

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

Untersuchung der oszillatorischen Hirnaktivität
vor einem Tic bei Patienten
mit Gilles de la Tourette Syndrom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Silvana Verena Korczok

2018

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. rer. nat. Katja Biermann-Ruben

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Rüdiger Seitz

Meinen Eltern

für die bedingungslose Unterstützung

Zusammenfassung

Das Gilles de la Tourette Syndrom (GTS) ist eine neurologische Entwicklungsstörung, die gekennzeichnet ist durch das Auftreten von motorischen und vokalen Tics. In der vorliegenden Arbeit wurde die oszillatorische Aktivität im Beta-Frequenzband (15 - 30 Hz) in prä- und primär-motorischen Arealen vor einem Tic sowie vor einer Fingerbewegung bei Patienten mit GTS untersucht. Weitergehend wurden die einem Tic vorangehenden Vorgefühle, die von der Mehrheit der GTS-Patienten berichtet werden, thematisiert. Von besonderem Interesse war, ob speziell zwischen dem Bewegungsdrang, ein motorisches und besonders häufig empfundenes Vorgefühl, und der Beta-Aktivität vor einem Tic ein Zusammenhang besteht. Dafür ausgewertet wurden die Daten von zwölf GTS-Patienten, die keinerlei Komorbiditäten aufwiesen. Die Daten entstammen einer Studie, bei der die Gehirnaktivität von GTS-Patienten während der Ausführung einer kognitiv-motorischen (Go/NoGo) und einer rein motorischen Fingerbewegungsaufgabe mittels Magnetenzephalographie (MEG) abgeleitet wurde. Die Vorgefühle wurden mit der *Premonitory Urge for Tics Scale* (PUTS) erfasst. Das Item 6 der PUTS wurde als repräsentativ für einen Bewegungsdrang selektiert. In links-hemisphärischen, prä- und primär-motorisch gelegenen Regionen kam es von 1 Sekunde bis ungefähr 0,5 Sekunden vor einem Tic zu einem Anstieg der Beta-Power. Dies weist auf eine gesteigerte Synchronisation von Beta-Oszillationen hin. Zudem bestand während dieser Zeitspanne ein positiver Zusammenhang zwischen den für das Item 6 (Bewegungsdrang) vergebenen Werten und dem individuellen Anstieg der Beta-Power in allen Kanälen. Ein ausgeprägter Bewegungsdrang war demnach mit einer stärkeren Zunahme der Beta-Power assoziiert. Näher zum Tic-Beginn erfolgte eine signifikante Abnahme der Beta-Power auf Grund einer Desynchronisation der Beta-Oszillationen. In den entsprechenden Regionen der rechten Hemisphäre kam es zu keinen signifikanten Beta-Veränderungen. Vor der Ausführung einer Fingerbewegung von GTS-Patienten wurden signifikante Beta-Powerabnahmen in bilateralen motorischen Regionen mit stärkerer linkshemisphärischer Ausprägung nachgewiesen. Der initiale Anstieg der Beta-Power vor einem Tic könnte ein neurophysiologisches Korrelat eines versuchten Kompensationsmechanismus darstellen. Der positive Zusammenhang zwischen der in der PUTS angegebenen Ausprägung des Bewegungsdranges und dem initialen Anstieg der Beta-Power könnte darauf hinweisen, dass es bei Patienten mit einem ausgeprägten Bewegungsdrang zu einem stärkeren Anstieg motorischer Suppressionsmechanismen kommt. Aus einer anderen Perspektive betrachtet deutet der Zusammenhang darauf hin, dass möglicherweise ein stärkerer motorischer Suppressionsversuch zu einem ausgeprägten Bewegungsdrang führen könnte. Es macht außerdem den Anschein, dass motorische Suppressionsmechanismen zu keiner Reduktion der Vorgefühlintensität beitragen können. Ursächlich dafür könnte sein, dass motorische Suppressionsmechanismen über ein anderes neuronales Netzwerk vermittelt werden als die Generierung von Vorgefühlen. Die kurz vor dem Tic-Beginn beobachtete Beta-Desynchronisation ähnelt dem typischen Oszillationsverlauf vor einer voluntarischen Bewegung und lässt möglicherweise den Rückschluss auf eine voluntarische Komponente bei der Tic-Ausführung zu.

Abstract

Gilles de la Tourette syndrome (GTS) is a neurodevelopmental disorder characterized by multiple motor and vocal tics. The present study first investigated the temporal evolution of beta oscillations (15 - 30 Hz) in premotor and primary motor cortex prior to a tic onset as well as prior to a self-paced finger movement. Beta oscillations are associated with motor control and are modulated by movement planning, execution and suppression. Furthermore, the majority of GTS patients report sensory phenomena preceding tics, also called premonitory urges. Of particular interest in the present study was the urge to move, which is a motor and the most commonly reported urge. It was investigated whether a correlation existed between the urge to move and the time course of beta oscillations preceding tics.

The data of twelve GTS patients without significant comorbidities have been analysed. They derive from a study in which the brain activity was recorded by using magnetoencephalography (MEG) during a cognitive Go/NoGo task and a purely motor self-paced finger movement task in GTS patients. The premonitory urges were assessed by the *Premonitory Urge for Tics Scale* (PUTS). Item 6 of the scale was selected to represent the urge to move.

From 1 to 0.5 seconds prior to the onset of a tic, left premotor and primary motor areas showed an increase of beta power. This points to an enhanced synchronization of beta oscillations. A significant positive correlation between the selected item 6 of the PUTS as an urge to move and beta power slope in all channels emerged during this time window. Thus, a stronger urge to move was associated with increased beta power. Shortly before the onset of the tic, beta power significantly decreased, indicating beta desynchronization. In the right hemispheric motor areas, no significant changes of beta power were determined. Prior to a self-paced finger movement of GTS patients, bilateral motor areas showed a significant decrease of beta power but more particularly in the left hemisphere.

The initial enhanced beta synchronization prior to the tic onset is possibly related to an unconscious attempt to suppress the tic and might represent a neurophysiological correlate of compensatory motor suppression mechanisms. Therefore, the beta rhythm could play an important part in the regulation and mediation of inhibitory mechanisms. The positive correlation between the intensity of the urge to move and the initial increase of beta power suggests a stronger increase of motor suppression mechanisms in patients with an enhanced urge to move. Looking from a different point of view, already an attempt of tic suppression (beta power increase) might lead to a stronger urge to move. Additionally, it seems that motor suppression mechanisms cannot contribute to a reduction of urge intensity. The reason for that could be that tic suppression and genesis of premonitory urges are based on different neuronal networks. The beta desynchronization prior to a tic resembled the typical desynchronization preceding a voluntary movement. This points to a voluntary component in tic execution.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|---|
| ADHS | Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom |
| BOLD | Blood-Oxygenation-Level Dependent |
| BP | Bereitschaftspotential |
| DCI | Diagnostic Confidence Index |
| DOP | Dopamin |
| DSM-5 | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 |
| DTI | Diffusion Tensor Imaging |
| ICD-10 | International Classification of Diseases 10 |
| EEG | Elektroenzephalographie |
| EKP | Ereigniskorreliertes Potential |
| EMG | Elektromyogramm |
| EOG | Elektrookulogramm |
| ERD | (Event-related desynchronization) Ereignis-korrelierte Desynchronisation |
| ERN | Error-related Negativity |
| ERP | Exposure and Response Prevention |
| ERS | (Event-related synchronization) Ereignis-korrelierte Synchronisation |
| (f)MRT | (funktionelle) Magnetresonanztomographie |
| GABA | Gamma-Aminobuttersäure |
| GABHS | β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A |
| GLU | Glutamat |
| GPI | Globus pallidus Pars internus |
| GPe | Globus pallidus Pars externus |
| GTS | Gilles de la Tourette Syndrom |
| HPI | Head Position Indicators |
| HRT | Habit Reversal Training |
| ICA | Independent component analysis |
| M1 | primär motorischer Kortex |
| MEF | motorisch evoziertes Feld |
| MEG | Magnetenzephalographie |

| | |
|----------------|---|
| NFB | Neurofeedback |
| PANDAS | Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders associated with Streptococcal infection |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| PMC | Prämotorischer Kortex |
| PUTS | Premonitory Urge for Tics Scale |
| (r)TMS | (repetitive) transkranielle Magnetstimulation |
| S1 | Primärer somatosensorischer Kortex |
| S1/M1 | Primärer sensomotorischer Kortex |
| SLITRK1 | Slit and Trk-like family member 1 |
| SMA | Supplementär motorisches Areal |
| SNPc | Substantia nigra Pars compacta |
| SPECT | Single-Photon-Emissions-Computertomographie |
| SQUIDS | Superconducting Quantum Interference Devices |
| TSE | Temporal-Spectral-Evolution |
| Wurs-k | Wender Utah Rating Scale |
| YGTSS | Yale Globale Tic-Severity-Scale |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| Zusammenfassung | I |
| Abstract | II |
| Abkürzungsverzeichnis | III |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Das Gilles de la Tourette Syndrom | 1 |
| 1.1.1 Definition und Klinik | 1 |
| 1.1.2 Epidemiologie und Verlauf | 2 |
| 1.1.3 Ätiologie des GTS | 3 |
| 1.1.4 Das Phänomen der Vorgefühle | 11 |
| 1.2 Oszillationen im Motorkortex | 14 |
| 1.3 Fragestellungen | 16 |
| 2 Material und Methoden | 17 |
| 2.1 Probanden | 17 |
| 2.2 Magnetenzephalographie und Datenerhebung | 20 |
| 2.3 Aufgaben | 23 |
| 2.3.1 Go/NoGo-Stimuli und experimentelles Paradigma | 23 |
| 2.3.2 Fingerbewegungsaufgabe | 24 |
| 2.4 Datenauswertung | 25 |
| 2.4.1 Vorverarbeitung | 25 |
| 2.4.2 Auswahl des Frequenzbereiches und Selektion der Kanäle | 27 |
| 2.4.3 Zeit-Frequenz-Analysen | 28 |
| 2.4.4 Statistische Analysen | 29 |
| 3 Ergebnisse | 31 |
| 3.1 Oszillatorische Aktivität vor einem Tic | 31 |
| 3.2 Korrelation von Bewegungsdrang und Beta-Power vor einem Tic | 35 |
| 3.3 Oszillatorische Aktivität vor einer Fingerbewegung | 36 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 4 | Diskussion | 39 |
| 4.1 | Oszillatorische Aktivität im Beta-Band vor einem Tic | 39 |
| 4.1.1 | Anstieg der Beta-Power in motorischen Regionen | 39 |
| 4.1.2 | Abnahme der Beta-Power in motorischen Regionen | 46 |
| 4.1.3 | Lateralisation der Beta-Veränderungen | 46 |
| 4.2 | Zusammenhang zwischen dem Bewegungsdrang und der Beta-Aktivität | 48 |
| 4.3 | Deskriptiver Vergleich der Dynamik von Beta-Oszillationen | 52 |
| 4.4 | Diskussion der Methodik | 54 |
| 4.4.1 | Das Untersuchungskollektiv | 54 |
| 4.4.2 | Auswahl von Item 6 der PUTS | 55 |
| 5 | Schlussfolgerungen und Ausblick | 57 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 59 |
| 7 | Anhang | 71 |

