
Neuromagnetische Untersuchungen des
motorischen und sensorischen Systems
bei Patienten mit Gilles de la Tourette Syndrom

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades an
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Stephanie Franzkowiak

aus Gelsenkirchen

Düsseldorf, März 2010

Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften
und Medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ-Prof. Dr. med. A. Schnitzler

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Herr Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler
Koreferent: Frau Prof. Dr. Christiane Rose

Tag der mündlichen Prüfung: 27.05.2010

Danksagung

Jeder, der schon einmal eine Promotion durchgeführt hat, weiß, dass ein solches Vorhaben nicht ohne die Unterstützung vieler anderer Menschen realisierbar ist. Daher bin ich vielen Personen zu Dank verpflichtet, ohne die die Anfertigung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Professor Alfons Schnitzler dafür danken, dass er mir die Durchführung der Promotion ermöglicht und mich während der ganzen Zeit unterstützt hat. Er hatte immer ein offenes Ohr für meine Probleme und für auftretende Schwierigkeiten und hat mit wertvollen Ratschlägen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Ebenfalls möchte ich mich bei Frau Dr. Bettina Pollok für die hervorragende und ausdauernde Betreuung der von mir durchgeführten Experimente, Auswertungen und sonstigen Aufgaben bedanken. Ohne ihr fachliches Wissen, ihre guten Ideen und kreativen Anregungen hätte ich diese Arbeit nicht fertig stellen können.

Bei Frau Dr. Katja Biermann-Ruben möchte ich mich für die ausführliche Einführung in die MEG-Methodik und für die Anleitung während der ersten MEG-Messungen bedanken. Weiterer Dank gebührt Holger Krause für die Hilfsbereitschaft bei Problemen bei der Auswertung und bei Software-Fragen, Frau Erika Rädisch für die Durchführung der MRT-Aufnahmen und Professor Alexander Münchau und den weiteren Kollegen aus der Arbeitsgruppe des UKE für die Akquirierung und Diagnostik der Tourette-Patienten. Ohne die Kooperation mit dieser Arbeitsgruppe wäre die Patientenakquise deutlich erschwert und das ganze Promotionsvorhaben nicht in dieser Zeit umzusetzen gewesen. Ebenfalls möchte ich meinen „Promotionsmitstreitern“ Vanessa Krause, Nina Kahlbrock, Jennifer Paszek, Daniel Kamp und Elisabeth May für die vielen anregenden Gespräche während der Kaffeepausen danken. Sie hatten immer ein offenes Ohr für meine Sorgen und Schwierigkeiten und haben mich mehr als einmal wieder aufgebaut. Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich die ganze Zeit über unterstützt haben. Ohne sie hätte ich meine wissenschaftliche Karriere nicht realisieren können. An dieser Stelle möchte ich nun auch meinem Mann Christian Röwer dafür

danken, dass er die ganze Zeit über bedingungslos hinter mir gestanden und mir auch in schwierigen Situationen Mut gemacht hat. Er hat mich stets bestärkt, wenn ich an mir gezweifelt habe und hat des Öfteren meine schlechte Laune ertragen müssen.

Außerdem möchte ich allen Tourette-Patienten danken, die sich für die Teilnahme an den Experimenten bereit erklärt haben und ohne deren Bereitschaft die Experimente nicht hätten durchgeführt werden können. Zum Schluss möchte ich allen nicht namentlich genannten Kollegen für die gute Zusammenarbeit und die vielen hilfreichen und motivierenden Gespräche sowie für das gute Arbeitsklima innerhalb der Arbeitsgruppe danken.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung..... 1

Abstract..... 3

1 Einleitung..... 5

1.1 Ursachen und Entstehung von GTS.....6

1.2 Anatomische und physiologische Veränderungen im Gehirn bei GTS.....7

 1.2.1 Basalganglien.....7

 1.2.2 Veränderung in kortikalen Arealen bei GTS 11

 1.2.3 Exzitabilität des Motorkortex bei GTS-Patienten..... 12

 1.2.4 Motorische Verarbeitung bei GTS-Patienten 14

 1.2.5 Sensorische Verarbeitung bei GTS-Patienten 16

1.3 Motorisch und sensorisch induzierte oszillatorische Aktivität18

 1.3.1 Der rolandische Alpha- und Beta-Rhythmus 19

 1.3.2 Modulierbarkeit rolandischer Oszillationen.....20

 1.3.3 Gamma-Oszillationen während der Bewegungsausführung23

 1.3.4 Funktionelle Interaktion in oszillatorischen Netzwerken24

1.4 Fragestellung dieser Arbeit.....25

2 Material und Methoden..... 27

2.1 Probanden27

2.2 Ableitung neuromagnetischer Gehirnaktivität mittels MEG.....29

2.3 Aufgaben32

 2.3.1 Experiment 1 - voluntarische Fingerbewegungen32

 2.3.2 Experiment 2 - Elektrische Stimulation des Nervus medianus.....34

2.4 Datenauswertung	35
2.4.1 Vorverarbeitung.....	35
2.4.2 Auswertung lokaler oszillatorischer Aktivität.....	36
2.4.3 Bewegungsbezogene lokale oszillatorische Aktivität.....	36
2.4.4 Funktionelle Interaktion zwischen Gehirnarealen.....	38
2.4.5 Analyse somatosensorisch induzierter Aktivität.....	40
2.4.5.1 TSE-Analyse bezogen auf die Stimulation des Nervus medianus.....	40
2.4.5.2 Analyse somatosensorisch evozierter Felder.....	41
3 Ergebnisse	43
3.1 Voluntarische Fingerbewegungen	43
3.1.1 Lokale oszillatorische Aktivität.....	43
3.1.1.1 Oszillatorische Aktivität im Beta-Frequenzband.....	44
3.1.1.2 Korrelation zwischen kontralateraler ERD und ipsilateraler ERS.....	47
3.1.1.3 Korrelation der elektrophysiologischen Daten mit den klinischen Parametern.....	47
3.1.1.4 Oszillatorische Aktivität im Alpha-Frequenzband.....	48
3.1.1.5 Oszillatorische Aktivität im Gamma-Frequenzband.....	49
3.1.2 Funktionelle Interaktion zwischen Gehirnarealen.....	51
3.1.2.1 Lokalisation von S1/M1 im Alpha- und Beta-Frequenzband.....	51
3.1.2.2 Bestimmung des motorischen Netzwerkes im Beta-Frequenzband.....	52
3.1.2.3 Lokale oszillatorische Aktivität.....	55
3.1.2.4 Funktionelle Interaktion.....	56
3.2 Elektrische Stimulation des Nervus medianus	57
3.2.1 Evozierte Aktivität.....	58
3.2.2 Oszillatorische Aktivität.....	59
4 Diskussion	63
4.1 Bewegungsinduzierte lokale oszillatorische Aktivität	63

4.1.1 Lokale oszillatorische Beta-Aktivität im bilateralen M1	64
4.1.2 Korrelation der ipsilateralen ERS mit der Tic-Schwere.....	67
4.1.3 Oszillatorische Gamma-Aktivität.....	68
4.2 Funktionelle Interaktion zwischen Gehirnarealen.....	70
4.2.1. Lokalisierung des motorischen Netzwerkes und Quellenaktivität.....	70
4.2.2 Kohärenzanalyse.....	71
4.2.3 Funktionelle Interaktion zwischen SMA und M1	71
4.2.3.1 Funktionelle Interaktion als pathophysiologisches Korrelat von GTS	73
4.2.3.2 Funktionelle Interaktion als Kompensationsmechanismus	74
4.3 Somatosensorisch induzierte Aktivität in S1.....	76
4.3.1 Evozierte Antworten	77
4.3.2 Oszillatorische Aktivität in S1.....	77
4.4 Zusammenfassung.....	79
5 Literaturverzeichnis.....	82
6 Abkürzungsverzeichnis.....	105
7 Anhang.....	107

Zusammenfassung

Das Gilles de la Tourette Syndrom (GTS) ist eine neuropsychiatrische Erkrankung, die durch das Auftreten von motorischen und vokalen Tics gekennzeichnet ist. Es gibt Hinweise darauf, dass motorische Regelkreise bei GTS-Patienten gestört sind. Als Hauptursache von GTS wird eine abnorme Basalganglienaktivität angenommen, die möglicherweise zu einer Überaktivierung kortikaler Areale führt. Vorausgehende Studien zeigten eine verstärkte Exzitabilität des primären Motorkortex (M1) bei GTS-Patienten in Ruhe, die möglicherweise mit der Tic-Entstehung in Zusammenhang steht. Der Aktivitätsverlauf während der Ausführung einfacher voluntarischer Bewegungen wurde bisher kaum untersucht. Weiterhin wurden eine erhöhte Sensitivität gegenüber externen Stimuli sowie eine veränderte sensomotorische Integration bei GTS-Patienten nachgewiesen. In der vorliegenden Arbeit wurde die kortikale oszillatorische Aktivität bei GTS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden während motorischer und sensorischer Verarbeitung mittels Magnetenzephalographie (MEG) untersucht. Von besonderem Interesse war die oszillatorische Aktivität im Alpha- und Beta-Frequenzband, da diese Rhythmen im primären sensomotorischen Kortex (S1/M1) auftreten. Alpha-Oszillationen (8-12 Hz) werden insbesondere im primären somatosensorischen Kortex (S1) generiert und sind somit eher mit sensorischer Verarbeitung assoziiert, Beta-Oszillationen (13-24 Hz) dagegen sind in M1 lokalisiert und. Im ersten Versuchsteil führten beide Gruppen voluntarische Fingerbewegungen aus, während die Gehirnaktivität mittels MEG aufgezeichnet wurde. Die Analyse der lokalen oszillatorischen Aktivität erbrachte einen signifikanten Unterschied in der zeitlichen Modulation der rhythmischen Beta-Aktivität. Vor Bewegungsbeginn und während Bewegungskonfektion war die Amplitude der ereigniskorrelierten Desynchronisation (*event-related-desynchronization*; ERD), die einen Zustand motorkortikaler Aktivität darstellt, im kontralateralen M1 in der Patientengruppe signifikant erhöht. Nach Bewegungskonfektion zeigte sich in der Patientengruppe eine signifikant stärkere Inhibition im ipsilateralen M1, die durch das Maß der ereigniskorrelierten Synchronisation (*event-related-synchronization*; ERS) gemessen wurde. Diese Maße korrelierten in der Patientengruppe miteinander, jedoch nicht in

der Kontrollgruppe. Des Weiteren zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der ipsilateralen Inhibition und der Tic-Schwere. Diese Daten deuten auf ein abnormes Aktivitätsmuster von erhöhter Aktivität gefolgt von erhöhter Inhibition bei GTS-Patienten hin. Die erhöhte M1-Aktivität im kontralateralen M1 spiegelt möglicherweise ein pathophysiologisches Korrelat von GTS wider. Im Gegensatz dazu deutet die inverse Korrelation zwischen der gesteigerten ipsilateralen Inhibition und der Tic-Schwere auf einen Kompensationsmechanismus hin. Patienten, die eine stärkere Inhibition aufwiesen, waren geringer von Tics betroffen. Die Analyse der kortikokortikalen Kohärenz als Maß der funktionellen Interaktion zeigte eine erhöhte funktionelle Interaktion zwischen dem kontralateralen M1 und dem supplementären motorischen Areal (SMA) besonders in der Bewegungsvorbereitungs- und -ausführungsphase in der Patientengruppe. Dieser Befund könnte einen Hinweis auf die bei Patienten vermutete abnorm verstärkte Afferenz aus den Basalganglien liefern, die schließlich zu einer Aktivitätssteigerung motorkortikaler Aktivität führt. Alternativ könnte es sich um eine adaptive Änderung des motorischen Systems handeln, die der Tic-Entstehung entgegenwirkt. Im zweiten Versuchsteil wurde eine elektrische Stimulation am Nervus medianus appliziert und die lokale oszillatorische Aktivität in S1 und in M1 untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Abnahme der Modulation des Alpha-Rhythmus bei GTS-Patienten. Sowohl ERD als auch ERS waren signifikant reduziert. Dieser Befund deutet auf eine Beteiligung des somatosensorischen Systems bei GTS-Patienten hin und könnte als Hinweis auf einen Kompensationsmechanismus von S1 erklärt werden, um starke sensorische Afferenzen zu unterdrücken. Dies könnte verhindern, dass durch eine verstärkte Weiterleitung der Informationen von S1 zu M1 Tics als Reaktion auf externe Reize ausgelöst werden.

Zusammenfassend zeigen die Daten der vorliegenden Arbeit Aktivitätsveränderungen in S1/M1 von GTS-Patienten. Während sich bei der Verarbeitung voluntarischer Bewegungen bei GTS-Patienten ein Muster von verstärkter Aktivierung gefolgt von verstärkter Inhibition zeigt, sind nach sensorischer Stimulation die Aktivierung sowie die Inhibition bei GTS-Patienten verringert.

Abstract

Gilles de la Tourette syndrome (GTS) is a neuropsychiatric disorder characterized by multiple motor and vocal tics. There is evidence for an abnormal processing of motor and sensory information which is mainly due to alterations of cortico-striato-thalamo-cortical circuits rising within the basal ganglia. Using magnetoencephalography (MEG), a non-invasive method to record neuromagnetic brain activity, cortical oscillatory activity was investigated in GTS-patients and healthy control subjects during voluntary finger movements and during electrical stimulation of the median nerve. Typically, voluntary movements are accompanied by a modulation of cortical rhythms of the primary sensorimotor cortex (S1/M1) indicated by event-related-desynchronization (ERD) and event-related-synchroni-zation (ERS). ERD has been associated with increased excitability of S1/M1, whereas ERS most likely represents its deactivation. ERD and ERS occur at alpha- and beta-frequency. The alpha-rhythm (8-12 Hz) is generated mainly in the primary somatosensory cortex (S1) and is related to sensory processing whereas the beta-rhythm (13-24 Hz) is generated mainly in the primary motor cortex (M1). In the first study, participants performed simple voluntary movements. The results of the first analyses indicate increased activation of the contralateral M1 and a significantly stronger inhibition of the ipsilateral M1 at beta-frequency. Furthermore, the contralateral activation and the ipsilateral inhibition were significantly correlated with each other in GTS-patients but not in controls. Additionally, amplitudes of ipsilateral ERS and tic severity were inversely correlated. The observed pattern of increased activation prior to and during movement execution followed by increased inhibition after movement termination at beta-frequency in GTS suggests abnormally increased motor cortical activation possibly driving stronger inhibition. While increased activation might reflect a pathophysiological correlate of GTS increased inhibition most likely represents a compensatory mechanism to suppress tics. The more efficient such inhibition is the better symptoms appear to be controlled.

The analyses of cerebro-cerebral coherence as a measurement of functional connectivity between brain areas revealed a significantly increased coherence between SMA

and contralateral M1 in GTS-patients particularly during movement preparation and execution. The increased functional connectivity might be driven by basal ganglia dysfunction possibly reflecting a pathophysiological marker of GTS. Alternatively, the increased coherence might represent an adaptive mechanism of the motor system to prevent tics.

In the second experiment, the oscillatory activity induced by sensory stimulation was investigated in GTS-patients compared to healthy control subjects. To this end, electrical stimulation was applied to the median nerve and local oscillatory activity within S1 and M1 was analyzed. The analysis showed a reduced ERD and ERS-amplitude at alpha-frequency while no differences at beta-frequency were evident. Therefore, one might speculate that the observed differences between GTS-patients and controls reflect an adaptation of the somatosensory system to compensate strong sensory input. Inhibiting sensory input to S1 might suppress exaggerated input to M1, thereby minimizing the number of tics initiated in response to external stimuli.

To summarize, the present studies indicate alterations of sensorimotor cortical activity in GTS-patients. During the performance of voluntary movements the data show a pattern of increased activation followed by increased inhibition in GTS-patients. In contrast, during processing of sensory information both activation and inhibition were decreased in GTS-patients.

1 Einleitung

Das Gilles de la Tourette Syndrom (GTS) ist eine neuropsychiatrische Erkrankung, deren Ätiologie nach wie vor ungeklärt ist. Benannt wurde diese Erkrankung nach dem französischen Neurologen Georges Gilles de la Tourette, der erstmals im Jahr 1885 eine wissenschaftliche Untersuchung an GTS-Patienten durchführte (Gilles De La Tourette, 1885). Er bezeichnete die Krankheit als *maladie des tics* (Tic-Krankheit). Sie ist durch multiple unkontrollierte motorische und/oder vokale Tics charakterisiert. Diese können in einfacher Form (wie z.B. Augenblinzeln, Kopfwerten, Ausstoßen bedeutungsloser Laute, Husten) oder in komplexer Form auftreten. Zu den komplexen motorischen Tics zählen beispielsweise das Grimassieren und das Imitieren anderer Personen (Echopraxie) sowie das „Sich-selbst-schlagen“. Komplexe vokale Tics sind das Wiederholen von Wörtern (Echolalie) oder das Herausschleudern von obszönen oder aggressiven Wörtern (Koprolalie). Manche GTS-Patienten beschreiben des Weiteren eine erhöhte Sensibilität gegenüber taktilen, auditiven oder visuellen Reizen, durch die Tics ausgelöst werden können (z.B. Schilder in neuer Kleidung; Cohen & Leckman, 1992). Für die diagnostische Klassifizierung von Krankheiten gibt es zwei Manuale, zum einen die sogenannte ICD (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*), zum anderen das DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). Nach ICD und DSM liegt ein GTS-Syndrom vor, wenn die folgenden drei Kriterien erfüllt sind: 1. Beginn vor Erreichen des 18. Lebensjahres, 2. Dauer von mindestens 12 Monaten, 3. Kombination von vokalen und motorischen Tics. Ist eines dieser Kriterien nicht gegeben, handelt es sich entweder um eine vorübergehende Tic-Störung oder um eine chronische vokale oder motorische Tic-Störung. Die Prävalenz von GTS wird auf Grund von neueren epidemiologischen Studien bei Kindern und Jugendlichen zwischen sechs und siebzehn Jahren auf durchschnittlich 0,35 bis 3% geschätzt (Khalifa & von Knorring, 2003; Stefanoff et al., 2008; Scahill et al., 2009). In vielen Fällen treten neben GTS komorbide Erkrankungen wie das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) sowie Zwangserkrankungen (*obsessive compulsive disorder*, OCD) auf. Etwa 90% der Patienten beschreiben, dass sich Tics durch ein spezielles sensorisches Vorgefühl in Körperbereichen des späteren Tics ankündigen (Leckman et al.,

1993; Kwak et al., 2003). Sie empfinden die Ausführung des Tics als eine freiwillige Handlung, mit der sie diesen unangenehmen sensorischen Drang abschwächen können (Scahill et al., 1995; Kwak et al., 2003). Die Ausführung des Tics kann abhängig vom Patienten für einen unterschiedlich langen Zeitraum unterdrückt werden, jedoch wird mit zunehmender Dauer das sensorische Vorgefühl immer drängender (Banaschewski et al., 2003). Somit könnte der Drang, einen Tic auszuführen, als die unfreiwillige Komponente und die Ausführung als eine freiwillige Komponente bei GTS angesehen werden (Lang, 1991). Das genaue physiologische Zusammenspiel von sensorischem Vorgefühl und der Ausführung bzw. Unterdrückung von Tics ist ungeklärt.

Mittels Elektroenzephalographie (EEG) wurde der Frage nachgegangen, inwieweit die Ausführung von Tics einen freiwilligen Charakter hat. Dazu wurden prämotorische Potentiale, die charakteristisch für die Vorbereitung einer voluntarischen Bewegung sind, vor dem Auftreten von Tics aufgezeichnet. Die Ergebnisse sind jedoch widersprüchlich und lassen keine eindeutige Interpretation zu, da sowohl Tics mit als auch ohne vorherige prämotorische Potentiale beobachtet wurden (Obeso et al., 1981; Karp et al., 1996; Duggal & Nizamie, 2002).

1.1 Ursachen und Entstehung von GTS

Die Ursachen, die zur Entstehung von GTS führen, sind bis heute unklar. Wie und ob GTS vererbt wird, ist nicht eindeutig geklärt. Es scheint jedoch eine polygenetische Variante von GTS zu existieren. Am häufigsten wurden Mutationen in Form einer Inversion des Gens *SLITRK1* nachgewiesen (Abelson et al., 2005; Stillman et al., 2009). Auch wenn Veränderungen des *SLITRK1* am häufigsten bei GTS zu beobachten sind, ist es wahrscheinlich, dass nicht die Veränderung dieses einzelnen Gens die Erkrankung auslöst. So wurden weiterhin Mutationen auf den Chromosomen 7, 8 und 18 beschrieben, die eine Rolle zur Entstehung der GTS-Symptomatik beitragen könnten (Boghossian-Sell et al., 1996; Petek et al., 2001; Crawford et al., 2003; State et al., 2003). Eine zweite Ursache für den Auslöser von GTS könnte eine Infektion mit Streptokokken darstellen. Es wurde bei einigen Patienten ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von GTS und einer Infektion mit Streptokokken der Gruppe A festge-

stellt. Durch den Bakterienbefall werden bei einigen Menschen Antikörper gebildet, die mit körpereigenen Strukturen des Gehirns, vorrangig den Basalganglien, kreuzreagieren. Dieses PANDAS-Syndrom (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders associated with Streptococcal Infections*) geht mit Tic-Störungen und Zwangssymptomen einher (Church et al., 2003; Mell et al., 2005).

Als weitere mögliche Ursache von GTS wird eine Überaktivität des dopaminergen Neurotransmittersystems postuliert (Singer, 1994, 2002; Nomura & Segawa, 2003), die entweder auf einen Überschuss an Dopamin oder auf eine erhöhte synaptische Sensitivität in Reaktion auf Dopamin zurückgeführt werden könnte. Die Veränderung des dopaminergen Transmittersystems interagiert möglicherweise mit einer Veränderung der serotonergen Transmitteraktivität (McDougle et al., 1994; Haugbol et al., 2007; Steeves & Fox, 2008). Die Behandlung mit Neuroleptika, die den dopaminergen Eingang von der Substantia nigra und dem ventralen Tegmentum zu den Basalganglien verringern, kann zur Abschwächung der Tic-Schwere führen (Scahill et al., 2003; Nicolson et al., 2005).

1.2 Anatomische und physiologische Veränderungen im Gehirn bei GTS

Die anatomischen und physiologischen Korrelate, die für die GTS-Erkrankung und Symptomatik bedeutsam sind, sind zum heutigen Stand der Forschung ungeklärt. Grundsätzliche Einigung besteht jedoch darin, dass Veränderungen in basalganglionären-thalamo-kortikalen Regelkreisen einen entscheidenden Faktor für die Entstehung von GTS darstellen.

1.2.1 Basalganglien

Als Basalganglien wird ein subkortikales Kerngebiet bezeichnet, das für die Steuerung von motorischen, kognitiven und limbischen Funktionen eine wichtige Rolle spielt. Zu den Basalganglien werden das Striatum, das aus dem Nucleus caudatus und dem Putamen besteht, sowie der Globus pallidus, der Nucleus subthalamicus (STN) und die Substantia nigra gezählt. Der Globus pallidus ist funktionell in Globus pallidus pars externus (GPe) und pars internus (GPi) unterteilt. Bei der Substantia nigra wird die Substantia nigra pars compacta (SNpc) von der Substantia nigra pars

reticulata (SNpr) unterschieden (Alexander et al., 1990; Yelnik, 2002). Die Basalganglien sind in einer Rückkopplungsschleife über den Thalamus mit dem Kortex funktionell verbunden.

Das Striatum und der STN sind die primären Eingangsstrukturen der Basalganglien, die exzitatorische glutamaterge Afferenzen von kortikalen Strukturen erhalten (Kemp & Powell, 1970). Innerhalb des motorischen basalganglionären-thalamo-kortikalen Regelkreises werden zwei parallele Wege zur Weiterleitung der Signale vom Striatum zu den beiden Ausgangskernen GPi und SNpr unterschieden. Beim direkten Weg werden die Ausgangskerne durch GABAerge (*Gamma-aminobutyric acid*) Projektionen des Striatums gehemmt. Der indirekte Weg verläuft über den GPe (GABAerg) zum STN, welcher glutamaterg die Ausgangskerne aktiviert. Von den Ausgangskernen verlaufen beide Wege über den Thalamus zum Kortex und wieder zurück zu den Basalganglien. Damit ein Bewegungsprogramm ausgelöst werden kann, muss der Kortex über den Thalamus aktiviert werden. Der Thalamus wird über die tonisch aktiven GABAergen Neurone der Ausgangskerne innerhalb des indirekten Weges inhibiert. Werden über den direkten Weg dopaminvermittelt striatale Neurone aktiviert, führt dies zu einer Hemmung der Ausgangskerne und zur Disinhibition des Thalamus. Dieser aktiviert den Kortex, so dass das motorische Programm ausgeführt werden kann. Die Aktivität beider Wege wird durch eine interne Schleife kontrolliert. Das Zusammenspiel zwischen Inhibition und Disinhibition ist entscheidend für den korrekten und zielgerichteten Ablauf einer Bewegung (Albin et al., 1989; Alexander et al., 1990). Es ist bekannt, dass Störungen im Basalgangliensystem zu verschiedenen Bewegungsstörungen, wie z.B. dem Parkinson-Syndrom, Chorea Huntington oder Dystonien (Albin et al., 1989; Lang & Lozano, 1998; Mink, 2003), aber auch zu neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie führen können (Cummings et al., 1983).

Auch für die Symptomatik von GTS scheinen die Basalganglien von Bedeutung zu sein, da bei GTS eine Störung des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Netzwerkes vorzuliegen scheint. Mink postuliert ein hypothetisches Modell, in welchem eine Anomalie der Basalganglien maßgeblich an der Tourette-Symptomatik beteiligt und für die Entstehung von Tics verantwortlich ist (Mink, 1996; 2001; 2006).

Im physiologischen Zustand fungiert die tonisch inhibitorische Signalübertragung der Basalganglien als eine Art „Bremse“ auf die kortikalen Areale, die die motorischen Bewegungen steuern bzw. ausführen (Abb. 1 links). Wird eine Bewegung von motorischen Kortexarealen initiiert, verringern die Neurone die tonisch inhibitorische Übertragung auf die bewegungsgenerierenden Kortexareale, wodurch die „Bremse“ gelöst wird. Gleichzeitig erhöhen Basalganglienneurone mit Projektionen in kortikale Areale, in denen konkurrierende Bewegungsabläufe kodiert werden, ihre inhibitorische Feuerrate, so dass nur die gewünschte Bewegung ausgeführt und unerwünschte Bewegungen unterdrückt werden.

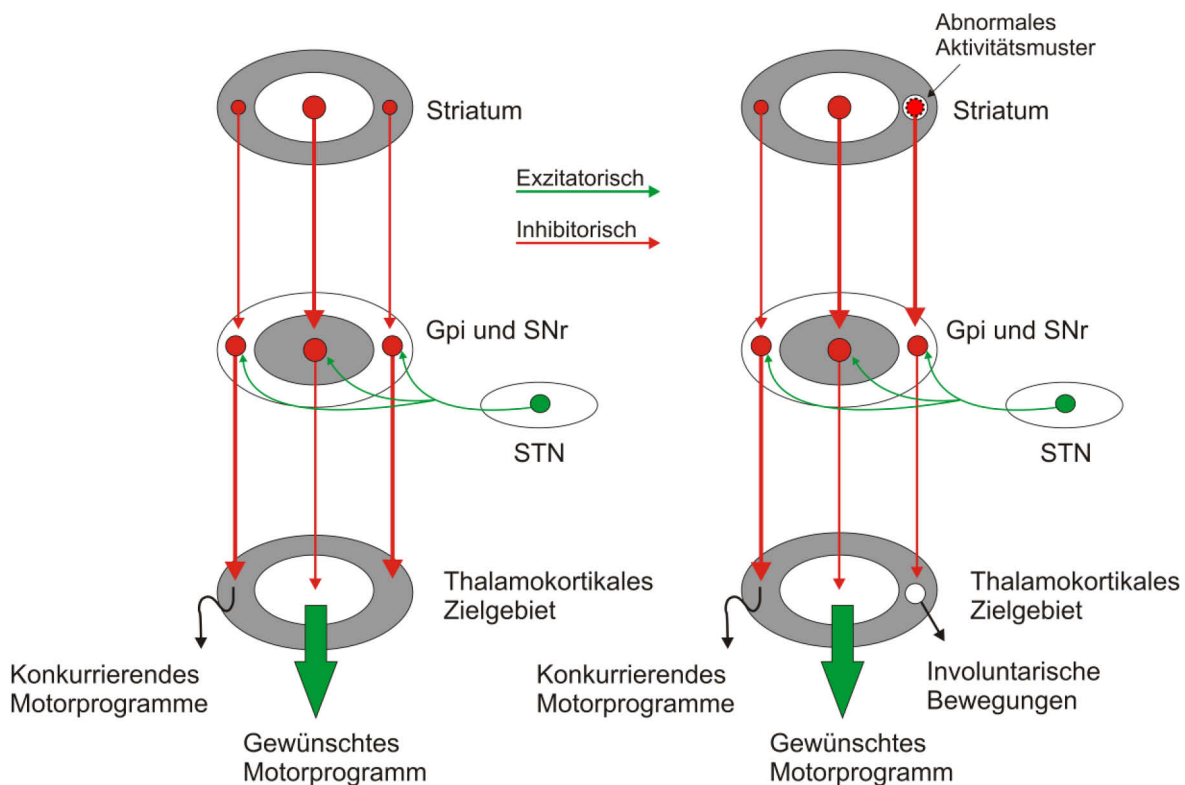


Abbildung 1: Hypothetisches Basalganglienmodell von Mink. Links: Physiologischer Ablauf der motorischen Kontrolle in den Basalganglien. Rechts: Pathophysiologische Veränderungen der Basalganglien bei GTS, die zur Entstehung von Tics führen. Grün = Exzitatorische Verbindungen, rot = Inhibitorische Verbindungen (modifiziert nach: Albin & Mink, 2006).

Für den pathophysiologischen Zustand bei GTS (Abb. 1 rechts) wird angenommen, dass bestimmte Cluster von striatalen Neuronen, sogenannte Matriosomen (Zonen funktioneller Homogenität im sonst heterogen aufgebauten Striatum), überaktiviert werden. Dies führt zu einer Inhibition von Gpi oder SNpr Neuronen, die normaler-

weise aktiv sind, um unangemessene Bewegungen zu unterdrücken. Die Inhibition dieser Neurone führt dann zur Disinhibition thalamo-kortikaler Verbindungen und somit zur Entstehung von Tics. Hinweise für diese Hypothese liefert eine Studie von Alexander et al. (Alexander & DeLong, 1985), in der durch Mikrostimulation des Putamens von Affen Bewegungen in verschiedenen Bereichen des Körpers ausgelöst werden konnten. Durch Stimulation des STN, des GPi oder der SNpr konnten dagegen keine Bewegungen ausgelöst werden. In einer postmortalen Studie wurde eine signifikant höhere Anzahl präsynaptischer Dopamintransporter im Striatum von GTS-Patienten nachgewiesen (Singer, 1994). Daher kann vermutet werden, dass eine durch Dopamin induzierte Überaktivierung innerhalb des Striatums eine wichtige Rolle für die GTS-Pathophysiologie spielt. Daten aus einer Vielzahl von Studien an GTS-Patienten liefern Hinweise auf Veränderungen der Basalganglien. Anatomische Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen weisen auf Volumenänderungen im Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus sowie auf Veränderungen der Symmetrie in Putamen und Nucleus lenticularis hin (Peterson et al., 1993, 2003; Singer et al., 1993; Hyde et al., 1995; Makki et al., 2008). Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) liefern Hinweise auf einen Hypometabolismus des Striatums (Riddle et al., 1992; Moriarty et al., 1995). Mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) wurde eine Korrelation zwischen Tic-Suppression und Aktivierung von präfrontalen Kortexarealen und dem Nucleus caudatus beobachtet. Diese gingen mit einer Deaktivierung des Putamens und des Globus pallidus einher (Peterson et al., 1998). Studien an Patienten, bei denen auf Grund der Schwere der Tics eine Pallidotomie oder eine Tiefenhirnstimulation durchgeführt wurde, zeigten durch Ableitungen via Mikroelektroden eine veränderte neuronale Aktivität in den Basalganglien. Ableitungen von Neuronen des GPi zeigten, dass diese Neurone mit einer reduzierten Feuerrate und einem irregulären Entladungsmuster reagierten. Außerdem konnten Neurone, die mit der Tic-Generierung in Zusammenhang stehen, nachgewiesen werden. Diese reagierten entweder mit einem plötzlichen kurzen Aktivitätsanstieg oder mit einer Aktivitätsabnahme vor, während oder nach der Ausführung von Tics (Zhuang et al., 2009). In einigen Fällen von besonders stark beeinträchtigten Patienten wurde in verschiedenen Teilen der Basalganglien oder des Thalamus eine hochfrequente tiefe

Hirnstimulation durchgeführt. Die Stimulation des GPi oder der Capsula interna erzielte möglicherweise über eine Normalisierung des neuronalen Entladungsmusters eine deutliche Verbesserung der Tic-Symptomatik (Ackermans et al., 2008; Dehning et al., 2008; Welter et al., 2008).

1.2.2 Veränderung in kortikalen Arealen bei GTS

Im Vergleich zur stark ansteigenden Anzahl an Bildgebungsstudien, die physiologische Prozesse bei gesunden Probanden oder bei Patienten mit anderen psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen untersuchen, gab es in den letzten Jahren verhältnismäßig wenig Studien, die sich mit der Pathophysiologie von GTS beschäftigten. Mittels funktioneller Bildgebungsmethoden (fMRT, PET, SPECT) und elektro-physiologischer Untersuchungen (EEG) wurde vor allem Tic-bezogene Gehirnaktivität, d.h. Aktivität während der Tic-Suppression oder Tic-Generierung, sowie in einigen Studien auch die Gehirnaktivität unter Ruhe untersucht (Jeffries et al., 2002; Serrien et al., 2005; Albin & Mink, 2006; Bohlhalter et al., 2006; Lerner et al., 2007). Zusammenfassend ist die Generierung von Tics mit einem Netzwerk von motorischen, paralimbischen, prämotorischen, frontalen und subkortikalen Arealen assoziiert (Stern et al., 2000). Die Tic-Suppression wird durch ein Netzwerk vermittelt, das die Basalganglien, den Thalamus, den anterioren zingulären Kortex, den Frontalkortex, den superioren und temporalen Gyrus, S1/M1 und den inferioren parietalen Kortex umfasst (Peterson et al., 1998). Um rein anatomische Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden aufzudecken, wurden mittels voxelbasierter Morphometrie oder Diffusions-Tensor-Bildgebung Gehirnstrukturen von GTS-Patienten mit denen gesunder Kontrollprobanden statistisch verglichen. Untersuchungen des Corpus callosum beispielsweise zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Zum einen wurde eine Reduktion des Volumens des Corpus callosum sowie eine reduzierte interhemisphärische Konnektivität bei GTS-Patienten gezeigt (Plessen et al., 2004, 2006). Es wurde jedoch ebenfalls eine Vergrößerung des kallosalen Areals beschrieben (Baumgardner et al., 1996). Des Weiteren konnte eine Volumenabnahme in S1 sowie in M1 und ein Reduktion der somatosensorischen Verarbeitungswege gezeigt werden (Sowell et al., 2008; Thomalla et al., 2009). Die

Ergebnisse dieser Studien sind nur schwer interpretierbar, da Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden in einer Vielzahl von kortikalen und subkortikalen Arealen beobachtet werden konnten und die Ergebnisse teilweise widersprüchlich sind. Bisher ist es nicht möglich, eindeutige Areale zu identifizieren, die an der GTS-Erkrankung beteiligt sind. Auch lässt sich nicht klären, ob die beobachteten Änderungen als pathophysiologische Grundlage von GTS angesehen werden können, oder ob sie eher einen Adaptations- bzw. Kompensationsmechanismus darstellen, der sich während des Krankheitsverlaufs entwickelt hat. Eine weitere Problematik, die eine Interpretation erschwert, ist die Heterogenität der Patientenkollektive. So wurden z.B. Kollektive gebildet, in denen Kinder und Erwachsene gemessen wurden, Patienten mit und ohne komorbide Erkrankungen, mit oder ohne medikamentöse Behandlung etc. (Peterson et al., 1998; Stern et al., 2000; Serrien et al., 2005; Bohlhalter et al., 2006). Da es einige Hinweise dafür gibt, dass trotz der Widersprüchlichkeit der bislang durchgeführten Studien bei GTS die motorische und sensorische Informationsverarbeitung gestört ist, werden nachfolgend Veränderungen innerhalb dieser Systeme ausführlicher beschrieben.

