bei GTS häufig damit einhergehend [12] – Zwangssymptome im Rahmen einer Poststreptokokken-erkrankung auftreten können [16,18]. In Einzelfällen wurden bei einer solchen Symptomenkonstellation erfolgreiche Behandlungsversuche mit immunologischen Therapieverfahren beschrieben [1]. Eine solche Symptomenkonstellation wies auch der im folgenden beschriebene Fall auf.

Fallbeschreibung

Bei dem 14jährigen Jungen A. waren Geburt und frühkindliche Entwicklung unauffällig verlaufen. Erstmals im Alter von 4 Jahren waren motorische Tics in Form von Blinzeln, Schütteln des Kopfes und der Hände aufgefallen. Im Laufe der nächsten Jahre traten mit

wechselnder Intensität und Lokalisation weitere Tics in Gesicht, der Hals- und Schultermuskulatur sowie den Extremitäten auf. Im Alter von 8-9 Jahren kamen Vokaltics hinzu, die v.a. aus dem Herauspressen von Lauten wie "Ähäh, ähäh" oder anderen Vokalen bestand, zeitweise erhebliche Lautstärke annahmen und etwa 10mal pro Minute ausgestoßen wurden. Unter Anspannung, v.a. psychischem Stress, nahmen diese Symptome an Intensität und Häufigkeit erheblich zu, andererseits konnten sie auch über Minuten bis Stunden unterdrückt werden. Abends waren sowohl motorische- als auch Vokaltics besonders stark ausgeprägt.

Soziale Folgen zeigten sich v.a. in der Schule, hier wurde besonders über aggressives Verhalten sowie Störungen der Impulskontrolle und der Konzentration berichtet. An weiteren Vorerkrankungen wurden rezidivierende Otitiden genannt.

Familienanamnese

Erwähnenswert ist, dass die Mutter ebenfalls an einem GTS leidet, während die Geschwister der Mutter einschließlich eines Zwillingsbruders sowie die Schwester des Patienten keinerlei Tics aufweisen. Eine Zwangssymptomatik ist weder bei der Mutter noch beim Sohn zu eruieren.

Untersuchungsbefunde

Der klinisch-neurologische Untersuchungsbefund war unauffällig, ebenso die Kernspintomographie des Schädels, das Elektroenzephalogramm und die Laborwerte wie Differentialblutbild, BSG und Leberwerte.

Im Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) fand sich keine Skala außerhalb des 2-Sigma-Bereiches. Die Untersuchung mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (Revision; HAWIK-R) erbrachte einen Gesamt-IQ von 98 bei einem Verbal-IQ von 94 und Handlungs-IQ von 103. Insgesamt bestand eine durchschnittliche Intelligenz mit leichten Schwächen beim Rechnen und der visumotorischen Koordination, Gedächtnis und Aufmerksamkeit waren im Wesentlichen unauffällig.

Der Antistreptolysin-O-Titer war mit 233 IE/ml grenzwertig hoch, der Anti-DNase, B-Titer mit 418 IE/ml deutlich erhöht. Die Kriterien zur Diagnose eines GTS nach DSM-III-R [2] waren erfüllt.

Therapie und Verlauf

Eine Therapie mit Neuroleptika wurde von den Eltern abgelehnt. Um den Verlauf weiter zu verfolgen, wurde zunächst auf eine Therapie verzichtet. In den folgenden Monaten persistierte die beschriebene Symptomatik mit motorischen Tics und Vokaltics, so dass die Eltern und der Patient sich nach etwa einem halben Jahr zur Durchführung einer Therapie entschieden. Die Kontrolle des Antistreptokokkentiter erbrachte keine signifikante Änderung (Antistreptolysin-O 324 IE/ml; Anti-DNase B 322 IE/ml).

Bei dieser Befundkonstellation entschlossen wir uns zur Durchführung einer Therapie mit Immunglobulinen i.v.. Es wurden dem Patienten über 7 Tage jeweils 20 g Immunglobulin-7S i.v. gegeben. Die Applikation erfolgte mittels 4 Kurzinfusionen à 5 g täglich vormittags über ca. 3 h. Diese Behandlung wurde gut toleriert, es zeigten sich keine Nebenwirkungen wie allergische Hautreaktionen. Da allergische Reaktionen als Hauptkomplikation in seltenen Fällen beschrieben sind, wurden sicherheitshalber Vorbereitungen für eine Kortisongabe getroffen, die nicht erfolgte.