1 Einleitung

1.1 Das Gilles de la Tourette Syndrom

1.1.1 Definition und Klinik

Das Gilles de la Tourette Syndrom (GTS) ist eine neurologische Entwicklungsstörung, die gekennzeichnet ist durch das Auftreten von motorischen und vokalen Tics. Bei einem Tic handelt es sich um eine plötzlich auftretende, rasche und unwillkürlich ablaufende Muskelkontraktion oder Lautäußerung, die Fragmente normaler Bewegungen und/oder vokaler Sprachproduktion enthält. Hinsichtlich der Qualität wird demzufolge zwischen motorischen und vokalen Tics differenziert, die jeweils in Abhängigkeit ihrer Komplexität in einfache und komplexe Tics eingeteilt werden. Motorische Tics betreffen in einfacher Form einzelne umschriebene Muskelgruppen (z.B. Augenblinzeln, Zucken einer Extremität), während komplexe motorische Tics kompletten Bewegungsabläufen ähneln und mehrere Muskelgruppen umfassen. Typische Beispiele für komplexe motorische Tics sind in die Hände klatschen, Beugen der Arme oder des Oberkörpers sowie hüpfen, springen und mit den Beinen aufstampfen. Besondere Formen stellen das Nachahmen von Bewegungen anderer Personen (Echopraxie) und das Wiederholen eigener Bewegungen (Palipraxie) dar. Motorische Tics betreffen vor allem den Kopf, speziell die Augenregion sowie den Nackenbereich, und die Arme. Seltener von Tics betroffen sind die unteren Extremitäten (Ganos et al., 2015a). Vokale Tics äußern sich in einfacher Form durch das Ausrufen einzelner Laute und Vokale, oft auch durch Räuspern oder Schniefen. Das Nachsprechen von Wörtern anderer Personen (Echolalie) sowie das Wiederholen eigener Wörter (Palilalie) und das Ausrufen obszöner Wörter (Koprolalie) spiegeln komplexe vokale Tics wider. Entsprechend dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* sowie der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)* liegt ein GTS vor, wenn mindestens zwei motorische Tics und mindestens ein vokaler Tic über eine Zeitspanne von mindestens einem Jahr vor dem 18. Lebensjahr auftreten. Im Vorfeld der Diagnosestellung muss zudem eine gegebenenfalls ursächliche Medikamenten- oder Drogeneinnahme sowie ein Zusammenhang zu anderen Erkrankungen wie beispielsweise Chorea Huntington ausgeschlossen werden. Werden einzelne Kriterien der DSM-V bzw. ICD-10 nicht erfüllt, kann zwischen weiteren Tic-Störungen

differenziert werden. Tic-ähnliche Bewegungen können außerdem durch einen infektiösen Hirnschaden (Riedel et al., 1998), Kopftraumata (Majumdar et al., 2012) oder genetische sowie neurodegenerative Erkrankungen (Müller-Vahl, 2010) bedingt sein.

Viele GTS-Patienten berichten neben der Tic-Symptomatik von einem Vorgefühl (*premonitory urge*), das einem Tic vorausgeht (Leckman et al., 1993). Vorgefühle, die oft auch als „sensorische Tics“ bezeichnet werden, können verschiedene Qualitäten aufweisen (Chee & Sachdev, 1997). Die Betroffenen schildern unter anderem einen zunehmenden Drang oder Impuls zur Bewegung, ein Druckgefühl im Kopf oder eine steigende Anspannung im Muskel-, seltener auch im Gelenkbereich (Kwak et al., 2003). Auf die Vorgefühle wird detaillierter in Kapitel 1.1.4 eingegangen.

Ungefähr 80-90% der GTS-Patienten weisen psychiatrische Komorbiditäten auf (Robertson, 1989; Müller-Vahl, 2010). Bei Kindern werden neben dem GTS häufig ein Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Zwänge oder eine emotionale Dysregulation festgestellt. Erwachsene hingegen leiden zusätzlich besonders unter Zwangssymptomen, Schlafstörungen und Depressionen, denen in den meisten Fällen eine soziale Stigmatisierung auf Grund der Tic-Symptomatik zugrunde liegt (Freeman et al., 2000).

1.1.2 Epidemiologie und Verlauf

Die Prävalenz von GTS wird auf weltweit 1% geschätzt (Robertson, 2008). Es tritt in allen Kulturen und sozialen Schichten auf, Männer sind dabei verglichen mit Frauen in einem Verhältnis von 4:1 häufiger betroffen (Freeman et al., 2000). Die Betroffenen fallen oft bereits im Kindergartenalter durch starkes und in Episoden auftretendes Augenblinzeln auf (Leckman, 2002). Motorische Tics treten durchschnittlich zwischen dem 4. und 6. Lebensjahr auf, vokale Tics in der Regel erst zwischen dem 8. und 15. Lebensjahr (Leckman et al., 2006). Der Schweregrad und die Häufigkeit von Tics können variieren. In Situationen emotionaler Aufregung, Nervosität und Erschöpfung steigt die Häufigkeit der Tics, unter Konzentration nimmt die Tic-Häufigkeit ab und im Schlaf treten Tics in der Regel nicht auf (Leckman et al., 2006; Cohen et al., 2013). In der Pubertät kommt es häufig zu einer Progression der Tic-Schwere mit einer maximalen Symptomausprägung

zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr. Mit Eintritt in die Adoleszenz hingegen kann oft eine Regression der Symptomatik beobachtet werden (Leckman et al., 1998; 2006). Im Rahmen einer longitudinalen Studie, an der insgesamt 36 GTS-Patienten teilnahmen, wurden bei 47% der zum Zeitpunkt der *Follow-up*-Befragung durchschnittlich 18-jährigen Betroffenen eine spontane und vollständige Tic-Remission vermerkt (Leckman et al., 1998). Inwiefern es allerdings zu einer Ausheilung des GTS kommt, ist bislang noch unklar (Müller-Vahl, 2010).

1.1.3 Ätiologie des GTS

Die Ätiologie des GTS konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden und scheint multifaktoriell zu sein. In den folgenden Abschnitten werden mögliche ätiologische Aspekte thematisiert.

Genetik und epigenetische Faktoren

Das Auftreten von GTS zeigt eine familiäre Häufung, ein eindeutiger Erbgang konnte jedoch bislang nicht belegt werden (Pauls et al., 1993). Stillman et al. (2009) wiesen bei GTS-Patienten Mutationen des *Slit and Trk-like family member 1* (SLITRK1)-Gens nach. Dabei handelt es sich um ein Gen, das von wichtiger Bedeutung für das neuronale Wachstum und die Ausreifung von Synapsen ist (Stillman et al., 2009). Auch liegen Hinweise dafür vor, dass möglicherweise Deletionen in einem Gen, welches die mikrosomale Acrylactamide-Deacetylase (AADAC) kodiert, zu der Entstehung von GTS beitragen können (Bertelsen et al., 2016). Neben Mutationen einzelner Gene wurde außerdem eine erhöhte Chromosomenbrüchigkeit festgestellt, die veränderte Genexpressionen verursachen könnte (Gericke et al., 1995). Allerdings kann ein Krankheitsausbruch trotz genetischer Prädisposition ausbleiben (Müller-Vahl, 2010). Daher wird auch epigenetischen Faktoren eine große Bedeutung im Hinblick auf eine Manifestation von GTS bei vorliegender Prädisposition zugesprochen. Um welche Faktoren genau es sich dabei handelt, ist derzeit noch unzureichend geklärt. Als mögliche Trigger werden unter anderem prä- und perinatale Komplikationen wie beispielsweise mütterliche gastrointestinale Beschwerden, ein höheres Alter der Eltern bei der Geburt sowie der Konsum von Nikotin in der Schwangerschaft vermutet (Leckman, 2002).

Infektion und Immunologie

Bei einer Untergruppe von GTS-Patienten wurde ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Tic-Symptomatik und einer Infektion mit β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A (GABHS) beobachtet (Riederer et al., 2002). Postinfektiös kann es durch eine Autoimmunreaktion zur Entwicklung einer Tic-Symptomatik kommen. Ursächlich dafür scheinen kreuzreagierende Autoantikörper zu sein, die sich gegen Basalganglien-Antigene richten (Singer et al., 1998). Das plötzliche Auftreten einer Tic-Symptomatik oder anderen Zwängen bei Kindern während oder nach einer Infektion mit GABHS wird auch als PANDAS-Syndrom (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders associated with Streptococcal infections*) bezeichnet. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer GABHS-Infektion und dem Tic-Auftreten konnte jedoch bislang nicht eindeutig bestätigt werden.

Veränderungen in kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreisen

Ein weiterer ätiologischer Aspekt bei der Entstehung von Tic-Störungen sind veränderte Prozesse innerhalb der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreise (Singer, 1997). Bei den Regelkreisen handelt es sich um parallel verlaufende, funktionell unterschiedliche Netzwerke zwischen dem Kortex und dem Subkortex mit Verschaltung im Bereich der Basalganglien (Müller-Vahl, 2010). Zu den Basalganglien zählen das Striatum, bestehend aus dem Nucleus caudatus und dem Putamen, und der Globus pallidus. Im weiteren Sinn werden auch die Substantia nigra (bestehend aus der Pars compacta und der Pars reticulata), der Nucleus subthalamicus und der Nucleus accumbens dazu gezählt. Von vorrangiger Bedeutung für die Entstehung einer Tic-Symptomatik sind Veränderungen speziell im motorischen Regelkreis (Gerard & Peterson, 2003). Dieser ist beteiligt an der Modulation und Selektion von motorischen Bewegungsplänen. Durch die funktionelle Unterteilung des Globus Pallidus in einen Pars externus (GPe) und einen Pars internus (GPi) kann innerhalb des motorischen Regelkreises zwischen zwei verschiedenen Wegen differenziert werden. Der direkte, motorikfördernde Weg verläuft direkt über den GPi, der indirekte, motorikinhibierende Weg verläuft zunächst über den GPe und den Nucleus

subthalamicus zum GPi. Einen Überblick über die Verschaltungen in den verschiedenen Wegen liefert die Abbildung 1.