1.2.3 Exzitabilität des Motorkortex bei GTS-Patienten

Eine weit verbreitete Hypothese weist die Ursache von GTS einer defizitären inhibitorischen Kontrolle innerhalb der motorischen kortiko-striato-thalamo-kortikalen Schleife zu. Die ersten Hinweise auf eine abnorm erhöhte Exzitabilität von M1 bei GTS-Patienten lieferten Daten aus einer transkraniellen Magnetstimulations (TMS)-Studie (Ziemann et al., 1997). In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei GTS-Patienten die *cortical silent period* (CSP) verkürzt und die intrakortikale Inhibition (*intracortical inhibition*; ICI) reduziert waren. Beide Mechanismen reflektieren spezifisch die GABAerg vermittelte inhibitorische Aktivität von M1. Der Ursprung der defizitären Inhibition kann entweder im Bereich der Basalganglien oder in direkten motorkortikalen Strukturen liegen. Eine weitere TMS-Studie konnte die Verkürzung der CSP sowie die Reduktion der ICI bei erwachsenen GTS-Patienten bekräftigen (Orth et al., 2005a). Es konnte ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Exzitabilitätsveränderung und der Tic-Schwere nachgewiesen werden (Gilbert et al.,

2004; Orth et al., 2008). In einer kürzlich veröffentlichten Studie gingen Orth und Kollegen der Frage nach, ob sich die Reduktion der motorkortikalen Exzitabilität auf inhibitorische Interneurone beschränkt, oder ob es sich bei der Exzitabilitätsveränderung um ein weitverbreitetes Phänomen handelt. Die Ergebnisse deuten neben der verringerten inhibitorischen M1-Aktivität auf eine reduzierte Exzitabilität des kortiko-spinalen Ausgangs in Ruhe hin, die durch Kontraktion des TMS-Zielmuskels normalisiert wird (Orth et al., 2008). Da die Exzitabilitätsreduktion mit der Tic-Schwere korrelierte, wird dieser Befund als Adaptationsmechanismus interpretiert, durch den abnorme Informationseingänge aus den Basalganglien kompensiert werden können. Es wird angenommen, dass dieser Effekt auf Grund von Änderungen innerhalb von M1 auftritt, jedoch kann eine Beteiligung einer Exzitabilitätsänderung in spinalen Motorneuronen nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Es ist bekannt, dass die Anwendung von repetitiver TMS (rTMS) mit einer Frequenz von 1 Hz zu einer Exzitabilitätsabnahme im stimulierten Kortexareal führt (Chen et al., 1997). Versuche, die abnorm veränderte Exzitabilität des Motorkortex bei GTS-Patienten mittels rTMS zu regulieren, führten zu unterschiedlichen Ergebnissen. In einer ersten Studie zeigte Karp, dass repetitive 1 Hz Stimulation über M1 und SMA zu einer Verbesserung der Tic-Symptomatik führt (Karp, 1997). Des Weiteren konnte in einer Pilotstudie nach Applikation einer 1 Hz rTMS und einer 15 Hz rTMS über M1 sowie über dem präfrontalen Kortex eine Verbesserung der Tic-Symptomatik nachgewiesen werden (Chae et al., 2004). Auch eine 1 Hz Stimulation über SMA erzielte eine Reduktion der Tic-Schwere (Mantovani et al., 2006; 2007). In zwei anderen Studien, in denen 1 Hz rTMS über M1 oder dem prämotorischen Kortex (PMC) appliziert wurde, konnte jedoch kein Einfluss der TMS-Intervention auf die Tic-Schwere nachgewiesen werden (Munchau et al., 2002; Orth et al., 2005b). Die abweichenden Ergebnisse der einzelnen Studien können durch die verwendeten Stimulusparameter erklärt werden. In den beiden Studien, die keinen Effekt auf die Tic-Schwere zeigten, wurden deutlich geringere Stimulationsintensitäten und insgesamt weniger TMS-Pulse verwendet. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei GTS-Patienten die inhibitorische Aktivität innerhalb des motorischen Systems

verringert ist und dass diese Exzitabilitätsänderungen möglicherweise mit der Tic-Generierung in Zusammenhang stehen.

1.2.4 Motorische Verarbeitung bei GTS-Patienten

Die oben beschriebenen Befunde spiegeln den funktionellen Aktivitätsstatus des motorkortikalen Systems unter Ruhebedingungen wider. Auf pathophysiologische Aktivitätsmuster während Tics oder voluntarischer Bewegungen kann anhand dieser Ergebnisse nicht direkt geschlossen werden. Im Vergleich zu den Studien, die funktionelle Zusammenhänge unter Ruhe messen, gibt es eine relativ geringe Anzahl von Studien, die Gehirnaktivität während der Bewegungsausführung untersuchten. In einer fMRT-Studie wurde die Gehirnaktivität während einer bilateralen Fingertapping-Aufgabe gemessen (Biswal et al., 1998). Für die Gruppe der GTS-Patienten zeigten sich signifikant stärkere Aktivierungen in S1/M1 beider Hemisphären sowie eine erhöhte SMA-Aktivierung. Die Autoren bieten verschiedene Erklärungsansätze für dieses veränderte Aktivierungsmuster an: Zum einen könnte bei GTS-Patienten eine stärkere Aktivierung kortikaler Areale nötig sein, um die Bewegungsaufgabe korrekt auszuführen, da zusätzliche Aktivierung zur Unterdrückung von Tics benötigt wird. Andererseits könnten bei GTS-Patienten lediglich großflächigere Areale von S1/M1 sowie SMA an der Bewegungsausführung beteiligt sein. Evidenz für die erste Hypothese lieferte eine fMRT-Fallstudie, in der ein GTS-Patient eine einfache und eine komplexere Fingertapping-Aufgabe durchführte (Fattapposta et al., 2005). Im Vergleich zu einem Kontrollprobanden zeigte sich bei dem GTS-Patienten nicht nur in der komplexen, sondern auch in der einfachen Bedingung eine verstärkte SMA-Aktivierung. Somit scheint eine grundlegend erhöhte Aktivierung von SMA vorzuliegen, die von den Autoren als eine Notwendigkeit für eine erfolgreiche Durchführung voluntarischer Bewegungen erklärt wird. Da der Patient während Konzentration auf die Aufgabe keine Tics zeigte, wurde die verstärkte SMA-Aktivierung mit der Tic-Unterdrückung und sensorischen Vorgefühlen in Zusammenhang gebracht. Es ist bekannt, dass SMA eine wichtige Funktion für die Planung und Ausführung voluntarischer Bewegungen spielt (Deecke, 1987; Ball et al., 1999; Erdler et al., 2001; Cunnington et al., 2003). Außerdem projizieren die Basalganglien

zu einem erheblichen Maß in die SMA. (Schell & Strick, 1984; Wiesendanger & Wiesendanger, 1985; Alexander et al., 1986; Akkal et al., 2007). Eine verstärkte SMA-Aktivierung könnte somit ein pathophysiologisches Korrelat der GTS-Symptomatik widerspiegeln. Es wurde mehrfach beschrieben, dass eine direkte elektrische Stimulation der SMA-Region komplexe Bewegungen mehrerer Muskelgruppen sowie sensorische Empfindungen in weiten Bereichen des Körpers hervorrufen kann (Erickson & Woolsey, 1951; Penfield & Welch, 1951; Green et al., 1980). Des Weiteren ist besonders hervorzuheben, dass eine elektrische SMA-Stimulation zu dem „sensorischen Drang“ führen kann, eine Bewegung auszuführen (Fried et al., 1991). Ebenso geht auch der Drang, sich bei Auftreten eines Juckreizes zu kratzen, mit einer vermehrten Aktivierung von SMA einher (Hsieh et al., 1994). Diese Befunde stehen mit der Annahme in Einklang, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen einer abnormalen SMA-Aktivität und dem Tic-ankündigenden sensorischen Vorgefühl besteht. Bekräftigt wird diese Annahme durch die Tatsache, dass eine inhibitorisch wirkende TMS-Stimulation wie oben beschrieben zu einer Reduktion der Tics sowie zu einer Abnahme des sensorischen Vorgefühls führt (Mantovani et al., 2006; 2007). In einer kürzlich erschienenen fMRT-Studie wurde Tic-bezogene Gehirnaktivität mit der Gehirnaktivität gesunder Probanden verglichen, die die Tics der Patienten imitierten (Hampson et al., 2008). Es zeigte sich eine breitere zeitliche Kreuzkorrelation zwischen dem Motorkortex und SMA bei GTS-Patienten. Die Ergebnisse deuten auf eine verstärkte SMA-Aktivierung und ein verstärktes funktionelles Zusammenspiel zwischen SMA und M1 kurz vor Tic-Ausführung hin und betonen ebenfalls die Rolle von SMA für die Tic-Generierung. Serrien et al. (Serrien et al., 2002) untersuchten mittels fMRT die Bewegungskontrolle in einer Gruppe von GTS-Patienten, während diese eine rhythmische Greifaufgabe durchführten. Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden setzten die GTS-Patienten eine signifikant höhere Greifkraft ein, um das Objekt zu bewegen. Es zeigte sich in SMA und PMC im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Studien keine oder im Vergleich zur Ruhekondition verringerte Aktivierung. Dieser Befund deutet an, dass bei GTS-Patienten die sekundären Motorareale schon in Ruhe stärker aktiviert sein könnten. Da die Patienten während der Bearbeitung der Aufgabe sehr wenige Tics zeigten, wurde das Ergebnis ebenfalls so in-

terpretiert, dass eine Aktivierung von SMA mit dem sensorischen Drang oder der Tic-Unterdrückung korreliert sein könnte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die SMA für die Pathophysiologie von GTS von Bedeutung sein könnte. Wie die beobachteten Aktivitätsänderungen jedoch zu interpretieren sind, ist bisher unklar.

1.2.5 Sensorische Verarbeitung bei GTS-Patienten

Die korrekte Ausführung voluntarischer Bewegungen hängt maßgeblich von der peripheren sensorischen Rückmeldung ab. Durch sensomotorische Integrationsmechanismen wird der sensorische Informationseingang im Zentralnervensystem integriert und kann zur Unterstützung des Motorprogramms genutzt werden. Abnorme Veränderungen des peripheren afferenten Eingangssignals oder abnorme Verarbeitung des sensorischen Signals in kortikalen Arealen können zu Störungen in der Verarbeitung von Bewegungsabläufen führen, wie dies beispielsweise beim Parkinson-Syndrom oder der Dystonie diskutiert wird (Abbruzzese & Berardelli, 2003; Kessler et al., 2005; Degardin et al., 2009). Eine gestörte sensomotorische Integration wird auch für die Pathophysiologie von GTS in Betracht gezogen. Ableitungen von sensorisch evozierten Potentialen bei GTS-Patienten (auditorisch, visuell und somatosensorisch) konnten allerdings keine Unterschiede in den kortikalen Antworten im Vergleich zu Kontrollprobanden aufdecken (Krumholz et al., 1983; Syrigou-Papavasiliou et al., 1988). Da jedoch viele Patienten über unangenehme sensorische Gefühle, die den meisten Tics vorangehen, klagen, erscheint eine Beteiligung des sensorischen Systems an der GTS-Symptomatik als plausibel. Tatsächlich konnte eine erhöhte Sensitivität gegenüber externen sensorischen Stimuli und eine verstärkte motorische Antwort auf diese nachgewiesen werden (Smith & Lees, 1989; Georgiou et al., 1995; Castellanos et al., 1996; Gironell et al., 2000). Eine Verhaltenstudie, in der eine manipulative Greifaufgabe durchgeführt werden sollte, liefert ebenfalls Hinweise für eine gestörte sensomotorische Integration bei GTS-Patienten (Nowak et al., 2005). In dieser Studie wendeten GTS-Patienten für die korrekte Ausführung der Bewegungen vermehrte Greifkraft an. Vermutet wird, dass sensorische Informationen über die Masse des Testobjekts in eine abnorm starke motorische Reaktion, in

diesem Fall die verstärkte Greifkraft, umgewandelt werden. Da die zuvor erwähnten elektrophysiologischen Untersuchungen keine Veränderung in der frühen Verarbeitung sensorischer Informationen auf kortikaler Ebene bei GTS-Patienten zeigten, könnte möglicherweise die Verbindung zwischen der Verarbeitung sensorischer Informationen in S1 und dem in M1 generierten Motorprogramm gestört sein. Diese Annahme wird durch eine TMS-Studie bekräftigt, in welcher der Einfluss sensorischer Stimuli auf das kortikospinale motorische System untersucht wurde (Orth et al., 2005a). Physiologischerweise induziert ein sensorisch applizierter Stimulus (z.B. die elektrische Stimulation des Nervus medianus) eine schnelle und kurz anhaltende Inhibition in M1 (*Short afferent inhibition, SAI*), die mittels TMS nachgewiesen werden kann. Im Fall der GTS-Patienten war diese signifikant reduziert, was auf eine Überaktivierung des sensomotorischen Integrationsmechanismus hindeuten könnte. Daher können sensorische Einflüsse möglicherweise nicht ausreichend unterdrückt werden, da die M1-Exzitabilität auf Grund verringerter inhibitorischer S1-Afferenzen erhöht ist. Dies wiederum könnte zur Entstehung ungewollter Bewegungen als Reaktion auf sensorische Stimuli führen. In einer Morphometriestudie konnte ein Hinweis auf eine strukturelle Veränderung innerhalb des somatosensorischen Systems bei GTS-Patienten gefunden werden (Thomalla et al., 2009). Das Maß der fraktionellen Anisotropie, das Auskunft über die Mikrostruktur der weißen Substanz gibt, ist bei den Patienten in den unter S1 liegenden Verbindungen deutlich erhöht. Diese Ergebnisse deuten auf eine abnorme Verzweigung von Faserverbindungen in der weißen Substanz des somatosensorischen Systems hin. Die mikrostrukturellen Änderungen korrelieren negativ mit der Tic-Häufigkeit, so dass auch hier die Vermutung nahe liegt, dass bei GTS eine adaptive strukturelle Reorganisation des somatosensorischen Systems vorliegen könnte. Weitere anatomische MRT-Studien konnten eine Volumenabnahme von S1/M1 bei Kindern mit GTS-Syndrom nachweisen (Sowell et al., 2008, Fahim et al., 2009).

Zusammenfassend liegen Hinweise auf eine Veränderung der motorkortikalen Exzitabilität bereits in Ruhe bei GTS-Patienten vor, die möglicherweise mit der Tic-Symptomatik assoziiert ist. Des Weiteren scheinen Aktivitätsänderungen in SMA an der Tic-Symptomatik beteiligt zu sein. Ebenfalls wurde eine abnorme Verarbeitung

sensorischer Informationen bei GTS-Patienten beschrieben, die für die Tic-Generierung von Bedeutung sein könnte.

Weitgehend ungeklärt ist bisher jedoch die Bedeutung oszillatorischer Gehirnaktivität für die Entstehung der GTS-Symptomatik. Neben evozierter Aktivität liefert die Analyse zentraler oszillatorischer Aktivität zusätzliche Informationen über die Stärke und den Zeitverlauf lokaler Aktivierungen. Darüber hinaus ermöglicht die Analyse die Charakterisierung funktioneller Interaktionsmuster zwischen räumlich getrennten Gehirnarealen. Auf Grund der Annahme, dass bei GTS eine Störung sowohl motorischer als auch sensorischer Regelkreise vorliegt, werden in der vorliegenden Arbeit die oszillatorischen Aktivitätsmuster während der Verarbeitung einfacher motorischer und sensorischer Informationen untersucht. Die physiologischen Abläufe, die diesen Prozessen zu Grunde liegen, sind hinlänglich bekannt und bieten daher einen guten Ansatz, die Veränderung der Gehirnaktivität bei GTS-Patienten zu untersuchen.

1.3 Motorisch und sensorisch induzierte oszillatorische Aktivität

Sensorische Reize oder Bewegungen können zwei unterschiedliche reizbezogene Komponenten neuronaler Verarbeitung auslösen: zum einen ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs; z.B. somatosensorisch evozierte Potentiale), zum anderen ereigniskorrelierte Oszillationen. Lange Zeit beschränkten sich die Untersuchungen kognitiver Prozesse auf die Analyse der EKP-Komponenten. EKPs sind zeit- und phasengebunden zum auslösenden Stimulus oder Ereignis und werden durch Neuronensembles generiert, die zeitgebunden zu einem Ereignis aktiv werden (Lopes da Silva, 1999; Makeig et al., 2004). Diese Potentiale können durch das arithmetische Mittel über eine Anzahl von Stimuluswiederholungen dargestellt werden. Bei dieser Form der Datenanalyse werden allerdings die dynamischen Änderungen der oszillatorischen Aktivität vernachlässigt. In den letzten zwei Dekaden ist die Analyse rhythmischer Hirnaktivität, der sogenannten oszillatorischen Gehirnaktivität, zu einem wichtigen Ansatz geworden, um kognitive Verarbeitungsprozesse weitergehend zu charakterisieren. Diese Analysen berücksichtigen im Gegensatz zu EKP-Analysen zusätzlich zur Zeitdomäne auch die Frequenzdomäne.

Neuronale Oszillationen sind durch wiederkehrende Schwingungen gleicher Phase und Frequenz gekennzeichnet. Neuronale oszillatorische Aktivität ist für die schnelle Signalverarbeitung, die Integration von Informationen und für die interneuronale Kommunikation von Bedeutung. Relevant für diese Arbeit sind Oszillationen im Alpha- (8 - 12 Hz), Beta- (13 - 24 Hz) und Gamma-Frequenzbereich (30 - 90 Hz). Spontane oszillatorische Aktivität kann als charakteristisches Merkmal von neuronaler Aktivität des ruhenden Gehirns angesehen werden (Niedermeyer, 2005; Pfurtscheller, 2005). Im Ruhezustand sind zwei prominente oszillatorische Rhythmen zu beobachten, die funktionell der visuellen und der sensomotorischen Verarbeitung zugeschrieben werden. Bei geschlossenen Augen hebt sich besonders der posteriore Alpha-Rhythmus über okzipitalen und parietalen Arealen hervor, der durch Öffnen der Augen abgeschwächt wird (Alpha-Blockade). Da dieser oszillatorische Rhythmus für die vorliegende Arbeit irrelevant ist, wird nachfolgend nur der für die sensomotorische Verarbeitung essentielle Rhythmus genauer erläutert.

1.3.1 Der rolandische Alpha- und Beta-Rhythmus

Der zweite prominente Ruherhythmus ist funktionell dem sensomotorischen System zugeschrieben und besteht aus dem Alpha- und Beta-Rhythmus (Gastaut, 1952; Kuhlman, 1978; Salmelin & Hari, 1994a). Diese rolandischen Rhythmen treten typischerweise in Abwesenheit von sensorischen Stimuli oder Bewegungsausführung auf und werden daher allgemein als Status kortikaler Inaktivität (*idling* oder *nilwork state*) (Mulholland, 1995) angesehen. Die rolandische Fissur, auch als Sulcus centralis bezeichnet, trennt den präzentralen Sulkus, dem funktionell das Areal M1 zugewiesen ist, vom postzentralen Sulkus, dem unter anderem das kortikale Areal S1 funktionell zugewiesen werden kann. Die Lokalisierung des rolandischen Alpha- und Beta-Rhythmus liefert Hinweise darauf, dass der Alpha-Rhythmus primär in S1, der Beta-Rhythmus primär in M1 generiert wird (Salmelin et al., 1995; Jurkiewicz et al., 2006; Ritter et al., 2009). Somit lässt sich der Alpha-Rhythmus vorrangig der Verarbeitung sensorischer Informationen, der Beta-Rhythmus dagegen primär der motorischen Steuerung zuordnen.

1.3.2 Modulierbarkeit rolandischer Oszillationen

Rolandische Rhythmen werden primär durch Bewegungsausführung (Jasper, 1949; Chatrian et al., 1959; Pfurtscheller & Aranibar, 1977; Pfurtscheller & Berghold, 1989; Arroyo et al., 1993) sowie durch sensorische Reize moduliert (Hari et al., 1996; Salenius et al., 1997; Cassim et al., 2001). Pfurtscheller und Aranibar beschrieben erstmals eine Abnahme der oszillatorischen Aktivität im Alpha- und Beta-Frequenzband vor Bewegungsausführung, die sie als *event-related-desynchronization* (ERD) bezeichneten (Pfurtscheller & Aranibar, 1977). Die Alpha-ERD beginnt etwa 2 s vor der Bewegung, die ERD im Beta-Frequenzband hat ihren Beginn ungefähr 1 s vor der Bewegung. Dieser Aktivitätsabnahme folgt eine phasische Zunahme der rhythmischen Aktivität mit einem Maximum zwischen 600 ms und 1 s nach der Bewegung, die von Pfurtscheller als *event-related-synchronization* (ERS) bezeichnet wurde (Pfurtscheller, 1992; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Diese nicht phasengebundenen oszillatorischen Aktivitätsänderungen werden als induzierte Aktivität bezeichnet. Die Aktivierung des betreffenden neuronalen Netzwerkes, die zur Abnahme der rhythmischen Aktivität während der ERD führt, wird als elektrophysiologisches Korrelat eines aktivierten kortikalen Areals angesehen. Eine Zunahme der Synchronizität dieses Rhythmus während der ERS wird als Zustand kortikaler Deaktivierung oder aktiver Inhibition gedeutet (Pfurtscheller et al., 1996a). Mittels TMS konnte gezeigt werden, dass die Exzitabilität von M1 innerhalb der ersten Sekunde nach Bewegungsende (Chen et al., 1998; Chen & Hallett, 1999) sowie nach einer Medianus-Stimulation (Chen et al., 1999) im Vergleich zur Grundaktivierung signifikant reduziert ist, was auf eine Inhibition von M1 hindeutet. Die Ursachen, die zur Entstehung der ERS führen, sind nicht völlig geklärt. Untersuchungen ergaben, dass eine periphere Deafferenzierung zu einer Abnahme oder Auslöschung der Beta-ERS führt (Cassim et al., 2001; Reyns et al., 2008). Dies lässt vermuten, dass die Beta-ERS eine bewegungsbezogene Verarbeitung somatosensorischer Informationen reflektieren könnte. Sie spiegelt nicht die reine Beendigung des motorischen Signals wider, sondern scheint vielmehr durch somatosensorische Afferenzen, die einen inhibitorischen Einfluss auf M1 haben, hervorgerufen zu werden. Allerdings hypothetisieren Alegre und Kollegen eine rein motorische Komponente der ERS. In

einer Studie wiesen sie Probanden an, eine komplexe Bewegung auf ein Stopp-Signal hin zu beenden. Im Vergleich zur regulären Bewegungskombination zeigte sich eine deutlich reduzierte Beta-ERS in der Stopp-Bedingung (Alegre et al., 2008). Die Autoren nehmen an, dass durch das erzwungene Abstoppen der Bewegung die während der Bewegungsvorbereitung erhöhte Exzitabilität trotz sensorischer Reafferenzen bestehen bleibt, da das geplante Motorprogramm nicht zu Ende ausgeführt werden konnte. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Funktion der ERS nicht nur kortikale Deaktivierung oder Inhibition darstellt, sondern vielmehr einen aktiven Prozess widerspiegelt, der mit der Beendigung der Bewegung in Zusammenhang stehen könnte. Auch die Lokalisierung der Beta-ERS führte zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während in einigen Studien die Beta-ERS in M1 lokalisiert wurde (Pfurtscheller et al., 1996a; Jurkiewicz et al., 2006; Ritter et al., 2009), wurde in einer kombinierten EEG/fMRT-Studie die Beta-ERS in S1 lokalisiert (Parkes et al., 2006). Das Ergebnis letzterer Studie könnte auf methodische Unterschiede und die schlechte zeitliche Auflösung des fMRT zurückzuführen sein. Eine Lokalisation der Beta-ERS in M1 erscheint plausibler, da dies mit der Lokalisation des rolandischen Beta-Rhythmus übereinstimmt (Salmelin et al., 1995).

In Abbildung 2 ist der Verlauf der oszillatorischen Aktivität im Beta-Frequenzband während der Ausführung von Fingerbewegungen sowie während elektrischer Stimulation des Nervus medianus dargestellt. Abgebildet ist der Kanal C3, der nach dem internationalen 10-20 System für die Anordnung von EEG-Elektroden direkt über dem kontralateralen S1/M1 liegt.

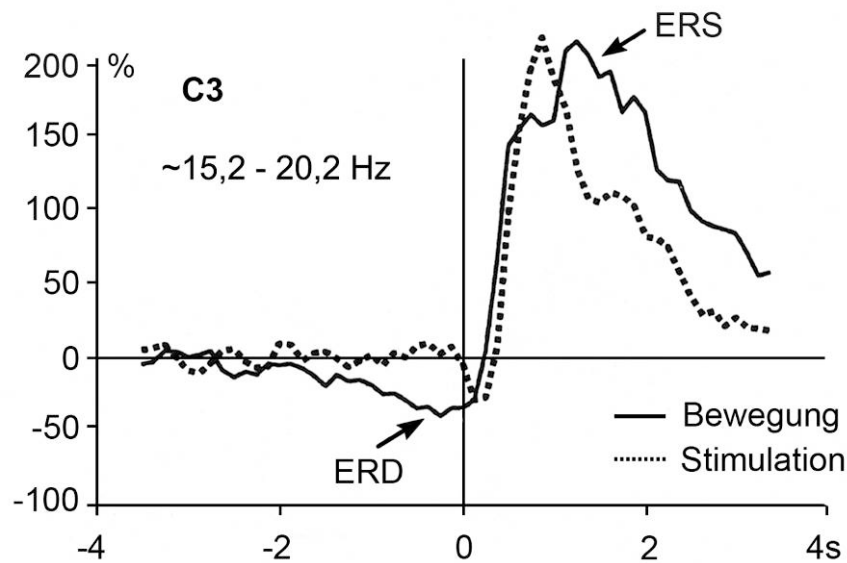


Abbildung 2. Verlauf oszillatorischer Beta-Aktivität in S1/M1: Oszillatorische Aktivität während der Ausführung von Fingerbewegungen (durchgezogene Linie) und während der elektrischen Stimulation des Nervus medianus (gestrichelte Linie) in einem Frequenzband von 15-20 Hz. Dargestellt ist ein EEG-Kanal (C3) der über dem linken S1/M1 liegt. Auf der x-Achse ist die Zeit, auf der y-Achse die Veränderung der oszillatorischen Stärke in % dargestellt. Die vertikale Linie markiert die Bewegung bzw. den elektrischen Stimulus (modifiziert nach: Neuper & Pfurtscheller, 2001).

Die ERD tritt während der Bewegungsvorbereitung und -ausführung in S1/M1 der kontralateralen Hemisphäre auf, kurz vor Bewegungsbeginn ist sie auch in S1/M1 der ipsilateralen Hemisphäre prominent. Direkt darauf folgt die Phase der ERS, danach reguliert sich die Aktivität wieder auf das Ruhenniveau.

Das Verlaufsmuster der oszillatorischen Aktivität nach sensorischer Stimulation ist dem durch Bewegung modulierten Aktivitätsmuster sehr ähnlich. Die ERD beginnt jedoch erst nach Verabreichung des Stimulus und hat eine kürzere Dauer. Die ERD tritt nach unilateraler Stimulation bilateral in S1/M1 auf, anschließend zeigt sich bilateral eine ERS.

Die Lokalisation der 20 Hz ERS nach sensorischer Stimulation ist kongruent zur somatotopischen Organisation von M1 (Gaetz & Cheyne, 2006). Da der sensorische Informationsfluss nur zu marginalen Anteilen direkt zu M1 projiziert (Friedman & Jones, 1981; Jones, 1983), ist die Entstehung der kontralateralen ERS eher auf kortiko-kortikale Verbindungen zurückzuführen. Die neurophysiologischen Mechanismen, die zur Entstehung der ipsilateralen 20 Hz ERS nach sensorischer Stimulation führen,

sind nicht vollständig verstanden, es wird jedoch angenommen, dass diese durch eine transkallosale Interaktion entsteht, die in M1 der kontralateralen Hemisphäre generiert wird (Stancak et al., 2003).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sowohl voluntarische Bewegungen als auch sensorische Stimulation ein oszillatorisches Muster einer ERD gefolgt von einer ERS induzieren. Da bekannt ist, dass diese Phänomene kortikale Aktivierung und Inhibition reflektieren, kann anhand beider Paradigmen gezielt das kortikale Aktivitätsmuster von Aktivierung und Inhibition über den Zeitverlauf von Fingerbewegungen und sensorischer Stimulation untersucht werden.

1.3.3 Gamma-Oszillationen während der Bewegungsausführung

Rhythmische Aktivität in Frequenzbändern > 30 Hz wird auch als Gamma-Oszillation bezeichnet. Gamma-Aktivität tritt meist in Bezug zu einem externen Reiz auf. Sie kann sich als evozierte (phasengekoppelt zum Reiz) sowie als induzierte (nicht phasengekoppelt) Reizantwort zeigen. Gamma-Oszillationen werden mit verschiedenen Formen physiologischer Aktivität in Verbindung gesetzt, allgemein wird ihnen eine meist kognitive Funktion zugeschrieben (Engel et al., 2001). Sie könnten unter anderem einen Integrationsmechanismus des Gehirns darstellen, der es ermöglicht, Informationen aus verschiedenen Gehirnarealen miteinander zu integrieren (Engel et al., 1992; Roelfsema et al., 1997). Mittels invasiver Ableitung lokaler Feldpotentiale bei Epilepsie-Patienten konnte kurz nach Bewegungsbeginn eine Gamma-ERS sehr kurzer Dauer detektiert werden (Crone et al., 1998; Pfurtscheller et al., 2003; Szurhaj & Derambure, 2006). Dieser Anstieg konnte auch durch nicht-invasive Aufzeichnung mittels MEG nachgewiesen werden (Cheyne et al., 2008; Huo et al., 2009). Die Bedeutung dieser auftretenden Gamma-Aktivität ist bisher unklar, jedoch könnte sie die Aktivität von kortiko-basalganglionären Verarbeitungswegen widerspiegeln. Intrazerebrale Ableitungen bei Parkinson-Patienten geben Hinweise auf eine durch Gamma-Aktivität vermittelte Konnektivität zwischen dem STN und M1 während der Bewegungsausführung (Brown, 2003; Alegre et al., 2005; Lalo et al., 2008). Alternativ wird die Gamma-ERS als Korrelat einer anhaltenden Aufmerksamkeit gegenüber der aktuellen Bewegung und des weiteren Bewegungsablaufes interpretiert

(Crone et al., 1998). Kürzlich konnten auch durch sensorische Stimulation induzierte Gamma-Oszillationen in S1 nachgewiesen werden. (Fukuda et al., 2008). Phasengebundene hohe Gamma-Aktivität trat mit einer Latenz von 15 - 20 ms nach Stimulation auf und reflektiert möglicherweise die initiale Verarbeitung sensorischer Informationen. Anschließend tritt nicht phasengebundene Gamma-Aktivität in einem niedrigeren Frequenzband auf. Diese spiegelt möglicherweise reafferente kortikale Aktivität wider und könnte eine mögliche Rolle für die Integration der externen sensorischen Stimuli spielen.

1.3.4 Funktionelle Interaktion in oszillatorischen Netzwerken

Die Modulation der oszillatorischen Aktivität innerhalb lokaler Areale spiegelt nur einen Teil der Gehirnaktivität wider. Die effektive Verarbeitung von Informationen setzt die Integration von Informationen aus anatomisch entfernten Gehirnarealen voraus. Jedem dieser Areale ist eine spezifische Funktion zugewiesen. Als ein Mechanismus für die Integration dieser verteilten neuronalen Aktivierungen wurde das Phänomen der Synchronisation oszillatorischer Aktivität vorgeschlagen (Gray et al., 1989; Singer, 1999). Diese Synchronizität gibt Auskunft darüber, wie ähnlich die oszillatorischen Komponenten zweier Signale sind. Um die Stärke dieser Kopplung zwischen zwei Arealen zu berechnen, kann das Maß der Kohärenz herangezogen werden, das Informationen über die lineare Abhängigkeit zweier Signale in der Frequenzdomäne gibt.

Vorausgehende Arbeiten zeigen, dass selbst einfache Bewegungen auf einem zerebellären-thalamo-kortikalen Netzwerk beruhen (Pollok et al., 2005; 2006).

Die Ausführung von Bewegungen, die durch externe Reize vorgegeben werden, unterscheidet sich hinsichtlich der im Gehirn ablaufenden Verarbeitungsprozesse von der Ausführung voluntarischer Bewegungen. Die beteiligten Areale sind für beide Motorprogramme gleich, die Dynamik zwischen diesen scheint jedoch unterschiedlich zu sein. Goldberg postuliert eine Informationsverarbeitung in zwei getrennten Schleifen für extern und intern generierte Motorprogramme (Goldberg, 1985). Während die Verarbeitung von extern vorgegebenen Bewegungen primär über eine Aktivierung des lateralen PMC geregelt wird, ist für die Generierung

voluntarischer Bewegungen eine Aktivierung von SMA maßgeblich. Hinweise für diese Hypothese geben bildgebende und elektrophysiologische Studien, die extern vorgegebene Bewegungen eher mit einer prämotorischen Aktivierung und voluntarische Bewegungen mit einer Aktivierung von SMA in Verbindung bringen (Larsson et al., 1996; Kuruma et al., 2007). Während der frühen Bewegungsvorbereitung konnte mittels EEG das Bereitschaftspotential im prä-supplementären Areal, ein anatomisch der SMA zugeordneter Gehirnbereich, detektiert werden, das sich im Zeitverlauf zu M1 hin ausbreitet (Deecke et al., 1982; 1987; Shibasaki & Hallett, 2006). In weiteren elektrophysiologischen Studien konnte eine Zunahme der funktionellen Konnektivität zwischen SMA und dem kontralateralen M1 vor Ausführung voluntarischer Bewegungen nachgewiesen werden (Ohara et al., 2001; Myers & Mackinnon, 2004). Festgehalten werden kann somit, dass für die Verarbeitung voluntarischer Bewegungen eine SMA-Aktivierung im Zusammenhang mit einer erhöhten funktionellen Interaktion zu M1 eine wichtige Rolle spielt.

1.4 Fragestellung dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach dem oszillatorischen Aktivitätsverlauf während motorischer und sensorischer Verarbeitung bei GTS-Patienten nach. Drei Fragestellungen werden untersucht.