Im weiteren Verlauf fand sich sowohl bei der Nachuntersuchung als auch nach fremdanamnestischen Angaben der Eltern eine deutliche Besserung der Tic-symptomatik.

Obwohl es durch den Tod der geliebten Großmutter zu einer erheblichen Stresssituation kam, traten keine Tics auf. Auch im Verlauf von mehr als einem Jahr kam es nur noch zu gelegentlichen, in der Intensität wesentlich geminderten motorischen Tics und nur noch vereinzelt zu ebenfalls leichteren Vokaltics. Trotz eines Umzugs der Familie kam es zur Verbesserung von Schulleistung, Integration in die Klasse und Impulskontrolle.

Das Gefühl der Tics schildert der Patient als sehr starken inneren Druck, vergleichbar dem Gefühl vor dem Niesen, welcher sich im Tic entlade. Nach der Behandlung habe er gelegentlich noch leichten Druck verspürt, dem er standhalten könne. Die Laborkontrolle zeigte eine Normalisierung von Antistreptolysin-0 (115 IE/ml) und Anti-DNase B (<79 IE/ml).

Diskussion

Die Behandlung mit Neuroleptika gilt derzeit als Standardtherapie des GTS [16]. Darüber hinaus wurden Therapieerfolge mit Clonidin [8]), in Einzelfällen auch mit Opiatantagonisten [11] berichtet. Bei einem Teil der Patienten sind möglicherweise entzündliche oder Autoimmunprozesse für die Symptomatik mitverantwortlich [1]. Ob es sich dabei lediglich um eine Variante der Chorea Sydenham handelt, bei der motorische und Vokaltics im Vordergrund der Symptomatik stehen, oder ob ein anderer Prozess vorliegt, der für diese spezifische Symptomenkonstellation verantwortlich ist, muss derzeit offen bleiben. Bei der Chorea Sydenham handelt es sich vermutlich um eine Poststreptokokkenkrankung im Sinne eines Autoimmunphänomens, bei dem Antikörper gegen Streptokokkenantigene eine Kreuzreaktion mit Antigenen des ZNS [20] zeigen. Wie bei GTS [19] ist bei der Chorea Sydenham eine Störung im zentralen Dopaminstoffwechsel wahrscheinlich [13], die in den Basalganglien lokalisiert ist [9]. Die Therapie mit Immunglobulinen kann vermutlich sowohl Autoantikörper neutralisieren als auch die Produktion stimulierender Zytokine supprimieren [14]. 7S bezeichnet die Klasse der IgG-Immunglobuline, die Bezeichnung leitet sich aus dem Sedimentationskoeffizienten (in der Ultrazentrifuge) ab. Die Therapie mit Immunglobulinen ist ein unspezifischer Eingriff in das aktivierte Immunsystem. Sie ist nebenwirkungsarm, Hauptkomplikation ist die Gefahr einer allergischen Reaktion. Gegenüber der Therapie mit Neuroleptika besitzt sie den Vorteil, dass sie häufig bereits nach einem Behandlungszyklus abgeschlossen ist und eine Dauertherapie, die die Gefahr persistierender Nebenwirkungen mit sich bringt, vermieden werden kann. Auch invasivere Immuntherapien, z.B. Plasmapherese, wurde bei einzelnen GTS-Patienten beschrieben [1]. Unbefriedigend an der Immunglobulintherapie ist, dass sie wenig spezifisch und sehr kostenintensiv ist. Erfolge mit der Immunglobulinbehandlung wurden bisher nur bei Kindern und Jugendlichen mit GTS beschrieben – wobei auch der günstige Einfluss auf die Zwangssymptomatik, die sich bei Patienten mit GTS gehäuft findet [12,15], hervorgehoben wird [1]. Ob auch bei erwachsenen GTS-Patienten eine solche Behandlung erfolgreich sein kann, muss offen bleiben. Es handelt sich um eine experimentelle Therapieform, die auf solche Einzelfälle beschränkt bleiben sollte, bei denen sich mit hinreichender Sicherheit Hinweise auf eine Poststreptokokken-autoimmunerkrankung, ergeben. Die Beurteilung, ob die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung niedrigeren Antistreptokokkentiter mit der Symptomverbesserung zusammenhängt, muss einer systematischen Untersuchung vorbehalten bleiben.