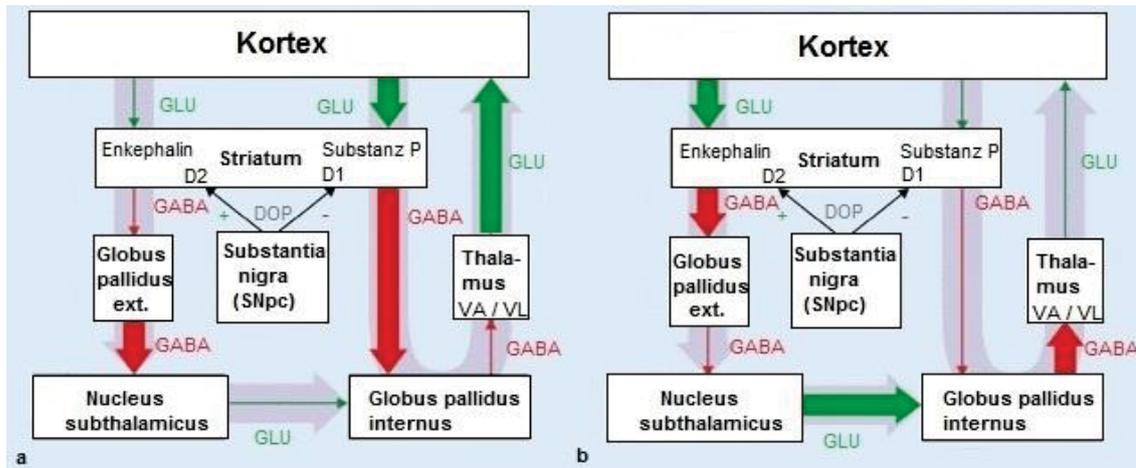


Abb. 1: Verschaltungen innerhalb des motorischen kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreises. Die Verschaltung kann über einen direkten, motorikfördernden Weg (a) oder einen indirekten, motorikinhibierenden Weg (b) verlaufen. VA, VL = Kerne des anteroventralen und ventrolateralen Thalamus, DOP = Dopamin, GLU = Glutamat, GABA = Gamma-Aminobuttersäure, SNpc = Substantia nigra Pars compacta (modifiziert nach Braak und Del Tredici, 2008).

Die Aktivität der verschiedenen Wege innerhalb des motorischen Regelkreises wird über Rückkopplungsprozesse reguliert. Dadurch wird eine Unterdrückung aktuell nicht benötigter Bewegungsmuster ermöglicht und eine korrekte Bewegungskontrolle gewährleistet (Braak & Del Tredici, 2008). Durch eine Veränderung innerhalb des motorischen Regelkreises können konkurrierende Bewegungsmuster gegebenenfalls nicht unterdrückt werden, sodass gestörte Bewegungsabläufe begünstigt werden (Albin & Mink, 2006). Bei GTS-Patienten wird vermutet, dass eine Disinhibition des Thalamus mit verstärkter Aktivierung motorischer Areale zu der Tic-Symptomatik führen könnte (Singer, 1997; Albin & Mink, 2006). Dem zugrunde liegen könnte eine Störung des dopaminergen Systems (Singer, 1994; Albin & Mink, 2006). Dopamin ist ein Neurotransmitter, der unter anderem in den Neuronen der Basalganglien, besonders im Bereich der Substantia nigra Pars compacta, nachgewiesen werden kann. Die dopaminerge Neurotransmission steuert und moduliert innerhalb des motorischen Regelkreises die Aktivierung der unterschiedlichen Wege (Singer, 1994). Im Zusammenhang mit der Entstehung einer Tic-Symptomatik bei GTS-Patienten wurde bereits ein Dopaminüberschuss sowie eine Veränderung postsynaptischer Dopamintransporter innerhalb des motorischen Regelkreises

diskutiert (Singer 1994; Albin & Mink, 2006). Der zentrale Stellenwert des dopaminergen Systems wird dadurch belegt, dass im Rahmen einer Therapie mit Dopaminrezeptor-Antagonisten eine Tic-Reduktion bei GTS-Patienten beobachtet werden kann, während eine Behandlung mit Stimulantien zu einer Exazerbation der Tic-Symptomatik führt (Shapiro et al., 1989; Stern et al., 2000). Für die Hypothese einer Disinhibition des Thalamus mit folglich gesteigerter Aktivierung motorischer Areale spricht auch eine erhöhte motorische Exzitabilität bei GTS-Patienten. Im primären Motorkortex (M1) wurde mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) eine verkürzte kortikale Innervationsstille sowie eine reduzierte intrakortikale Hemmung detektiert (Ziemann et al., 1997; Orth et al., 2008). Beide Maße repräsentieren GABAerg (Gamma-Aminobuttersäure) vermittelte Prozesse. Unklar ist dabei, ob die Befunde eindeutig ein Defizit der inhibitorischen Kontrolle und einen ungefilterten Input der Basalganglien auf Grund einer veränderten Neurotransmission nachweisen oder ob womöglich ein lokales Defizit der motorischen Inhibition in kortikalen Motorregionen vorliegt (Orth et al., 2008). In weiteren Studien wurden dazu gegensätzliche Befunde erhoben. Sowohl Heise et al. (2010) als auch Jackson et al. (2013) leiteten, ebenfalls im Rahmen von TMS-Studien, bei GTS-Patienten eine im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden verminderte Amplitude motorisch evozierter Potentiale vor einer Fingerbewegung ab. Ursächlich dafür könnten kompensatorische Mechanismen sein. Es liegen Hinweise dafür vor, dass *top-down* Prozesse, die von sekundär motorischen Regionen und dem präfrontalen Kortex ausgehen könnten, einen ungefilterten Input aus subkortikalen Arealen kontrollieren (Heise et al., 2010; Jackson et al., 2013). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass durch kognitive Kontrollmechanismen eine kortikale Überaktivierung motorischer Regionen aktiv unterdrückt und ausgeglichen werden kann (Jackson et al., 2013). Selbstregulatorische Kompensationsmechanismen und mögliche neuroplastische Reorganisationsprozesse werden in vielen Studien diskutiert und scheinen von wichtiger Bedeutung für die Entwicklung einer besseren Tic-Kontrolle zu sein (Jackson et al., 2011; 2013).

Neuroanatomische und funktionelle Befunde bei GTS-Patienten

Anhand von Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen wurde bei Kindern mit GTS eine Volumenabnahme des sensomotorischen Kortex (S1/M1) sowie eine Volumenzunahme des präfrontalen Kortex beobachtet. Dabei bestand zwischen dem präfrontalen Volumen und der Tic-Schwere ein inverser Zusammenhang (Peterson et al., 2001; Sowell et al., 2008). Bei erwachsenen GTS-Patienten zeigten sich dazu konträre Befunde (Peterson et al., 2001). Weitergehend wurde eine Reduktion des Volumens im Bereich des Striatums und des Globus pallidus beobachtet (Peterson et al., 1993). Mittels *Diffusion-Tensor-Imaging* (DTI) wurde eine gesteigerte fraktionelle Anisotropie innerhalb der weißen Substanz im somatosensorischen Areal (S1) bei GTS-Patienten nachgewiesen, die auf eine erhöhte Vernetzung und Integration von weißen Nervenfasern hinweist (Thomalla et al., 2009). Zum jetzigen Zeitpunkt ist ungeklärt, ob die nachgewiesenen strukturellen Veränderungen primär auf gestörten Ausreifungsprozessen basieren. Allerdings erscheint es naheliegender, dass es sich dabei um kompensatorische Veränderungen, basierend auf Reorganisationsprozessen für den Erhalt einer besseren Kontrolle über die Tic-Symptomatik, handelt (Peterson et al., 2001; Thomalla et al., 2009).

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die Einzelphotonen-Emissions-computertomographie (SPECT) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) lieferten durch Messung des zerebralen Blutflusses wichtige Hinweise auf veränderte Stoffwechselprozesse bei GTS-Patienten. Bilaterale supplementär motorische Areale (SMA) und S1/M1 zeigten in Ruhe eine verstärkte Stoffwechselaktivität. Eine verminderte Stoffwechselaktivität hingegen wurde erfasst in den Basalganglien, in paralimbischen Strukturen und in dem orbitofrontalen Bereich (Braun et al., 1993; Eidelberg et al., 1997).

Verschiedene Studien gingen der Frage nach dem Aktivierungsmuster vor einem Tic nach. Es wird angenommen, dass an der Tic-Entstehung prämotorische, sensomotorische, präfrontale sowie auch limbische und paralimbische Areale beteiligt sind (Stern et al., 2000; Bohlhalter et al., 2006; Wang et al., 2011). Demnach erfolgt die Generierung von Tics über ein motorisches Netzwerk, das ebenfalls involviert ist in der Vorbereitung und Ausführung einer voluntarischen Bewegung (Wang et al., 2011). Dieses Netzwerk zeigte bei GTS-Patienten im Rahmen einer

fMRT-Untersuchung während der Tic-Ausführung eine stärkere Aktivierung verglichen mit der Aktivität des gleichen Netzwerkes bei gesunden Kontrollprobanden, die Tics imitierten (Wang et al., 2011). Zudem korrelierte die beobachtete Aktivierung des Netzwerkes bei GTS-Patienten mit der Tic-Schwere (Wang et al., 2011).

Die Unterdrückung eines Tics scheint über ein inhibitorisches Netzwerk, das sich ebenfalls der Unterdrückung voluntarischer Bewegungen bei gesunden Kontrollprobanden zuordnen lässt, vermittelt zu werden (Serrien et al., 2005). Eine wichtige Rolle bei der Tic-Unterdrückung wird dem präfrontalen Kortex und der SMA zugesprochen. Sowohl zwischen der SMA und dem M1 als auch zwischen dem präfrontalen Kortex und dem M1 wurde während Phasen der Tic-Unterdrückung eine gesteigerte funktionelle Interaktion beobachtet (Peterson et al., 1998; Serrien et al., 2005). Bei der SMA handelt es sich um eine Struktur des motorischen Systems, die anterior zu M1 gelegen ist (Penfield & Welch, 1951). Sie nimmt eine wichtige Funktion bei der Bewegungsplanung, Selektion konkurrierender Bewegungsabläufe sowie bei der Bewegungskontrolle ein (Deecke & Lang, 1996; Fattaposta et al., 2005). Funktionell wird die SMA unterteilt in eine proper-SMA und eine mehr anterior gelegene pre-SMA. Die proper-SMA steht in dichter Verbindung mit M1 und dem absteigenden motorischen System. Die pre-SMA hingegen steht unter inhibitorischem Einfluss des präfrontalen Kortex und ist an der Unterdrückung von Bewegungen beteiligt (Serrien et al., 2005; Nachev et al., 2007). So führt eine elektrische Stimulation der SMA zu einer Inhibierung der Bewegungsplanung bis hin zur Unterbrechung einer bereits begonnenen Bewegung (Penfield & Welch, 1951). Bei GTS-Patienten wurde eine veränderte Aktivität der SMA sowohl vor einem Tic, im Zusammenhang mit einer Tic-Unterdrückung, vor einer voluntarischen Fingerbewegung und auch in Ruhe beobachtet (Braun et al., 1993; Biswal et al., 1998; Serrien et al., 2005; Hampson et al., 2009). Nach wie vor ungeklärt ist allerdings, ob die SMA auf Grund einer primär verstärkten Aktivität einen möglichen Locus der Tic-Generierung und des Bewegungsdranges darstellt (Hampson et al., 2009), oder ob die Befunde sekundär bedingt sind, beispielsweise durch einen unkontrollierten Input der Basalganglien (Biswal et al., 1998) oder eine versuchte Tic-Unterdrückung (Peterson et al., 1998; Serrien et al., 2005).