Bewegungsbezogene oszillatorische Aktivität

Die beschriebenen Exzitabilitätsänderungen bei GTS-Patienten in M1 wurden bisher vorwiegend unter Ruhebedingungen untersucht. Weitgehend unbekannt ist die Frage, in wieweit die Ausführung einfacher voluntarischer Bewegungen mit Veränderungen der kortikalen Exzitabilität assoziiert ist. Es soll daher geprüft werden, ob sich bei Ausführung einer einfachen motorischen Aufgabe Aktivitätsunterschiede zwischen GTS-Patienten und Kontrollprobanden feststellen lassen und ob diese eher auf Veränderungen der Exzitabilität oder der Inhibition zurückzuführen sind.

Funktionelle Interaktion kortikaler Areale während willkürlicher Bewegungen

Es ist bekannt, dass an der motorischen Verarbeitung ein Netzwerk aus kortikalen und subkortikalen Arealen beteiligt ist. Ein wichtiges Areal für die Generierung intern gesteuerter Bewegungen stellt die SMA dar. Bei GTS-Patienten wurden tic- sowie aufgabenbezogene Aktivitätsänderungen in diesem Areal beschrieben. Mittels Kohärenzanalyse soll überprüft werden, ob und in welchem Zeitraum sich eine veränderte funktionelle Interaktion zwischen SMA und funktionell bedeutsamen Arealen (M1 kontralateral, Thalamus) zeigt. Da bei GTS-Patienten vermutlich eine gestörte Basalganglienaktivität vorliegt und SMA über die Verschaltung im Thalamus einen der Hauptzielpunkte der Basalganglien darstellt, ist eine Analyse der funktionellen Interaktion in einem Thalamus - SMA - M1 Netzwerk von Interesse.

Somatosensorisch induzierte oszillatorische Aktivität

Die Auswertung von somatosensorisch evozierten Potentialen zeigte keine Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Probanden. Dies führte zu der Hypothese, dass die Veränderungen der sensorischen Verarbeitung nicht auf eine direkte Veränderung innerhalb S1, sondern eher auf einen veränderten sensomotorischen Integrationsmechanismus hindeuten. In diesem Versuchsteil soll die oszillatorische Aktivität, die durch sensorische Stimulation induziert wird, untersucht werden. Die Auswertung der Alpha-Aktivität, die in S1 generiert wird, soll Aufschluss über eine mögliche direkte Beteiligung von S1 an der GTS-Patho-physiologie geben. Ebenfalls soll anhand der Beta-Aktivität, die in M1 generiert wird, überprüft werden, ob sensorische Stimuli bei GTS-Patienten zu einer veränderten M1-Aktivität führt.

2 Material und Methoden

In den Studien der vorliegenden Arbeit wurde besonders darauf geachtet, nur Patienten mit einfachen Tics einzuschließen, die keine komorbiden Erkrankungen wie ADHS oder OCD aufwiesen und entweder keine Medikamente einnahmen oder diese für die Studienteilnahme absetzten. Dies war wichtig, da bei Patienten mit ADHS oder OCD sowie bei medikamentös behandelten Patienten Exzitabilitätsunterschiede nachgewiesen wurden, die teilweise ausgeprägter erschienen als bei reinen GTS-Patienten (Dockstader et al., 2008; Orth, 2009). Patienten mit komplexen Tics wurden nicht in die Studie einbezogen, da die Ausführung von komplexen Bewegungen eine MEG-Aufzeichnung nur schwer ermöglicht. Diese Einschränkungen erschwerten die Patientenrekrutierung, da nur ein geringer Prozentsatz aller Betroffenen diese Kriterien erfüllt (Freeman et al., 2000; Robertson, 2008, 2009). Das in die Auswertung eingeschlossene Patientenkollektiv von elf Patienten für das erste und zwölf Patienten für das zweite Experiment stellt eine ausreichende Größe für MEG-Patientenstudien dar und lässt valide Schlussfolgerungen zu.

2.1 Probanden

An der Studie nahmen insgesamt 20 GTS-Patienten (davon drei weiblich; mittleres Alter $37,45 \pm 10,25$ Jahre; Mittelwert \pm Standardabweichung) und 20 gesunde Kontrollprobanden teil. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Rahmen einer wissenschaftlichen Kooperation zum größten Teil über die Tourette-Sprechstunde der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf. Zwei Patienten wurden über Tourette-Selbsthilfegruppen akquiriert.

Zur Diagnostik von GTS und zum Ausschluss komorbider Erkrankungen wurden alle Patienten von zwei erfahrenen Neurologen aus dem Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf bzw. des Universitätsklinikums Düsseldorf untersucht. Die Diagnose GTS wurde anhand der aktuellen Version des Diagnostischen und Statistischen Handbuchs Psychischer Störungen (American Psychiatric Association, 2000) gestellt. Um die Wahrscheinlichkeit zu ermitteln, dass bei einem Patienten ein Tourette-Syndrom vorliegt, wurde der *Diagnostic Confidence Index* (DCI; Robertson et al., 1999)

bestimmt. Anhand der *Yale Global Tic Severity Rating Scale* (YGTSS; Leckman et al., 1989), wurde die Tic-Schwere bestimmt. Die YGTSS besteht aus drei Teilen. Der erste Teil (Tic-Inventar) umfasst ein ärztlich geführtes halbstrukturiertes Interview bezüglich auftretender motorischer und vokaler Tics. Im zweiten Teil wird anhand von fünf Ordinalskalen die Anzahl, Frequenz, Intensität, Komplexität und Interferenz (Unterbrechung von Verhalten und Rede durch Tics) von vokalen und motorischen Tics beurteilt. Die Tic-Schwere wird dabei auf einer Skala von 0 bis 5 für vokale und motorische Tics bewertet, so dass eine Höchstpunktzahl von 50 (je 25 Punkte für motorische und vokale Tics) erreicht werden kann. Im letzten Teil soll der Patient selbst seine Gesamtbeeinträchtigung auf einer Skala von 0 bis 50 einschätzen. Die Skala ist in 10er Schritten abgestuft, 0 stellt keine Beeinträchtigung durch Tics dar, ein Wert von 50 spiegelt maximale Beeinträchtigung wider. Insgesamt kann somit bei einem schwerstbetroffenen Patienten im gesamten YGTSS eine Punktzahl von 100 erreicht werden (zum besseren Verständnis des YGTSS-Fragebogen ist dieser im Anhang zu finden). Zusätzlich wurden die Patienten mittels einer standardisierten Videoaufzeichnung gefilmt und die aktuelle Tic-Häufigkeit durch die *Modified Rush Videotape Rating Scale* (MRVS; Goetz et al., 1999) bestimmt. Die Videoaufzeichnungen wurden bei den meisten Patienten entweder vor der Versuchsteilnahme oder direkt im Anschluss daran aufgenommen. Bei drei Patienten lag das Video durch eine vorherige Teilnahme an einer Studie in Hamburg bereits vor, so dass auf dieses zurückgegriffen werden konnte.

Um Komorbiditäten auszuschließen, wurden alle Patienten anhand des DSM-IV-TR auf das Vorliegen von ADHS und OCD getestet. Damit ein sicherer Ausschluss von Patienten mit ADHS gewährleistet werden konnte, wurden des Weiteren ein Screening-Test mit einer Selbstbeurteilungs-Skala für Erwachsene (ASRS-V1.1; ASRS-Adler et al., 2003) sowie die *Wender Utah Rating Scale* (WURS-k; Retz-Junginger et al., 2002) durchgeführt. Detaillierte Informationen über die Patienten befinden sich in Tabelle 1 im Anhang.

Alle in die Auswertungen einbezogenen Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Medikamente ein oder hatten diese mindestens zwei Wochen vor dem Messtermin abgesetzt. Bis auf einen Patienten waren alle laut des Edinburgh Händigkeitinventars (Oldfield, 1971) rechtshändig.

Um die Daten der Patienten mit Daten von gesunden Probanden zu vergleichen, wurden insgesamt 20 Kontrollprobanden rekrutiert. Diese waren in Hinsicht auf Alter (± 2 Jahre), Geschlecht und Händigkeit parallelisiert. Das mittlere Alter der Kontrollgruppe lag bei $38,69 \pm 9,85$ Jahren. Für die Teilnahme an der Studie wurde vorausgesetzt, dass keine neurologischen oder psychiatrischen Krankheiten vorlagen und keine zentralnervös wirksamen Medikamente (z.B. Psychopharmaka) eingenommen wurden.

Alle teilnehmenden Probanden und Patienten wurden vor Versuchsbeginn ausführlich über den Ablauf der Messungen informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Sie erhielten eine Aufwandsentschädigung sowie ggf. die entstandenen Fahrt- und Übernachtungskosten. Die Studien erhielten positive Voten von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf und des Universitätsklinikums Düsseldorf und entsprachen der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 2008)

2.2 Ableitung neuromagnetischer Gehirnaktivität mittels MEG

MEG ist ein nicht-invasives Verfahren zur Ableitung neuromagnetischer Gehirnaktivität. Im Vergleich zu fMRT oder PET hat die MEG eine sehr hohe zeitliche Auflösung im Bereich von Millisekunden.

Im Gegensatz zur EEG misst die MEG nicht direkt den Fluss intrazellulärer Ionenströme, sondern das Summenmagnetfeld, das durch diese entsteht. Während die EEG sensitiv gegenüber radialen kortikalen Quellen ist, misst die MEG tangential orientierte Quellen. Die Vorteile der MEG liegen darin, dass die neuromagnetische Aktivität weitaus unabhängiger von Leitfähigkeitsunterschieden im Kopf ist und dass im Gegensatz zur EEG keine Referenz für die Messungen benötigt wird. Dies ermöglicht eine genauere Lokalisierung von aktivierten Hirnregionen. MEG ermöglicht mittels hochempfindlicher SQUID-Sensoren (*Superconducting Quantum Interference Devices*) die Messung von sehr kleinen neuromagnetischen Signalen des Gehirns, die eine Stärke im Bereich von Femtotesla (10^{-15} Tesla) aufweisen. In dem in dieser Studie verwendeten MEG-System befanden sich planare Gradiometer, die für direkt unter ihnen liegende Quellen am sensitivsten sind. Die Gradiometer sind paar-

rig angeordnet, ein Sensor misst die longitudinalen der andere die latitudinalen Magnetfeldänderungen (Schnitzler & Gross, 2004).

Die sehr hohe zeitliche Auflösung der MEG bietet die Möglichkeit, die zeitliche Dynamik kontinuierlicher neuronaler Gehirnprozesse zu untersuchen. Rhythmische Gehirnaktivität tritt in Form von Sinus-Schwingungen in unterschiedlichen Frequenzen auf. Oszillatorische Aktivität kann in der Frequenzdomäne zum einen in lokalen Arealen bestimmt werden, zum anderen kann mit der Kohärenz ein Maß über die funktionelle Kopplungsstärke zwischen zwei in gleicher Frequenz oszillierenden Hirnarealen berechnet werden.

Zur Abschirmung elektromagnetischer Störquellen (elektrische Geräte, Straßenbahnen etc.) erfolgen die MEG-Ableitungen in einer durch Aluminium und μ -Metall abgeschirmten Messkammer. Für die Messungen wurde ein 122-Kanal Ganzkopf MEG der Firma Neuromag (Neuromag-122™) verwendet. In Abbildung 3 ist eine schematische Darstellung eines Probanden, der unter dem Sensorhelm sitzt, abgebildet.

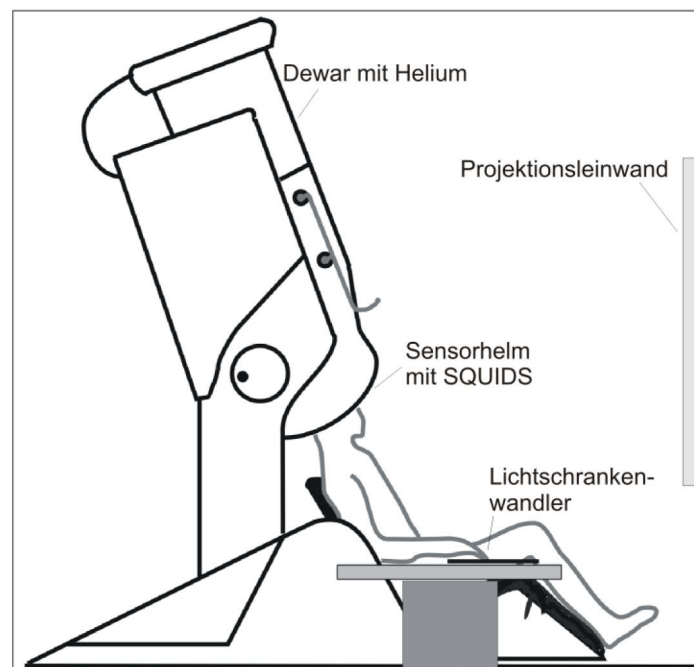


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Probanden im MEG-System. Der Kopf des Probanden ist vollständig vom Sensorhelm umschlossen, die Sicht ist frei. Über dem Sensorhelm befindet sich ein vakuumgefüllter Behälter, der das flüssige Helium zur Kühlung der Sensoren enthält (modifiziert nach Schnitzler & Gross 2004).

Um Augenbewegungen und Blinzeln detektieren zu können, wurde ein horizontales und ein vertikales Elektrookulogramm (EOG) abgeleitet. Für die Aufzeichnung von Muskelaktivität (bei Patienten Tics) vor allem im Gesicht aber auch im Bereich des Oberkörpers wurden Oberflächenelektroden auf die über dem Muskel liegende Haut aufgeklebt um Elektromyogramme (EMGs) abzuleiten. Gesichtsbewegungen wurden mit unilateralen Elektroden über dem Stirnmuskel (*M. frontalis*), Augenringmuskel (*M. orbicularis oculi*) und Mundringmuskel (*M. orbicularis oris*) der linken Seite aufgezeichnet. Die Referenzelektrode wurde am Kinn befestigt. Um Bewegungen der Schultern zu detektieren, wurden ebenfalls Elektroden auf beide Trapezmuskeln (*M. trapezius*) mit Referenzen auf den Schlüsselbeinen geklebt. Zusätzlich wurden die Patienten mit einer Videokamera während der ganzen Versuchsdauer gefilmt, um auftretende Tics später genau identifizieren zu können. Die Videoaufzeichnungen wurden von zwei geschulten Mitarbeitern ausgewertet und die Tic-Zeiten für jeden Patienten notiert. Für die Bestimmung der Kopfposition im Sensorhelm des MEG-Systems wurden vier kleine Spulen am Kopf des Probanden angebracht, die vor jeder Messung elektrisch aktiviert werden können. Die entstehenden Magnetfelder werden von den Sensoren gemessen und erlauben die Berechnung der Spulenposition relativ zur Position der Sensoren. Bevor der Proband zur Messung in den abgeschirmten Raum gebracht wurde, wurden als anatomische Referenzpunkte die beiden präaurikulären Punkte sowie das Nasion mit einem 3D-Digitalisierungsstift (Polhemus Isotrak®) lokalisiert. Die Positionen der Spulen wurden ebenfalls digitalisiert und mit anatomischen Referenzpunkten im individuellen MRT in Beziehung gesetzt.

Um die anschließenden Auswertungen auf Grundlage von individuellen anatomischen Gehirnstrukturen durchführen zu können, wurde von jedem Probanden ein MRT des Kopfes aufgenommen (Siemens 1,5 Tesla, T1 gewichtete 3D Flash Sequenz mit 180 sagittalen Schichten). Jedes MRT-Bild wurde anhand des Talairach-Koordinatensystems ausgerichtet, um eine Vergleichbarkeit zwischen den Probanden zu erreichen. Das Talairach-System ist ein weitverbreitetes Koordinatensystem, das auf einer transversalen Grundebene (vordere und hintere Kommissur), einer koronaren Grundebene (durch die vordere Kommissur) und einer sagittalen Grundebene (durch den interhemisphärischen Spalt) basiert. In jeder MRT-Aufnahme wur-

den die drei am Kopf des Probanden bestimmten Referenzpunkte markiert und das angepasste Koordinatensystem der MEG-Signale anhand dieser anatomischen Referenzpunkte mit dem MRT-Bild überlagert.

Die neuromagnetischen Signale wurden während der laufenden Messung mit einem Bandpass-Filter von 0,03 bis 330 Hz gefiltert und mit einer Abtastrate von 1000 Hz digitalisiert. Für die späteren Offline-Analysen wurden die Daten digital auf einem Computer gespeichert.

2.3 Aufgaben

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Experimente durchgeführt. Im ersten Experiment wurde die oszillatorische Gehirnaktivität während der Ausführung von voluntarischen Fingerbewegungen untersucht. Im zweiten Experiment wurde die durch sensorische Stimulation induzierte oszillatorische Gehirnaktivität analysiert. Die Versuche wurden zum Teil an unterschiedlichen Tagen durchgeführt. Nicht alle Patienten absolvierten beide Versuche, nur bei zehn Patienten war die Teilnahme an beiden Aufgaben möglich. Der genaue Versuchsablauf wird nachfolgend beschrieben.

2.3.1 Experiment 1 - voluntarische Fingerbewegungen

Insgesamt nahmen an diesem Experiment 15 Patienten (zwei weiblich, ein männlicher Linkshänder) im Alter von durchschnittlich $37,45 \pm 10,19$ Jahren teil. Von diesen mussten zwei Patienten wegen Einnahme von Medikamenten nachträglich ausgeschlossen werden. Die Datensätze von zwei weiteren Patienten konnten auf Grund von starken Artefakten in den MEG-Aufzeichnungen nicht ausgewertet werden. Alle Probanden wurden instruiert, etwa alle vier bis sechs Sekunden den Zeige- oder Mittelfinger zu heben. Es wurden keine externen Signale gegeben. Für die spätere Auswertung war es wichtig, dass zwischen den Fingerbewegungen ausreichend große Zeitabstände lagen, daher trainierten die Probanden die Fingerbewegungen vor Versuchsbeginn. Wurden die Fingerbewegungen zu kurz hintereinander ausgeführt, wurden die Probanden während des Trainings darauf aufmerksam gemacht und erhielten die Instruktion, längere Pausen zwischen den Bewegungen zu lassen.

Die Probanden führten schnelle Flexionen des Metakarpalgelenkes mit ausgestrecktem Finger durch. Da wir an der Untersuchung spontaner voluntarischer Bewegungen interessiert waren, sollten sich die Probanden keine Strategie überlegen, nach der sie die Fingerbewegungen ausführen (z.B. alternierend oder immer zwei Bewegungen eines Fingers hintereinander), sondern die Bewegungen spontan randomisiert ausführen. Es wurden mindestens 50 Bewegungen pro Finger aufgezeichnet, den Probanden wurde diese Anzahl jedoch vor der Messung nicht mitgeteilt, um das Mitzählen zu vermeiden. Sie erhielten die Information, dass die Durchführung ca. acht bis zehn Minuten dauern wird. Bei Patienten oder Probanden, bei denen durch Muskelbewegungen oder Tics viele Artefakte in den MEG-Daten zu sehen waren, wurden mehr Fingerbewegungen aufgezeichnet, um eine ausreichend gute Datenqualität für die nachfolgenden Analysen zu gewährleisten.

Während der Versuchsdurchführung saßen die Probanden in einem bequemen Stuhl unter dem Sensorhelm in der Abschirmkammer. Die rechte Hand lag abgestützt auf einem Lichtschranken-Brett. Beide Finger befanden sich zwischen zwei getrennten Lichtschranken. Bei Anheben des Fingers wurde ein Signal an das Programm gesendet, welches die MEG-Daten aufzeichnete, so dass die Informationen über den Zeitpunkt aller Fingerbewegungen in den Daten enthalten waren.

Die Probanden wurden angewiesen, während der ganzen Versuchsdurchführung die Augen offen zu halten und auf einen grauen Bildschirm zu schauen, der auf eine Projektionsleinwand ca. 1 Meter vor ihnen projiziert wurde. Sie sollten sich bestmöglich entspannen und Augenblinzler möglichst nicht gleichzeitig mit den Fingerbewegungen ausführen. Die Patienten wurden instruiert, Tics nach Möglichkeit nicht zu unterdrücken.

Die während Experiment 1 erhobenen MEG-Daten wurden auf zwei unterschiedliche Arten analysiert:

Im ersten Auswerteschritt wurde die lokale oszillatorische Aktivität in S1/M1 ausgewertet. Für die Auswertung standen Datensätze aller in die Studie eingeschlossenen elf Patienten zur Verfügung (mittleres Alter $37 \pm 10,7$ Jahre). Analog zu diesen Patienten wurden die Datensätze von elf angepassten Kontrollprobanden (mittleres Alter $36,9 \pm 10,31$ Jahre) ausgewertet.

Im zweiten Auswerteschritt sollte die funktionelle Interaktion innerhalb des motorischen Netzwerkes untersucht werden. Von den elf Patienten wies ein Patient während der Aufnahme des anatomischen MRTs sehr viele Tics auf, so dass auf Grund zahlreicher Bewegungsartefakte die MRT-Aufnahme nicht verwertbar war. Da für die Analyse diese Magnetresonanzbilder notwendig sind, musste dieser Patient von der Auswertung in diesem Versuchsteil ausgeschlossen werden. Die beiden Auswertestrategien werden später detailliert beschrieben.

2.3.2 Experiment 2 - Elektrische Stimulation des Nervus medianus

Während die Probanden in einem bequemen Stuhl unter dem Sensorhelm saßen, wurden ihnen alternierend nicht schmerzhaft elektrische Reize am *Nervus medianus* der linken und rechten Hand appliziert, um taktile Afferenzen zu aktivieren. Beide Arme wurden mit weichen Schaumstoffkissen abgestützt. Die Probanden wurden angewiesen, während des ganzen Versuchsdurchganges die Augen offen zu halten und auf einen grauen Bildschirm auf der Projektionsleinwand vor ihnen zu blicken. Es wurden 100 elektrische Stimuli über bipolare Silber/Silber-chloridelektroden pro Seite appliziert. Das Interstimulusintervall betrug 2 Sekunden zwischen rechtsseitiger und linksseitiger Stimulation. Für die Pulsgenerierung wurde ein Grass S88-Stimulator verwendet. Es wurden elektrische Rechteckimpulse mit einer Dauer von 0,3 ms generiert. Die Spannung wurde so adjustiert, dass durch jeden elektrischen Impuls eine leichte Muskelkontraktion hervorgerufen wurde und der Daumen sich sichtbar bewegte. Die GTS-Patienten wurden auch in dieser Versuchsanordnung instruiert, Tics nicht zu unterdrücken.

An diesem Experiment nahmen ebenfalls insgesamt 15 Patienten teil (mittleres Alter $36,6 \pm 10,11$ Jahre). Aus dieser Gruppe mussten drei Patienten ausgeschlossen werden, da durch die elektrische Stimulation starke Artefakte in den MEG-Daten hervorgerufen wurden. Das Problem konnte während der Aufzeichnung nicht behoben werden, in der anschließenden Analyse der Daten konnten die Artefakte nicht zufriedenstellend herausgefiltert werden. Für die Auswertung standen somit auswertbare Datensätze von zwölf Patienten zur Verfügung. Das mittlere Alter der Kontrollprobanden betrug $37,46 \pm 9,89$ Jahre.

2.4 Datenauswertung

Die Auswertung der Daten wurde mit den Programmen der Neuromag-Software und mit Matlab durchgeführt. Die statistischen Berechnungen erfolgten mittels SPSS 17 für Windows. Um die Daten auf Normalverteilung zu überprüfen, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest herangezogen. Wegen fehlender Normalverteilung wurde für den statistischen Vergleich der Gruppen der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test angewandt. Für alle berechneten Korrelationen wurde der nichtparametrische Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Die Alpha-Korrektur für multiple Testungen wurde mittels sequentieller Bonferronikorrektur vorgenommen (Holm, 1979).

2.4.1 Vorverarbeitung

Für die folgenden Analyseschritte wurden alle Daten in gleicher Weise vorverarbeitet. Im ersten Schritt wurde eine visuelle Artefaktinspektion vorgenommen. Datenzeitpunkte, die Muskelartefakte, Tics oder sonstige Artefakte (z.B. durch Herzschlag, Zahnfüllungen, äußere Einflüsse) enthielten, wurden von der weiteren Datenverarbeitung ausgeschlossen. Anschließend wurde an jedem Datensatz eine Spektralanalyse zur Berechnung des Leistungsspektrums durchgeführt, um lokale Maxima der Frequenzverteilung zu bestimmen. Dazu wurde in Matlab mittels der FFT-Funktion (www.mathworks.com) eine *Fast Fourier Transformation* (FFT) unter Anwendung des Hanning-Fensters berechnet. Die FFT ist ein Algorithmus zur Signalanalyse, durch den die MEG-Signale von der Zeit- in die Frequenzdomäne umgewandelt werden. Dies ermöglicht die Bestimmung der Frequenzen, die das stärkste Signal tragen. Die Signale wurden mit einer Auflösung von 1,3 Hz und einer Fensterüberlappung von einem halben FFT-Fenster berechnet. Für die individuellen Datensätze wurden die Frequenzen bestimmt, bei denen Amplitudenmaxima im Alpha- und Beta-Frequenzbereich vorlagen. Die Frequenz mit einem Amplitudenmaximum im Gamma-Frequenzband wurde nicht anhand der FFT-Berechnungen bestimmt, die Analyse der Gamma-Aktivität wird später genauer beschrieben.

2.4.2 Auswertung lokaler oszillatorischer Aktivität

Die bewegungs- und stimulationsbezogene oszillatorische Aktivität von S1/M1 beider Hemisphären wurde im Alpha-, Beta- und Gamma-Frequenzband analysiert. Da es sich bei den induzierten Aktivitätsänderungen der kortikalen Oszillationen um nicht phasengebundene Aktivität handelt, die sich nicht durch Mittelung über die einzelnen Epochen abbilden lässt, wird ein spezielles Analyseverfahren, die *temporal-spectral-evolution* (TSE), verwendet. Diese ermöglicht es, dynamische Änderungen innerhalb eines Frequenzbandes über die Zeit zu beobachten (Salmelin & Hari, 1994b). Im Gegensatz zur konventionellen Mittelungs-Methode wird bei der TSE das Rohdatensignal zuerst mit einem Bandpass-Filter im Frequenzbereich von Interesse gefiltert, anschließend rektifiziert und dann ereignisbezogen gemittelt. Hierdurch können nicht phasengebundene oszillatorische Muster detektiert werden. Um ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen, wurde die Magnitude aus den zusammengehörigen Sensorpaaren gebildet. Nachfolgend werden die genauen Auswerteparameter für die Analyse der bewegungsbezogenen sowie der stimulationsbezogenen oszillatorischen Aktivität beschrieben.

2.4.3 Bewegungsbezogene lokale oszillatorische Aktivität

In diesen Teil der Datenauswertung fließen die Datensätze von elf Patienten und elf Kontrollprobanden ein. Die TSE wurde in Referenz zu den Fingerbewegungen berechnet, die durch das Lichtschrankensignal detektiert wurden. Für die Bestimmung der ERD und ERS wurde in beiden Hemisphären das Sensorpaar mit der stärksten Modulation ausgewählt. Bei allen Probanden zeigte sich diese in den Sensoren über S1/M1 beider Hemisphären. Die Berechnung der TSE wurde im Alpha-, Beta- und Gamma-Frequenzbereich durchgeführt.

Analyse im Alpha- und Beta-Frequenzband

Die Filtereinstellungen der Rohdaten im Alpha- und Beta-Frequenzband wurden individuell für jeden Probanden angepasst. Als Bandpass-Filter wurde ein Bereich von -2 Hz bis +2 Hz um die Frequenz mit maximaler Amplitude, die zuvor aus den individuellen Leistungsspektren bestimmt wurde, festgelegt.

Für die Analysen wurde ein Zeitraum von 4 Sekunden vor Bewegungsbeginn bis 4 Sekunden nach Bewegungsbeginn gewählt. Um die Daten der einzelnen Probanden miteinander vergleichen zu können, wurden sie anhand einer Grundlinie (*Baseline*) normiert. Die Grundlinie spiegelt die Ruhe- oder Grundaktivität kortikaler Bereiche wider. Ausgehend von diesem Referenzwert können dann Amplitudenmaxima bestimmt werden. In dem vorliegenden Versuchsaufbau ist es jedoch schwierig, eine solche Grundlinie in einem Zeitraum vor der Fingerbewegung zu bestimmen, da nicht klar definiert werden kann, wann genau die Verarbeitung der letzten Bewegung abgeschlossen ist und die Vorbereitung der neuen Bewegung anfängt. Eine eindeutige Ruhephase ist daher nicht gegeben. Aus diesem Grund wurde die Grundlinie über die ganze Epoche von acht Sekunden (vier Sekunden vor Bewegung bis vier Sekunden nach Bewegung) definiert.

Nach Berechnung der TSEs im Alpha- und Beta-Frequenzband wurden die Amplituden und Latenzen der ERD und der ERS für jeden Probanden in dem Kanalpaar über S1/M1 für beide Hemisphären ausgelesen. Verglichen wurden die Amplituden und Latenzen der ERD und ERS sowie die Amplitude zwischen beiden Maxima. Anschließend wurden Korrelationen zwischen ERD und ERS beider Hemisphären berechnet. Um Zusammenhänge zwischen diesen neurophysiologischen Daten und dem klinischen Bild der Patienten zu untersuchen, wurden die ERD- und ERS-Amplituden mit den erhobenen klinischen Daten korreliert

Analyse im Gamma-Frequenzband

Der Frequenzbereich, in dem oszillatorische Gamma-Aktivität generiert wird, erstreckt sich über einen breitbandigen Frequenzbereich. Im Gegensatz zum Alpha- und Beta-Rhythmus hat die bewegungsbezogene hohe Gamma-Aktivität in der Regel eine kürzere Latenz (innerhalb der ersten 300 ms nach Bewegungsbeginn, Maximum bei ca. 100 ms) und ist nur für eine kurze Dauer (100-400 ms) präsent. Aus diesem Grund wurde für die Bestimmung der Frequenz-Maxima für jeden Datensatz eine Zeit-Frequenz-Analyse (*Time-frequency-representation*; TFR) durchgeführt. Diese besteht aus einem dreidimensionalen Koordinatensystem und bildet die Amplitudenstärke in Abhängigkeit von der Zeit und der Frequenz ab. Die TFRs wurden für jeden Probanden in einem Frequenzband von 50 bis 100 Hz für einen Zeitraum von 1s

vor der Bewegung bis 1s nach der Bewegung berechnet. Aus den individuellen TFRs wurden der Zeitpunkt und der Frequenzraum der maximalen Amplitudenstärke bestimmt. Diese Werte bildeten die Grundlage der anschließenden TSE-Berechnungen im individuellen Gamma-Frequenzbereich.

2.4.4 Funktionelle Interaktion zwischen Gehirnarealen

Neben dem Auftreten lokaler oszillatorischer Aktivität ist ein weiterer wichtiger Mechanismus zur Verarbeitung von Informationen die Integration von Informationen aus räumlich getrennten Arealen. Ein Maß für die funktionelle Kopplung zwischen Hirnarealen bietet die zerebro-zerebrale Kohärenz. Die Kohärenz gibt Auskunft über die lineare Abhängigkeit zweier neuronaler Signale in der Frequenzdomäne und kann Werte von 0 bis 1 annehmen. Der Wert 0 gibt an, dass zwei Signale völlig unabhängig voneinander sind, 1 bedeutet eine perfekte lineare Beziehung zwischen zwei Signalen. Das Auswerteprogramm *Dynamic Imaging of Coherent Sources* (Gross et al., 2001) ermöglicht die Lokalisierung von oszillatorischer Aktivität und die Quantifizierung funktioneller Kopplungen zwischen Hirnarealen. Aus jeder MRT-Aufnahme wurde unter Verwendung der *Boundary Element Method* (BEM) ein realistisches Volumenleitermodell des Gehirns erstellt. Die Berechnung der BEMs ist wesentlich komplexer als die Abbildung des Gehirns mit einem Kugelmodell und bietet eine höhere Lokalisationsgenauigkeit (Haueisen et al., 1997). DICS verwendet einen linearen, adaptiven räumlichen Filter, der es ermöglicht, die auf Sensorebene berechneten Daten räumlich zu lokalisieren. Hierzu werden die Daten zunächst von der Zeit- in die Frequenzdomäne transformiert und unter Verwendung des Hanning-Fensters ein Kreuzspektrum nach Welchs Methode die spektrale Dichte aller MEG-Signale berechnet (Welch, 1967). Die Matrix des Kreuzspektrums beinhaltet das Leistungsspektrum des neuronalen Signals und ermöglicht eine Identifikation der Frequenzbereiche, die die stärkste oszillatorische Aktivität beinhalten. Die Kohärenz errechnet sich durch Quadrierung der Kreuzspektren und anschließender Division durch die Leistungsspektren. Um die Quellen der oszillatorischen Aktivität anatomischen Regionen zuzuordnen, wird ein dreidimensionales Gitter über das ganze

Hirnvolumen gelegt (Kantenlänge 6 x 6 x 6 Millimeter) und für jeden Gitterpunkt in der entsprechenden Frequenz das Leistungsspektrum und die Kohärenz berechnet.

In einem ersten Schritt wurde die Quelle mit der stärksten Aktivität im individuellen Alpha- und Beta-Frequenzband (± 2 Hz) lokalisiert. Die Beta-Quelle, die in M1 lokalisiert sein sollte, wurde als Referenzpunkt gewählt und von dieser ausgehend kohärente Quellen identifiziert. Da das kortikale Netzwerk, das der motorischen Kontrolle einfacher Fingerbewegungen unterliegt, in der Literatur weitgehend beschrieben worden ist (Pollok et al., 2005; 2006), sind in dieser Studie gezielt die beteiligten Gehirnareale lokalisiert worden: ipsilateraler M1, kontralateraler PMC, kontralateraler PPC, SMA, kontralateraler Thalamus und ipsilaterales Zerebellum.

Für die Visualisierung der lokalisierten Quellen über die Gruppe wurde das Programm SPM99 (*Statistical Parametric Mapping*; Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, UK; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) genutzt. SPM wurde für die statistische Auswertung funktioneller Daten, meist fMRT oder PET-Daten, entwickelt. In der vorliegenden Studie wurde es ausschließlich zur Visualisierung genutzt und liefert keine statistischen Informationen. Um die lokalisierten Quellen für alle Probanden gemittelt darstellen zu können, werden die individuellen MRT-Aufnahmen auf ein Standardkopfmodell normiert und die funktionellen Daten normalisiert. Durch diesen Vorgang wird die individuelle Gehirnanatomie entsprechend des Talairach-Koordinatensystems angepasst, so dass bei jedem Probanden die gleichen anatomischen Strukturen an den gleichen Koordinaten liegen. Die x-, y- und z-Koordinaten wurden für jede Quelle ausgelesen und in das Software-Programm *Talairach Client* (www.talairach.org) eingelesen. Dieses Programm ermöglicht die Zuordnung der gefundenen Quellen zu den von Brodmann definierten Gehirnarealen. Brodmann Areale (BA) sind durch Korbinian Brodmann anhand von Zyto- und Myeloarchitektur aufgeteilte Bereiche der Großhirnrinde.