Inwieweit die Immunglobulintherapie in den pathogenetischen Mechanismus der Erkrankung eingreift, muss offen bleiben. Einerseits ist eine Störung der dopaminergen Neurotransmission wahrscheinlich, andererseits wird zumindest in einzelnen Fällen ein Immunprozess postuliert. Ein wichtiger Mediator zwischen beiden Systemen ist Interleukin-2 (IL-2), ein stimulatorisches Zytokin, das von aktivierten T-Lymphozyten produziert und aktiv in das ZNS transportiert wird [3]. IL-2 stimuliert u.a. das dopaminerge System im Striatum [7, 10]. Dieser Fallbericht zeigt, dass Untersuchungen des Immunsystems auch bei GTS durchgeführt werden sollten.

Literatur

1. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE (1995) Case study: a new infection-triggered, auto-immune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 34:307-11
2. American Psychiatric Association (1987) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, revised third edition. APA, Washington DC
3. Banks WA, Kastin AJ (1992) The interleukins-1 alpha, -1 beta, and -2 do not acutely disrupt the murine blood-brain barrier. *Int J Immunopharmacol* 14:629-636
4. Bird MT, Palkes H, Prenskey AL (1976) A follow up study of Sydenham's chorea. *Neurology* 26:601-606
5. Creak M, Guttmann E (1935) Chorea, tics and compulsive utterances. *J Mont Sci* 81:94-108
6. Krause S (1934) Persönlichkeitsveränderungen nach Chorea Minor. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 34:94-108
7. Lapchak PA (1992) A role for Interleukin-2 in the regulation of striatal dopaminergic function. *Neuroreport* 3:165-168
8. Leckman JF, Hardin MT, Riddle MA, Stevenson J, Ort SI, Cohen DJ (1991) Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 48:324-328
9. Lessof M (1958) Sydenham's Chorea. *Guys Hosp Rept* 107:185-206
10. Müller N (1997) Die Rolle des Zytokin-Netzwerks im ZNS und psychische Störungen. *Nervenarzt* 68:11-20
11. Müller N, Putz A, Straube A (1994) The opiate system in Gilles de la Tourette Syndrome: diverse effects of naltrexone treatment. *Eur Psychiatry* 9:39-44
12. Müller N, Putz A, Straube A, Kathmann N (1995) Zwangsstörung und Gilles-de-la-Tourette Syndrom. Zur Differentialdiagnose von organischer und psychogener Zwangssymptomatik. *Nervenarzt* 66:372-378
13. Nausidea PA, Bieliauskas LA, Bacon LD, Hagerty M, Koller WC, Glantz RN (1983) Chronic dopaminergic sensitivity after Sydenham's chorea. *Neurology* 33:750-54
14. Nydegger UE, Rieben R, Kazatchkine MD (1993) Intravenöse Immunglobulintherapie als Beeinflussungsmöglichkeit von autoimmunen Prozessen. In: Salama A, Kurrle R (Hrsg) *Infektionen und Autoimmunerkrankungen*. Universitätsverlag Jena, S 15-27
15. Riddle MA, Hardin MT, King R, Scahill L, Woolston JL (1990) Fluoxetine treatment of children and adolescents with Tourette's and obsessive compulsive disorders: preliminary clinical experience. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29:45-48
16. Shapiro AK, Shapiro ES, Young JG, Feinberg TE (1988) *Gilles de la Tourette Syndrome*, 2nd ed. Raven Press, NY, pp 381-384

17. Swedo SE (1994) Sydenham's Chorea: a model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. JAMA 272:1788-1791
18. Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL, Leonard HL, Ayoub EM, Hosier DM, Wald ER (1989) High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. Am J Psychiatry 146:246-249
19. Swedo SE, Leonard SL, Schapiro MB, Casey BJ, Mannheim GB, Lenane MC; Rettew DC (1993) Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St. Vitus dance. Pediatrics 91:706-713
20. Swedo SE, Leonard HL, Kiessling LS (1994) Speculations on antineural antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. Pediatrics 93:323-326

veröffentlicht in "Nervenarzt" 1997 · 68:914-916 - Springer Verlag
Veröffentlichung auf www.tourette-gesellschaft.de mit freundlicher Genehmigung von Dr. N. Müller

Priv.-Doz. Dr. Dipl. Psych. N. Müller
Psychiatrische Klinik
Ludwig-Maximilians-Universität München
Nußbaumstr. 7
D-80336 München