Neurophysiologische Befunde bei GTS-Patienten

Viele GTS-Patienten beschreiben ihre Tics als voluntarische Reaktion auf ihre als unwillkürlich auftretenden empfundenen Vorgefühle (Leckman et al., 1993). Bislang macht es den Anschein, dass die Vorgefühlintensität nur durch die Ausführung des nachfolgenden Tics reduziert werden kann. Mit Hilfe der Elektroenzephalographie (EEG) wurde die Gehirnaktivität vor einem Tic bei GTS-Patienten abgeleitet und diese speziell im Hinblick auf ein Bereitschaftspotential (BP) als ein mögliches neurophysiologisches Korrelat einer voluntarischen Komponente bei der Tic-Ausführung untersucht (Obeso et al., 1981; Karp et al., 1996; Duggal & Nizamie, 2002). Ein BP manifestiert sich ungefähr 1 Sekunde vor einer voluntarischen Bewegung als zunächst langsam ansteigende Negativierung des Potentials und gilt als Indikator für eine Bewegungsinitiierung (Kornhuber & Deecke, 1965). Abgeleitet werden kann es zunächst über der kontralateralen pre-SMA (anterior gelegener Anteil der SMA) und dem kontralateralen M1. Kurz vor dem Beginn der Bewegung lässt es sich in Form einer steileren Negativierung auch über dem ipsilateralen M1 ableiten (Kornhuber & Deecke, 1965). Die Studienergebnisse waren jedoch inkonsistent. In einzelnen Fällen zeigte sich vor einem Tic ein BP, überwiegend konnte jedoch kein BP nachgewiesen werden (Obeso et al., 1981; Karp et al., 1996; Duggal & Nizamie, 2002). Auffällig war, dass vorrangig bei GTS-Patienten, die von Vorgefühlen berichteten, ein BP vor einem Tic abgeleitet wurde. Daher könnte es durchaus möglich sein, dass zumindest bei den GTS-Patienten, die von Vorgefühlen berichten, ein gewisser voluntarischer Aspekt bei der Tic-Ausführung besteht. Ob es sich bei dem BP um ein Korrelat des Vorgefühls handeln könnte, wurde bislang nicht geklärt (Duggal & Nizamie, 2002).

Der Fokus weiterer EEG-Studien lag auf der Untersuchung ereigniskorrelierter Potentiale (EKP) bei GTS-Patienten (Shephard et al., 2015; Eichele et al., 2016). EKPs sind Potentialveränderungen, die sich mittels EEG im Zusammenhang mit psychischen, sensorischen und motorischen Ereignissen ableiten lassen und kognitive Verarbeitungsprozesse repräsentieren (Rösler, 1982). Bei Kindern mit GTS wurde im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden und Probanden mit ADHS während einer Zeitspanne von 300 ms bis 350 ms nach einem visuellen Stimulus eine erhöhte Amplitude der P3 abgeleitet (Eichele et al., 2016). Die P3

kann typischerweise mit einer Latenz von ungefähr 300 ms nach einer Stimuluspräsentation in Form von einer positiven Welle abgeleitet werden (Donchin & Coles, 1998). Sie spiegelt einen kognitiven Verarbeitungsprozess wider, der notwendig ist um einen neuen, abweichenden Stimulus mit der mentalen Repräsentation vorheriger Stimuli zu vergleichen. Dies resultiert in einer Aktualisierung des mentalen Modells, sodass angemessen auf den neuen Stimulus reagiert werden kann (Donchin & Coles, 1998; Kamp et al., 2013; Buchner et al., 2014). Eine erhöhte Amplitude der frühen P3 bei GTS-Patienten deutet auf eine möglicherweise gesteigerte Aufmerksamkeitskapazität bei der Stimulusverarbeitung hin (Eichele et al., 2016). Die Befunde könnten Adaptationsprozesse bei GTS-Patienten repräsentieren, die notwendig sind für das Erbringen einer entsprechenden Verhaltensleistung (Eichele et al., 2016). In einer weiteren Studie konnten keine signifikanten Veränderungen der EKPs bei GTS-Patienten ohne Komorbiditäten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden festgestellt werden (Shephard et al., 2015). Dennoch fiel auch in dieser Studie eine bei GTS-Patienten ohne Komorbiditäten erhöhte Amplitude der frühen P3-Komponente im Vergleich zu der bei GTS-Patienten mit ADHS als auch zu der bei gesunden Kontrollprobanden auf (Shephard et al., 2015; Eichele et al., 2016). Beobachtungen im Rahmen einer kognitiven Verhaltenstherapie legen nahe, dass eine erhöhte Amplitude der P3-Komponente mit gesteigerten kognitiven Mechanismen assoziiert ist (Morand-Beaulieu et al., 2016). Zudem war eine klinische Besserung der Tic-Symptomatik mit einer Steigerung der P3-Amplitude assoziiert (Morand-Beaulieu et al., 2016). Bei GTS-Patienten mit ADHS wurden neben einer verminderten Amplitude der P3 außerdem auch eine erniedrigte Amplitude der N2-Komponente und der *Error-related Negativity* (ERN) im Vergleich zu den Amplituden bei gesunden Kontrollprobanden sowie zu den Amplituden bei GTS-Patienten ohne Komorbiditäten beobachtet (Shephard et al., 2015). Sowohl die N2-Komponente als auch die ERN sind assoziiert mit der Prozessierung von Konfliktsituationen (Yeung & Cohen, 2006). Demzufolge liegen bei GTS-Patienten mit ADHS eine eingeschränkte und inadäquate Fehlerdetektion sowie eine verminderte Aktivierung inhibitorischer Reaktionskontrollen vor (Shephard et al., 2015). Zusammenfassend kann durch neuere Studien die lange aufrechterhaltene Hypothese einer eingeschränkten kognitiven Kontrolle bei GTS-Patienten ohne Komorbiditäten

nicht bestätigt werden. Stattdessen wurden während der Ausführung verschiedener Paradigmen keine signifikanten Leistungsunterschiede zwischen GTS-Patienten ohne Komorbiditäten und gesunden Kontrollprobanden beobachtet (Serrien et al., 2005; Eichele et al., 2016). Das gleichzeitige Vorliegen von ADHS bei GTS allerdings scheint die kognitiven Fähigkeiten negativ zu beeinflussen (Shephard et al., 2015; Eichele et al., 2016).

Biermann-Ruben et al. (2012) lieferten anhand der gleichen Aufgaben-Paradigmen und Probanden, die auch in der vorliegenden Arbeit aufgeführt werden, Hinweise auf eine veränderte sensomotorische Interaktion bei GTS-Patienten. Sowohl nach Beginn einer voluntarischen Fingerbewegung als auch nach einer extern getriggerten Fingerbewegung durch ein Go/NoGo-Signal, wurde eine gesteigerte Gipfelamplitude motorisch evozierter Felder (MEF I) bei GTS-Patienten im Vergleich zu der bei gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen (Biermann-Ruben et al., 2012). Darüber hinaus lag zwischen der MEF-Amplitude und der motorischen Tic-Schwere sowie -Häufigkeit ein negativer Zusammenhang vor. MEFs repräsentieren eine sensorische Rückkopplung peripherer Afferenzen zur Kontrolle über die ausführenden Bewegungen (Cheyne & Weinberg, 1989). Die Befunde weisen demnach auf ein abnorm gesteigertes sensorisches Feedback bei GTS-Patienten hin, das möglicherweise mit einem gesteigerten Bewusstsein über ablaufende Bewegungen und einer verbesserten motorischen Kontrolle assoziiert ist (Biermann-Ruben et al., 2012).

1.1.4 Das Phänomen der Vorgefühle

Über 90% der GTS-Patienten berichten von einem Vorgefühl, das den nachfolgenden Tic ankündigt und als verstärkt wahrgenommene Körperempfindung beschrieben wird (Leckman et al., 1993; Kwak et al., 2003). Auf Grund der hohen Prävalenz an Betroffenen stellen Vorgefühle einen zentralen Aspekt von GTS dar. Dennoch sind sie kein Bestandteil der diagnostischen Kriterien von GTS in dem DSM-5 oder der ICD-10.

Vorgefühle können verschiedene Qualitäten annehmen. Zum einen berichten die Betroffenen von sensorischen Empfindungen wie unwillkürliche und ohne erkennbaren Auslöser auftretende Spannungs- oder Kribbelgefühle (Chee & Sach-

dev, 1997; Banaschnewski et al., 2003). Häufig wird auch eine dem Tic vorausgehende innere Anspannung oder Unruhe geschildert (Kwak et al., 2003). Weitergehend können Vorgefühle motorische Komponenten aufweisen wie einen Drang zur Bewegung. Bei dem Bewegungsdrang handelt es sich um eines der am häufigsten beschriebenen Vorgefühle (Kwak et al., 2003).

Vorgefühle können fokal oder seltener auch generalisiert auftreten (Leckman et al., 1993; Cohen et al., 2013; Cavanna et al., 2017). Häufig von Vorgefühlen betroffene Körperregionen sind der Kopf, speziell der Gesichtsbereich und der Nacken, die Schulterregion und die Arme (Kwak et al., 2003). Der ventrale Rumpf und die Beine hingegen sind seltener von Vorgefühlen betroffen (Kwak et al., 2003). Dies erinnert an die typische Verteilung motorischer Tics. Eine mögliche Übereinstimmung der somatotopischen Verteilung von Vorgefühlen mit der von motorischen Tics wurde jedoch bislang nur unzureichend untersucht (Ganos et al., 2015a).

Vorgefühle treten durchschnittlich drei Jahre nach Auftreten der ersten Tic-Symptome auf, dabei berichten Kinder deutlich seltener von Vorgefühlen als Erwachsene (Leckman et al., 1993; Kane, 1994; Müller-Vahl, 2010; Cavanna et al., 2017). Möglicherweise hängt dies mit der kognitiven Entwicklung, einer mangelnden Introspektion oder einem unzureichenden verbalen Ausdrucksvermögen bei Kindern zusammen (Banaschnewski et al., 2003, Woods et al., 2005).