Um die Stärke funktioneller Interaktionen zu bestimmen, wurde die zerebrozerebrale Kohärenz für relevante Verbindungen berechnet. Da angenommen wird, dass bei GTS-Patienten eine Störung in striato-thalamo-kortikalen Regelkreisen vorliegt, sind besonders die Konnektivitäten vom Thalamus über SMA zum kontralateralen M1 interessant. Daher wurden Kohärenzberechnungen für folgende Areale durchgeführt: Thalamus-SMA und SMA-M1 kontralateral. Um festzustellen, ob bei

GTS-Patienten eine veränderte transkallosale Interaktion zwischen beiden M1 vorliegt, wurden des Weiteren Kohärenzberechnungen zwischen diesen beiden Arealen durchgeführt.

Für die Berechnung der zerebro-zerebralen Kohärenz wurde nach Halliday durch zufällig randomisierte Surrogatdaten das 95%ige Signifikanzniveau berechnet. Zunächst wurde die Kohärenzstärke anhand des kompletten Datensatzes analysiert. Um Unterschiede zwischen Kontrollprobanden und Patienten zeitlich der ERD oder ERS zuordnen zu können, wurde die Kohärenzanalyse für diese beiden Zeitfenster, die zuvor mittels der TSE-Berechnung definiert wurden, separat durchgeführt. Für jeden Probanden und Patienten wurde daher die Kohärenz für die individuelle ERD- und ERS-Phase berechnet und anschließend über die Gruppe gemittelt. Unterschiede der funktionellen Konnektivität innerhalb des motorischen Systems wurden bei GTS-Patienten mit den klinischen Parametern korreliert.

2.4.5 Analyse somatosensorisch induzierter Aktivität

Für die Analyse der stimulusbezogenen Aktivität in S1 wurden zwei unterschiedliche Auswertestrategien verfolgt. Primär zielte dieser Versuchsteil auf die Analyse induzierter oszillatorischer Aktivität in S1 bilateral ab. Dazu wurden, wie unter Punkt 2.4.2 beschrieben, TSE-Analysen durchgeführt. Um auszuschließen, dass Unterschiede zwischen den Gruppen auf Unterschiede innerhalb der frühen Reizverarbeitung zurückzuführen sind, wurde die erste kortikale Reizantwort, die als N20 bezeichnet wird, analysiert und zwischen den Gruppen verglichen.

2.4.5.1 TSE-Analyse bezogen auf die Stimulation des Nervus medianus

Die TSE wurde in Referenz zum elektrischen Stimulus berechnet. Die Berechnungen erfolgten auch hier im zuvor ermittelten individuellen Alpha- und Beta-Frequenzband in einem Fenster von -2 bis +2 Hz. Die an beiden Handgelenken applizierten 100 Stimuli wurden separat analysiert. Es wurde wie oben beschrieben ebenfalls die Magnitude aus jedem Sensorpaar gebildet.

Da ERD und ERS im Vergleich zur bewegungsbezogenen Ausprägung verhältnismäßig kurze Latenzen haben, reichte für die Berechnung der TSE ein kurzes Zeitfenster von Stimulusbeginn bis 1 Sekunde danach. Die Zeit von -200 ms bis -100 ms

vor dem Stimulus wurde als Grundlinie definiert, da in dieser Zeit keine Verarbeitung sensorischer Informationen stattfindet.

Die Amplituden der ERD und ERS in S1 beider Hemisphären wurden zwischen den Gruppen verglichen, miteinander korreliert und bei den Patienten mit den klinischen Daten korreliert.

2.4.5.2 Analyse somatosensorisch evozierter Felder

Im Vergleich zur oszillatorischen Aktivität lassen sich evozierte Felder durch einfache Mittelung der Daten in Referenz auf den Stimulus darstellen. Die Amplituden der gemittelten Antwortkomponenten wurden in Bezug zu einer Grundlinie gesetzt, die in einem Zeitraum vom -200 bis -100 ms definiert wurde. Nach Mittelung der individuellen Datensätze wurde die Quelle lokalisiert, die in S1 der kontralateralen Hemisphäre durch die elektrische Stimulation als erste aktiviert wird. Die Modellierung der Quelle erfolgte mittels *Equivalent current dipole* (ECD), einem Modell, das die Aktivität eines Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt durch einen einzelnen elektrischen Stromdipol darstellt. Die Lokalisierung des Stromdipols erfolgte anhand der BEMs, die aus den individuellen MRTs erstellt wurden. Um die optimale Quellenlokalisierung auf Grund der individuellen Daten zu modellieren, wurden alle Kanäle, die nach Mittelung der Datensätze das kortikale Signal zeigten, ausgewählt. Der Dipol enthält Informationen über die Position (in der x- y- und z-Achse), die Orientierung und die Stärke des Dipols und bildet das Zentrum der bipolaren Magnetfeldverteilung. Wird die Lokalisation und Orientierung des Dipols konstant gehalten, kann die Dipolaktivität über den Zeitverlauf ermittelt werden. Die Stärke des Dipols wurde im individuellen Datensatz zu einer Latenzzeit von ca. 20 ms bestimmt. Zu dieser Latenz ist üblicherweise ein Amplitudengipfel zu erkennen, der die N20-Antwort in S1 darstellt. Die ermittelten Amplitudenmaxima und der Aktivitätsverlauf der lokalisierten Dipole wurde über die Gruppen gemittelt und im Vergleich dargestellt. Es ist bekannt, dass die N20-Komponente, die in S1 generiert wird, eine exogene Reizantwort darstellt. Die N20 reflektiert nach der Weiterleitung der Reizinformationen über das periphere Nervensystem und Verschaltung der Informationen im Thalamus die erste kortikale Antwort. Sie wird direkt durch die Reizmodalitäten (Stärke des Reizes, Frequenz etc.) moduliert und spiegelt die Reizeigenschaften

ten wider. Voraussetzung für einen Vergleich der oszillatorischen S1 Aktivität ist somit, dass sich die N20-Amplitude zwischen Patienten und Kontrollprobanden weder in der Latenz noch in der Stärke unterscheidet. Nur so kann gewährleistet werden, dass sich die Verarbeitung der einfachen Reizcharakteristika innerhalb der peripheren, subkortikalen und frühen kortikalen Informationsverarbeitung nicht zwischen den Gruppen unterscheidet.

3 Ergebnisse

3.1 Voluntarische Fingerbewegungen

Alle Versuchsteilnehmer führten die voluntarischen Fingerbewegungen im Mittel alle vier Sekunden aus. Die mittlere Dauer zwischen den Bewegungen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Bei den GTS-Patienten betrug die Intervalle zwischen zwei Bewegungen im Mittel 4170 ± 760 ms (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes), bei den Kontrollprobanden im Mittel 4364 ± 1307 ms ($p = 0,37$). Der Versuchsablauf dauerte im Mittel $373 \pm 30,4$ s. Bei den Patienten waren ca. 11% der Messzeit mit Tics kontaminiert. Diese Zeiten wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen.

Die Frequenzen mit maximaler Amplitude, die anhand der Leistungsspektren nach FFT-Berechnung ermittelt wurden, lagen bei den Kontrollprobanden für das Alpha-Frequenzband im Mittel bei $9,9 \pm 1,6$ Hz, für das Beta-Frequenzband bei $18,4 \pm 1,8$ Hz. Für die Gruppe der GTS-Patienten zeigten sich Amplitudenmaxima bei einer mittleren Alpha-Frequenz von $9,9 \pm 1,1$ Hz und bei einer mittleren Beta-Frequenz von $19,4 \pm 1,8$ Hz. Statistisch unterschieden sich diese Frequenzen nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (Alpha: $p = 0,95$; Beta: $p = 0,26$).

3.1.1 Lokale oszillatorische Aktivität

In die TSE-Berechnungen flossen nach Artefaktbereinigung im Mittel 91 Bewegungsepochen ein. Das Sensorpaar mit der prominentesten Modulation des oszillatorischen Alpha- und Beta-Rhythmus war bei fast allen Probanden und Patienten direkt über S1/M1 lokalisiert (MEG-Sensor 61 kontralateral, 119 ipsilateral). Bei zwei Teilnehmern war die stärkste Modulation in einem benachbarten Sensorpaar zu finden. Dies kann durch die Kopfposition während der Messung herbeigeführt worden sein. Bei diesen Teilnehmern wurde für die Bestimmung der ERD und ERS dieses Sensorpaar gewählt.

3.1.1.1 Oszillatorische Aktivität im Beta-Frequenzband

Abbildung 4 zeigt links eine Aufsicht auf die gemittelten TSE-Verläufe aller Sensorpaare im Beta-Frequenzband. Zu sehen sind 61 Sensoren, ein Sensor stellt die Magnitude eines Sensorpaares dar. Abgebildet sind die mittleren TSE-Verläufe für beide Gruppen (GTS-Patienten in schwarz, Kontrollgruppe in grau). Die grau hinterlegten Sensoren liegen direkt über S1/M1. Rechts ist der TSE-Verlauf in S1/M1 kontralateral zur Bewegung ausführenden rechten Hand dargestellt. Dieser Sensor ist in der linken Abbildung durch die gestrichelte Linie gekennzeichnet und vergrößert abgebildet.

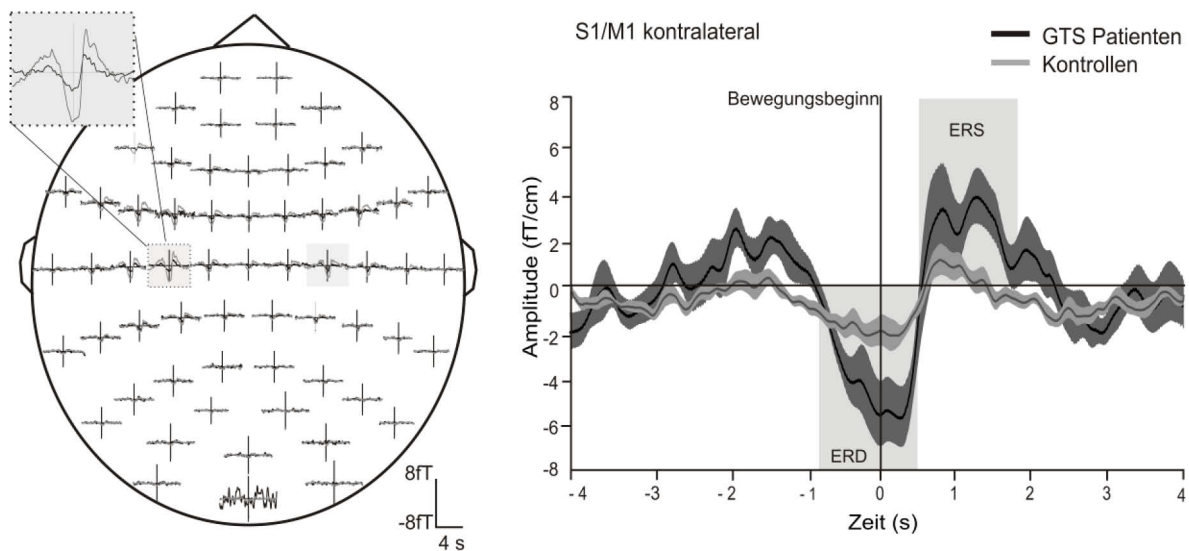


Abbildung 4: TSE-Verlauf des kontralateralen S1/M1. Links: Sensorplot des TSE-Verlaufs aller Sensorpaarmagnituden für die Patientengruppe (schwarz; $n = 11$) und die Kontrollgruppe (grau; $n = 11$) Rechts: Mittlerer Verlauf bewegungsbezogener oszillatorischer Beta-Aktivität.

Um die Amplituden der ERD und ERS zwischen den Gruppen statistisch zu vergleichen, wurden die Maxima anhand der individuellen TSE-Verläufe in Relation zu der Grundaktivität ausgelesen. Bei der Patientengruppe beträgt die Latenzzeit der ERD $-13,5 \pm 112$ ms, die ERS hat eine maximale Amplitude bei 1057 ± 183 . In der Gruppe der Kontrollprobanden ist die ERD bei einer Zeit von $-11,3 \pm 83$ ms maximal, die Latenzzeit der maximalen ERS beträgt $802,7 \pm 127$ ms. Statistisch sind keine signifi-

kanten Latenzunterschiede zwischen beiden Gruppen zu beobachtet (ERD: $p = 0,90$; ERS: $p = 0,46$).

Bezüglich der Aktivierungsstärke zeigen sich jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe. Die Amplitude zwischen ERD und ERS ist mit einer Stärke von $15,1 \pm 3,3$ fT/cm im Vergleich zu den Kontrollprobanden, die eine Amplitude von $6,1 \pm 1,3$ fT/cm aufweisen, mit einem p-Wert von 0,042 signifikant erhöht. Um zu überprüfen, ob dieser Unterschied durch die ERD und die ERS gleichermaßen bedingt ist, wurden auch die Amplituden dieser beiden Maße zwischen den Gruppen verglichen (Abb. 5).

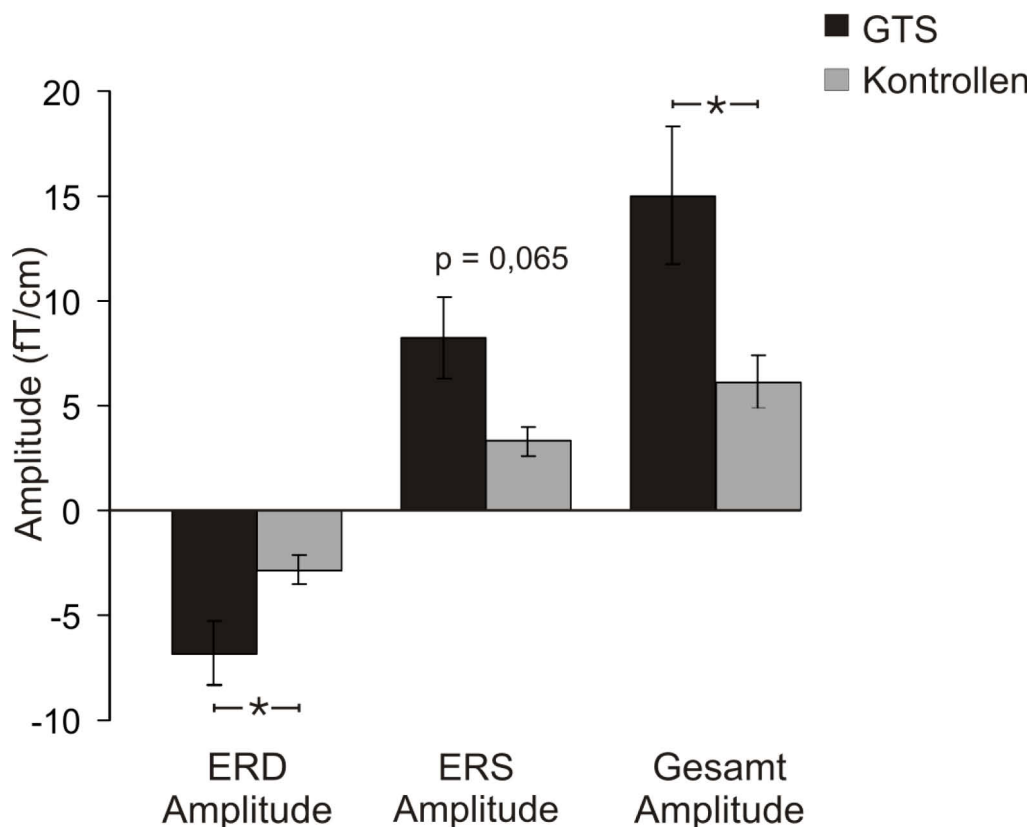


Abbildung 5: Statistischer Vergleich zwischen beiden Gruppen. Gemittelte ERD- und ERS-Maxima sowie die Amplitude zwischen ERD und ERS für die Gruppe der GTS-Patienten (schwarz) und die Kontrollprobanden (grau). Die Gesamt-Amplitude und die ERD-Amplitude sind bei den Patienten signifikant erhöht (*: $p < 0,05$). Für die ERS zeigt sich tendenziell eine Erhöhung in der Patientengruppe. Der Fehlerbalken gibt den Standardfehler des Mittelwertes an.

Es zeigt sich, dass in der Gruppe der Patienten die ERD mit einer Amplitude von $-6,7 \pm 1,5$ fT/cm signifikant stärker ist als in der Gruppe der Kontrollprobanden, bei der

das Amplitudenmaximum eine Stärke von $-2,8 \pm 0,7$ fT/cm erreicht ($p = 0,022$). Die ERS zeigt in der Patientengruppe mit einer Amplitude von $8,3 \pm 2$ fT/cm ebenfalls eine stärkere Ausprägung als in der Kontrollgruppe ($3,3 \pm 0,7$ fT/cm), jedoch wird das Signifikanzniveau von 5 % nicht erreicht ($p = 0,065$).

Auch in dem Sensorpaar über dem ipsilateralen S1/M1 zeigt sich eine stärker ausgeprägte Modulation des oszillatorischen Beta-Rhythmus in der Patientengruppe (Abb. 6). Die ERD weist bei den Patienten ein Maximum bei einer Latenz von $57 \pm 78,6$ ms auf, die ERS war bei $1117 \pm 206,7$ ms maximal. In der Kontrollgruppe ist die ERD bei $85,3 \pm 66,3$ ms und die ERS bei $1129 \pm 209,9$ ms maximal. Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (ERD: $p = 0,842$; ERS: $p = 0,374$).

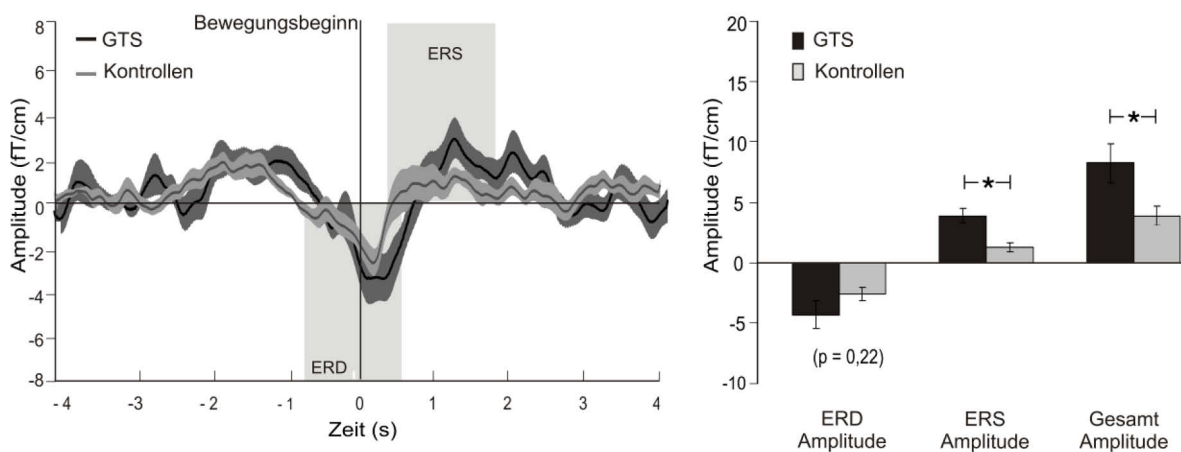


Abbildung 6: TSE-Verlauf des ipsilateralen S1/M1 und statistischer Vergleich. Links: Verlauf der gemittelten TSE-Kurven für die Kontrollprobanden (grau) und die GTS-Patienten (schwarz). Rechts: Vergleich der ERD, der ERS und der Amplitude zwischen ERD/ERS. Die Amplitude sowie die ERS ist in der Patientengruppe signifikant erhöht (*: $p < 0,05$). Der Fehlerbalken gibt den Standardfehler des Mittelwertes an.

Auch im ipsilateralen S1/M1 ist die Amplitude zwischen ERD und ERS bei den GTS-Patienten ($8,2 \pm 1,6$ fT/cm) im Vergleich zu den Kontrollprobanden ($3,9 \pm 0,8$ fT/cm) signifikant erhöht ($p = 0,023$). Jedoch ist dieser Unterschied im Gegensatz zum kontralateralen S1/M1 hier primär auf eine signifikant stärkere ERS-Amplitude zurückzuführen. Während die ERS bei den Patienten eine Amplitudenhöhe von $3,9 \pm 0,6$ fT/cm erreicht, beträgt die Amplitude der maximalen ERS bei den Kontrollprobanden nur $1,3 \pm 0,4$ fT/cm ($p = 0,002$). Die ERD ist bei den Patienten mit einer Amplitude von $-4,4 \pm 1,1$ fT/cm ebenfalls stärker ausgeprägt als bei den Kontrollprobanden (-

$2,6 \pm 0,6$ fT/cm), jedoch wird auch hier das Signifikanzniveau nicht erreicht ($p = 0,22$).

3.1.1.2 Korrelation zwischen kontralateraler ERD und ipsilateraler ERS

In einem weiteren Analyseschritt wurde untersucht, ob die signifikante Erhöhung der kontralateralen ERD und der ipsilateralen ERS in einem linearen Zusammenhang steht. Dazu wurden die Amplitudenwerte beider Maße getrennt für beide Gruppen miteinander korreliert. Für die Patientengruppe zeigt sich eine hochsignifikante Korrelation ($Rho = 0,828$; $p = 0,006$; Abb. 7). Bei den Kontrollprobanden findet sich keine signifikante Korrelation ($Rho = 0,591$; $p = 0,1$).

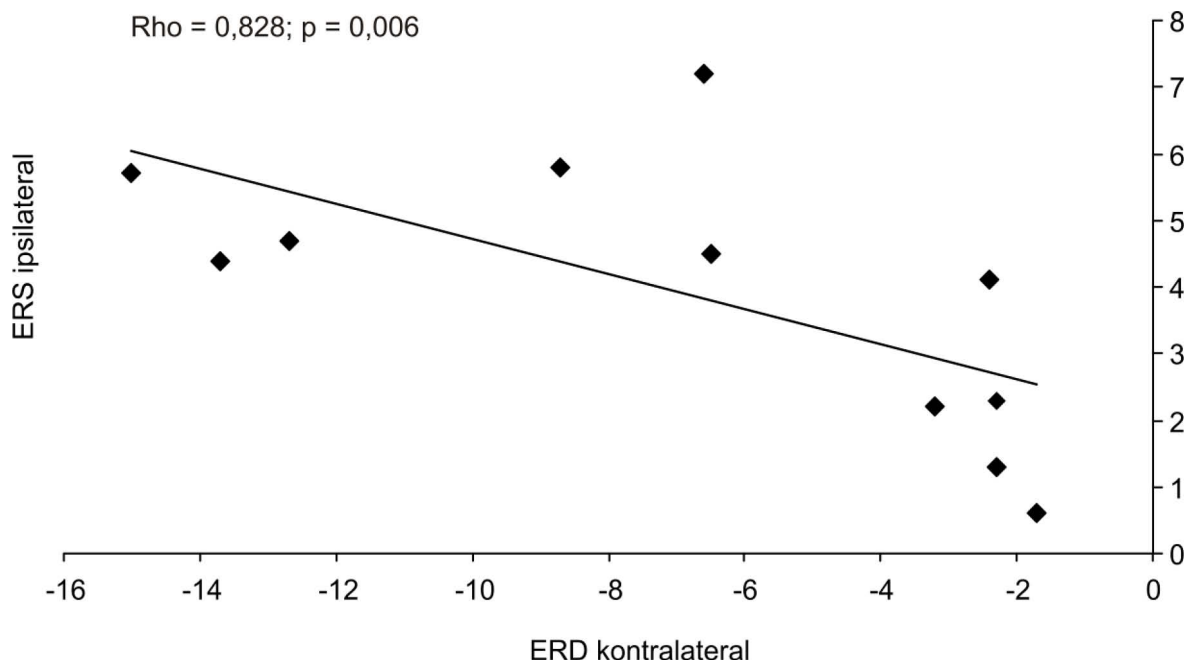


Abbildung 7: Korrelation zwischen kontralateraler ERD und ipsilateraler ERS bei GTS-Patienten.

3.1.1.3 Korrelation der elektrophysiologischen Daten mit den klinischen Parametern

Die Korrelation der ERD- und ERS-Amplitude mit der Erkrankungsdauer, den Tics pro Minute, dem DCI sowie der aktuellen Tic-Häufigkeit weisen keine signifikanten Zusammenhänge auf. Es zeigt sich jedoch ein Zusammenhang zwischen der YGTSS und der Amplitude der ipsilateralen ERS. Zwischen der gesamten YGTSS und der ERS-Amplitude zeigt sich eine inverse Korrelation ($Rho = -0,644$; $p = 0,033$; Abb. 8 A).

Wird ein Zusammenhang zwischen der ERS-Amplitude und dem Tic-YGTSS (Abb. 8 B) berechnet, ist eine vergleichbare Korrelation zu erkennen ($Rho = -0,665$, $p = 0,026$). Die stärkste Korrelation ($Rho = -0,703$, $p = 0,016$) zeigt sich, wenn die ERS-Amplitude nur mit den motorischen Tics korreliert wird (Abb. 8 C).

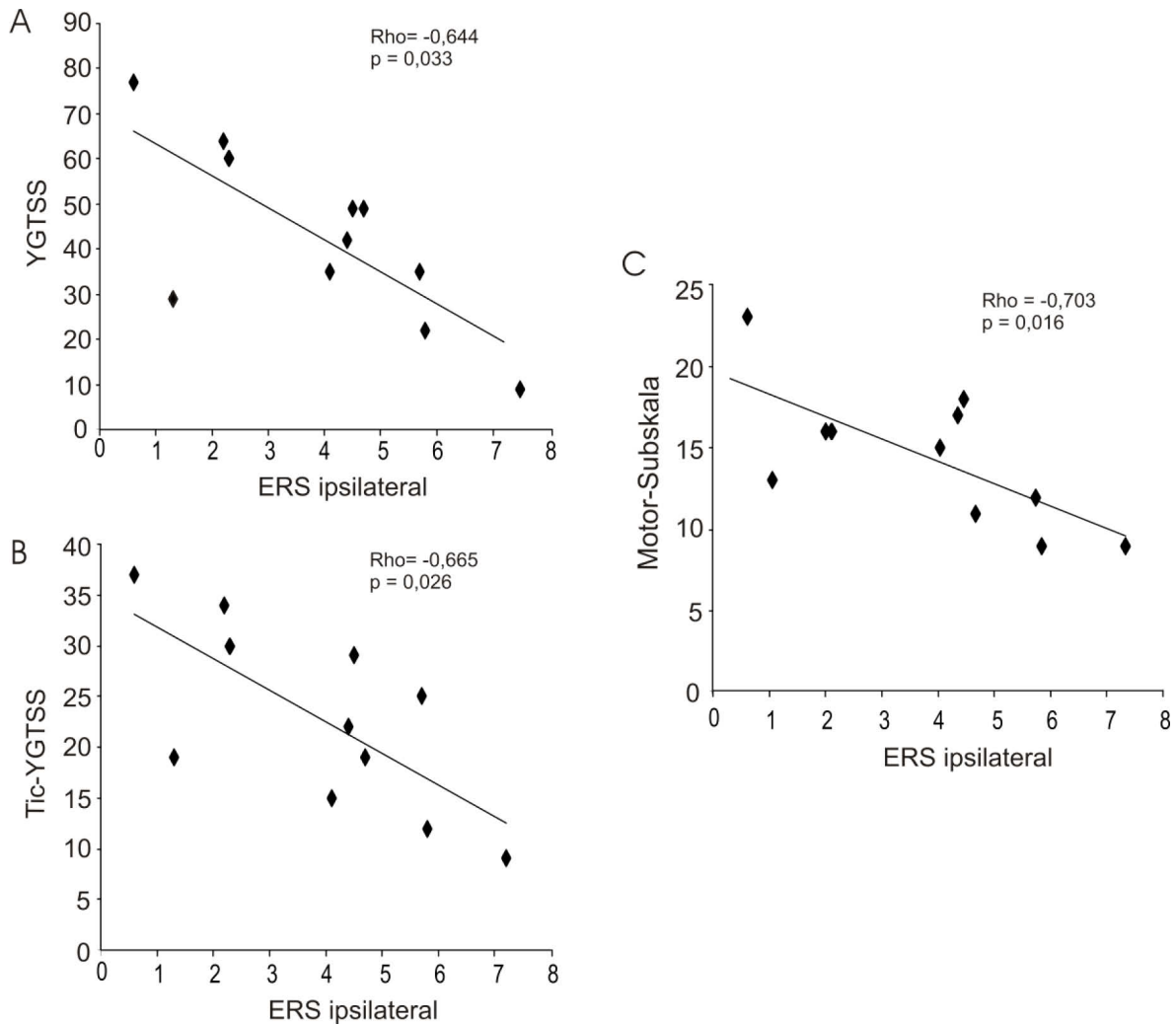


Abbildung 8: Korrelation zwischen ERS und YGTSS. Dargestellt sind die Korrelationen der ipsilateralen ERS mit dem kompletten YGTSS (A), dem Tic-YGTSS (B) und der Motor-Subskala der YGTSS (C). Es zeigt sich eine signifikante inverse Korrelation zwischen der ERS-Amplitude und dem klinischen Zustand der Patienten. Die Korrelation zwischen ERS und der Motor-Subskala ist mit einem $Rho = -0,703$ am stärksten.

3.1.1.4 Oszillatorische Aktivität im Alpha-Frequenzband

Für die Datenanalyse im Alpha-Frequenzband wurden ebenfalls die individuellen Maxima der ERD und ERS in den Sensorpaaren mit der prominentesten Modulation ausgelesen. Bei allen Probanden und Patienten handelt es sich um die Sensorpaare,

die auch die stärksten Modulationen im Beta-Frequenzband aufwiesen. Die statistischen Analysen zeigen weder in der Latenz noch in der Amplitudenstärke signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht über Latenzen und Amplitudenstärken der ERD und ERS im Alpha-Frequenzband

	ERD		ERS		Gesamt
	Latenz (ms)	Amplitude (fT/cm)	Latenz (ms)	Amplitude (fT/cm)	Amplitude (fT/cm)
GTS kontralateral	266,8	-4,9	1365	3,7	8,61
Kontrollen kontralateral	163,2	-4,6	954	3,1	7,7
p-Wert	0,81	0,81	0,68	0,99	0,72
GTS ipsilateral	266,8	-4,95	1366	3,7	8,6
Kontrollen ipsilateral	163,2	-4,61	955	3,1	7,7
p-Wert	0,53	0,64	0,48	0,89	0,95

3.1.1.5 Oszillatorische Aktivität im Gamma-Frequenzband

In Abbildung 9 ist der Zeit-Frequenz-Plot eines direkt über S1/M1 liegenden Kanals der Hemisphäre kontralateral zur Bewegungsausführung abgebildet.

Der Plot zeigt die Differenz der Amplitudenstärke zwischen den Kontrollprobanden und den GTS-Patienten. Bei der Berechnung wurden die mittleren Amplitudenstärken der Patientengruppe von der mittleren Amplitudenstärke der Kontrollgruppe subtrahiert, so dass der dargestellte Plot die Über- oder Unteraktivierung innerhalb der Kontrollgruppe widerspiegelt. Wie in der Abbildung zu erkennen ist, zeigen die Kontrollprobanden in einem Zeitfenster von 200 - 300 ms nach Bewegungsbeginn eine stärkere oszillatorische Aktivität im Bereich zwischen 75 und 100 Hz. Die aus den individuellen TFRs gewonnenen Frequenzmaxima wurden als Frequenzbereich für die nachfolgende TSE-Analyse verwendet (im Mittel lag der Frequenzbereich zwischen 60 und 100 Hz).

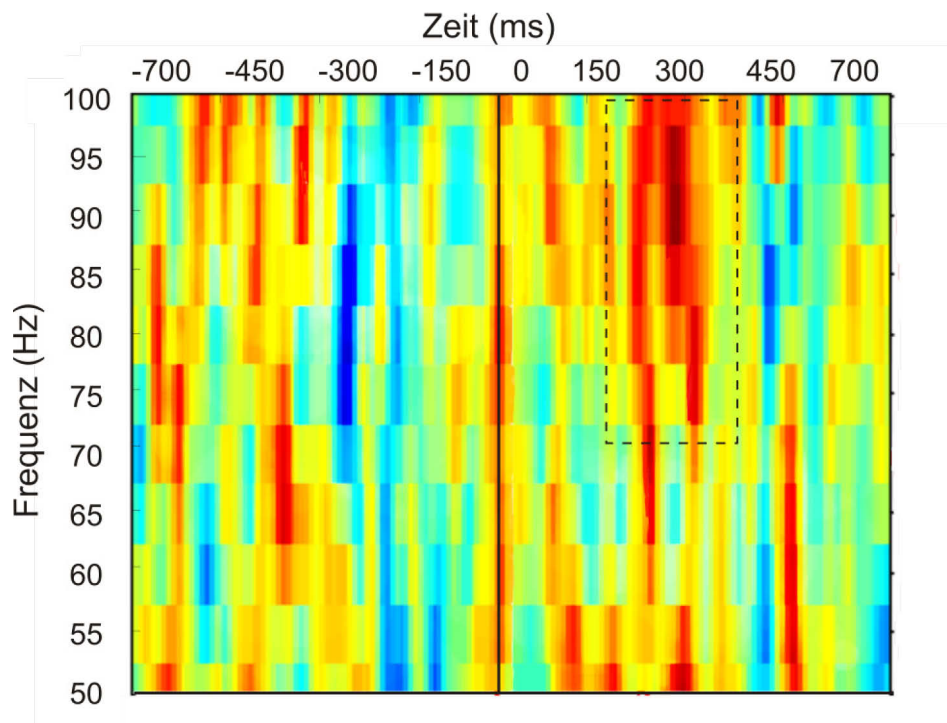


Abbildung 9: Gemittelter TFR-Plot. Dargestellt ist die mittlere Differenz der Gamma-Aktivität zwischen Kontrollprobanden und GTS-Patienten. Die Kontrollgruppe zeigt in einem Zeitfenster von ca. 200 bis 300 ms nach Bewegungsbeginn eine verstärkte Gamma-ERS im Frequenzbereich von ca. 75 bis 100 Hz (gestricheltes Quadrat).

Abbildung 10 zeigt links den mittleren TSE-Verlauf für beide Gruppen, rechts ist der statistische Vergleich der Amplitudenmaxima dargestellt. Die Kontrollgruppe zeigt bei einer Latenz von 232 ms eine signifikant stärkere Gamma-ERS ($p = 0,015$).

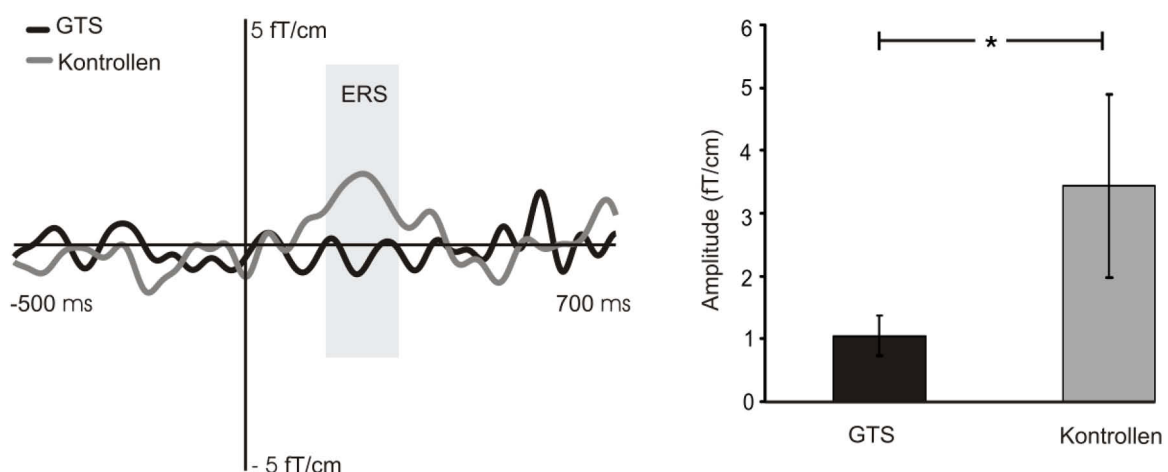


Abbildung 10: Oszillatorische Gamma-Aktivität des kontralateralen S1/M1. Links: TSE-Kurven des oszillatorischen Gamma-Rhythmus. Kontrollprobanden (grau) zeigen eine stärkere ERS 232 ms nach Bewegungsbeginn (horizontaler grauer Balken). Rechts: Statistischer Vergleich der Gamma-ERS. Die Gamma-ERS ist bei den GTS-Patienten signifikant reduziert (*: $p < 0,05$). Der Fehlerbalken gibt den Standardfehler des Mittelwertes an.