Zur Erfassung der Intensität von Vorgefühlen dient die *Premonitory Urge for Tics Scale* (PUTS, Woods et al., 2005). Dabei handelt es sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen, der ab dem zehnten Lebensjahr eingesetzt werden kann (Woods et al., 2005). Die PUTS wird detaillierter in dem Kapitel 2.1 beschrieben und ist im Anhang 7.2 vorzufinden.

Die funktionelle Verbindung zwischen dem Vorgefühl und dem nachfolgenden Tic ist bislang noch unklar (Cohen et al., 2013), zumal die Betroffenen gelegentliche, jedoch nicht zwingend vor jedem Tic auftretende Vorgefühle beschreiben (Leckman et al., 1993; Kwak et al., 2003; Ganos, 2016). Im Falle eines Auftretens werden sie allerdings von den meisten Betroffenen störender empfunden als der nachfolgende Tic an sich (Cohen & Leckman, 1992; Kane, 1994; Leckman, 2006). Vorgefühle werden oft als unwillkürlich und wenig beeinflussbar erlebt. Der Tic hingegen wird häufig als willkürliche Reaktion auf die Vorgefühle mit dem Ziel einer Intensitätsreduktion beschrieben (Leckman et al., 1993; Kwak et al.,

2003). Daher wird den Vorgefühlen eine Art Trigger-Funktion zugeschrieben (Kane, 1994; Cohen et al., 2013; Brandt et al., 2016). Typischerweise kommt es vor einem Tic zu einer Zunahme der Vorgefühlintensität, die anschließende Tic-Ausführung hingegen wird begleitet von einer Intensitätsabnahme des Vorgefühls (Leckman et al., 1993). Da es bislang den Anschein macht, dass nur eine Ausführung des Tics zum Nachlassen des Vorgefühls führt, wird ein negativer Verstärkungsprozess zwischen dem Vorgefühl und dem Tic vermutet (Himle et al., 2007; Houghton et al., 2014). GTS-Patienten sind durchaus in der Lage, unter anderem durch eine bewusste Wahrnehmung von Vorgefühlen, ihre Tics zu unterdrücken (Azrin & Nuun, 1973; Kane, 1994; Peterson et al., 1998). Allerdings wird eine Tic-Unterdrückung von einer Intensitätszunahme des unangenehmen Vorgefühls begleitet (Brandt et al., 2016). Darüber hinaus kommt es außerdem, neben einer Zunahme der Vorgefühlintensität, auch zu einer anschließenden Tic-Anhäufung im gewohnten Umfeld (Bagheri et al., 1999).

Der genaue Entstehungsprozess von Vorgefühlen ist bislang nicht ausreichend geklärt. Bisherige Befunde deuten auf einen wichtigen Stellenwert der SMA bei der Entstehung von Vorgefühlen hin. Vorgefühle weisen Komponenten physiologischer Dränge, wie beispielsweise der Drang sich zu kratzen, auf (Hallett, 2001; Belluscio et al., 2011). Während eines physiologischen Dranges konnte bereits bei gesunden Probanden eine verstärkte SMA-Aktivität beobachtet werden (Hsieh et al., 1994). Weitergehend löst eine elektrische Stimulation der SMA bei gesunden Kontrollprobanden sensorische Gefühle wie Kribbeln oder Benommenheit sowie einen Bewegungsdrang aus, ähnlich wie die von vielen GTS-Patienten empfundenen Vorgefühle (Fried et al., 1991). Mantovani et al. (2006) erzielten durch eine inhibitorische repetitive TMS der SMA bei GTS-Patienten sowohl eine Reduktion der Tic-Häufigkeit als auch der Vorgefühle. Demnach deuten alle bislang vorliegenden Beobachtungen darauf hin, dass eine verstärkte SMA-Aktivität bei GTS-Patienten eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Vorgefühlen sowie auch bei der Tic-Generierung einnehmen könnte (Serrien et al., 2005; Hampson et al., 2009). Die Verbindung zwischen sensorischen Vorgefühlen und dem handlungsbezogenen Bewegungsdrang wirft jedoch Fragen auf. Vermutet wird, dass die sensorische Komponente von Vorgefühlen auf einer Störung somatosensorischer Integrationsvorgänge und veränderter Prozesse innerhalb des sensomotorischen Systems beruht. Damit in Verbindung gebrachte

Strukturen sind der S1, das anteriore Cingulum, das parietale Operculum, die Insula und der Thalamus (Kwak et al., 2003; Bohlhalter et al., 2006). Der Entstehung motorischer Vorgefühle (wie bspw. des Bewegungsdranges) liegt möglicherweise zusätzlich eine veränderte Aktivität in motorischen Regionen, unter anderem in der SMA, zugrunde (Hampson et al., 2009; Hallet et al., 2001; Wang et al., 2011; Ganos et al., 2012).

1.2 Oszillationen im Motorkortex

Zunächst erfolgt eine kurze Erläuterung der Strukturen des motorischen Systems sowie der physiologischen Grundlagen motorisch-assoziiierter neuronaler Prozesse. Dies ermöglicht und erleichtert die Beurteilung der oszillatorischen Aktivität bei GTS-Patienten vor einem Tic bei der späteren Datenauswertung und Interpretation mit besonderem Augenmerk auf mögliche Abweichungen von dem typischen oszillatorischen Muster vor einer physiologischen Bewegung.

Die Bewegungsplanung und –initiierung erfolgt innerhalb des motorischen Systems. Dabei handelt es sich um ein Netzwerk aus verschiedenen kortikalen und subkortikalen Strukturen. Zu dem motorischen System gehören der S1/M1 sowie sekundär motorische Areale wie die SMA und der prämotorische Kortex (PMC). Weitere Bestandteile sind der posteriore parietale Kortex, das Kleinhirn sowie subkortikale Strukturen wie die Basalganglien und der Thalamus. Für eine effiziente Signalaufnahme und -verarbeitung sowie für die Integration und Modulation von Informationen zwischen verschiedenen Hirnregionen sind neuronale Oszillationen von zentraler Bedeutung. Dabei handelt es sich um Aktivitätsmuster, die aus rhythmischen Veränderungen lokaler Feldpotentiale resultieren und durch Phase, Amplitude und Frequenz gekennzeichnet sind (Schnitzler & Gross, 2005). Verschiedene Wachheits- und Konzentrationsgrade sind assoziiert mit unterschiedlichen Aktivitätszuständen und Entladungsmustern neuronaler Populationen (Mulholland, 1995). In Abhängigkeit von der neuronalen Aktivität wird zwischen fünf verschiedenen Frequenzbändern unterschieden: Delta- (0,5 - 3 Hz), Theta- (4 - 7 Hz), Alpha- (8 - 14Hz), Beta- (15 - 30 Hz) und Gamma-Frequenzband (> 30 Hz). Auch in Abwesenheit von externen Reizen und Bewegungen lassen sich spontane Oszillationen, sogenannte Ruherhythmen, ableiten (Pfurtscheller & Aranibar, 1977; Mulholland, 1995). In S1/M1 weist der Ruherhythmus

Oszillationen im Alpha- sowie im Beta-Frequenzband auf. Während die Alpha-Oszillationen vorrangig der sensorischen Verarbeitung dienen, sind die Oszillationen im Beta-Band von wichtiger Bedeutung für die Planung, Steuerung und Ausführung von Bewegungen (Pfurtscheller & Aranibar, 1977). Durch eine Bewegungsplanung kommt es zu einer Veränderung der Aktivität im Beta-Frequenzband. Darstellen lässt sich dies beispielsweise in Form von Powerveränderungen. In Abhängigkeit von der Frequenz spiegelt die Power die Leistung eines Signals wider und ist ein Maß für die oszillatorische Gesamtaktivität im jeweiligen Frequenzband. Anhand der Powerveränderungen ist es möglich, Rückschlüsse auf die Synchronisation bzw. Desynchronisation neuronaler Oszillationen zu ziehen.

Im Rahmen einer physiologischen Bewegungsvorbereitung und -ausführung lässt sich ein typisches oszillatorisches Muster in S1/M1 ableiten. Zunächst kommt es ungefähr 1 Sekunde vor dem Bewegungsbeginn zu einer Abnahme der Beta-Power (Pfurtscheller & Aranibar, 1977). Bezeichnet wird dies auch als eine Ereignis-korrelierte Desynchronisation (*Event-related desynchronization*, ERD). Die ERD spiegelt einen Zustand motorischer kortikaler Aktivierung wider und kann zunächst kontralateral und kurz vor der Bewegungsausführung bilateral abgeleitet werden (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Im Anschluss an die Bewegungstermination zeigt sich eine Zunahme der Beta-Power auf Grund einer gesteigerten Synchronisation der Oszillationen. Die sogenannte Ereignis-korrelierte Synchronisation (*Event-related synchronization*, ERS) tritt mit einer maximalen Latenz von 1 Sekunde nach der Bewegungsausführung auf und repräsentiert einen Zustand kortikaler Deaktivierung mit reduzierter Erregbarkeit der Neurone (Pfurtscheller et al., 1996). Dies wird auch als *Post-movement beta synchronization* bezeichnet (Pfurtscheller et al., 1996). Eine gesteigerte Synchronisation von Beta-Oszillationen wurde darüber hinaus auch bereits im Rahmen mit einer willentlichen Bewegungsunterdrückung beobachtet (Swann et al., 2009, Solis-Escalante et al., 2012).

1.3 Fragestellungen

Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf der Untersuchung der oszillatorischen Hirnaktivität in prä- und primär-motorischen Regionen vor einem Tic bei GTS-Patienten. Von Interesse sind dabei die Oszillationen im Beta-Frequenzbereich (15 - 30 Hz), da dieser mit der motorischen Steuerung assoziiert ist und eine wichtige Rolle bei der Bewegungsinitiierung, -planung und -unterdrückung einnimmt. Des Weiteren wird eine Korrelation zwischen der Intensität des Bewegungsdranges und der Beta-Power vor einem Tic berechnet, um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem motorischen Vorgefühl und der Beta-Aktivität zu untersuchen. Weitergehend erfolgt eine Analyse der oszillatorischen Beta-Aktivität in den entsprechenden prä- und primär-motorischen Arealen vor einer volontarischen Fingerbewegung bei GTS-Patienten. Die Ergebnisse dieser Analyse werden deskriptiv im Hinblick auf die zeitliche Entwicklung der Beta-Oszillationen mit den Tic-bezogenen oszillatorischen Befunden verglichen.

Zusammenfassend werden in der vorliegenden Arbeit folgende Fragen gestellt und beantwortet:

- I) Wie ist die oszillatorische Aktivität im Beta-Frequenzband in prä- und primär-motorischen Arealen vor einem Tic ausgeprägt?
- II) Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Bewegungsdrang und der Beta-Aktivität vor einem Tic?
- III) Unterscheidet sich die oszillatorische Dynamik der Beta-Oszillationen vor einem Tic von der Dynamik vor einer volontarischen Fingerbewegung bei GTS-Patienten?

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten entstammen einer Studie, an der insgesamt zwölf GTS-Patienten zwischen 22 und 54 Jahren (davon zwei weiblich; mittleres Alter 37 ± 9 Jahre; Mittelwert \pm Standardabweichung) und zwölf gesunde Kontrollprobanden teilnahmen. Die GTS-Patienten wurden im Rahmen einer wissenschaftlichen Kooperation aus drei auf GTS spezialisierten Kliniken rekrutiert (Institut für Neurologie der Universitätskliniken Hamburg und Düsseldorf sowie Institut für Psychiatrie des Universitätsklinikums Hannover). Alle ausgewählten GTS-Patienten erfüllten die diagnostischen Kriterien von GTS (DSM-5). Die Erkrankung der GTS-Patienten begann durchschnittlich im Alter von 9 Jahren (± 3 Jahre SD), die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung 29 Jahre (± 9 Jahre SD). Alle Patienten wurden für die Diagnostik von GTS und zum Ausschluss komorbider Erkrankungen wie Zwänge und selbstverletzendes Verhalten von zwei Neurologen untersucht. Zur retrospektiven Erfassung von ADHS-Symptomen während der Kindheit wurde die *Wender-Utah-Rating Scale* (WURS-k; Retz-Junginger et al., 2002) angewandt. Letztlich wurden nur GTS-Patienten ohne ADHS, Zwangsstörungen sowie selbstverletzendes Verhalten in die Studie eingeschlossen. Weiterhin wurde sichergestellt, dass alle in die Datenerhebung eingeschlossenen GTS-Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung seit mindestens sechs Monaten keine Medikamente einnahmen. Vor der Datenerhebung wurde die Händigkeit der Probanden mit dem Edinburgh Händigkeitinventar (Oldfield, 1971) und dem *Annett Hand Preference Questionnaire* (Annett, 1985) erfasst. Zwei der zwölf GTS-Patienten waren linkshändig. Die diagnostische Sicherheit für das Vorliegen von GTS wurde mit dem *Diagnostic Confidence Index* (DCI; Robertson et al., 1999) ermittelt und die Tic-Schwere anschließend mit der *Yale Globale Tic-Severity-Scale* (YGTSS, Leckmann et al., 1989) bestimmt. Bei der YGTSS handelt es sich um einen Fragebogen, mit dem man neben einer Einschätzung des Schweregrades der Tic-Symptomatik auch das Gesamtausmaß der Tic-Erkrankung bestimmen kann. Der maximal erreichbare Wert der YGTSS liegt bei 100 und verdeutlicht eine maximale Krankheitschwere. Die an der Studie teilnehmenden GTS-Patienten erreichten YGTSS-Werte zwischen 9 bis 77. Der durchschnittliche

Wert lag bei 42 (\pm 18 SD). Für eine aktuelle und objektive Einschätzung der Tic-Schwere und -Häufigkeit wurde vor oder direkt im Anschluss an die Datenerhebung eine standardisierte Videoaufzeichnung der Patienten durchgeführt. Das Videomaterial wurde anschließend mit Hilfe der *Modified Rush Videotape Rating Scale* (MRVS; Goetz et al., 1999) ausgewertet.

Zusätzliche Videoaufzeichnungen während der MEG-Messung gewährleisteten eine Kontrolle der Tics und wurden zur zeitlichen Bestimmung der Tic-Ereignisse für die folgende MEG-Datenanalyse herangezogen.

Im Anschluss an die Datenerhebung konnten acht der zwölf GTS-Patienten erreicht und hinsichtlich eines Vorhandenseins von Vorgefühlen befragt werden. Die Vorgefühle wurden mit der deutschen Übersetzung der PUTS erfasst (Roessner et al., 2009). Die PUTS ist ein zehn Item umfassender Selbstbeurteilungsbogen, der ab dem zehnten Lebensjahr als Messinstrument zur Bestimmung der Vorgefühlintensität eingesetzt wird (Woods et al., 2005). In dem Bogen werden verschiedene Angaben zu Vorgefühlen aufgeführt, die von den Betroffenen auf einer Skala von 1 (stimmt gar nicht) bis 4 (stimmt sehr) bewertet werden sollen. Zusammenfassend dienen sechs von zehn Items einer groben Differenzierung der Vorgefühle hinsichtlich der Qualität. Anhand von zwei weiteren Items soll die zeitliche Ausprägung von Vorgefühlen erfasst werden. Mit Hilfe des neunten Items wird die wahrgenommene Verbindung zwischen dem Vorgefühl und dem Tic beurteilt, das letzte Item ermöglicht die Angabe einer Fähigkeit zur Tic-Unterdrückung (Reese et al., 2014). Die für die einzelnen Items vergebenen Werte werden summiert, der Wert für das letzte Item (Item Nummer 10) wird dabei jedoch nicht mit einbezogen. Demnach können Werte von minimal 9 bis maximal 36 erreicht werden. Die Abbildung 2 stellt dar, wie die einzelnen Items von den acht GTS-Patienten bewertet wurden. Insgesamt wurden in der PUTS Werte zwischen 10 und 27 erreicht, der Mittelwert lag bei 21 (\pm 6 SD). Die individuell erreichten Gesamtsummen der einzelnen GTS-Patienten werden in der Abbildung 3 gezeigt.

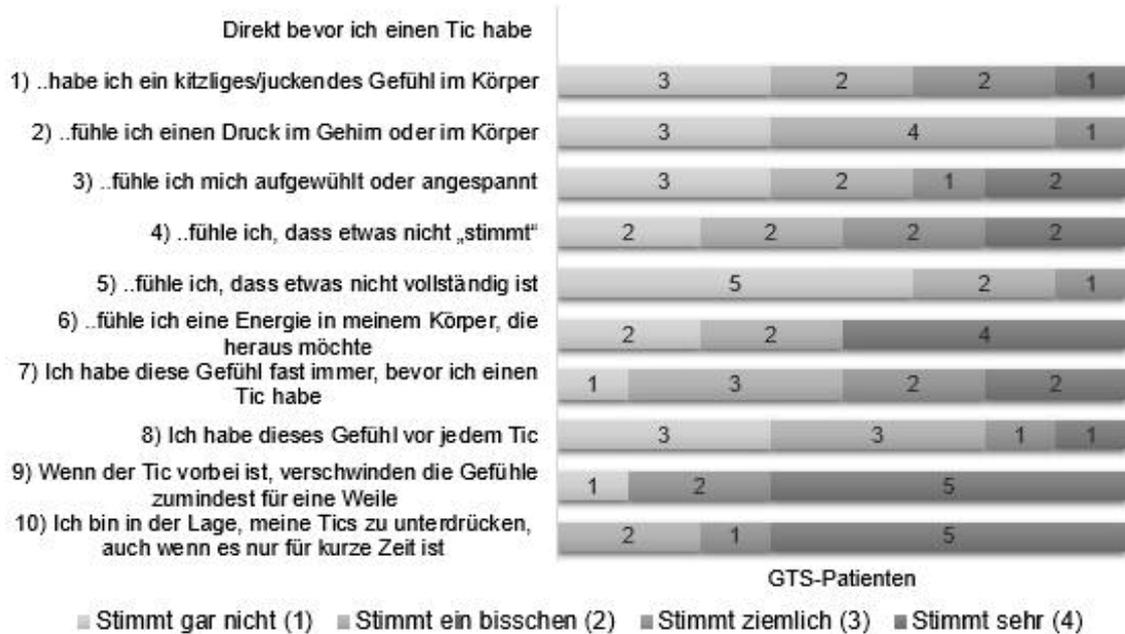


Abb. 2: Bewertung der einzelnen Items. Dargestellt sind die zehn Items der PUTS (links) sowie die Anzahl der GTS-Patienten, die das jeweilige Item mit Stimmt gar nicht (1) bis Stimmt sehr (4) bewertet haben (rechts). Ausgefüllt wurde die PUTS von acht GTS-Patienten.

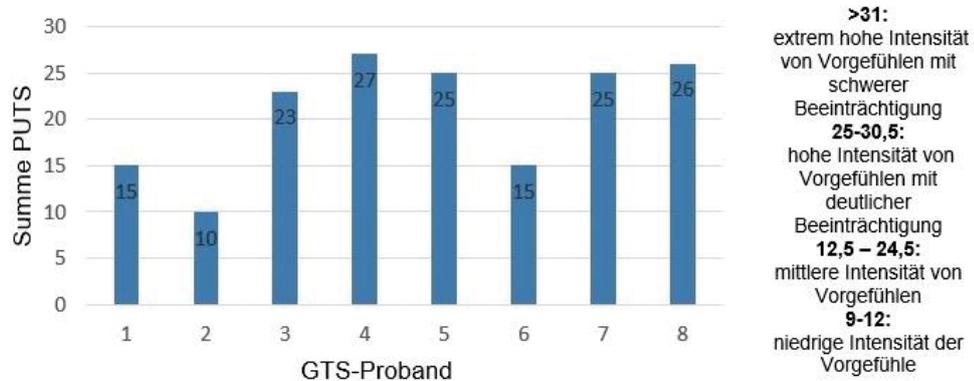


Abb. 3: Individuell erreichte Summenwerte in der PUTS. Die PUTS umfasst zehn Items, die mit 1 (stimmt gar nicht) bis 4 (stimmt sehr) bewertet werden können. Die Gesamtsumme setzt sich zusammen aus den für die ersten neun Items vergebenen Werte, der Wert für das zehnte Item wird nicht in die Summe mit einbezogen.

Für eine weitergehende Beurteilung der Vorgefühlintensität erfolgte ein Abgleich der individuellen Gesamtsummen jedes einzelnen Probanden mit einer in der englischsprachigen Variante der PUTS vorhandenen Interpretationsskala von Woods et al. (2005; Anhang 7.2). Der minimale Wert von 9 repräsentiert ein ge-

ringes Ausmaß an Vorgefühlen, Werte zwischen 12,5 und 24,5 stellen eine mittlere Intensität der Vorgefühle dar und Werte zwischen 25 - 30,5 spiegeln eine hohe Intensität von Vorgefühlen mit deutlicher Beeinträchtigung wider. Werte ab 31 repräsentieren extrem intensive Vorgefühle mit schweren Beeinträchtigungen. Demzufolge lag bei einem GTS-Patient eine niedrige Intensität von Vorgefühlen vor und drei GTS-Patienten wiesen Vorgefühle von mittlerer Intensität auf. Die restlichen vier GTS-Patienten waren betroffen von einer hohen Vorgefühlintensität, begleitet von einer deutlichen Beeinträchtigung des Befindens. Eine extrem hohe Intensität von Vorgefühlen wurde bei keinem der eingeschlossenen GTS-Patienten vermerkt.