3.1.2 Funktionelle Interaktion zwischen Gehirnarealen

Mit dem Analyseprogramm DICS wurde für jeden Probanden und Patienten individuell die Quelle mit der stärksten oszillatorischen bewegungsbezogenen Aktivität im Alpha- und Beta-Frequenzband lokalisiert.

3.1.2.1 Lokalisation von S1/M1 im Alpha- und Beta-Frequenzband

Die Quellenlokalisierung wurde bei den Patienten und Kontrollprobanden in einem Fenster von ± 2 Hz um die aus den FFT-Berechnungen bestimmten Frequenzmaxima durchgeführt. In Abbildung 11 sind die über die Gruppen gemittelten Lokalisierungen der Quellen mit der stärksten Aktivität in beiden Frequenzbändern dargestellt.

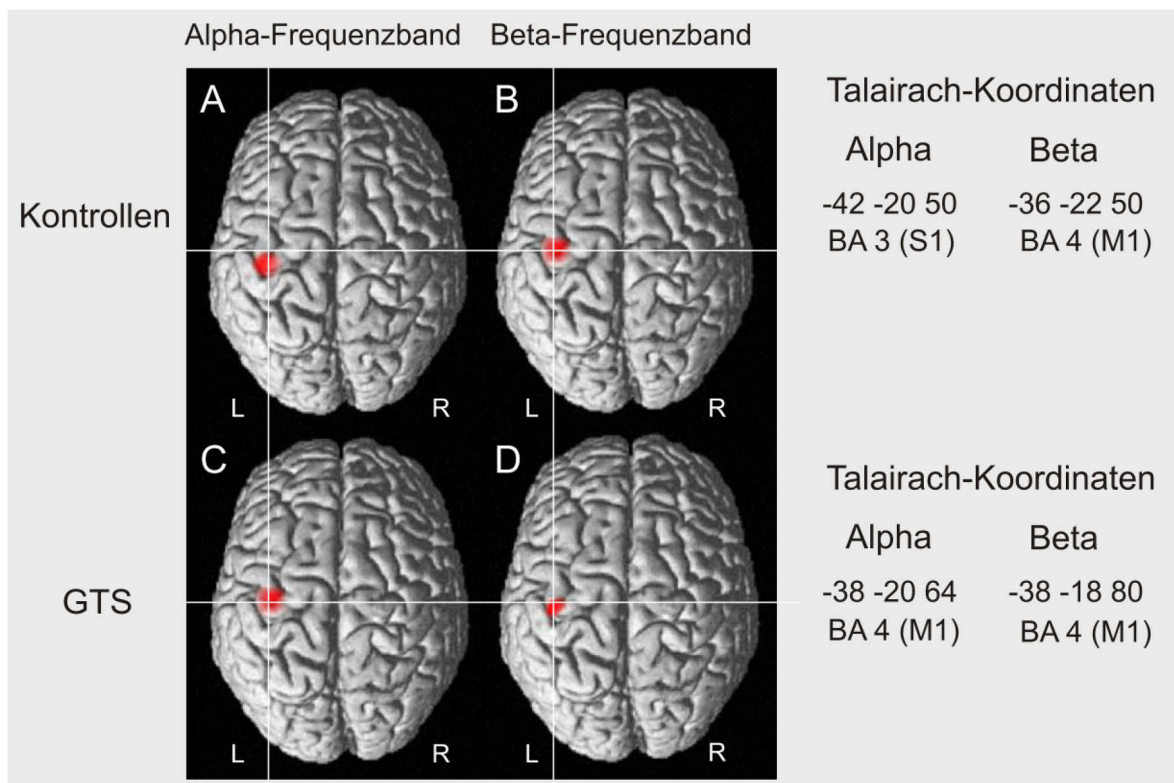


Abbildung 11: Quellenlokalisierung. Lokalisierung der Quellen mit der stärksten Aktivität im Alpha- (links) und Beta-Frequenzband (rechts) gemittelt über die Kontrollprobanden ($n = 10$; obere Reihe) und die GTS-Patienten ($n = 10$; untere Reihe). Bei den Kontrollprobanden liegt die prominenteste Quelle für das Alpha-Frequenzband in S1, für das Beta-Frequenzband in M1. Bei den Patienten fällt die Lokalisation beider Quellen in M1. Rechts sind die zugehörigen Talairach-Koordinaten mit den entsprechenden Brodmann Arealen (BA) angegeben.

Bei den Kontrollprobanden liegt die Lokalisation der stärksten Quelle im Alpha-Frequenzband in BA 3 kontralateral zur Bewegung (Abb. 11 A) und ist somit funkti-

onell S1 zugeordnet. Die Quelle mit der stärksten Beta-Aktivität fällt in BA 4 kontralateral, die funktionell M1 zuzuordnen ist (Abb. 11 B). Bei den GTS-Patienten ist keine Unterscheidung zwischen S1 und M1 hinsichtlich Alpha- und Beta-Frequenz möglich. Beide Lokalisierungen liegen in der kontralateralen BA 4 (Abb. 11 C und D). Um zu überprüfen, ob die lokalisierten Quellen Unterschiede in der Aktivierungsstärke zwischen beiden Gruppen aufweisen, wurde für jede Quelle die lokale Aktivität berechnet (Abb. 12). Der statistische Vergleich der Aktivität der im Alpha-Frequenzband lokalisierten Quelle ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen GTS-Patienten und Kontrollprobanden ($p = 0,41$). Auch bezüglich der Aktivierungsstärke der im Beta-Frequenzband lokalisierten Quelle zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,72$).

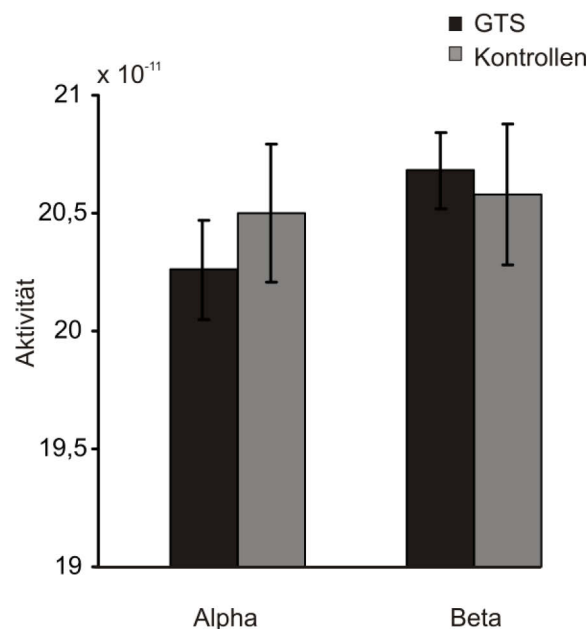


Abbildung 12: Vergleich der Aktivierungsstärke der Alpha- und Beta-Quelle zwischen beiden Gruppen. Mittlere Aktivität der lokalisierten Alpha- und Beta-Quelle für die GTS-Patienten (schwarz) und die Kontrollgruppe (grau). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Der Fehlerbalken gibt den Standardfehler des Mittelwertes an.

3.1.2.2 Bestimmung des motorischen Netzwerkes im Beta-Frequenzband

Für die Lokalisierung des Netzwerkes der motorischen Steuerung wurde die zuvor im Beta-Band lokalisierte kontralaterale M1-Quelle als Referenzregion gewählt. Ausgehend von dieser Region wurden kohärente Quellen im Beta-Frequenzband lokalisiert. In Abbildung 13 sind alle kohärenten Quellen für die Kontrollgruppe darge-

stellt. Die stärkste Aktivierung in der ipsilateralen Hemisphäre ist strukturell der BA 3 (S1) zugeordnet und konnte bei allen zehn Probanden identifiziert werden. Der kontralaterale PMC wurde bei neun Probanden, der kontralaterale PPC bei allen Probanden bestimmt. Die SMA-Aktivierung zeigt eine bilaterale Ausprägung und wurde bei neun Probanden nachgewiesen. Die kontralaterale Thalamus-Quelle zeigte sich bei neun, das ipsilaterale Zerebellum bei allen Probanden.

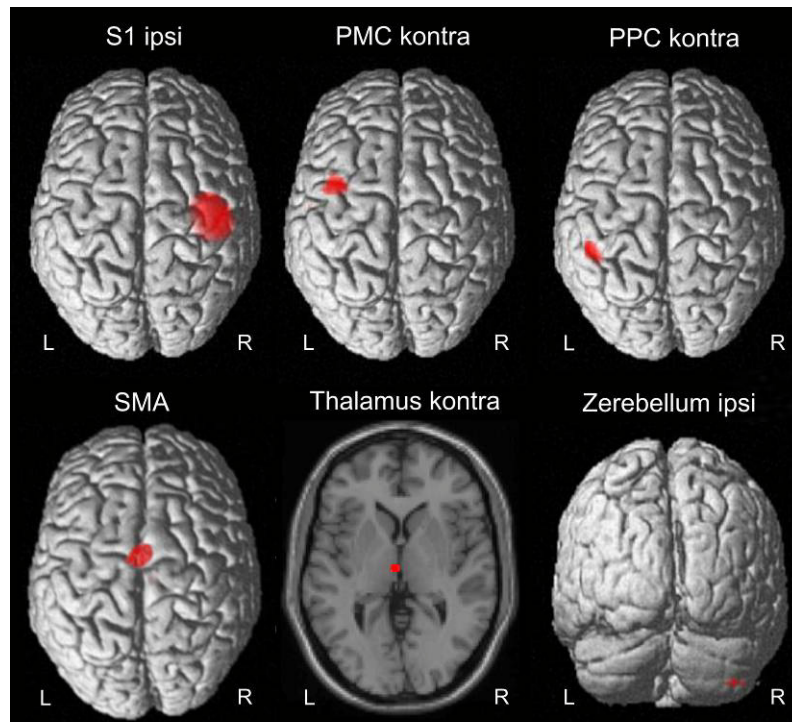


Abbildung 13: Motorisches Netzwerk bei Kontrollprobanden. Gemittelte Lokalisationen der kohärenten Quellen innerhalb des motorischen Netzwerkes im Beta-Frequenzband für die Kontrollgruppe. Lokalisiert werden konnten S1 ipsilateral, PMC kontralateral, PPC kontralateral, SMA bilateral, Thalamus kontralateral und ipsilaterales Zerebellum.

In der Gruppe der GTS-Patienten wurde die stärkste kohärente Quelle in der ipsilateralen Hemisphäre in BA 4 (dies entspricht dem Areal M1) lokalisiert (Abb. 14). Diese Quelle konnte bei allen zehn Patienten nachgewiesen werden. Die Lokalisationen der weiteren kohärenten Quellen unterschieden sich nicht von den identifizierten Arealen der Kontrollgruppe. Der kontralaterale PMC, PPC und Thalamus konnte bei allen Patienten lokalisiert werden, SMA wurde bei neun und das Zerebellum bei acht Patienten identifiziert.

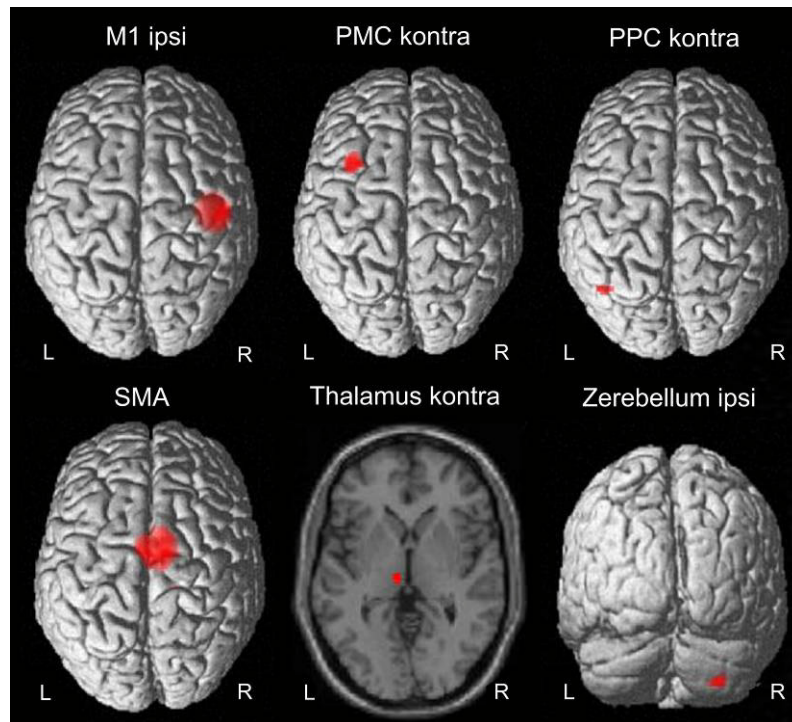


Abbildung 14: Motorisches Netzwerk bei GTS-Patienten. Gemittelte Lokalisationen der kohärenten Quellen innerhalb des motorischen Netzwerkes im Beta-Frequenzband für die GTS-Patienten. Lokalisiert werden konnten M1 ipsilateral, PMC kontralateral, PPC kontralateral, SMA bilateral, Thalamus kontralateral und ipsilaterales Zerebellum.

In Tabelle 2 sind die Talairach-Koordinaten sowie die Brodmann Areale aller lokalisierten Quellen für beide Gruppen dargestellt.

Wie oben beschrieben, war die stärkste kohärente Quelle in der ipsilateralen Hemisphäre für die Kontrollgruppe in S1, für die Patientengruppe in M1 lokalisiert. Um zu überprüfen, ob eine funktionell unterschiedliche Aktivierung zwischen beiden Gruppen vorliegt, wurden die individuellen Dipolkoordinaten jedes Probanden und Patienten bestimmt und statistisch miteinander verglichen. Nach Berechnung eines Mann-Whitney-U-Tests zeigen sich keine Unterschiede der drei Raumkoordinaten zwischen den Gruppen (x -Koordinate $p = 0,631$; y -Koordinate $p = 0,143$; z -Koordinate $p = 0,218$, unkorrigiert). Die identifizierten Quellen sind somit möglicherweise auf eine gemeinsame Aktivierung von S1 und M1 zurückzuführen, die in der Gruppe der Kontrollprobanden eher in Richtung S1 und in der Patientengruppe in Richtung M1 verlagert ist.

Tabelle 2: Talairach-Koordinaten und BAs aller lokalisierten Quellen

Quelle	Gruppe	<i>x-Koordinate</i> (mm)	<i>y-Koordinate</i> (mm)	<i>z-Koordinate</i> (mm)	BA
M1 kontralateral	Kontrollen (n=10)	-36	-22	50	4
	GTS (n=10)	-38	-18	58	4
S1/M1 ipsilateral	Kontrollen (n=10)	44	-20	48	3
	GTS (n=10)	42	-16	44	4
PMC kontralateral	Kontrollen (n=9)	-40	0	60	6
	GTS (n=10)	-36	14	56	6
PPC kontralateral	Kontrollen (n=10)	-50	-36	58	40
	GTS (n=10)	-44	-60	42	39
SMA	Kontrollen (n=9)	10	-14	72	6
	GTS (n=9)	6	-8	60	6
Thalamus kontralateral	Kontrollen (n=10)	-2	-16	4	
	GTS (n=10)	-6	-20	4	
Zerebellum ipsilateral	Kontrollen (n=10)	42	-72	-44	
	GTS (n=8)	32	-86	-38	

Die Lokalisation des kontralateralen PPC fiel in der Patientengruppe in BA 39, bei den Kontrollprobanden in BA 40. Der PPC umfasst beim Menschen BA 5, 7, 39 und 40. Um zu überprüfen, ob strukturell verschiedene Teile des PPC in beiden Gruppen aktiviert sind oder ob es sich auch hier um eine Schwerpunktverlagerung der gleichen Aktivität in Richtung unterschiedlicher BAs handelt, wurden ebenfalls die individuellen Raumkoordinaten zwischen den Gruppen verglichen. Der statistische Vergleich ergab erneut keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (x -Koordinate $p = 0,4$; y -Koordinate $p = 0,63$; z -Koordinate $p = 0,26$; unkorrigiert). Somit scheint auch hier eine Aktivierung des gleichen kortikalen Areals vorzuliegen, die bei den Kontrollprobanden jedoch in Richtung BA 39, bei den Patienten Richtung BA 40 verlagert ist.

3.1.2.3 Lokale oszillatorische Aktivität

Die oszillatorische Aktivität aller lokalisierten Quellen wurde für das Alpha- und Beta-Frequenzband individuell für jeden Probanden und Patienten bestimmt. Der

Vergleich zwischen den Gruppen ergibt keine signifikanten Unterschiede der lokalen Aktivität. Ebenfalls ist kein Unterschied in den Frequenzen der Leistungsspektren aller Quellen zu erkennen. Die mittlere Frequenz, die im Alpha-Band ein Amplitudenmaximum zeigt, liegt bei den Patienten bei $10,3 \pm 0,35$ Hz und bei den Kontrollen bei $9,9 \pm 0,24$ Hz. Im Beta-Frequenzband liegt das Amplitudenmaximum bei den Patienten im Mittel bei $18,6 \pm 0,88$ Hz und bei den Kontrollprobanden bei $17,9 \pm 0,52$ Hz.

3.1.2.4 Funktionelle Interaktion

Als Maß für das funktionelle Zusammenspiel zwischen den Netzwerkkonstituenten wurde die Kohärenz getrennt für das Alpha- und das Beta-Frequenzband berechnet. Auf Grund von Vorarbeiten wurden die folgenden Kopplungen ausgewählt: Thalamus-SMA; SMA-M1 kontralateral und M1 kontralateral - M1 ipsilateral.

Die über den gesamten Datensatz berechnete Kohärenzanalyse zeigt eine signifikant stärkere Kohärenz zwischen kontralateralem M1 und SMA für die Patientengruppe im Beta-Frequenzband (Abb. 15). Nach der Aufteilung der Datensätze in die individuelle ERD- und ERS-Phase zeigt sich, dass dieser beobachtete Unterschied auf die Bewegungsvorbereitungs- und Bewegungsphase zurückzuführen ist. In der Patientengruppe ist die Kohärenz während der ERD-Phase mit einem Wert von $0,14 \pm 0,02$ signifikant stärker als in der Kontrollgruppe, in der die mittlere Kohärenzstärke bei $0,04 \pm 0,007$ liegt ($p = 0,003$).

In der ERS-Phase, die sich direkt an das Bewegungsende anschließt, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Kohärenzstärken betragen in der Patientengruppe im Mittel $0,1 \pm 0,03$, in der Kontrollgruppe liegt die mittlere Kohärenzstärke bei $0,065 \pm 0,013$ ($p = 0,71$). Die Frequenzen, die die maximale Kohärenz zeigen, unterscheiden sich in allen drei Berechnungen nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die Berechnungen im Alpha-Frequenzband ergaben keine signifikanten Unterschiede der Kopplungsstärke zwischen SMA und M1 kontralateral.

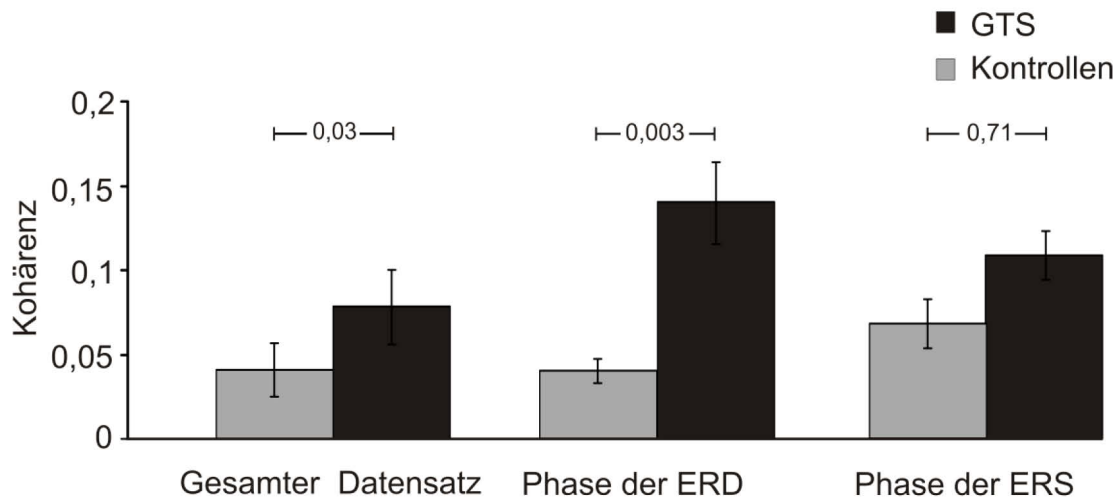


Abbildung 15: Kohärenz zwischen M1 und SMA. Gemittelte Kohärenzstärken für den kompletten Datensatz sowie während der individuellen ERD- und ERS-Phase für die Kontrollgruppe (grau) und die Patientengruppe (schwarz). Die Kohärenz zwischen M1 kontralateral und SMA ist für die Auswertung des kompletten Datensatzes in der Patientengruppe signifikant erhöht. Dies ist auf eine verstärkte Kohärenz während der ERD-Phase zurückzuführen. Der Fehlerbalken gibt den Standardfehler des Mittelwertes an.

Die Korrelation der Kohärenzstärken zwischen M1 und SMA während der ERD-Phase mit den klinischen Parametern zeigt keinen signifikanten Zusammenhang. Auch die Korrelation der Kohärenzstärke mit den Amplitudenwerten der kontralateralen ERD sowie der ipsilateralen ERS zeigt keinen signifikanten Zusammenhang.

Die Berechnung der Kohärenz zwischen dem Thalamus und SMA sowie zwischen M1 beider Hemisphären ergab keine signifikanten Kohärenzunterschiede zwischen beiden Gruppen. Dies gilt sowohl für das Alpha- als auch für das Beta-Frequenzband.

3.2 Elektrische Stimulation des Nervus medianus

Die elektrischen Stimuli wurden von allen Patienten und Probanden gut toleriert. Die mittlere Stimulationsintensität lag in der Patientengruppe für die rechtsseitige Stimulation bei $48 \pm 2,3$ V, für die linksseitige Stimulation bei $51 \pm 2,3$ V. In der Kontrollgruppe betrug die rechtsseitige Stimulationsintensität $43 \pm 2,1$ V, die linksseitige 45 ± 2 V. Bei fast allen Teilnehmern führte die Stimulation zu einer Kontraktion des Daumens. Bei zwei Patienten und zwei Probanden zeigte sich während der Messung keine sichtbare Muskelkontraktion, sie berichteten aber eine deutliche Empfindung

im Daumen. Die Datensätze dieser vier Personen fließen in die nachfolgende Auswertung ein, da eine deutliche N20-Antwort detektiert werden konnte.

3.2.1 Evozierte Aktivität

Die N20-Antwort wurde für alle Probanden und für elf Patienten in beiden Hemisphären lokalisiert. Bei einem Patienten konnte auf Grund schlechter Datenqualität kein in S1 lokalisierter Dipol angepasst werden, so dass der Datensatz dieses Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen wurde. Abbildung 16 zeigt die Magnetfeldverteilung (B) und die Lokalisation des N20-Dipols (A) für einen repräsentativen Kontrollprobanden. Auf der rechten Seite von Abbildung 16 ist der statistische Vergleich beider Gruppen dargestellt.

Die Amplitude der N20 unterschied sich nicht signifikant zwischen rechtsseitiger und linksseitiger Medianus-Stimulation innerhalb der Gruppen ($p = 0,52$). Daher wurden die N20-Amplituden beider S1 für den statistischen Vergleich zwischen den Gruppen zusammengefasst. Abbildung C zeigt den über die Gruppen gemittelten Aktivierungsverlauf des lokalisierten Dipols. Es ist zu erkennen, dass beide Gruppen nach ungefähr 22 ms einen negativen Gipfel erreichen, der die N20-Antwort widerspiegelt (Latenz GTS = $22,2 \pm 1,4$ s, Kontrollen = $22,6 \pm 1,7$ s). Das Amplitudenmaximum der N20 wurde für jeden Probanden individuell bestimmt und über die Gruppe gemittelt. In Abbildung D ist der statistische Vergleich zwischen beiden Gruppen dargestellt. In der Kontrollgruppe beträgt die maximale Amplitude $12,5 \pm 1,7$ nAm, bei den GTS-Patienten liegt diese bei $11,8 \pm 1,3$ nAm. Statistisch zeigt sich mit $p = 0,79$ kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bei einer Latenz von etwa 40 ms deutet sich ein Amplitudenunterschied zwischen beiden Gruppen an, der jedoch nicht statistisch analysiert wurde.

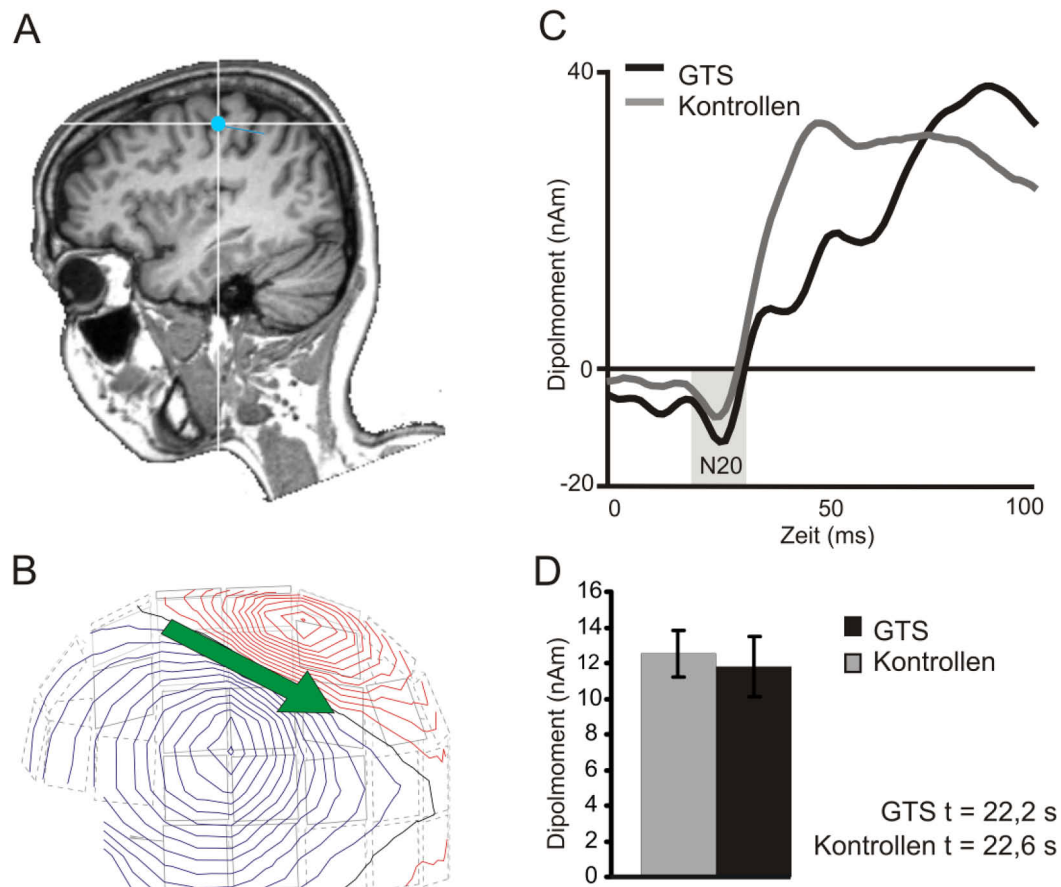


Abbildung 16: Dipollokalisation der N20 und Vergleich der Dipolaktivität zwischen den Gruppen. Links: Individueller Datensatz eines repräsentativen Kontrollprobanden. **A:** Darstellung einer Dipollokalisation im individuellen MRT. **B:** Magnetfeldverteilung des dipolaren Feldes. Blaue Linien = in den Kopf eintretendes Magnetfeld, rote Linien = aus dem Kopf austretendes Magnetfeld. Der grüne Pfeil gibt die Orientierung des Dipols an. Rechts: **C:** Verlauf der gemittelten Dipolaktivität für die Patientengruppe (schwarz; $n = 11$) und die Kontrollgruppe (grau; $n = 11$). **D:** Vergleich der N20-Amplitude zwischen Patienten und Kontrollprobanden. Die N20-Amplitude unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen ($p = 0,52$). Der Fehlerbalken gibt den Standardfehler des Mittelwertes an.

3.2.2 Oszillatorische Aktivität

Die durch die FFT-Berechnungen ermittelten Frequenzmaxima lagen bei den Patienten im Alpha-Frequenzband im Mittel bei $10,2 \pm 0,27$ Hz, bei den Kontrollprobanden bei $10,04 \pm 0,76$ Hz. Im Beta-Frequenzband lag das Amplitudenmaximum in der Patientengruppe bei $18,12 \pm 0,76$ Hz, in der Kontrollgruppe bei $17,45 \pm 0,73$ Hz. Weder die Alpha- noch die Beta-Frequenz unterscheiden sich signifikant zwischen den Gruppen (Alpha: $p = 0,87$; Beta: $p = 0,73$).

Nach der Berechnung der TSEs waren keine signifikanten Unterschiede zwischen der rechtsseitigen und der linksseitigen Stimulation innerhalb der Gruppen zu erkennen, so dass diese Ergebnisse nachfolgend zusammengefasst werden.

Die prominentesten Modulationen des oszillatorischen Alpha- und Beta-Rhythmus zeigen sich bei allen Teilnehmern in den Sensorpaaren, die direkt über S1/M1 liegen (MEG-Sensor 61 kontralateral, 119 ipsilateral, siehe dazu auch Abb. 4).

Modulation oszillatorischer Aktivität im Alpha-Frequenzband

In Abbildung 17 ist der TSE-Verlauf der oszillatorischen Alpha-Aktivität im kontralateralen (Abb. 17 A) sowie im ipsilateralen S1 (Abb. 17 C) dargestellt. In beiden Hemisphären zeigt sich bei den GTS-Patienten eine deutlich geringere Modulation im Alpha-Frequenzband. In S1 kontralateral zur stimulierten Hand erreicht die ERD in der Patientengruppe bei einer Latenz von $386 \pm 32,3$ ms ein Maximum mit einem Wert von $-3,1 \pm 0,4$ fT/cm, in der Kontrollgruppe ist die ERD bei $358 \pm 30,1$ ms mit einem Wert von $-5,3 \pm 0,57$ fT/cm maximal. Die Latenzen unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen ($p = 0,46$). Die ERD-Amplitude ist bei den Patienten signifikant reduziert ($p = 0,004$; Abb. 17 B). Die ERS erreicht in der Patientengruppe bei $814 \pm 35,3$ ms ein Maximum mit einer Amplitude von $2,7 \pm 0,42$ fT/cm, in der Kontrollgruppe hat die ERS mit einer Amplitude von $5,1 \pm 0,57$ fT/cm ein Maximum bei $880 \pm 23,7$ ms. Auch hier liegen keine signifikanten Latenzunterschiede zwischen den Gruppen vor ($p = 0,92$), jedoch ist auch die ERS-Amplitude in der Patientengruppe signifikant reduziert ($p = 0,003$).

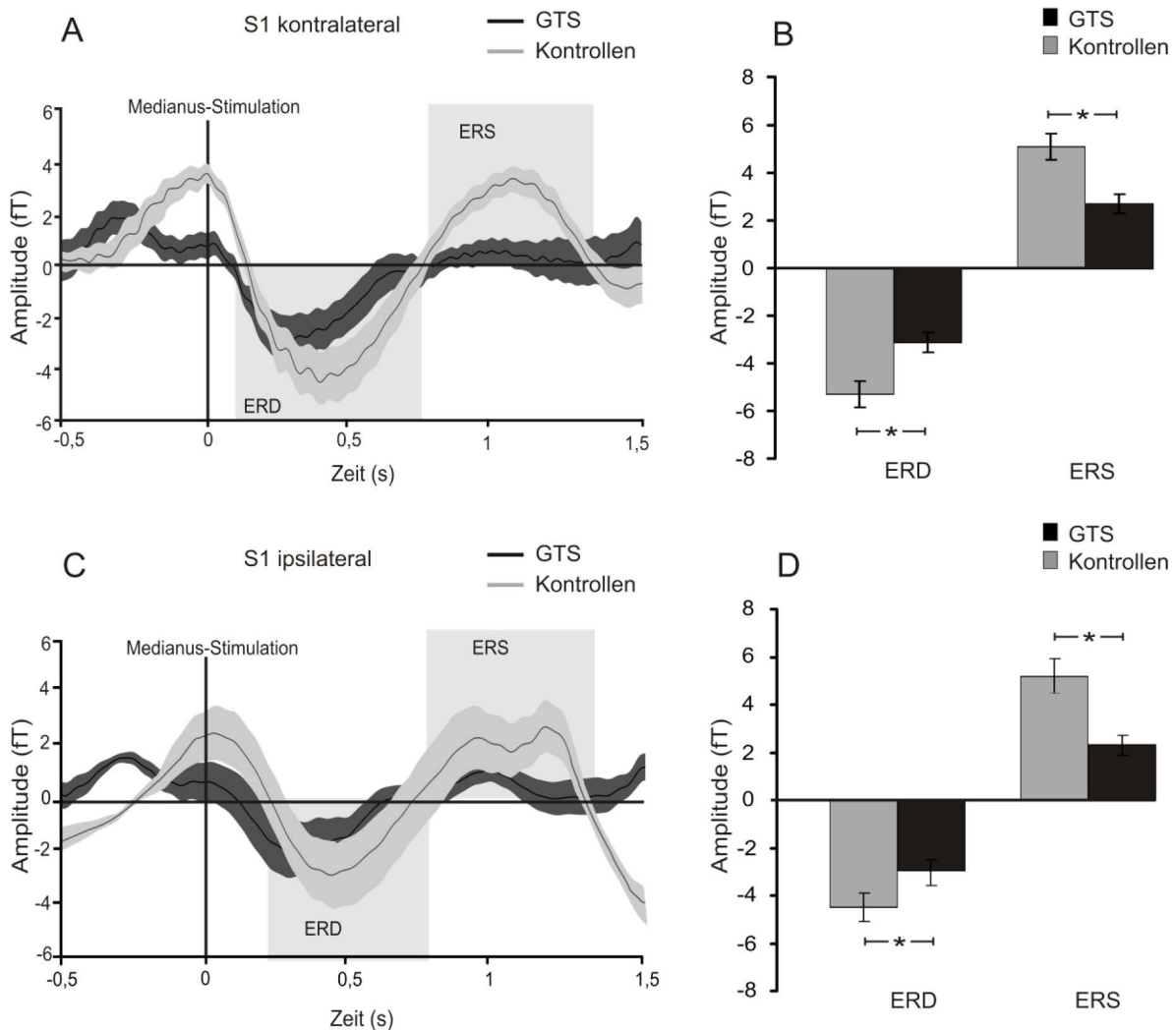


Abbildung 17: Oszillatorische Alpha-Aktivität. A: TSE-Verlauf im Alpha-Frequenzband bei GTS-Patienten (dunkel) und Kontrollprobanden (hell) im kontralateralen S1. B: Statistischer Vergleich der ERD- und ERS-Amplituden zwischen beiden Gruppen. ERD und ERS sind in der Patientengruppe signifikant reduziert. C: TSE-Verlauf im ipsilateralen S1. D: Statistischer Vergleich der ERD- und ERS-Amplituden zwischen beiden Gruppen. ERD und ERS sind in der Patientengruppe signifikant reduziert (*: $p < 0,05$). Der Fehlerbalken gibt den Standardfehler des Mittelwertes an.