Die gesunden Kontrollprobanden wurden individuell zu jedem Probanden entsprechend Geschlecht, Alter und Händigkeit rekrutiert. Das Alter der Kontrollprobanden lag bei durchschnittlich 37 Jahren (± 9 Jahre SD). Sie wiesen keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen auf und nahmen zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine zentralnervös wirksamen Medikamente ein.

Alle an der Studie teilnehmenden Probanden wurden vor der Datenerhebung über den Ablauf der Studie informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie entsprach der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 2008) und bekam ein positives Ethikvotum mit dem Aktenzeichen 2514 durch das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

2.2 Magnetenzephalographie und Datenerhebung

Die Magnetenzephalographie (MEG) ist ein nicht-invasives Messverfahren und dient der Messung von Magnetfeldveränderungen, die auf neuronalen Strömen beruhen. Besondere Vorteile der MEG sind die sowohl hohe zeitliche (im Millisekundenbereich) als auch räumliche Auflösung (Hämäläinen et al., 1993). Durch die hohe zeitliche Auflösung ist eine Betrachtung der Dynamik neuronaler Gehirnprozesse möglich. Weitergehend können aktivierte Hirnareale präzise identifiziert werden, da magnetische Signale nicht durch Leitfähigkeitsunterschiede (z.B. Liquor, Schädelkalotte) beeinflusst werden, wie es bei der Elektroenzephalographie der Fall ist. Die Stärke neuromagnetischer Signale liegt im Femtotesla-Bereich (10^{-15} Tesla) und wird mit Hilfe hochempfindlicher SQUID (*Superconduc-*

ting Quantum Interference Devices)-Sensoren gemessen. Diese verhelfen zu einer präzisen Messung sehr geringer Magnetfeldveränderungen (Pollok & Schnitzler, 2010). In dem MEG-System, mit dem die Daten der vorliegenden Arbeit erhoben wurden, befanden sich planare Gradiometer, die besonders sensitiv für nahe gelegene, in den Fissuren des Kortex generierte, Magnetfeldveränderungen sind (Schnitzler & Gross, 2004). Die Sensoren sind in einem Helm angeordnet und werden durch flüssiges Helium bei einer Temperatur von ca. $-270\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dadurch wird das Prinzip einer Supraleitung gesichert, bei dem Materialien im Temperaturbereich des absoluten Nullpunktes ($-273\text{ }^{\circ}\text{C}$ bzw. 0 Kelvin) einen Widerstand von Null besitzen, sodass sehr geringe Magnetfeldveränderungen detektiert werden können (Zschocke & Hansen, 2002). Für die Datenerhebung wurde ein 122-Kanal MEG-System der Firma Neuromag[®] (Neuromag-122[™]) verwendet (Abbildung 4). Die Datenerhebung mit Hilfe einer MEG erfolgt in einer durch γ -Metall und Aluminium abgeschirmten Messkammer. Dadurch wird eine Beeinflussung der Messdaten durch elektromagnetische Störquellen (wie z.B. elektrische Geräte, Autos, usw.) vermieden.

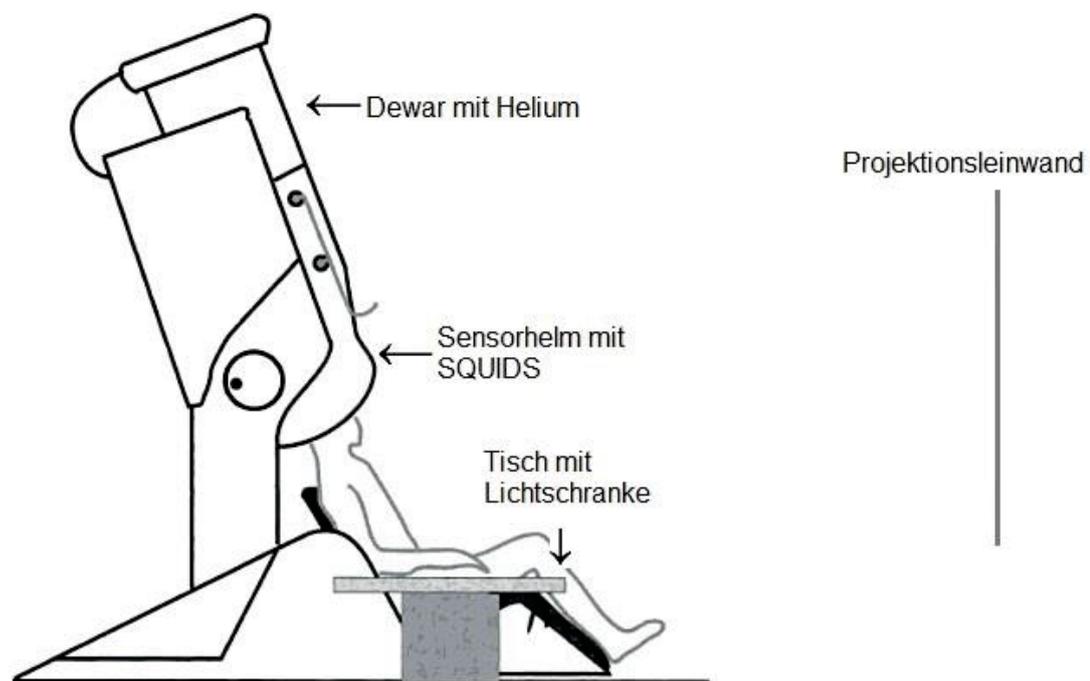


Abb. 4: Schematische Darstellung des MEG-Systems mit einem Probanden. Der Proband nimmt Platz auf einem Stuhl in einer abgeschirmten Messkammer. Der Kopf wird dabei von dem Sensorhelm mit den SQUIDS umschlossen. Über dem Sensorhelm befindet sich der Dewar, der zur Kühlung der Sensoren mit flüssigem Helium gefüllt ist. Das Blickfeld des Probanden bleibt frei und ist auf die ungefähr 1 m entfernte Projektionsleinwand gerichtet. SQUIDS = *Superconducting Quantum Interference Devices* (modifiziert nach Schnitzler & Gross, 2004)

Vorbereitungen und Ablauf der Datenerhebung

Von jedem Probanden wurde zu Beginn der Datenerhebung ein horizontales und ein vertikales Elektrookulogramm (EOG) abgeleitet, um Augenbewegungen sowie Blinzeln aufzuzeichnen und bei der späteren Auswertung identifizieren und berücksichtigen zu können. Eine Ableitung des Elektromyogramms (EMG) diente der Aufzeichnung von Muskelaktivität, insbesondere von Tics. Dafür wurden Elektroden im Bereich des Stirnmuskels (*Musculus frontalis*), sowie des Mundringmuskels (*Musculus orbicularis oris*) und des Augenringmuskels (*Musculus orbicularis oculi*) mit Referenzelektrode am Kinn angebracht. Über Elektroden an den beiden Trapezmuskeln (*Musculus trapezius*) mit Referenzelektroden an den Schlüsselbeinen sollten Tics im Bereich der Schulterregionen aufgezeichnet werden. Um individuelle anatomische Gegebenheiten bei der späteren Datenauswertung berücksichtigen zu können und eine Vergleichbarkeit zwischen den Probanden zu sichern, wurde an einem separaten Termin nach der MEG-Messung von jedem Probanden ein MRT des Kopfes angefertigt (Siemens 1,5 Tesla). Zur Integration von physiologischen Daten und der individuellen Anatomie wurden vor der MEG-Messung die beiden präaurikulären Punkte sowie das Nasion digitalisiert (Polhemus Isotrak®) und anschließend in die MRT-Bilder übertragen, woraus ein Koordinatensystem zur Lokalisation neurophysiologischer Daten resultiert. Zur Erfassung der Kopfposition im Helm wurden vier elektrisch aktivierbare Spulen, auch *Head Position Indicators (HPI Coils)* genannt, am Kopf angebracht. Durch eine elektrische Aktivierung entstehen messbare Magnetfelder, wodurch die Spulenposition relativ zu den Sensoren bestimmt werden kann. Auch die Positionen der HPI Coils wurden digitalisiert und in die MRT-Aufnahmen übertragen.

Bevor die Probanden die Messkammer betraten, legten sie zur Vermeidung von Artefakten alle magnetischen Objekte (z.B. Gürtel, Ohrringe) ab. Nach der Vorbereitung nahmen die Probanden Platz auf einem Sitz unter dem Sensorhelm in der Abschirmkammer. Sie wurden dazu instruiert, mit geöffneten Augen auf eine ca. 1 m entfernte Projektionsleinwand zu schauen. Die rechte Hand legten die Probanden auf einen Tisch mit integrierter Lichtbarriere an Zeige- und Mittelfinger ab. Bei Anheben eines Fingers wurde ein Signal an die MEG-Datenaufnahme gesendet. Die GTS-Patienten sollten sich möglichst gut entspannen und ihre Tics nicht unterdrücken.

Die neuromagnetischen Signale wurden mit einer Abtastrate von 1000 Hz digitalisiert, mit einem Bandpass-Filter von 0,03 bis 330 Hz gefiltert und auf einer Rechner-Festplatte gespeichert.

2.3 Aufgaben

2.3.1 Go/NoGo-Stimuli und experimentelles Paradigma

Bei dem Go/NoGo-Paradigma handelt es sich um eine kognitiv-motorische Aufgabe, die schematisch in der Abbildung 5 dargestellt ist. Jeder Durchgang startete nach 1000 bis 2000 ms. Während dieser Zeitspanne bekamen die Probanden auf der 1 m entfernten Projektionsleinwand ein Fixationskreuz dargeboten. Um die Konzentration der Probanden aufrechtzuhalten und eine Verfälschung der Daten auf Grund einer Erwartungshaltung seitens der Probanden zu vermeiden, wurde die Zeitspanne, während der das Fixationskreuz projiziert wurde, in Schritten von 250 ms variiert. Anschließend wurde zunächst ein visueller S1-Stimulus auf der Leinwand angezeigt, bei dem es sich entweder um ein Kreuz oder ein Viereck handelte. Der S1-Stimulus gab an, ob später der Zeigefinger (z.B. beim Kreuz) oder der Mittelfinger (z.B. beim Viereck) der rechten Hand bewegt werden sollte. Nach einem Intervall von 2000 bis 6000 ms, während erneut ein Fixationskreuz auf die Leinwand projiziert wurde, folgte ein visueller S2-Stimulus. Der Abstand zwischen der Projektion von dem S1- bis zum S2-Stimulus wurde in Schritten von 1000 ms variiert. Der S2-Stimulus stellte ein Go/NoGo-Signal in Form eines gelben (z.B. Go) oder blauen Kreises (z.B. NoGo) dar. Die Zuweisung von S1- und S2-Stimuli zu den unterschiedlichen Bedingungen wurde unter den Probanden ausbalanciert. In dem Fall, dass der S2-Stimulus ein Go-Signal war, sollten die Probanden so schnell wie möglich den zuvor durch den S1-Stimulus instruierten Finger kurz anheben. Sowohl der S1- als auch der S2-Stimulus wurden für jeweils 500 ms angezeigt. Auch nach dem S2-Stimulus wurde für 1000 ms ein Fixationskreuz projiziert, das den Durchgang beendete. Die durchschnittliche Dauer eines Durchgangs lag bei 7000 ms. Insgesamt wurden 200 Go- und 100 NoGo-Signale randomisiert dargestellt.