Das Muster des oszillatorischen Aktivitätsverlaufs in S1 ipsilateral zur stimulierten Hand ähnelt dem im kontralateralen S1. Die ERD Amplitude ist bei den Patienten mit einem Maximum von $-3 \pm 0,54$ fT/cm signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe, bei der ein Maximum von $-4,7 \pm 0,55$ fT/cm vorliegt ($p = 0,008$; Abb. 17 D). Hinsichtlich der Latenz sind auch hier keine Unterschiede zu beobachten (Patienten: $342 \pm 33,27$ ms, Kontrollgruppe: $376 \pm 26,34$ ms; $p = 0,99$). Die ERS-Amplitude beträgt in der Patientengruppe $2,3 \pm 0,42$ fT/cm und ist im Vergleich zur Kontrollgruppe ($5,2 \pm 0,73$ fT/cm) signifikant reduziert ($p = 0,002$). Es liegen auch hier keine signifikanten

Latenzunterschiede zwischen den Patienten ($785 \pm 43,51$ ms) und den Kontrollprobanden vor ($904 \pm 31,82$ ms; $p = 0,52$).

Modulation oszillatorischer Aktivität im Beta-Frequenzband

Im Beta-Frequenzband deutet sich ebenfalls eine reduzierte Modulation bei den GTS-Patienten an. Dies gilt für die ERD und die ERS des kontralateralen als auch des ipsilateralen S1. Die statistische Analyse erbrachte jedoch keine signifikanten Unterschiede in einem der vier Maße. In Tabelle 3 sind die gemittelten Latenzen sowie die Amplituden für beide Gruppen dargestellt.

Tabelle 3: ERD und ERS im Beta-Frequenzband.

Beta-Frequenzband	ERD		ERS	
	Latenz (ms)	Amplitude (fT/cm)	Latenz (ms)	Amplitude (fT/cm)
GTS kontralateral	278	-3,6	624	3,8
Kontrollen kontralateral	279	-6,5	698	6,4
p-Wert	0,9	0,46	0,76	0,12
GTS ipsilateral	242	-3,1	591	2,6
Kontrollen ipsilateral	256	-4,6	656	4,3
p-Wert	0,9	0,14	0,72	0,11

4 Diskussion

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung oszillatorischer Gehirnaktivität bei GTS-Patienten während der Ausführung einfacher voluntarischer Bewegungen und während sensorischer Verarbeitung. Es wurden insgesamt drei Ansätze verfolgt:

- 1: Untersuchung des zeitlichen Verlaufs des oszillatorischen Aktivitätsmusters in S1/M1 während der Ausführung voluntarischer Bewegungen.
- 2: Charakterisierung der funktionellen Interaktion in einem thalamo-kortikalen Netzwerk während der Ausführung voluntarischer Bewegungen.
- 3: Untersuchung des zeitlichen Verlaufs des oszillatorischen Aktivitätsmusters in S1/M1 während der elektrischen Stimulation des Nervus medianus.

Mit Hilfe dieser Experimente sollte geklärt werden, ob sich bereits während der Ausführung einfacher voluntarischer Bewegungen Veränderungen des lokalen Aktivitätsmusters innerhalb von M1 zeigen. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob die Gehirnaktivität bei GTS-Patienten in Form einer Aktivitätssteigerung oder einer Inhibitionszunahme verändert ist. Weiterhin wurde überprüft, ob sich bei GTS-Patienten eine veränderte Modulation des thalamo-kortikalen Netzwerkes zeigt. Zusätzlich sollte neben bewegungsinduzierten Aktivitätsveränderungen das oszillatorische Aktivierungs- Inhibitionsmuster während sensorischer Verarbeitung untersucht werden, da einige Hinweise auf eine Störung in der Verarbeitung sensorischer Afferenzen bei GTS-Patienten deuten.

4.1 Bewegungsinduzierte lokale oszillatorische Aktivität

Die Analyse bewegungsbezogener lokaler Gehirnaktivität erbrachte zwei Hauptbefunde, die die oszillatorische Aktivität im Beta-Frequenzband bei GTS-Patienten charakterisieren. Bei Patienten deutete sich ein verändertes Muster von Aktivierung und Inhibition im bilateralen S1/M1 an. Dies zeigte sich in einer stärkeren Aktivierung des kontralateralen S1/M1 vor Bewegungsbeginn und während der Bewegungsausführung, die mit einer stärkeren Inhibition vor allem des ipsilateralen S1/M1 nach Bewegungstermination korrelierte. Diese verstärkte Inhibition wieder-

rum korrelierte invers mit der Tic-Schwere. Anzumerken ist, dass die Inhibition bei den GTS-Patienten bilateral erhöht zu sein scheint. Der statistische Vergleich der Beta-ERS im kontralateralen S1/M1 zwischen den Patienten und den Kontrollprobanden verfehlte nur knapp das Signifikanzniveau.

4.1.1 Lokale oszillatorische Beta-Aktivität im bilateralen M1

Bei gesunden Probanden tritt vor der Ausführung voluntarischer Bewegungen typischerweise eine Desynchronisation des Alpha- und Beta-Rhythmus in S1/M1 auf. Diese sogenannte ERD reflektiert eine Aktivierung dieses Areals. Direkt nach Bewegungstermination erfolgt eine Synchronisation im Alpha- und Beta-Frequenzband. Dieses Phänomen der ERS steht mit einer Inhibition des betreffenden Gehirnareals in Zusammenhang (Pfurtscheller et al., 1996b; Chen et al., 1998; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Die in der vorliegenden Studie beschriebenen Veränderungen der lokalen oszillatorischen Aktivität bei GTS-Patienten treten nur im Beta-Frequenzbereich auf. Für die Analysen im Alpha-Frequenzband sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu erkennen. Da der rolandische Alpha-Rhythmus hauptsächlich in S1 generiert wird, ist er wahrscheinlich mit der Verarbeitung sensorischer Informationen assoziiert (Salmelin et al., 1995). Der rolandische Beta-Rhythmus dagegen wird primär in M1 generiert und ist mit der Verarbeitung von motorischen Informationen verbunden (Jurkiewicz et al., 2006; Ritter et al., 2009). Die in dieser Studie beobachteten Veränderungen oszillatorischer Aktivität im Beta-Frequenzband spiegeln somit eher eine Veränderung der Exzitabilität des motorischen Systems wider.

Zusammengefasst deuten die Ergebnisse auf eine verstärkte Aktivierung des kontralateralen M1 vor und während der Bewegungsausführung hin, die mit einer anschließenden verstärkten Inhibition des bilateralen M1 einhergeht.

Die verstärkte Aktivierung des kontralateralen M1 korrelierte nicht mit den klinischen Parametern. Dieser Befund kann in zwei unterschiedliche Richtungen gedeutet werden. Der erste Ansatz zielt auf eine generelle pathophysiologische Veränderung motorkortikaler Aktivität bei GTS-Patienten ab. Die erhöhte M1-Aktivierung könnte durch eine gestörte Informationsverarbeitung innerhalb der kortiko-striato-thalamo-

kortikalen Schleife induziert werden und somit ein Marker für das Vorhandensein von GTS darstellen. Dieser Befund steht in Einklang mit Daten aus TMS-Studien, die eine verminderte inhibitorische Aktivität und somit eine erhöhte motorkortikale Exzitabilität bei GTS-Patienten in Ruhe berichten (Ziemann et al., 1997; Gilbert et al., 2004; Orth et al., 2005a). In diesen Studien zeigten sich Zusammenhänge zwischen dem Grad der Exzitabilitätsveränderungen und der Tic-Schwere, die Datenlage ist jedoch uneinheitlich. In einer folgenden Studie wurde der Zusammenhang zwischen Tic-Schwere und kortikaler Exzitabilität gezielter untersucht (Orth et al., 2008). Hier zeigte sich eine Korrelation der Exzitabilität von M1 in Ruhe mit der Tic-Häufigkeit. Die Daten der vorliegenden Studie weisen keine signifikante Korrelation zwischen der erhöhten M1-Aktivität und der Tic-Schwere auf. Jedoch unterscheidet sich diese Studie von den beschriebenen TMS-Studien, da sie nicht Aktivitätsänderungen in Ruhe, sondern während der Ausführung von voluntarischen Bewegungen untersucht.

Als zweiter Interpretationsansatz könnte die M1-Aktivitätserhöhung in Form einer Adaptation als eine Notwendigkeit zur Planung und Ausführung von Bewegungen hypothetisiert werden. Da bei GTS-Patienten die kortikale Exzitabilität in M1 in Ruhe generell erhöht zu sein scheint, könnte eine weitere Aktivitätssteigerung erforderlich sein, um die gewünschte Bewegung zu planen, vorzubereiten und zu initiieren. Diese Steigerung der Aktivität könnte dazu dienen, die pathologische motorkortikale Exzitabilität zu überschreiben um die Durchführung eines willkürlichen Motorprogrammes überhaupt zu ermöglichen und einer Interferenz mit Tics vorzubeugen. Studien, die bei akinetisch-rigiden Parkinson-Patienten die ERD während der Bewegungsvorbereitung untersuchten zeigten, dass die ERD im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden signifikant später begann (Defebvre et al., 1993, 1994). Dieser Befund wird in die Richtung gedeutet, dass die verlangsamte motorische Vorbereitung im Zusammenhang mit den motorischen Symptomen des Parkinson-Syndroms steht. Auf Grund dieser Latenzverschiebung lässt sich zwar nicht auf die in der vorliegenden Studie beobachteten Amplitudenunterschiede schließen, jedoch zeigen die Daten, dass eine Veränderung der ERD-Charakteristika eine abnormale Bewegungskoordination zur Folge haben kann.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen auf eine verstärkte Inhibition von M1 beider Hemisphären bei GTS-Patienten nach Bewegungstermination hin. Somit scheint bei den Patienten ein gestörtes Aktivierungsmuster vorzuliegen, das sich durch erhöhte Aktivität gefolgt von erhöhter Inhibition auszeichnet. Für diese Regulation verstärkter motorkortikaler Aktivität ist möglicherweise eine verstärkte Inhibition notwendig. Diese könnte somit als funktioneller Mechanismus für eine „Rekalibrierung“ der kortikalen Aktivität in Richtung eines normalen Aktivierungsniveaus gesehen werden und eine Form der Kompensation oder Adaptation darstellen. In einer aktuellen TMS-Studie wurde der Exzitabilitätsverlauf vor Bewegungsausführung bei GTS-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden untersucht (Heise et al., 2009). Die Ergebnisse deuten auf eine verringerte Inhibition in einem frühen Zeitfenster ca. 75-90 ms vor Bewegungsausführung bei GTS-Patienten hin, die sich zur Bewegung hin normalisiert und schließlich einen ähnlichen Verlauf wie in der Kontrollgruppe zeigt. Die erhöhte Exzitabilität könnte als kortikale Antwort auf verstärkte striato-thalamische Afferenzen angesehen werden. Die anschließend ansteigende inhibitorische Aktivität wird von den Autoren als Kompensationsmechanismus interpretiert, der möglicherweise über *top-down* Prozesse von sekundären Motorarealen und dem Präfrontalkortex gesteuert wird. Diese inhibitorische Aktivität in M1 kurz vor der Bewegungsausführung könnte die Afferenzen aus subkortikalen Arealen kontrollieren. Die Daten der vorliegenden Studie erweitern diesen Befund dahingehend, dass auch nach Bewegungstermination eine verstärkte inhibitorische M1-Aktivität bei GTS-Patienten nachgewiesen werden konnte.

Auffallend an den vorliegenden Ergebnissen ist die signifikante Korrelation zwischen dem Grad der kontralateralen Aktivierung und der folgenden ipsilateralen Inhibition, die sich nur in der Patientengruppe zeigte. Dieser Befund könnte auf eine veränderte interhemisphärische Inhibition (IHI) bei GTS-Patienten hindeuten. Physiologisch wird die kortikale Aktivierung von M1 beider Hemisphären über transkallosale Verbindungen vermittelt, deren Effekt inhibitorisch ist (Wassermann et al., 1991; Ferbert et al., 1992; Ziemann & Hallett, 2001). Die IHI wird durch willkürmotorische Bewegungen moduliert. Die Bewegung einer Hand ist mit einer Aktivierung des kontralateralen Handareals assoziiert. Diese wiederum führt über eine Zunahme der IHI zu einer Hemmung des ipsilateralen motorischen Handareals. Dies

soll der Unterdrückung von Spiegelbewegungen dienen. Umgekehrt nimmt die IHI vom ipsilateralen M1 in Richtung des willkürlich aktivierten M1 ab, um die Bewegungsausführung zu unterstützen (Murase et al., 2004; Duque et al., 2007). Das in der vorliegenden Studie gefundene Aktivitätsmuster könnte einerseits durch eine pathophysiologische Aktivitätssteigerung im kontralateralen M1 über eine verstärkte IHI zu einer erhöhten Inhibition des ipsilateralen M1 führen. Im Gegensatz dazu könnte jedoch auch die ipsilaterale Inhibition im Rahmen eines Kompensationsmechanismus verringert sein, um die Aktivität des kontralateralen M1 zu verstärken und das motorische Programm zu unterstützen. Eine Veränderung der IHI bei GTS-Patienten wurde auch in einem Modell von Orth vorgeschlagen (Orth, 2009) und könnte somit eine mögliche Erklärung für die beobachteten Veränderungen in der vorliegenden Studie geben. Außerdem konnte in einer aktuellen Studie eine verringerte IHI vom linken zum rechten M1 bei GTS-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Bäumer et al., submitted). Die bei GTS-Patienten beschriebenen anatomischen Veränderungen des Corpus callosum liefern einen weiteren Hinweis auf eine veränderte transkallosale Interaktion (Plessen et al., 2004, 2006; Cavanna et al., 2010; Neuner et al., 2010)

4.1.2 Korrelation der ipsilateralen ERS mit der Tic-Schwere

Während zwischen der erhöhten kontralateralen M1-Aktivierung und den klinischen Parametern kein Zusammenhang festgestellt werden konnte, zeigt sich für die ipsilaterale ERS-Amplitude eine signifikante inverse Korrelation mit der Tic-Schwere, gemessen anhand der YGTSS. Patienten, die eine hohe ERS-Amplitude aufweisen, sind weniger von Tics betroffen als solche, die nur eine gering ausgeprägte ERS-Amplitude zeigen. Somit geht eine erhöhte Inhibition nach Bewegungstermination mit einer mildereren Tic-Symptomatik einher. Die beobachtete signifikante Korrelation zeigt sich für den gesamten YGTSS, der sowohl die Charakterisierung motorischer und vokaler Tics als auch die selbsteingeschätzte Gesamteinträchtigung des Patienten enthält. Der Zusammenhang zwischen motorischer Inhibition und Tic-Schwere ist allerdings besonders deutlich, wenn bei der Korrelation nur die motorische Komponente der YGTSS beachtet wird. Dieser Zusammen-

hang mit der Tic-Schwere unterstützt die Theorie, dass die erhöhte Inhibition bei GTS-Patienten als Kompensationsmechanismus dient. Auffallend war, dass während der Versuchsdurchführung im Mittel mit einer Häufigkeit von 11% nur wenige Tics auftraten, obwohl die Patienten zuvor instruiert wurden, die entstehenden Tics keinesfalls zu unterdrücken. Es wurde in früheren Studien ebenfalls beobachtet, dass Patienten während der Ausführung der experimentellen Aufgabe eine eher geringe Anzahl von Tics aufwiesen. Möglicherweise könnte es sich daher bei der erhöhten ipsilateralen Inhibition um eine unbewusste *top-down* Kontrolle des nicht an der Bewegungsausführung beteiligten M1 zur Regulation von Tics handeln. Diese Interpretation ist jedoch spekulativ, da auch in der vorliegenden Studie nicht untersucht wurde, ob tatsächlich eine mögliche Tic-Unterdrückung während der Aufgabendurchführung erfolgte. Ebenfalls muss einschränkend betont werden, dass ein direkter Zusammenhang zwischen den elektrophysiologischen Parametern und der Tic-Symptomatik nicht hergestellt werden kann, da sich die vorliegende Studie auf die Analyse willkürmotorischer Gehirnaktivität konzentriert. Daher wäre es interessant, oszillatorische Prozesse vor und nach der Ausführung von Tics zu untersuchen und diese Befunde mit denen willkürlicher Bewegungen zu vergleichen. Da in dieser Studie während der Versuchsdurchführung Tics nur selten auftraten, war eine solche Analyse im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich und wäre somit ein interessanter Ansatzpunkt für Folgestudien.

4.1.3 Oszillatorische Gamma-Aktivität

Die Datenanalyse der vorliegenden Studie zeigt eine signifikant erhöhte Gamma-ERS im kontralateralen M1 in einem Zeitfenster von ca. 200-300 ms nach Bewegungsbeginn für einen Frequenzbereich von 75-100 Hz bei den Kontrollprobanden. Dieser Befund konnte auch in kürzlich erschienenen MEG-Studien nachgewiesen werden (Cheyne et al., 2008; Huo et al., 2009). Die Daten dieser Studien zeigten in einem Zeitfenster von 100-250 ms nach Bewegungsbeginn eine ERS in einem Frequenzbereich von 60-85 Hz im kontralateralen M1. Ähnliche Aktivitätsmuster im Gamma-Frequenzbereich konnten auch während intrakranieller Ableitungen in S1/M1 und im Parietalkortex nachgewiesen werden (Crone et al., 1998; Pfurtscheller et al., 2003)

Die funktionelle Rolle dieser Aktivität ist bisher unklar, jedoch scheint sie mit der Bewegungsausführung zusammenzuhängen. Die Gamma-ERS könnte eine Aktivierung eines lokalen oszillatorischen Netzwerkes innerhalb von M1 repräsentieren, die durch periphere Afferenzen entweder direkt über subkortikale Areale oder über S1 initiiert wird (Cheyne et al., 2008). Hinweise auf Gamma-Oszillationen in subkortikalen Arealen während der Bewegungsausführung liefern intrakranielle Ableitungen bei Parkinson-Patienten. So konnten ähnliche Gamma-Oszillationen im STN während der Streckung der Hand nachgewiesen werden (Alegre et al., 2005). Des Weiteren wiesen Brown und Kollegen (Brown, 2003) bei Parkinson-Patienten eine pathologische Kopplung zwischen STN und M1 im Beta-Frequenzbereich nach, die nach L-Dopa-Gabe abnahm und durch eine stärkere Kopplung im Gamma-Frequenzband ersetzt wurde. In einer weiteren Studie wurde eine bidirektionale Konnektivität zwischen M1 und dem STN im Gamma-Frequenzband beschrieben, die während der Bewegungsausführung zwischen dem Oberflächen-EEG und intrakraniellen Elektroden im STN auftrat (Lalo et al., 2008). Diese Studien zeigen, dass Gamma-Oszillationen eine wichtige Bedeutung für die Bewegungskontrolle zu haben scheinen. Die Daten der vorliegenden Studie zeigen keine oder eine nur sehr schwache Gamma-ERS bei GTS-Patienten. Daher kann vermutet werden, dass dieser Befund eine Modifikation des kortiko-subkortikalen Regelkreises widerspiegelt. Da bei GTS von einer gestörten Basalganglienfunktion ausgegangen wird, erscheint diese Hypothese nicht unplausibel. Unter der Annahme, dass die Gamma-ERS möglicherweise durch periphere Afferenzen induziert wird, könnte die verringerte Gamma-ERS bei GTS-Patienten eine gestörte Verarbeitung afferenter Informationen reflektieren, die spekulativ als ein Hinweis auf einen gestörten sensomotorischen Integrationsmechanismus gedeutet werden könnte.

Einschränkend muss gesagt werden, dass die Ausprägung der Gamma-ERS auf eine besonders prominente ERS-Amplitude in einem Datensatz eines Kontrollprobanden zurückzuführen ist. Nach Ausschluss dieses Datensatzes ist der Effekt nicht mehr so deutlich erkennbar, dennoch bleibt der Unterschied statistisch signifikant. Aus dem erstgenannten Grund soll diesem Ergebnis kein zu hoher Stellenwert zugewiesen werden. Die Analyse von oszillatorischer Gamma-Aktivität gestaltet sich generell schwieriger als die Analyse niederfrequenter Oszillationen. Dies liegt zum einen

daran, dass bei sehr hochfrequenten oszillatorischen Prozessen die Amplitudenstärke abnimmt. Des Weiteren ist die auftretende Gamma-Aktivität meist von kürzerer Dauer und wird in räumlich kleineren Neuronenpopulationen generiert (Singer, 1993). Im Gegensatz zu niederfrequenten Oszillationen, die definierte Frequenzmaxima aufweisen, erstreckt sich Gamma-Aktivität meist über einen weiteren Frequenzbereich (Crone et al., 2006).

4.2 Funktionelle Interaktion zwischen Gehirnarealen

In diesem zweiten Versuchsteil wurde zunächst das motorische Netzwerk, das die Koordination von Bewegungsabläufen steuert, lokalisiert. Anschließend wurde über das Maß der Kohärenz die funktionelle Interaktion zwischen funktionell relevanten Gehirnarealen analysiert. Dies soll Auskunft darüber geben, ob es sich bei den zuvor beschriebenen Aktivitätsänderungen um lokale Phänomene handelt, oder ob diese auf Modulationen innerhalb eines funktionellen Netzwerkes zurückzuführen sind.

4.2.1. Lokalisierung des motorischen Netzwerkes und Quellenaktivität

Für die Lokalisation der Gehirnareale, die an der Bewegungsplanung und Ausführung beteiligt sind, wurde zunächst die kortikale Quelle mit der stärksten Aktivität im Beta-Frequenzband lokalisiert. Diese lag wie erwartet bei allen Teilnehmern im Handareal von M1 kontralateral zur Bewegung ausführenden Hand. Ebenfalls wurde die kortikale Quelle mit der der stärksten Aktivität im Alpha-Frequenzband lokalisiert. Da bekannt ist, dass der rolandische Alpha-Rhythmus primär in S1 generiert wird, sollte die Lokalisation dieser Quelle für alle Teilnehmer auch in S1 liegen. Für die Kontrollgruppe zeigte sich tatsächlich eine über alle Probanden gemittelte Alpha-Aktivität in S1, für die Patientengruppe fiel die Lokalisierung jedoch in M1. Dies kann auf das möglicherweise schlechtere Signal-Rausch-Verhältnis bei den Patientendatensätzen zurückzuführen sein. Da hier vermehrte Artefakte durch Tics vorlagen, mussten größere Fragmente aus den Daten ausgeschlossen werden. Dies hat eine Einbuße an Datenqualität zur Folge.

In einem weiteren Analyseschritt wurde die Aktivität der kontralateralen Beta-Quelle zwischen den Gruppen verglichen. Dies sollte Auskunft darüber geben, ob

sich die auf Sensorebene beobachteten Aktivitätsunterschiede auch in der Quellenaktivität zeigen. Die Analyse erbrachte jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden. Das Fehlen eines Aktivitätsunterschiedes in M1 zwischen den Gruppen lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die Aktivität nicht zeitaufgelöst dargestellt wird und sich somit die Unterschiede, die in der vorausgehenden Analyse gezeigt worden sind, aufheben.

4.2.2 Kohärenzanalyse

Für die Kohärenzanalyse, die Aussagen über die Stärke der funktionellen Interaktion zwischen zwei Gehirnarealen liefert, wurden drei Konnektivitäten analysiert: Thalamus - SMA, SMA - M1 kontralateral, M1 kontralateral - M1 ipsilateral. Die Kohärenzanalyse für die Konnektivität zwischen Thalamus und SMA sollte einen Hinweis auf die bei GTS-Patienten vermutete Überaktivität der Basalganglien liefern. Die Datenauswertung zeigte jedoch keinen Gruppenunterschied der Interaktionsstärke zwischen diesen beiden Arealen. Zwar kann in dieser Studie keine direkte Veränderung der thalamo-kortikalen Interaktion nachgewiesen werden, jedoch kann dies auf das Signal-Rausch-Verhältnis zurückgeführt werden. Da der Thalamus im Zwischenhirn lokalisiert ist, ist die Detektion dieser Quelle nicht unproblematisch. Die räumliche Auflösung der MEG liegt auf kortikaler Ebene bei ungefähr 5 mm und nimmt mit zunehmender Entfernung einer Quelle von den Sensoren ab. Ebenfalls hängt die Stärke des Signals und der funktionellen Interaktion mit anderen Gehirnarealen sehr stark von der Datenqualität ab. Dies könnte das Fehlen eines Gruppenunterschiedes erklären.

4.2.3 Funktionelle Interaktion zwischen SMA und M1

Es ist bekannt, dass die Ausführung von voluntarischen Bewegungen mit einer Aktivierung von M1 und SMA einher geht (Shibasaki et al., 1993; Deiber et al., 1996). In anatomischen Studien konnten direkte Verbindungen zwischen SMA und M1 gezeigt werden (Dum & Strick, 1991; Luppino et al., 1993). Für die Vorbereitung insbesondere von voluntarischen Bewegungen ist eine SMA-Aktivierung bedeutsam, da in diesem Areal das Bereitschaftspotential, das voluntarischen Bewegungen voraus-

geht, generiert wird. Anschließend tritt es in M1 kontralateral zur Bewegung auf und zeigt sich später auch in M1 ipsilateral (Deecke et al., 1982; Praamstra et al., 1996). Kurz vor der Bewegungsausführung zeigt sich außerdem eine verstärkte funktionelle Kopplung zwischen SMA und M1 kontralateral zur Bewegung (Gerloff et al., 1998; Ohara et al., 2001; Myers & Mackinnon, 2004).

Biswal und Fattapposta beobachteten eine Aktivitätssteigerung in SMA und M1 bei GTS-Patienten während der Ausführung voluntarischer Bewegungen. Sie schlagen vor, dass durch erhöhte SMA-Aktivität die motorische Aufmerksamkeit auf die Ausführung voluntarischer Bewegungen gelenkt wird und gleichzeitig mögliche Tics, die mit der Bewegungsplanung interferieren, unterdrückt werden (Biswal et al., 1998; Fattapposta et al., 2005).

Die in der vorliegenden Studie durchgeführte Kohärenzanalyse zeigt eine signifikant erhöhte Beta-Kohärenz zwischen SMA und M1 kontralateral in der Patientengruppe. Dieser Befund ist primär auf eine verstärkte Interaktion in der ERD-Phase, also während der Bewegungsvorbereitung und -ausführung, zurückzuführen. Für das Zeitfenster der ERS, die direkt nach Bewegungstermination auftritt, zeigt sich kein Gruppenunterschied in der Interaktion zwischen SMA und M1. Somit kann zusammengefasst werden, dass die zuvor bereits beschriebene Aktivitätserhöhung im kontralateralen M1 während der Bewegungsvorbereitungs- und -ausführungsphase mit einer verstärkten Interaktion zwischen SMA und M1 kontralateral einhergeht. Vorausgehende fMRT-Studien zeigten bei der Ausführung voluntarischer Fingerbewegungen bei GTS-Patienten eine räumlich größere Aktivierung in SMA und S1/M1 im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Biswal et al., 1998). In einer Einzelfall-fMRT-Studie konnte während der Ausführung einer einfachen und einer komplexen Fingerbewegungsaufgabe bei einem GTS-Patienten eine vergleichbare SMA-Aktivität während beider Aufgaben gezeigt werden (Fattapposta et al., 2005). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass bei GTS-Patienten SMA eine generell erhöhte Aktivität aufweist. Beide Studien geben jedoch keine Auskunft über funktionelle Konnektivitäten zwischen M1 und SMA, auch enthalten die Daten keine Informationen über den zeitlichen Aspekt der Aktivitätsänderungen. Die Daten der vorliegenden Studie erweitern die beschriebenen Befunde dahingehend, dass eine direkte Änderung der funktionellen Verbindung zwischen M1 und SMA nachgewiesen wurde, die in den

Zeitfenstern vor und nach Bewegungsausführung unterschiedlich moduliert wird. Dieses Ergebnis könnte zum einen als pathophysiologisches Korrelat von GTS interpretiert werden, zum anderen könnte es einen Kompensationsmechanismus reflektieren.

4.2.3.1 Funktionelle Interaktion als pathophysiologisches Korrelat von GTS

SMA stellt neben dem PMC einen der Hauptziele für Afferenzen aus den Basalganglien dar (Akkal et al., 2007), die zuvor über den Thalamus verschaltet werden. Zwar zeigen sich keine direkten Unterschiede der thalamo-kortikalen Interaktion, dennoch könnte die verstärkte Interaktion zwischen SMA und M1 als Folge einer vermutlich verstärkten Basalganglienafferenz interpretiert werden. Obwohl sich in der vorliegenden Studie keine Korrelation dieser verstärkten Interaktion mit den klinischen Daten der Patienten zeigt, gibt es Hinweise darauf, dass SMA an der Generierung von Tics beteiligt sein könnte. So wurde beispielsweise gezeigt, dass eine über SMA applizierte inhibitorisch wirkende rTMS-Stimulation zu einer Reduktion der Tic-Häufigkeit führen kann (Mantovani et al., 2006, 2007). Funktionelle Bildgebungsstudien konnten wiederholt eine SMA-Aktivierung mit der Ausführung von Tics in Verbindung bringen (Stern et al., 2000; Bohlhalter et al., 2006). Zwar waren an der Generierung von Tics weitere Gehirnareale beteiligt, jedoch wird der SMA eine zentrale Rolle in der GTS-Pathophysiologie zugewiesen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine elektrische SMA-Stimulation komplexe Bewegungen auslösen kann (Erickson & Woolsey, 1951; Penfield & Welch, 1951; Green et al., 1980). In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurde die Gehirnaktivität bei GTS-Patienten während Tics mit der von Kontrollprobanden, die die Tics der Patienten imitierten, mittels fMRT verglichen (Hampson et al., 2008). Im Vergleich zur Imitation durch die Kontrollprobanden zeigte sich bei den Patienten kurz vor und nach der Ausführung von Tics eine verstärkte Kreuz-Korrelation zwischen SMA und M1. Die Autoren hypothetisieren eine Verbindung zwischen der erhöhten SMA-Aktivität und den sensorischen Vorgefühlen, die von den Patienten beschrieben wurden. Ein Zusammenhang zwischen sensorischen Vorgefühlen und abnormaler SMA-Aktivierung wurde auch von anderen Autoren vorgeschlagen (Serrien et al., 2002). Als indirekten

Hinweis auf einen solchen Zusammenhang wird die Tatsache angesehen, dass eine elektrische Stimulation von SMA sensorische Phänomene erzeugt (Fried et al., 1991) und dass das Empfinden von Juckreiz ebenfalls mit einer erhöhten SMA-Aktivierung korreliert (Hsieh et al., 1994). In der vorliegenden Studie wurden die Patienten angewiesen, Tics nicht zu unterdrücken. Dennoch kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die verstärkte SMA-M1-Interaktion möglicherweise auf die Tic-Unterdrückung oder das Empfinden von sensorischen Phänomenen zurückzuführen ist. Da die Kohärenzunterschiede nur im Zeitfenster der Bewegungsvorbereitung und -durchführung auftreten, ist diese Vermutung jedoch unwahrscheinlich. Plausibler erscheint eine abnormale SMA-M1-Interaktion als Resultat verstärkter Afferenzen aus den Basalganglien. Die Daten von Hampson (2008) deuten an, dass die bei GTS-Patienten beobachtete verstärkte Konnektivität in direktem Zusammenhang mit der Tic-Generierung steht. Die vorliegende Studie deutet auf eine verstärkte Interaktion zwischen SMA und M1 vor und während der Ausführung sehr einfacher voluntarischer Bewegungen bei GTS-Patienten hin. Daraus kann geschlossen werden, dass die häufig beschriebene verstärkte SMA-Aktivierung nicht notwendigerweise im Zusammenhang mit der Generierung von Tics oder sensorischen Vorgefühlen stehen muss, sondern vielmehr eine generelle pathophysiologische Veränderung bei GTS widerspiegelt, die sich schon während der Ausführung einfacher Bewegungen zeigt. Die verstärkte SMA-M1-Interaktion kann als mögliche Erklärung der beobachteten Erhöhung der lokalen oszillatorischen Aktivität im kontralateralen M1 herangezogen werden.

4.2.3.2 Funktionelle Interaktion als Kompensationsmechanismus

Als zweiter hypothetischer Ansatz könnte die erhöhte funktionelle Interaktion zwischen SMA und M1 kontralateral als kompensatorischer Mechanismus angesehen werden, um eine möglicherweise pathophysiologische Kopplung bei GTS-Patienten zu „überschreiben“. Das Maß der Kohärenz gibt keine Auskunft darüber, ob es sich bei der SMA-M1 Kopplung um eine inhibitorisch oder aktivierend wirkende funktionelle Interaktion handelt.

Die Annahme eines inhibitorisch wirkenden *top-down* Prozesses ist eher unwahrscheinlich, da in dem Zeitfenster der verstärkten SMA-M1 Kohärenz die ERD im kontralateralen M1 bei GTS-Patienten erhöht ist. Wenn diese verstärkte M1-Aktivierung möglicherweise ein pathophysiologisches Korrelat von GTS widerspiegelt, kann die funktionelle SMA-M1 Interaktion nur schwer über einen inhibitorischen Prozess erklärt werden. Unter der Annahme, dass die SMA-M1 Interaktion möglicherweise dennoch einen inhibitorischen Kompensationsmechanismus darstellt, bietet sich folgender Erklärungsansatz: Die Aktivität des kontralateralen M1 ist im Vergleich zur Kontrollgruppe vor und während der Bewegungsausführung pathologisch erhöht. Die inhibitorische *top-down* Kontrolle könnte einen modulierenden Einfluss auf die M1-Aktivität haben und somit verhindern, dass diese noch stärker ansteigt. Ein Wegfall dieser kompensatorischen Interaktion hätte eine noch stärkere Aktivierung zur Folge, was sich in einer weiteren Erhöhung der ERD im kontralateralen M1 ausdrücken würde.

Alternativ könnte die verstärkte SMA-M1 Interaktion eher aktivierende *top-down* Prozesse reflektieren. Die bei GTS-Patienten verstärkte Kohärenz zwischen SMA und M1 kontralateral tritt nur während der Bewegungsvorbereitung und -durchführung auf. Dieser Befund könnte auf eine aktivierende *top-down* Modulation zurückzuführen sein und eine erhöhte Bereitschaft des motorischen Systems darstellen, voluntarische Bewegungen zu planen und auszuführen. Auf Grund vorausgehender Studien ist bekannt, dass die motorkortikale Exzitabilität bei GTS-Patienten in Ruhe erhöht ist und dies möglicherweise mit der Tic-Generierung zusammenhängt. Während der Vorbereitung einer Bewegung wird durch eine mögliche aktivierende Interaktion die motorkortikale Aktivität durch SMA-Afferenzen moduliert, sodass die pathologische Exzitabilität „überschrieben“ wird. Die daraus resultierende verstärkte Aktivierung könnte wiederum notwendig für die Vorbereitung der Willkürbewegungen sein und einer Interferenz mit Tic-Aktivität vorbeugen. Die hypothetische Annahme einer kompensatorischen aktivierenden *top-down* Modulation wird durch die Tatsache unterstützt, dass sich die Kohärenz zwischen SMA und M1 nach Bewegungsausführung normalisiert, da zu dieser Zeit keine motorische Aktivität zur Planung von Bewegungen notwendig ist. Abschließend erscheint die Annahme einer

kompensatorischen *top-down* Modulation, die über aktivierend wirkende Prozesse abläuft, plausibler als die Annahme einer inhibitorischen Interaktion.

Zusammenfassend kann die Funktion der verstärkten SMA-M1-Kohärenz nicht eindeutig erklärt werden. Sowohl für die Annahme einer pathologischen als auch für die einer kompensatorischen Interaktionssteigerung können Argumente genannt werden. Um die Frage nach der funktionellen Wirkungsweise dieser Interaktion klären zu können, wäre es interessant, mittels TMS die kortikale Exzitabilität von SMA bei GTS-Patienten zu modulieren. Eine Verminderung der SMA-Exzitabilität mittels niederfrequenter TMS, die einen inhibitorischen Einfluss hat, sollte unter Annahme einer inhibitorischen SMA-M1 Interaktion zu einer Steigerung der ERD in M1 führen. Dies würde die Annahme unterstützen, dass die Aktivitätserhöhung im kontralateralen M1 ein pathophysiologisches Korrelat reflektiert. Für den Fall, dass die funktionelle SMA-M1 Interaktion einen aktivierenden Einfluss auf die lokale M1-Aktivität ausübt, sollte die ERD-Amplitude nach niederfrequenter TMS-Applikation durch eine Verringerung der SMA-Afferenzen abnehmen. In diesem Fall könnte jedoch nicht unterschieden werden, ob es sich bei der SMA-M1 Interaktion um ein pathophysiologisches Korrelat von GTS oder um einen Kompensationsmechanismus handelt.

4.3 Somatosensorisch induzierte Aktivität in S1

GTS-Patienten zeigen eine erhöhte Sensitivität gegenüber externen Stimuli unterschiedlicher Modalitäten (Smith & Lees, 1989; Georgiou et al., 1995; Castellanos et al., 1996; Gironell et al., 2000). Des Weiteren konnten anatomische Änderungen des somatosensorischen Systems nachgewiesen werden (Sowell et al., 2008, Fahim et al., 2009). Dieser Befund legt die Hypothese einer veränderten sensorischen Verarbeitung nahe. Die vorliegende Studie geht der Frage nach, inwieweit die oszillatorische Aktivität von S1 bei GTS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden verändert ist. Zu diesem Zweck wurde in diesem Experiment eine elektrische Stimulation des Nervus medianus durchgeführt und die induzierte oszillatorische Aktivität in S1 beider Hemisphären mit Hilfe der ERD und ERS untersucht. Die Analyse der Alpha-

Aktivität soll einen Hinweis auf eine direkte Beteiligung von S1 an der GTS-Erkrankung liefern.

4.3.1 Evozierte Antworten

Ein peripher applizierter Reiz wird über das periphere Nervensystem zunächst zum Thalamus geleitet, wo die Information im Nucleus ventralis posteromedialis verschaltet und zu S1 geleitet wird. Die erste kortikale Reizantwort wird dort als N20-Komponente abgebildet. Sie tritt mit einer Latenz von etwa 20 ms auf und wird lediglich durch die Reizcharakteristika moduliert. Die Analyse der N20-Amplitude zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis repliziert frühere Studien (Krumholz et al., 1983; Syrigou-Papavasiliou et al., 1988). Die frühe sensorische Verarbeitung unterscheidet sich somit nicht zwischen GTS-Patienten und gesunden Probanden. Daher ist sichergestellt, dass die beobachteten Unterschiede der oszillatorischen Aktivität nicht auf periphere oder subkortikale Änderungen der Informationsweiterleitung bei GTS-Patienten zurückzuführen sind. Bei Betrachtung des in Abbildung 16 (siehe Punkt 3.2.1) dargestellten Verlaufs der evozierten Antworten ist ein deutlicher Unterschied der späten evozierten Antworten zwischen Patienten und Kontrollprobanden zu erkennen. Da die Analyse der evozierten Antworten nicht Gegenstand dieser Arbeit war, wurde dieser Unterschied jedoch nicht näher betrachtet und nicht statistisch abgesichert. Eine genauere Analyse der späteren Komponenten bietet daher einen Ansatz für die weitere Datenauswertung.

4.3.2 Oszillatorische Aktivität in S1

Die Analyse der stimulusinduzierten oszillatorischen Aktivität zeigt keine signifikanten Unterschiede im Beta-Frequenzband. Im Alpha-Frequenzband zeigt sich jedoch in der Patientengruppe eine signifikant reduzierte ERD- und ERS-Amplitude sowohl des kontralateralen als auch des ipsilateralen S1. Da der Alpha-Rhythmus primär in S1 generiert wird, weisen die vorliegenden Daten somit auf eine direkte Beteiligung von S1 an der GTS-Symptomatik hin. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu vorausgehenden Arbeiten, die keine Unterschiede zwischen Patienten und gesunden

Probanden zeigten (Krumholz et al., 1983; Syrigou-Papavasiliou et al., 1988). Jedoch weisen anatomische Studien auf eine Volumenabnahme von S1 bei GTS-Patienten hin (Sowell et al., 2008; Fahim et al., 2009).

In der vorliegenden Studie zeigt sich nach Applikation von sensorischen Reizen eine reduzierte Aktivitätsmodulation in S1 bei GTS-Patienten. Einer bilateral reduzierten S1-Aktivierung folgt eine reduzierte S1-Inhibition. Die Abnahme der Inhibition könnte dadurch erklärt werden, dass auf Grund der vorangehenden Aktivitätsreduktion keine stark ausgeprägte Inhibition notwendig ist, um zur Grundaktivität zurückzukehren.

Die somatosensorische ERD und ERS können durch kognitive Prozesse, wie beispielsweise Imagination (Schnitzler et al., 1997), Antizipation (Babiloni et al., 2004) oder Beobachtung von Bewegungen (Hari et al., 1998) moduliert werden. Diese Modulierung geschieht eher über *top-down* als über *bottom-up* Prozesse und wird möglicherweise über kortikale Areale, die kognitive Prozesse steuern, vermittelt (Driver & Frith, 2002). Daher könnte die beobachtete Reduktion der ERD-Amplitude bei GTS-Patienten eventuell auf einen kompensatorischen Einfluss durch höhere kortikale Areale hinweisen, um starke sensorische Afferenzen zu kompensieren. Dies verhindert möglicherweise eine Überaktivierung von M1 und könnte die Unterdrückung von Tics als Antwort auf sensorische Reize unterstützen. Der zeitliche Rahmen der vorliegenden Arbeit hat keine Lokalisierung weiterer an der sensorischen Verarbeitung beteiligter Areale und somit auch keine Analyse von funktionellen Interaktionen zugelassen. Daher kann hier keine Aussage über eine mögliche Modulation der Alpha-Oszillationen, die eventuell von anderen kortikalen Arealen vermittelt wird, getroffen werden. Die Quellenlokalisationen und Kohärenzberechnungen sind jedoch ein vielversprechender Ansatz für weitere Analysen.

In früheren Studien wurde anstatt einer direkten Beteiligung von S1 an der Symptomatik von GTS eher auf eine Veränderung der sensomotorischen Integration bei diesen Patienten hingewiesen (Nowak et al., 2005; Orth et al., 2005a; Thomalla et al., 2009). In der vorliegenden Studie wurde dieser Ansatz nicht untersucht, daher kann über diesen funktionellen Aspekt hier keine Aussage getroffen werden.

Zusammenfassend weisen die Daten auf eine verminderte Modulation oszillatorischer Alpha-Aktivität in S1 bei GTS-Patienten hin.

4.4 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit weist auf Veränderungen der oszillatorischen Aktivität sowohl während der Ausführung einfacher voluntarischer Bewegungen als auch während einer peripheren sensorischen Stimulation bei GTS-Patienten hin. Diese Änderungen sind durch das Muster einer gesteigerten Aktivierung des kontralateralen und einer gesteigerten Inhibition des ipsilateralen M1 während der Ausführung voluntarischer Fingerbewegungen charakterisiert. Des Weiteren zeigte sich eine verstärkte funktionelle Interaktion zwischen SMA und M1 kontralateral vor und während der Bewegungsausführung, die möglicherweise auf verstärkte Afferenzen aus den Basalganglien zurückzuführen ist. Daher erscheint es wahrscheinlich, dass die verstärkte Aktivierung im kontralateralen M1 durch eine pathologisch erhöhte funktionelle Interaktion zwischen SMA und M1 hervorgerufen wird. Die verstärkte Aktivierung und die verstärkte funktionelle SMA-M1-Interaktion reflektieren wahrscheinlich ein pathophysiologisches Korrelat von GTS. Möglicherweise führt die stärkere Aktivierung des kontralateralen M1 über eine verstärkte IHI zu einer Steigerung der Inhibition in M1 ipsilateral. Je höher diese Inhibition ist, desto weniger sind die Patienten von Tics betroffen. Diese Inhibitionssteigerung könnte somit einen Kompensationsmechanismus repräsentieren.

Die Applikation sensorischer Reize hat dagegen eine Abnahme der oszillatorischen Alpha-Aktivität in S1 bilateral zur Folge. Auch dieser Befund könnte als Kompensationsmechanismus interpretiert werden, welcher der Kompensation sensorischer Afferenzen dienen könnte. Dies könnte möglicherweise der Tic-Generierung in Antwort auf sensorische Reize entgegenwirken.

Eine schematische Darstellung aller Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ist in Abbildung 18 dargestellt.

Auch kann aus den Daten der vorliegenden Studien kein direkter Rückschluss darüber gezogen werden, wie die beobachteten Veränderungen an der Generierung von Tics beteiligt sein könnten. Während der Versuchsdurchführung traten bei den Patienten Tics nur selten auf. Daher konnte keine gezielte Untersuchung von Tic-bezogenen oszillatorischen Prozessen durchgeführt werden. Da sich jedoch selbst bei der Verarbeitung der relativ einfachen motorischen und sensorischen Informationen signifikante Veränderungen der oszillatorischen Prozesse zeigte, wäre ein interessanter weiterer Ansatz, diese Analysen auf Tic-bezogene Aktivierungsmuster auszuweiten.

5 Literaturverzeichnis

- ABBRUZZESE, G. & BERARDELLI, A. (2003). Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord* 18, 231-40.
- ABELSON, J. F., KWAN, K. Y., O'ROAK, B. J., BAEK, D. Y., STILLMAN, A. A., MORGAN, T. M., MATHEWS, C. A., PAULS, D. L., RASIN, M. R., GUNEL, M., DAVIS, N. R., ERCAN-SENCICEK, A. G., GUEZ, D. H., SPERTUS, J. A., LECKMAN, J. F., DURE, L. S. T., KURLAN, R., SINGER, H. S., GILBERT, D. L., FARHI, A., LOUVI, A., LIFTON, R. P., SESTAN, N. & STATE, M. W. (2005). Sequence variants in *SLITRK1* are associated with Tourette's syndrome. *Science* 310, 317-20.
- ACKERMANS, L., TEMEL, Y. & VISSER-VANDEWALLE, V. (2008). Deep brain stimulation in Tourette's Syndrome. *Neurotherapeutics* 5, 339-44.
- ADLER, L., KESSLER, R. & T, S. (2003). Adult ADHD Self-Report Scale-v1.1 (ASRS-v1.1) Symptom Checklist. New York, NY: World Health Organization.
- AKKAL, D., DUM, R. P. & STRICK, P. L. (2007). Supplementary motor area and presupplementary motor area: targets of basal ganglia and cerebellar output. *J Neurosci* 27, 10659-73.
- ALBIN, R. L. & MINK, J. W. (2006). Recent advances in Tourette syndrome research. *Trends Neurosci* 29, 175-82.
- ALBIN, R. L., YOUNG, A. B. & PENNEY, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12, 366-75.
- ALEGRE, M., ALONSO-FRECH, F., RODRIGUEZ-OROZ, M. C., GURIDI, J., ZAMARBIDE, I., VALENCIA, M., MANRIQUE, M., OBESO, J. A. & ARTIEDA, J. (2005). Movement-related changes in oscillatory activity in the human subthalamic nucleus: ipsilateral vs. contralateral movements. *Eur J Neurosci* 22, 2315-24.

- ALEGRE, M., ALVAREZ-GERRIKO, I., VALENCIA, M., IRIARTE, J. & ARTIEDA, J. (2008). Oscillatory changes related to the forced termination of a movement. *Clin Neurophysiol* 119, 290-300.
- ALEXANDER, G. E., CRUTCHER, M. D. & DELONG, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 85, 119-46.
- ALEXANDER, G. E. & DELONG, M. R. (1985). Microstimulation of the primate neostriatum. II. Somatotopic organization of striatal microexcitable zones and their relation to neuronal response properties. *J Neurophysiol* 53, 1417-30.
- ALEXANDER, G. E., DELONG, M. R. & STRICK, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9, 357-81.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing Fourth Edn.
- ARROYO, S., LESSER, R. P., GORDON, B., UEMATSU, S., JACKSON, D. & WEBBER, R. (1993). Functional significance of the mu rhythm of human cortex: an electrophysiologic study with subdural electrodes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 87, 76-87.
- BALL, T., SCHREIBER, A., FEIGE, B., WAGNER, M., LUCKING, C. H. & KRISTEVA-FEIGE, R. (1999). The role of higher-order motor areas in voluntary movement as revealed by high-resolution EEG and fMRI. *Neuroimage* 10, 682-94.
- BANASCHEWSKI, T., WOERNER, W. & ROTHENBERGER, A. (2003). Premonitory sensory phenomena and suppressibility of tics in Tourette syndrome: developmental aspects in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 45, 700-3.
- BÄUMER, T., THOMALLA, G., KROEGER, J., JONAS, M., GERLOFF, C., HUMMEL, F., MÜLLER-VAHL, K., SCHNITZLER, A., SIEBNER, H. R., ORTH, M. & MÜNCHAU, A.

- (submitted). Interhemispheric motor networks are abnormal in patients with Gilles de la Tourette syndrome.
- BAUMGARDNER, T. L., SINGER, H. S., DENCKLA, M. B., RUBIN, M. A., ABRAMS, M. T., COLLI, M. J. & REISS, A. L. (1996). Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology* 47, 477-82.
- BISWAL, B., ULMER, J. L., KRIPPENDORF, R. L., HARSCH, H. H., DANIELS, D. L., HYDE, J. S. & HAUGHTON, V. M. (1998). Abnormal cerebral activation associated with a motor task in Tourette syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 19, 1509-12.
- BOGHOSIAN-SELL, L., COMINGS, D. E. & OVERHAUSER, J. (1996). Tourette syndrome in a pedigree with a 7;18 translocation: identification of a YAC spanning the translocation breakpoint at 18q22.3. *Am J Hum Genet* 59, 999-1005.
- BOHLHALTER, S., GOLDFINE, A., MATTESON, S., GARRAUX, G., HANAKAWA, T., KANSAKU, K., WURZMAN, R. & HALLETT, M. (2006). Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study. *Brain* 129, 2029-37.
- BROWN, P. (2003). Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. — *Mov Disord* 18, 357-63.
- CASSIM, F., MONACA, C., SZURHAJ, W., BOURRIEZ, J. L., DEFEBVRE, L., DERAMBURE, P. & GUIEU, J. D. (2001). Does post-movement beta synchronization reflect an idling motor cortex? *Neuroreport* 12, 3859-63.
- CASTELLANOS, F. X., FINE, E. J., KAYSEN, D., MARSH, W. L., RAPOPORT, J. L. & HALLETT, M. (1996). Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: preliminary results. *Biol Psychiatry* 39, 33-41.
- CAVANNA, A. E., STECCO, A., RICKARDS, H., SERVO, S., TERAZZI, E., PETERSON, B., ROBERTSON, M. M., CARRIERO, A. & MONACO, F. (2010). Corpus callosum

- abnormalities in Tourette syndrome: an MRI-DTI study of monozygotic twins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- CHAE, J. H., NAHAS, Z., WASSERMANN, E., LI, X., SETHURAMAN, G., GILBERT, D., SALLEE, F. R. & GEORGE, M. S. (2004). A pilot safety study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in Tourette's syndrome. *Cogn Behav Neurol* 17, 109-17.
- CHATRIAN, G. E., PETERSEN, M. C. & LAZARTE, J. A. (1959). The blocking of the rolandic wicket rhythm and some central changes related to movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 11, 497-510.
- CHEN, R., CLASSEN, J., GERLOFF, C., CELNIK, P., WASSERMANN, E. M., HALLETT, M. & COHEN, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48, 1398-403.
- CHEN, R., CORWELL, B. & HALLETT, M. (1999). Modulation of motor cortex excitability by median nerve and digit stimulation. *Exp Brain Res* 129, 77-86.
- CHEN, R. & HALLETT, M. (1999). The time course of changes in motor cortex excitability associated with voluntary movement. *Can J Neurol Sci* 26, 163-9.
- CHEN, R., YASEEN, Z., COHEN, L. G. & HALLETT, M. (1998). Time course of corticospinal excitability in reaction time and self-paced movements. *Ann Neurol* 44, 317-25.
- CHEYNE, D., BELLS, S., FERRARI, P., GAETZ, W. & BOSTAN, A. C. (2008). Self-paced movements induce high-frequency gamma oscillations in primary motor cortex. *Neuroimage*.
- CHURCH, A. J., DALE, R. C., LEES, A. J., GIOVANNONI, G. & ROBERTSON, M. M. (2003). Tourette's syndrome: a cross sectional study to examine the PANDAS hypothesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74, 602-7.
- COHEN, A. J. & LECKMAN, J. F. (1992). Sensory phenomena associated with Gilles de la Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 53, 319-23.

- CRAWFORD, F. C., AIT-GHEZALA, G., MORRIS, M., SUTCLIFFE, M. J., HAUSER, R. A., SILVER, A. A. & MULLAN, M. J. (2003). Translocation breakpoint in two unrelated Tourette syndrome cases, within a region previously linked to the disorder. *Hum Genet* 113, 154-61.
- CRONE, N. E., MIGLIORETTI, D. L., GORDON, B. & LESSER, R. P. (1998). Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band. *Brain* 121, 2301-15.
- CRONE, N. E., SINAI, A. & KORZENIEWSKA, A. (2006). High-frequency gamma oscillations and human brain mapping with electrocorticography. *Prog Brain Res* 159, 275-95.
- CUMMINGS, J. L., GOSENFELD, L. F., HOULIHAN, J. P. & MCCAFFREY, T. (1983). Neuropsychiatric disturbances associated with idiopathic calcification of the basal ganglia. *Biol Psychiatry* 18, 591-601.
- CUNNINGTON, R., WINDISCHBERGER, C., DEECKE, L. & MOSER, E. (2003). The preparation and readiness for voluntary movement: a high-field event-related fMRI study of the Bereitschafts-BOLD response. *Neuroimage* 20, 404-12.
- DEECKE, L. (1987). Bereitschaftspotential as an indicator of movement preparation in supplementary motor area and motor cortex. *Ciba Found Symp* 132, 231-50.
- DEECKE, L., WEINBERG, H. & BRICKETT, P. (1982). Magnetic fields of the human brain accompanying voluntary movement: Bereitschaftsmagnetfeld. *Exp Brain Res* 48, 144-8.
- DEFEBVRE, L., BOURRIEZ, J. L., DUJARDIN, K., DERAMBURE, P., DESTEE, A. & GUIEU, J. D. (1994). Spatiotemporal study of Bereitschaftspotential and event-related desynchronization during voluntary movement in Parkinson's disease. *Brain Topogr* 6, 237-44.

- DEFEBVRE, L., DERAMBURE, P., BOURRIEZ, J. L., JACQUESSON, J. M., DUJARDIN, K., DESTEE, A. & GUIEU, J. D. (1993). Spatiotemporal study of event-related desynchronization in idiopathic Parkinson's disease. *Adv Neurol* 60, 422-8.
- DEGARDIN, A., HOUDAYER, E., BOURRIEZ, J. L., DESTEE, A., DEFEBVRE, L., DERAMBURE, P. & DEVOS, D. (2009). Deficient "sensory" beta synchronization in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 120, 636-42.
- DEHNING, S., MEHRKENS, J. H., MULLER, N. & BOTZEL, K. (2008). Therapy-refractory Tourette syndrome: beneficial outcome with globus pallidus internus deep brain stimulation. *Mov Disord* 23, 1300-2.
- DEIBER, M. P., IBANEZ, V., SADATO, N. & HALLETT, M. (1996). Cerebral structures participating in motor preparation in humans: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol* 75, 233-47.
- DOCKSTADER, C., GAETZ, W., CHEYNE, D., WANG, F., CASTELLANOS, F. X. & TANNOCK, R. (2008). MEG event-related desynchronization and synchronization deficits during basic somatosensory processing in individuals with ADHD. *Behav Brain Funct* 4, 8.
- DRIVER, J. & FRITH, C. (2002). Shifting baselines in attention research. *Nat Rev Neurosci* 1, 147-8.
- DUGGAL, H. S. & NIZAMIE, S. H. (2002). Bereitschaftspotential in tic disorders: a preliminary observation. *Neurol India* 50, 487-9.
- DUM, R. P. & STRICK, P. L. (1991). The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* 11, 667-89.
- DUQUE, J., MURASE, N., CELNIK, P., HUMMEL, F., HARRIS-LOVE, M., MAZZOCCHIO, R., OLIVIER, E. & COHEN, L. G. (2007). Intermanual Differences in movement-related interhemispheric inhibition. *J Cogn Neurosci* 19, 204-13.
- ENGEL, A. K., FRIES, P. & SINGER, W. (2001). Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci* 2, 704-16.

- ENGEL, A. K., KONIG, P., KREITER, A. K., SCHILLEN, T. B. & SINGER, W. (1992). Temporal coding in the visual cortex: new vistas on integration in the nervous system. *Trends Neurosci* 15, 218-26.
- ERDLER, M., WINDISCHBERGER, C., LANZENBERGER, R., EDWARD, V., GARTUS, A., DEECKE, L. & BEISTEINER, R. (2001). Dissociation of supplementary motor area and primary motor cortex in human subjects when comparing index and little finger movements with functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 313, 5-8.
- ERICKSON, T. C. & WOOLSEY, C. N. (1951). Observations on the supplementary motor area of man. *Trans Am Neurol Assoc* 56, 50-6.
- FAHIM, C., YOON, U., DAS, S., LYTTTELTON, O., CHEN, J., ARNAOUTELIS, R., ROULEAU, G., SANDOR, P., FREY, K., BRANDNER, C. & EVANS, A. (2009). Somatosensory-motor bodily representation cortical thinning in Tourette: Effects of tic severity, age and gender. *Cortex* Jul 3.
- FATTAPPOSTA, F., RESTUCCIA, R., COLONNESE, C., LABRUNA, L., GARREFFA, G. & BIANCO, F. (2005). Gilles de la Tourette syndrome and voluntary movement: a functional MRI study. *Psychiatry Res* 138, 269-72.
- FERBERT, A., PRIORI, A., ROTHWELL, J. C., DAY, B. L., COLEBATCH, J. G. & MARSDEN, C. D. (1992). Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 453, 525-46.
- FREEMAN, R. D., FAST, D. K., BURD, L., KERBESHIAN, J., ROBERTSON, M. M. & SANDOR, P. (2000). An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol* 42, 436-47.
- FRIED, I., KATZ, A., MCCARTHY, G., SASS, K. J., WILLIAMSON, P., SPENCER, S. S. & SPENCER, D. D. (1991). Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *J Neurosci* 11, 3656-66.

- FRIEDMAN, D. P. & JONES, E. G. (1981). Thalamic input to areas 3a and 2 in monkeys. *J Neurophysiol* 45, 59-85.
- FUKUDA, M., NISHIDA, M., JUHASZ, C., MUZIK, O., SOOD, S., CHUGANI, H. T. & ASANO, E. (2008). Short-latency median-nerve somatosensory-evoked potentials and induced gamma-oscillations in humans. *Brain* 131, 1793-805.
- GAETZ, W. & CHEYNE, D. (2006). Localization of sensorimotor cortical rhythms induced by tactile stimulation using spatially filtered MEG. *Neuroimage* 30, 899-908.
- GASTAUT, H. (1952). [Electrocorticographic study of the reactivity of rolandic rhythm.]. *Rev Neurol (Paris)* 87, 176-82.
- GEORGIU, N., BRADSHAW, J. L., PHILLIPS, J. G., BRADSHAW, J. A. & CHIU, E. (1995). Advance information and movement sequencing in Gilles de la Tourette's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58, 184-91.
- GERLOFF, C., RICHARD, J., HADLEY, J., SCHULMAN, A. E., HONDA, M. & HALLETT, M. (1998). Functional coupling and regional activation of human cortical motor areas during simple, internally paced and externally paced finger movements. *Brain* 121, 1513-31.
- GILBERT, D. L., BANSAL, A. S., SETHURAMAN, G., SALLEE, F. R., ZHANG, J., LIPPS, T. & WASSERMANN, E. M. (2004). Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette syndrome. *Mov Disord* 19, 416-25.
- GILLES DE LA TOURETTE, G. (1885). Etude sur une affection nerveuse caracterisee par l'incoordination motrice accompagnee d'echolalie et de coprolalie. *Arch. Neurol.* 9, 158-200.
- GIRONELL, A., RODRIGUEZ-FORNELLS, A., KULISEVSKY, J., PASCUAL, B., RIBA, J., BARBANOJ, M. & BERTHIER, M. (2000). Abnormalities of the acoustic startle reflex and reaction time in gilles de la tourette syndrome. *Clin Neurophysiol* 111, 1366-71.

- GOETZ, C. G., PAPPERT, E. J., LOUIS, E. D., RAMAN, R. & LEURGANS, S. (1999).
Advantages of a modified scoring method for the Rush Video-Based Tic
Rating Scale. *Mov Disord* 14, 502-6.
- GOLDBERG, G. (1985). Supplementary motor area structure and function: review and
hypotheses. *Behav. Brain Sci.* 8, 567-616.
- GRAY, C. M., KONIG, P., ENGEL, A. K. & SINGER, W. (1989). Oscillatory responses in cat
visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global
stimulus properties. *Nature* 338, 334-7.
- GREEN, J. R., ANGEVINE, J. B., WHITE, J. C., JR., EDES, A. D. & SMITH, R. D. (1980).
Significance of the supplementary motor area in partial seizures and in
cerebral localization. *Neurosurgery* 6, 66-75.
- GROSS, J., KUJALA, J., HAMALAINEN, M., TIMMERMANN, L., SCHNITZLER, A. & SALMELIN,
R. (2001). Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions
in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 694-9.
- HAMPSON, M., TOKOGLU, F., KING, R. A., CONSTABLE, R. T. & LECKMAN, J. F. (2008).
Brain Areas Coactivating with Motor Cortex During Chronic Motor Tics and
Intentional Movements. *Biol Psychiatry*.
- HARI, R., FORSS, N., AVIKAINEN, S., KIRVESKARI, E., SALENIUS, S. & RIZZOLATTI, G.
(1998). Activation of human primary motor cortex during action observation:
a neuromagnetic study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 15061-5.
- HARI, R., NAGAMINE, T., NISHITANI, N., MIKUNI, N., SATO, T., TARKIAINEN, A. &
SHIBASAKI, H. (1996). Time-varying activation of different cytoarchitectonic
areas of the human SI cortex after tibial nerve stimulation. *Neuroimage* 4, 111-
8.
- HAUEISEN, J., BOTTFNER, A., FUNKE, M., BRAUER, H. & NOWAK, H. (1997). Effect of
boundary element discretization on forward calculation and the inverse

- problem in electroencephalography and magnetoencephalography. *Biomed Tech* 42, 240-8.
- HAUGBOL, S., PINBORG, L. H., REGEUR, L., HANSEN, E. S., BOLWIG, T. G., NIELSEN, F. A., SVARER, C., SKOVGAARD, L. T. & KNUDSEN, G. M. (2007). Cerebral 5-HT_{2A} receptor binding is increased in patients with Tourette's syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol* 10, 245-52.
- HEISE, K. F., STEVEN, B., LIUZZI, G., THOMALLA, G., JONAS, M., MULLER-VAHL, K., SAUSENG, P., MUNCHAU, A., GERLOFF, C. & HUMMEL, F. C. (2009). Altered modulation of intracortical excitability during movement preparation in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*.
- HOLM, S. (1979). "A Simple Sequentially Rejective Bonferroni Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics* 6, 65-70.
- HSIEH, J. C., HAGERMARK, O., STAHLER-BACKDAHL, M., ERICSON, K., ERIKSSON, L., STONE-ELANDER, S. & INGVAR, M. (1994). Urge to scratch represented in the human cerebral cortex during itch. *J Neurophysiol* 72, 3004-8.
- HUO, X., XIANG, J., WANG, Y., KIRTMAN, E. G., KOTECHA, R., FUJIWARA, H., HEMASILPIN, N., ROSE, D. F. & DEGRAUW, T. (2009). Gamma oscillations in the primary motor cortex studied with MEG. *Brain Dev*.
- HYDE, T. M., STACEY, M. E., COPPOLA, R., HANDEL, S. F., RICKLER, K. C. & WEINBERGER, D. R. (1995). Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: a quantitative MRI study of monozygotic twins. *Neurology* 45, 1176-82.
- JASPER, H. P., W. (1949). Electrocorticograms in man: Effect of voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus. *Arch Psychiatr Zeitschr Neurol* 183, 163-174.
- JEFFRIES, K. J., SCHOOLER, C., SCHOENBACH, C., HERSCOVITCH, P., CHASE, T. N. & BRAUN, A. R. (2002). The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an

- FDG PET study III: functional coupling of regional cerebral metabolic rates. *Neuropsychopharmacology* 27, 92-104.
- JONES, E. G. (1983). The nature of the afferent pathways conveying short-latency inputs to primate motor cortex. *Adv Neurol* 39, 263-85.
- JURKIEWICZ, M. T., GAETZ, W. C., BOSTAN, A. C. & CHEYNE, D. (2006). Post-movement beta rebound is generated in motor cortex: evidence from neuromagnetic recordings. *Neuroimage* 32, 1281-9.
- KARP, B. I. (1997). Transcranial magnetic stimulation acutely decreases motor tics. *Neurology* 48.
- KARP, B. I., PORTER, S., TORO, C. & HALLETT, M. (1996). Simple motor tics may be preceded by a premotor potential. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61, 103-6.
- KEMP, J. M. & POWELL, T. P. (1970). The cortico-striate projection in the monkey. *Brain* 93, 525-46.
- KESSLER, K. R., RUGE, D., ILIC, T. V. & ZIEMANN, U. (2005). Short latency afferent inhibition and facilitation in patients with writer's cramp. *Mov Disord* 20, 238-42.
- KHALIFA, N. & VON KNORRING, A. L. (2003). Prevalence of tic disorders and Tourette syndrome in a Swedish school population. *Dev Med Child Neurol* 45, 315-9.
- KRUMHOLZ, A., SINGER, H. S., NIEDERMEYER, E., BURNITE, R. & HARRIS, K. (1983). Electrophysiological studies in Tourette's syndrome. *Ann Neurol* 14, 638-41.
- KUHLMAN, W. N. (1978). Functional topography of the human mu rhythm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 44, 83-93.
- KURUMA, H., WATANABE, S., IKEDA, Y., SENOO, A., KIKUCHI, Y., ABO, M. & YONEMOTO, K. (2007). Neural Mechanism of Self-Initiated and Externally Triggered Finger Movements. *Journal of Physical Therapy Science* 19, 103-109.

- KWAK, C., DAT VUONG, K. & JANKOVIC, J. (2003). Premonitory sensory phenomenon in Tourette's syndrome. *Mov Disord* 18, 1530-3.
- LALO, E., THOBOIS, S., SHAROTT, A., POLO, G., MERTENS, P., POGOSYAN, A. & BROWN, P. (2008). Patterns of bidirectional communication between cortex and basal ganglia during movement in patients with Parkinson disease. *J Neurosci* 28, 3008-16.
- LANG, A. (1991). Patient perception of tics and other movement disorders. *Neurology* 41, 223-8.
- LANG, A. E. & LOZANO, A. M. (1998). Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med* 339, 1130-43.
- LARSSON, J., GULYAS, B. & ROLAND, P. E. (1996). Cortical representation of self-paced finger movement. *Neuroreport* 7, 463-8.
- LECKMAN, J. F., RIDDLE, M. A., HARDIN, M. T., ORT, S. I., SWARTZ, K. L., STEVENSON, J. & COHEN, D. J. (1989). The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28, 566-73.
- LECKMAN, J. F., WALKER, D. E. & COHEN, D. J. (1993). Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 150, 98-102.
- LERNER, A., BAGIC, A., BOUDREAU, E. A., HANAKAWA, T., PAGAN, F., MARI, Z., BARAJIMENEZ, W., AKSU, M., GARRAUX, G., SIMMONS, J. M., SATO, S., MURPHY, D. L. & HALLETT, M. (2007). Neuroimaging of neuronal circuits involved in tic generation in patients with Tourette syndrome. *Neurology* 68, 1979-87.
- LOPES DA SILVA, F. H. (1999). Event-related potentials: Methodology and quantification. In: E. Niedermeyer & F. Lopes da Silva (Hrsg.), *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields* 4, 947-957.

- LUPPINO, G., MATELLI, M., CAMARDA, R. & RIZZOLATTI, G. (1993). Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 338, 114-40.
- MAKEIG, S., DELORME, A., WESTERFIELD, M., JUNG, T. P., TOWNSEND, J., COURCHESNE, E. & SEJNOWSKI, T. J. (2004). Electroencephalographic brain dynamics following manually responded visual targets. *PLoS Biol* 2, e176.
- MAKKI, M. I., BEHEN, M., BHATT, A., WILSON, B. & CHUGANI, H. T. (2008). Microstructural abnormalities of striatum and thalamus in children with Tourette syndrome. *Mov Disord* 23, 2349-56.
- MANTOVANI, A., LECKMAN, J. F., GRANTZ, H., KING, R. A., SPORN, A. L. & LISANBY, S. H. (2007). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Supplementary Motor Area in the treatment of Tourette Syndrome: report of two cases. *Clin Neurophysiol* 118, 2314-5.
- MANTOVANI, A., LISANBY, S. H., PIERACCINI, F., ULIVELLI, M., CASTROGIOVANNI, P. & ROSSI, S. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol* 9, 95-100.
- MCDUGLE, C. J., GOODMAN, W. K., LECKMAN, J. F., LEE, N. C., HENINGER, G. R. & PRICE, L. H. (1994). Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 51, 302-8.
- 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, 56-60.
- MINK, J. W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 50, 381-425.

- MINK, J. W. (2001). Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis. *Pediatr Neurol* 25, 190-8.
- MINK, J. W. (2003). The Basal Ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Arch Neurol* 60, 1365-8.
- MINK, J. W. (2006). Neurobiology of basal ganglia and Tourette syndrome: basal ganglia circuits and thalamocortical outputs. *Adv Neurol* 99, 89-98.
- MORIARTY, J., COSTA, D. C., SCHMITZ, B., TRIMBLE, M. R., ELL, P. J. & ROBERTSON, M. M. (1995). Brain perfusion abnormalities in Gilles de la Tourette's syndrome. *Br J Psychiatry* 167, 249-54.
- MULHOLLAND, T. (1995). Human EEG, behavioral stillness and biofeedback. *Int J Psychophysiol* 19, 263-79.
- MUNCHAU, A., BLOEM, B. R., THILO, K. V., TRIMBLE, M. R., ROTHWELL, J. C. & ROBERTSON, M. M. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome. *Neurology* 59, 1789-91.
- MURASE, N., DUQUE, J., MAZZOCCHIO, R. & COHEN, L. G. (2004). Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 55, 400-9.
- MYERS, L. J. & MACKINNON, C. D. (2004). The time course of functional coupling between human cortical motor areas during internally driven vs. externally cued movements. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 6, 4669-72.
- NEUNER, I., KUPRIYANOVA, Y., STOCKER, T., HUANG, R., POSNANSKY, O., SCHNEIDER, F., TITTEMEYER, M. & SHAH, N. J. (2010). White matter abnormalities in Tourette Syndrome extend beyond motor pathways. *Neuroimage*.
- NEUPER, C. & PFURTSCHELLER, G. (2001). Evidence for distinct beta resonance frequencies in human EEG related to specific sensorimotor cortical areas. *Clin Neurophysiol* 112, 2084-97.

- NICOLSON, R., CRAVEN-THUSS, B., SMITH, J., MCKINLAY, B. D. & CASTELLANOS, F. X. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metoclopramide for the treatment of Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44, 640-6.
- NIEDERMEYER, E. (2005). The normal EEG of the waking adult. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 5th ed, pp. 167-192.
- NOMURA, Y. & SEGAWA, M. (2003). Neurology of Tourette's syndrome (TS) TS as a developmental dopamine disorder: a hypothesis. *Brain Dev* 25 Suppl 1, S37-42.
- NOWAK, D. A., ROTHWELL, J., TOPKA, H., ROBERTSON, M. M. & ORTH, M. (2005). Grip force behavior in Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord* 20, 217-23.
- OBESO, J. A., ROTHWELL, J. C. & MARSDEN, C. D. (1981). Simple tics in Gilles de la Tourette's syndrome are not prefaced by a normal premovement EEG potential. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44, 735-8.
- OHARA, S., MIMA, T., BABA, K., IKEDA, A., KUNIEDA, T., MATSUMOTO, R., YAMAMOTO, J., MATSUHASHI, M., NAGAMINE, T., HIRASAWA, K., HORI, T., MIHARA, T., HASHIMOTO, N., SALENIUS, S. & SHIBASAKI, H. (2001). Increased synchronization of cortical oscillatory activities between human supplementary motor and primary sensorimotor areas during voluntary movements. *J Neurosci* 21, 9377-86.
- OLDFIELD, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97-113.
- ORTH, M. (2009). Transcranial magnetic stimulation in Gilles de la Tourette syndrome. *J Psychosom Res* 67, 591-8.

- ORTH, M., AMANN, B., ROBERTSON, M. M. & ROTHWELL, J. C. (2005a). Excitability of motor cortex inhibitory circuits in Tourette syndrome before and after single dose nicotine. *Brain* 128, 1292-300.
- ORTH, M., KIRBY, R., RICHARDSON, M. P., SNIJDERS, A. H., ROTHWELL, J. C., TRIMBLE, M. R., ROBERTSON, M. M. & MUNCHAU, A. (2005b). Subthreshold rTMS over pre-motor cortex has no effect on tics in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Clin Neurophysiol* 116, 764-8.
- ORTH, M., MUNCHAU, A. & ROTHWELL, J. C. (2008). Corticospinal system excitability at rest is associated with tic severity in tourette syndrome. *Biol Psychiatry* 64, 248-51.
- PARKES, L. M., BASTIAANSEN, M. C. & NORRIS, D. G. (2006). Combining EEG and fMRI to investigate the post-movement beta rebound. *Neuroimage* 29, 685-96.
- PENFIELD, W. & WELCH, K. (1951). The supplementary motor area of the cerebral cortex; a clinical and experimental study. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 66, 289-317.
- PETEK, E., WINDPASSINGER, C., VINCENT, J. B., CHEUNG, J., BORIGHT, A. P., SCHERER, S. W., KROISEL, P. M. & WAGNER, K. (2001). Disruption of a novel gene (IMMP2L) by a breakpoint in 7q31 associated with Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 68, 848-58.
- PETERSON, B., RIDDLE, M. A., COHEN, D. J., KATZ, L. D., SMITH, J. C., HARDIN, M. T. & LECKMAN, J. F. (1993). Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology* 43, 941-9.
- PETERSON, B. S., SKUDLARSKI, P., ANDERSON, A. W., ZHANG, H., GATENBY, J. C., LACADIE, C. M., LECKMAN, J. F. & GORE, J. C. (1998). A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 55, 326-33.

- PETERSON, B. S., THOMAS, P., KANE, M. J., SCAHILL, L., ZHANG, H., BRONEN, R., KING, R. A., LECKMAN, J. F. & STAIB, L. (2003). Basal Ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 60, 415-24.
- PFURTSCHELLER, G. (1992). Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 83, 62-9.
- PFURTSCHELLER, G. & ARANIBAR, A. (1977). Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 42, 817-26.
- PFURTSCHELLER, G. & BERGHOLD, A. (1989). Patterns of cortical activation during planning of voluntary movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 72, 250-8.
- PFURTSCHELLER, G., GRAIMANN, B., HUGGINS, J. E., LEVINE, S. P. & SCHUH, L. A. (2003). Spatiotemporal patterns of beta desynchronization and gamma synchronization in corticographic data during self-paced movement. *Clin Neurophysiol* 114, 1226-36.
- PFURTSCHELLER, G. & LOPES DA SILVA, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 110, 1842-57.
- PFURTSCHELLER, G., LOPES DA SILVA, F. (2005). EEG event-related desynchronization (ERD) and event-related synchronization. In: Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F. (Eds.) *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 5th ed, pp. 1003-1016.
- PFURTSCHELLER, G., STANCAK, A., JR. & NEUPER, C. (1996a). Event-related synchronization (ERS) in the alpha band--an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *Int J Psychophysiol* 24, 39-46.

- PFURTSCHELLER, G., STANCAK, A., JR. & NEUPER, C. (1996b). Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 98, 281-93.
- PLESSEN, K. J., GRUNER, R., LUNDERVOLD, A., HIRSCH, J. G., XU, D., BANSAL, R., HAMMAR, A., LUNDERVOLD, A. J., WENTZEL-LARSEN, T., LIE, S. A., GASS, A., PETERSON, B. S. & HUGDAHL, K. (2006). Reduced white matter connectivity in the corpus callosum of children with Tourette syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 47, 1013-22.
- PLESSEN, K. J., WENTZEL-LARSEN, T., HUGDAHL, K., FEINEIGLE, P., KLEIN, J., STAIB, L. H., LECKMAN, J. F., BANSAL, R. & PETERSON, B. S. (2004). Altered interhemispheric connectivity in individuals with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 161, 2028-37.
- POLLOK, B., GROSS, J., MULLER, K., ASCHERSLEBEN, G. & SCHNITZLER, A. (2005). The cerebral oscillatory network associated with auditorily paced finger movements. *Neuroimage* 24, 646-55.
- POLLOK, B., GROSS, J. & SCHNITZLER, A. (2006). How the brain controls repetitive finger movements. *J Physiol Paris* 99, 8-13.
- PRAAMSTRA, P., STEGEMAN, D. F., HORSTINK, M. W. & COOLS, A. R. (1996). Dipole source analysis suggests selective modulation of the supplementary motor area contribution to the readiness potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 98, 468-77.
- RETZ-JUNGINGER, P., RETZ, W., BLOCHER, D., WEIJERS, H. G., TROTT, G. E., WENDER, P. H. & ROSSLER, M. (2002). [Wender Utah rating scale. The short-version for the assessment of the attention-deficit hyperactivity disorder in adults]. *Nervenarzt* 73, 830-8.
- REYNS, N., HOUDAYER, E., BOURRIEZ, J. L., BLOND, S. & DERAMBURE, P. (2008). Post-movement beta synchronization in subjects presenting with sensory deafferentation. *Clin Neurophysiol* 119, 1335-45.

- RIDDLE, M. A., RASMUSSEN, A. M., WOODS, S. W. & HOFFER, P. B. (1992). SPECT imaging of cerebral blood flow in Tourette syndrome. *Adv Neurol* 58, 207-11.
- RITTER, P., MOOSMANN, M. & VILLRINGER, A. (2009). Rolandic alpha and beta EEG rhythms' strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex. *Hum Brain Mapp* 30, 1168-87.
- ROBERTSON, M. M. (2008). The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 2: tentative explanations for differing prevalence figures in GTS, including the possible effects of psychopathology, aetiology, cultural differences, and differing phenotypes. *J Psychosom Res* 65, 473-86.
- ROBERTSON, M. M., BANERJEE, S., KURLAN, R., COHEN, D. J., LECKMAN, J. F., MCMAHON, W., PAULS, D. L., SANDOR, P. & VAN DE WETERING, B. J. (1999). The Tourette syndrome diagnostic confidence index: development and clinical associations. *Neurology* 53, 2108-12.
- ROBERTSON, M. M., EAPEN, V. & CAVANNA, A. E. (2009). The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective. *J Psychosom Res* 67, 475-83.
- ROELFSEMA, P. R., ENGEL, A. K., KONIG, P. & SINGER, W. (1997). Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature* 385, 157-61.
- SALANIUS, S., SCHNITZLER, A., SALMELIN, R., JOUSMAKI, V. & HARI, R. (1997). Modulation of human cortical rolandic rhythms during natural sensorimotor tasks. *Neuroimage* 5, 221-8.
- SALMELIN, R., HAMALAINEN, M., KAJOLA, M. & HARI, R. (1995). Functional segregation of movement-related rhythmic activity in the human brain. *Neuroimage* 2, 237-43.
- SALMELIN, R. & HARI, R. (1994a). Characterization of spontaneous MEG rhythms in healthy adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91, 237-48.

- SALMELIN, R. & HARI, R. (1994b). Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement. *Neuroscience* 60, 537-50.
- SCAHILL, L., BITSKO, R., VISSER, S. & BLUMBERG, S. (2009). Prevalence of diagnosed Tourette syndrome in persons aged 6-17 years - United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58, 581-5.
- SCAHILL, L., LECKMAN, J. F., SCHULTZ, R. T., KATSOVICH, L. & PETERSON, B. S. (2003). A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology* 60, 1130-5.
- SCAHILL, L. D., LECKMAN, J. F. & MAREK, K. L. (1995). Sensory phenomena in Tourette's syndrome. *Adv Neurol* 65, 273-80.
- SCHELL, G. R. & STRICK, P. L. (1984). The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas. *J Neurosci* 4, 539-60.
- SCHNITZLER, A. & GROSS, J. (2004). Magnetenzephalographie (MEG). Funktionelle Bildgebung in der Psychiatrie und Psychotherapie; Hrsg. Henrik Walter; Schattauer Verlag, Pp. 151-161.
- SERRIEN, D. J., NIRKKO, A. C., LOHER, T. J., LOVBLAD, K. O., BURGUNDER, J. M. & WIESENDANGER, M. (2002). Movement control of manipulative tasks in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Brain* 125, 290-300.
- SERRIEN, D. J., ORTH, M., EVANS, A. H., LEES, A. J. & BROWN, P. (2005). Motor inhibition in patients with Gilles de la Tourette syndrome: functional activation patterns as revealed by EEG coherence. *Brain* 128, 116-25.
- SHIBASAKI, H. & HALLETT, M. (2006). What is the Bereitschaftspotential? *Clin Neurophysiol* 117, 2341-56.
- SHIBASAKI, H., SADATO, N., LYSHKOW, H., YONEKURA, Y., HONDA, M., NAGAMINE, T., SUWAZONO, S., MAGATA, Y., IKEDA, A., MIYAZAKI, M. & ET AL. (1993). Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. *Brain* 116, 1387-98.

- SINGER, H. S. (1994). Neurobiological issues in Tourette syndrome. *Brain Dev* 16, 353-64.
- SINGER, H. S., REISS, A. L., BROWN, J. E., AYLWARD, E. H., SHIH, B., CHEE, E., HARRIS, E. L., READER, M. J., CHASE, G. A., BRYAN, R. N. & ET AL. (1993). Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. *Neurology* 43, 950-6.
- SINGER, H. S., SZYMANSKI, S., GIULIANO, J., YOKOI, F., DOGAN, A. S., BRASIC, J. R., ZHOU, Y., GRACE, A. A. & WONG, D. F. (2002). Elevated intrasynaptic dopamine release in Tourette's syndrome measured by PET. *Am J Psychiatry* 159, 1329-36.
- SINGER, W. (1993). Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annu Rev Physiol* 55, 349-74.
- SINGER, W. (1999). Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron* 24, 49-65, 111-25.
- SMITH, S. J. & LEES, A. J. (1989). Abnormalities of the blink reflex in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52, 895-8.
- SOWELL, E. R., KAN, E., YOSHII, J., THOMPSON, P. M., BANSAL, R., XU, D., TOGA, A. W. & PETERSON, B. S. (2008). Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome. *Nat Neurosci* 11, 637-9.
- STANCAK, A., SVOBODA, J., RACHMANOVA, R., VRANA, J., KRALIK, J. & TINTERA, J. (2003). Desynchronization of cortical rhythms following cutaneous stimulation: effects of stimulus repetition and intensity, and of the size of corpus callosum. *Clin Neurophysiol* 114, 1936-47.
- STATE, M. W., GREALLY, J. M., CUKER, A., BOWERS, P. N., HENEGARIU, O., MORGAN, T. M., GUNEL, M., DiLUNA, M., KING, R. A., NELSON, C., DONOVAN, A., ANDERSON, G. M., LECKMAN, J. F., HAWKINS, T., PAULS, D. L., LIFTON, R. P. & WARD, D. C. (2003). Epigenetic abnormalities associated with a chromosome 18(q21-q22)

- inversion and a Gilles de la Tourette syndrome phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 4684-9.
- STEEVES, T. D. & FOX, S. H. (2008). Neurobiological basis of serotonin-dopamine antagonists in the treatment of Gilles de la Tourette syndrome. *Prog Brain Res* 172, 495-513.
- STEFANOFF, P., WOLANCZYK, T., GAWRYS, A., SWIRSZCZ, K., STEFANOFF, E., KAMINSKA, A., LOJEWSKA-BAJBUS, M., MAZUREK, B., MAJEWSKA-STEFANIAK, A., MIKULSKA, J. & BRYNSKA, A. (2008). Prevalence of tic disorders among schoolchildren in Warsaw, Poland. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17, 171-8.
- STERN, E., SILBERSWEIG, D. A., CHEE, K. Y., HOLMES, A., ROBERTSON, M. M., TRIMBLE, M., FRITH, C. D., FRACKOWIAK, R. S. & DOLAN, R. J. (2000). A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 57, 741-8.
- STILLMAN, A. A., KRŚNIK, Z., SUN, J., RASIN, M. R., STATE, M. W., SESTAN, N. & LOUVI, A. (2009). Developmentally regulated and evolutionarily conserved expression of SLITRK1 in brain circuits implicated in Tourette syndrome. *J Comp Neurol* 513, 21-37.
- SYRIGOU-PAPAVASILIOU, A., VERMA, N. P. & LEWITT, P. A. (1988). Sensory evoked responses in Tourette syndrome. *Clin Electroencephalogr* 19, 108-10.
- SZURHAJ, W. & DERAMBURE, P. (2006). Intracerebral study of gamma oscillations in the human sensorimotor cortex. *Prog Brain Res* 159, 297-310.
- THOMALLA, G., SIEBNER, H. R., JONAS, M., BAUMER, T., BIERMANN-RUBEN, K., HUMMEL, F., GERLOFF, C., MULLER-VAHL, K., SCHNITZLER, A., ORTH, M. & MUNCHAU, A. (2009). Structural changes in the somatosensory system correlate with tic severity in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*.
- WASSERMANN, E. M., FUHR, P., COHEN, L. G. & HALLETT, M. (1991). Effects of transcranial magnetic stimulation on ipsilateral muscles. *Neurology* 41, 1795-9.

- WELCH, P. (1967). The use of fast Fourier transforms for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short modified periodograms. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics* 15, 70-73.
- WELTER, M. L., MALLET, L., HOUETO, J. L., KARACHI, C., CZERNECKI, V., CORNU, P., NAVARRO, S., PIDOUX, B., DORMONT, D., BARDINET, E., YELNIK, J., DAMIER, P. & AGID, Y. (2008). Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol* 65, 952-7.
- WIESENDANGER, R. & WIESENDANGER, M. (1985). The thalamic connections with medial area 6 (supplementary motor cortex) in the monkey (*macaca fascicularis*). *Exp Brain Res* 59, 91-104.
- WORLD MEDICAL ASSOCIATION. (2008). Declaration of Helsinki; Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. In: Adopted by the 55th WMA General Assembly Helsinki, Seoul, October 1964.
- YELNIK, J. (2002). Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord* 17 Suppl 3, S15-21.
- ZHUANG, P., HALLETT, M., ZHANG, X., LI, J., ZHANG, Y. & LI, Y. (2009). Neuronal activity in the globus pallidus internus in patients with tics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- ZIEMANN, U. & HALLETT, M. (2001). Hemispheric asymmetry of ipsilateral motor cortex activation during unimanual motor tasks: further evidence for motor dominance. *Clin Neurophysiol* 112, 107-13.
- ZIEMANN, U., PAULUS, W. & ROTHENBERGER, A. (1997). Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 154, 1277-84.

6 Abkürzungsverzeichnis

ADHS	=	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
ASRS-V1.1	=	ADHS Selbstbeurteilungs-Skala für Erwachsene
BA	=	Brodman Area
BEM	=	Boundary Element Method
CSP	=	Cortical silent period
DCI	=	Diagnostic confidence index
DICS	=	Dynamic Imaging of coherent sources
EEG	=	Elektroenzephalographie
EKPs	=	Ereigniskorrelierte Potentiale
ERD	=	Event-related-desynchronization
ERS	=	Event-related-synchronization
FFT	=	Fast Fourier Transformation
(f)MRT	=	(funktionelle) Magnetresonanztomographie
fT	=	femto Tesla
GPe	=	Globus pallidus pars externus
GABA	=	Gamma-aminobutyric acid
Gpi	=	Globus pallidus pars internus
GTS	=	Gilles de la Tourette Syndrome
ICI	=	Intracortical inhibition
IHI	=	Interhemisphärische Inhibition
M1	=	Primärer Motorkortex
MEG	=	Magnetenzephalographie
OCD	=	Obsessive compulsive disorder
PET	=	Positronen Emissions Tomographie
PMC	=	Prämotorischer Kortex
PPC	=	Posteriorer parietaler Kortex
(r)TMS	=	(repetitive) transkranielle Magnetstimulation
S1	=	Primärer somatosensorischer Kortex
S1/M1	=	Primärer sensomotorischer Kortex

SAI	=	Short afferent inhibition
SMA	=	Supplementärmotorisches Areal
SNpc	=	Substantia nigra pars compacta
SNpr	=	Substantia nigra pars reticulata
SPECT	=	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SQUIDs	=	Superconducting Quantum Interference Devices
STN	=	Nucleus subthalamicus
TFR	=	Time-frequency Representation
TSE	=	Temporal-Spectral-Evolution
Wurs-k	=	Wender Utah Rating Scale
YGTSS	=	Yale Global Tic Schweregradskala

7 Anhang

Tabelle A1: Übersicht über die Daten aller GTS-Patienten, die an an den Studien teilgenommen haben.

Patient	Studie	Alter	Geschlecht	Alter bei Beginn	Händigkeit		Tic-Charakterisierung					Medikamentenanamnese	
					EDI	DCI	YGTS	Tic-YGTSS	motor score	Tics/min	MRVS	naiv	Medikamentenfrei seit
P1	MNS,	43	m	11	100	37	34	14	9	67	12	ja	
P2	MNS & VB	38	m	6	100	41	64	34	16	69	15	ja	
P3	MNS & VB	28	m	6	90	63	49	29	18	62	14	nein	> 10 Jahre vor Studie
P4	MNS & VB	28	w	8	100	36	9	9	9	35	6	nein	> 5 Jahre vor Studie
P5	MNS & VB	42	w	3	90	76	42	22	17	63	13	nein	> 1 Jahr vor Studie
P6	MNS & VB	54	m	13	100	57	49	19	11	68	15	nein	> 10 Jahre vor Studie
P7	MNS & VB	45	m	11	-20	64	35	25	12	63	10	ja	
P8	MNS	36	w	11	95	69	16	6	3	na	na	ja	
P9	MNS & VB	38	m	11	100	45	22	12	9	15	6	nein	> 10 Jahre vor Studie
P10	MNS	48	m	9	90	57	35	15	10	56	10	nein	> 5 Jahre vor Studie
P11	MNS	19	m	5	100	37	24	14	11	26	8	ja	
P12	MNS	31	m	3	100	54	36	16	9	17	5	ja	
P13	MNS	32	m	10	100	50	44	24	12	51	16	ja	
P14	MNS & VB	25	m	5	100	67	29	19	13	41	7	ja	
P15	MNS	42	m	7	100	89	59	29	14	46	13	nein	> 1 Jahr vor Studie
P16	VB	39	m	12	100	100	77	37	23	55	14	nein	> 6 Monate vor Studie
P17	VB	43	m	5	70	67	60	30	16	65	11	nein	> 2 Jahre vor Studie
P18	VB	22	m	11	100	34	35	15	15	27	12	ja	
P19	VB	37	w	11	100	58	71	21	18	na	na	nein	unklar
P20	VB	59	m	8	100	31	17	7	7	na	na	nein	unklar

MNS = Medianus-Stimulation
 VB = Voluntarische Bewegungsaufgabe

Yale Globale Tic-Schweregrad-Skala**YGTSS**

Name ID-Nummer [] [] - [] [] [] - [] [] [] [] [] []
 Heutiges Datum [] [] [] [] [] [] [] [] Geburtsdatum [] [] [] [] [] [] [] []
 Ausgefüllt von Abgegeben von

A. Instruktion

Die klinische Beurteilungsskala wurde entwickelt, um den Gesamt-Schweregrad von Tic-Symptomen hinsichtlich einer Reihe von Dimensionen (Anzahl, Frequenz, Intensität, Komplexität und Interferenz) zu beurteilen. Der Gebrauch dieser Skala setzt voraus, dass der Beurteiler klinische Erfahrung mit Patienten hat, die ein Tourette-Syndrom haben. Die abschliessende Beurteilung erfolgt auf der Basis aller verfügbaren Informationen und gibt den Gesamt-Eindruck des Kliniklers über alle zu beurteilenden Merkmale wieder.

Das Interview ist halbstrukturiert. Der Interviewer sollte zuerst das Tic-Inventar beurteilen (eine Liste von motorischen und vokalen Tics, die während der vergangenen Woche vorlagen, wie von den Eltern/Patienten berichtet und während der Abklärung beobachtet). Es empfiehlt sich dann, mit Fragen zu jedem der einzelnen Merkmale fortzufahren, wobei der Inhalt der Anker-Punkte als Orientierung genutzt wird.

B. Tic-Inventar

1. Beschreibung motorischer Tics (Prüfe die motorischen Tics, die während der letzten Woche vorlagen).

a. *Einfache motorische Tics (schnell, einschliessend, "bedeutungslos"):*

- Augenblinzeln
- Augenbewegungen
- Nasenbewegungen
- Mundbewegungen
- Gesichtsgrimassen
- Kopfschleudern/-Bewegungen
- Schulterziehen
- Armbewegungen
- Handbewegungen
- Abdominale Zuckungen
- Bein- oder Fuss- oder Zehbewegungen
- Andere

b. *Komplexe motorische Tics (langsamer, "zweckgerichtet"):*

- Gesten oder Bewegungen der Augen
- Mundbewegungen
- Gesichtsbewegungen oder Ausdrücke
- Gesten oder Bewegungen mit dem Kopf
- Gesten mit der Schulter
- Gesten mit Arm oder Hand
- Schreibtics
- Dystone Stellungen
- Beugen oder sich winden
- Rotieren
- Bein- oder Fuss- oder Zehbewegungen
- Ticähnliche zwanghafte Verhaltensweisen (Berühren, Klopfen, Körperpflege, Gleichheit einhalten)
- Kopropraxie
- Selbstverletzendes Verhalten (Beschreibe).....
- Paroxysmen von Tics (Formen)..... Dauer: Sek.
- Enthemmtes Verhalten (Beschreibe)*.....
- Andere.....
- Beschreibe irgendwelche ausgestalteten Muster oder Folgen von motorischem Ticverhalten.....

2. Beschreibung von vokalen Tic-Symptomen: (Prüfe vokale Tics, die während der vergangenen Woche vorlagen)

c. *Einfache vokale Symptome (schnell, "bedeutungslos", "Geräusche"):*

- Geräusche, Lärm (Registrierte: Husten, Räuspern, Schnüffeln, Grunzen, Pfeifen, Tier- oder Vogellaute). Andere (Beschreibe).....

d. *Komplexe vokale Symptome (Sprache: Wörter, Wendungen, Feststellungen):*

- Silben (Beschreibe).....
- Wörter (Beschreibe).....
- Koprolalie (Beschreibe).....
- Echolalie (Beschreibe).....
- Palilalie (Beschreibe).....
- Blockierungen
- Atypische Sprachwendungen (Beschreibe).....
- Enthemmte Sprache (Beschreibe)*.....
- Beschreibe irgendwelche gestalteten Muster oder Folgen von vokalen Tics
.....
.....

* Dieses Merkmal wird bei der Beurteilung der Ordinal-Skalen nicht berücksichtigt

C. Ordinalskalen

1. Beurteile die motorischen und vokalen Tics getrennt – sofern nicht anders angegeben.

a. *Anzahl:* Motorischer Score
Vokaler Score

Score-Beschreibung (Anker-Punkte)

- 0 Keine
- 1 Einzelner Tic
- 2 Multiple diskrete Tics (2-5)
- 3 Multiple diskrete Tics (> 5)
- 4 Multiple diskrete Tics plus wenigstens 1 gestaltetes Muster von multiplen simultanen oder aufeinanderfolgenden Tics, wobei es schwierig ist, diskrete Tics zu unterscheiden.
- 5 Multiple diskrete Tics plus mehrere (> 2) gestaltete Muster von multiplen gleichzeitig auftretenden und folgenden Tics, wobei es schwierig ist, einzelne Tics zu unterscheiden.

b. *Frequenz:* Motorischer Score
Vokaler Score

Score-Beschreibung (Anker-Punkte)

- 0 Keine. Kein Hinweis für spezifische Tics
- 1 Selten. Spezifische Tics haben während der vergangenen Woche vorgelegen. Diese sind unregelmässig aufgetreten, häufig nicht täglich. Wenn Serien von Tics auftreten, sind sie kurz und selten.
- 2 Gelegentlich. Spezifische Tics haben typischerweise täglich vorgelegen, aber es liegen während des Tages lange tic-freie Intervalle vor. Serien von Tics können gelegentlich auftreten und halten jeweils nicht länger als wenige Minuten an.
- 3 Häufig. Spezifische Tics liegen täglich vor. Tic-freie Intervalle bis zu drei Stunden sind nicht ungewöhnlich. Serien von Tics treten regelmässig auf, sind aber möglicherweise auf ein einziges Setting beschränkt.
- 4 Fast immer. Spezifische Tics sind praktisch in jeder Stunde im Wachzustand vorhanden und es treten regelmässig Perioden anhaltender Tics auf. Serien von Tics sind häufig und nicht auf ein einziges Setting beschränkt.
- 5 Immer. Spezifische Tics liegen praktisch den ganzen Tag vor. Tic-freie Intervalle können kaum ausgemacht werden und dauern in der Regel nicht länger als 5 bis 10 Minuten an.

c. Intensität:
 Motorischer Score
 Vokaler Score

Score-Beschreibung (Anker-Punkte)

- 0 Fehlend
- 1 Minimale Intensität, Tics sind nicht sicht- oder hörbar (sind nur für Patienten persönlich wahrnehmbar) oder Tics drängen sich weniger auf als vergleichbare willentliche Handlungen und werden typischerweise wegen ihrer Intensität nicht beobachtet.
- 2 Leichte Intensität, Tics drängen sich nicht mehr auf als vergleichbare willentliche Handlungen oder Vokalisationen und werden wegen ihrer Intensität typischerweise nicht wahrgenommen.
- 3 Mittelgradige Intensität, die Tics drängen sich stärker auf als vergleichbare willentliche Handlungen, liegen aber nicht ausserhalb der Bandbreite eines normalen Ausdrucks für vergleichbare willentliche Handlungen oder Vokalisationen. Sie können wegen ihres sich aufdrängenden Charakters auf den betroffenen aufmerksam machen.
- 4 Ausgeprägte Intensität, die Tics drängen sich mehr auf als vergleichbare willentliche Aktionen oder Vokalisationen und haben typischerweise einen "übertriebenen" Charakter. Derartige Tics rufen regelmässig wegen ihres sich aufdrängenden und übertriebenen Charakters Aufmerksamkeit für den Betroffenen hervor.
- 5 Schwere Intensität, die Tics drängen sich ausserordentlich stark auf und sind in ihrem Ausdrucksgehalt übertrieben. Diese Tics machen auf den Betroffenen aufmerksam und können wegen ihres sich aufdrängenden Ausdrucksgehaltes in ein Risiko für körperliche Verletzungen (durch Unfall, provoziert oder selbst beigefügt) münden.

d. Komplexität:
 Motorischer Score
 Vokaler Score

Score-Beschreibung (Anker-Punkte)

- 0 Keine, wenn vorhanden, sind alle Tics in ihrer Art eindeutig "einfach" (plötzlich, kurz, zwecklos)
- 1 Randständig, einige Tics sind in ihrer Art nicht eindeutig "einfach".
- 2 Leicht, einige Tics sind eindeutig "komplex" (im Erscheinungsbild zweckgerichtet) und ahmen kurze "automatische" Verhaltensweisen nach, wie z.B. Körperpflege, Silben oder kurze bedeutungsvolle Äusserungen wie etwa "ah ja", "hallo", welche leicht verdeckt werden können.
- 3 Mittelgradig, einige Tics sind "komplexer" (zweckgerichteter und anhaltend) und können in gestalteten Serien auftreten, die schwierig zu verdecken sind, aber als normales Verhalten oder normale Sprache rationalisiert oder "erklärt" werden können (Zupfen, Klopfen, Äusserungen wie "genau" oder "Schatz", kurze Echolalie)
- 4 Ausgeprägt, einige Tics sind in ihrer Art sehr "komplex" und tendieren dazu, in ausgedehnten, gestalteten Serien aufzutreten, die schwer zu verdecken sind und wegen ihrer Dauer und/oder ihres ungewöhnlichen, unangemessen, bizarren oder obszönen Charakters nicht leicht als normales Verhalten oder Sprache rationalisiert werden können (eine ausgedehnte Verzerrung des Gesichts, Berühren der Genitalien, Echolalie, ungewöhnliche Sprachäusserung, längere Serien von wiederholten Äusserungen wie "was meinst Du?" oder obszöne Flüche)
- 5 Schwer, einige Tics erfolgen als langanhaltende Serie von gestaltetem Verhalten oder Sprachäusserungen, die unmöglich wegen ihrer Dauer oder ihres extrem ungewöhnlichen, unangemessenen, bizarren oder obszönen Charakters verdeckt oder erfolgreich als normal rationalisiert werden können (langanhaltende Verhaltensweisen oder Äusserungen, die oft Kopropraxie, selbstbeschädigendes Verhalten oder Kopropraxie einschliessen).

e. *Interferenz:*

Motorischer Score
 Vokaler Score

Score-Beschreibung (Anker-Punkte)

- 0 Keine
- 1 Minimal, wenn Tics vorliegen, unterbrechen sie den Fluss von Verhalten oder Reden nicht.
- 2 Leicht, wenn Tics vorliegen, unterbrechen sie den Fluss von Verhalten oder Rede gelegentlich.
- 3 Mittelgradig, wenn Tics vorliegen, unterbrechen sie den Fluss von Verhalten oder Rede häufig.
- 4 Ausgeprägt, wenn Tics vorliegen, unterbrechen sie den Fluss von Verhalten oder Rede häufig und stören gelegentlich eine intendierte Handlung oder Kommunikation.
- 5 Schwer, wenn Tics vorliegen, stören sie eine detaillierte Handlung oder Kommunikation häufig.

f. *Beeinträchtigung: Gesamtbeeinträchtigung*

(Beurteile die Gesamtbeeinträchtigung für motorische und vokale Tics)

Score-Beschreibung (Anker-Punkte)

- 0 Keine
- 10 Minimal, die Tics sind mit diskreten Schwierigkeiten hinsichtlich Selbstwertgefühl, Familienleben, sozialer Akzeptanz oder Leistungen in der Schule oder am Arbeitsplatz verbunden (gelegentliche Irritationen oder Sorge über die Tics hinsichtlich der Zukunft; periodische leichter Anstieg von familiären Spannungen wegen der Tics; Freunde oder Bekannte können die Tics gelegentlich auf eine irritierende Art bemerken oder kommentieren).
- 20 Leicht, die Tics sind mit kleineren Schwierigkeiten hinsichtlich Selbstwertgefühl, Familienleben, sozialer Akzeptanz oder Leistungen in der Schule beziehungsweise am Arbeitsplatz verbunden.
- 30 Mittelgradig, die Tics sind mit einigen deutlichen Problemen hinsichtlich Selbstwertgefühl, Familienleben, sozialer Akzeptanz oder Leistungen in der Schule beziehungsweise am Arbeitsplatz verbunden (Verstimmungsphasen, periodische Belastungen und Konflikte in der Familie, häufiges Hänkeln durch die Gleichaltrigen oder episodische soziale Vermeidung, phasenweise Beeinträchtigung hinsichtlich Leistungen in der Schule oder am Arbeitsplatz wegen der Tics).
- 40 Ausgeprägt, die Tics sind mit grösseren Schwierigkeiten hinsichtlich Selbstwertgefühl, Familienleben, soziale Akzeptanz oder Leistungen in der Schule bzw. am Arbeitsplatz verbunden.
- 50 Schwer, die Tics sind mit ausgeprägten Schwierigkeiten hinsichtlich Selbstwertgefühl, Familienleben, sozialer Akzeptanz oder Leistungen in der Schule bzw. am Arbeitsplatz verbunden (schwere Depression mit Suizidgedanken, Zerschlagen der Familie durch Trennung/Scheidung oder Heimplatzierung, Zerschlagen der sozialen Bindungen – schwere Lebenseinschränkungen wegen des sozialen Stigmas und der sozialen Vermeidung, Entfernung aus der Schule oder Arbeitsplatzverlust).

Wann J.F., Riddle M.A., Hardin M.T., Ort S.L., Swartz K.L., Stevenson J., Cohen D.J.: "The Yale Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity". *J Am Acad Child Sc Psychiatry* 1989, 28(4): 566-73; Autorisierte Übersetzung von H.-C. Steinhausen