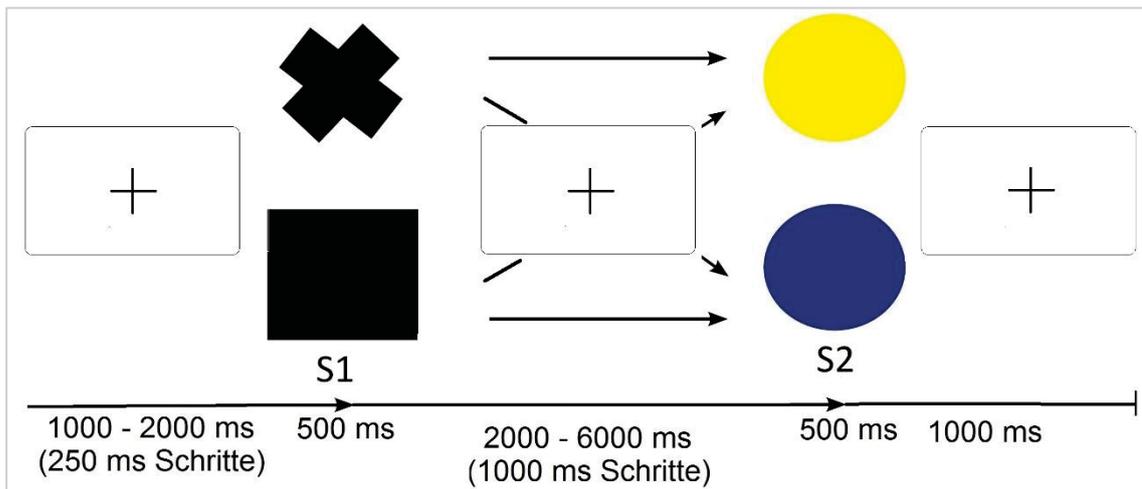


Abb. 5: Schematische Darstellung der Go/NoGo-Aufgabe. Der visuelle S1-Stimulus (Kreuz oder Viereck) gab an, ob im Falle eines späteren Go-Signals der Zeige- oder der Mittelfinger der rechten Hand gehoben werden sollte. Bei dem S2-Stimulus (gelber oder blauer Kreis) handelte es sich um ein Go- oder NoGo-Signal. Vor dem S1-, zwischen dem S1- und dem S2- sowie nach dem S2-Stimulus wurde ein Fixationskreuz auf der Projektionswand dargeboten.

Der MEG-Messung gingen 20 Übungsdurchgänge voraus. Die Darstellung der visuellen Stimuli und die Aufzeichnung der Reaktionszeiten erfolgten mit Hilfe der Software *Presentation*® (Neurobehavioral Systems, Inc., Albany, CA).

2.3.2 Fingerbewegungsaufgabe

Die Probanden wurden dazu angeleitet, alle vier bis sechs Sekunden den gestreckten Zeige- oder Mittelfinger bei flektiertem Metakarpalgelenk zu bewegen. Die korrekte Ausführung der Fingerbewegung und der richtige zeitliche Abstand wurden vor dem Beginn der Datenerhebung mit den Probanden eingeübt. Zudem wurden sie gebeten, sich kein bestimmtes Bewegungsmuster zurecht zu legen, damit die Bewegungen während der Datenerhebung möglichst spontan erfolgten. Von jedem Probanden wurden insgesamt mindestens 100 Fingerbewegungen aufgezeichnet, sowohl 50 vom Zeigefinger als auch 50 vom Mittelfinger. In dem Fall, dass bei einem Probanden zu viele Artefakte registriert wurden, sollten zur Sicherung eines ausreichenden Datensatzes mehr als 100 Fingerbewegungen durchgeführt und aufgezeichnet werden. Die Probanden wurden außerdem im Vorfeld darüber informiert, gleichzeitiges Augenblinzeln in Kombination mit einer Fingerbewegung möglichst zu vermeiden.

2.4 Datenauswertung

2.4.1 Vorverarbeitung

Die Datenauswertung erfolgte mit Matlab 2014b (Mathworks, Natick, MA, USA) und der Software Toolbox Fieldtrip (<http://fieldtrip.fcdonders.nl>). Zur Beantwortung der in Kapitel 1.3 aufgestellten Fragestellungen waren die in der Studie erhobenen Daten der zwölf GTS-Patienten von Interesse. Die Daten der gesunden Kontrollprobanden hingegen fanden in der vorliegenden Arbeit keine Verwendung und wurden daher nicht weiter verfolgt. Wegen starker Artefakte musste im Vorfeld der Datensatz von einem GTS-Patienten von der weiteren Datenauswertung ausgeschlossen werden. Zudem wurden nur korrekt ausgeführte Trials mit in die Auswertung einbezogen. Alle Daten wurden im Rahmen der Vorverarbeitung mit einem Hochpassfilter von 2 Hz und einem Band-Stop Filter für 49-51, 99-101, 149-151 Hz gefiltert.

Go/NoGo-Aufgabe

Für die Untersuchung der oszillatorischen Beta-Aktivität vor einem Tic wurde eine Zeitspanne von 1,5 Sekunden vor einem Tic bis zum Tic-Beginn gewählt. Die zunächst selektierten und anschließend ausgewerteten Daten wurden ausschließlich aus dem Bereich zwischen dem S1-Offset und dem S2-Stimulus-Onset entnommen. In diesem Intervall bekamen die Probanden mit Ausnahme eines Fixationskreuzes keine visuellen Reize dargeboten. Die Auswahl des Bereiches zielte darauf ab, visuell bedingte Artefakte durch die Stimuli sowie eventuelle motorische Artefakte durch die Fingerbewegung möglichst gering zu halten. Um Artefakte, die durch den Herzschlag sowie durch Augenbewegungen und Blinzeln entstehen, auszuschließen, wurde eine *Independent component analysis* (ICA) durchgeführt. Dabei wurden durchschnittlich 3-4 Komponenten pro Proband berechnet und entfernt. Zusätzlich wurden im Rahmen einer visuellen Artefaktinspektion durchschnittlich 0,5 Trials pro Proband auf Grund von muskulären Artefakten entfernt, sodass die Datenauswertung letztlich anhand von durchschnittlich 31 ± 13 SD Trials pro Proband erfolgte. Die Daten wurden anhand einer Baseline normiert. Die Baseline soll eine relative Ruheaktivität kortikaler Areale darstellen und wurde auf den Zeitraum von 1,5 Sekunden bis 1,1 Sekunden vor einem Tic festgelegt.

Zur besseren Beurteilung der oszillatorischen Dynamik vor einem Tic wurde zwischen einem Zeitfenster 1 (1 Sekunde bis 0,5 Sekunden vor einem Tic) und einem Zeitfenster 2 (0,5 Sekunden vor einem Tic bis zum Tic-Beginn) differenziert (Abbildung 6).

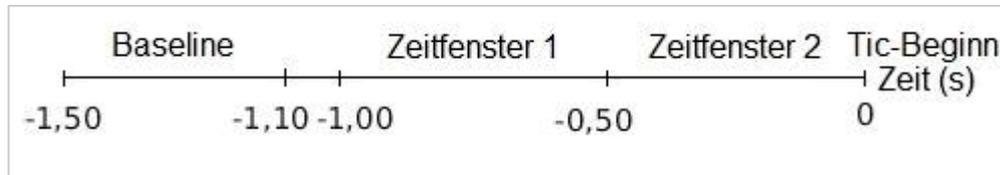


Abb. 6: Schematische Darstellung der Zeitfenster vor einem Tic. Zur Untersuchung der Oszillationen im Beta-Frequenzband (15 - 30 Hz) vor einem Tic wurde eine Zeitspanne von insgesamt 1,5 Sekunden vor dem Tic-Beginn (= 0 s) gewählt. Die Baseline dient als Maß für die relative Ruheaktivität. Zeitfenster 1 und 2 wurden zur Betrachtung der oszillatorischen Dynamik im weiteren Verlauf miteinander kontrastiert.

Repräsentation eines Bewegungsdranges in der PUTS

Für die Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen dem von vielen GTS-Patienten berichteten Bewegungsdrang und der oszillatorischen Beta-Aktivität vor einem Tic wurde zunächst ein für den Bewegungsdrang repräsentatives Item aus der PUTS selektiert. Das Item Nummer 6 „*Direkt bevor ich einen Tic habe, fühle ich eine Energie in meinem Körper, die heraus möchte*“ erschien unter den aufgeführten Items am besten einen Bewegungsdrang zu erfassen und wurde dementsprechend für die weiteren Analyseschritte verwendet. Die Auswahl des Items wird umfassender in der Diskussion thematisiert.

Fingerbewegungsaufgabe

Für die Analyse der oszillatorischen Aktivität im Beta-Frequenzband vor einer volontarischen Fingerbewegung bei GTS-Patienten wurde eine Zeitspanne von 2 Sekunden vor bis zum Beginn einer Fingerbewegung des rechten Zeigefingers gewählt. Die Daten, die im Rahmen der Bewegung des rechten Mittelfingers erhoben wurden, wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen, da die Zeigefinger-bezogenen Durchgänge für die Darstellung und Deskription der Beta-Aktivität ausreichend waren. Eine ICA-Analyse diente dazu, Herz- und Augen-bezogene Artefakte zu eliminieren. Dabei wurde von 9 Probanden durchschnittlich 1 Komponente entfernt. Eine zusätzliche visuelle Artefaktinspektion führte zu der Entfernung von durchschnittlich 1 Trial pro Proband, sodass die Auswertung anhand

von durchschnittlich 44 ± 9 SD Trials pro Proband erfolgte. Aufgrund technischer Probleme mussten zwei Kanäle (Nummer 10 und 121, Abbildung 7) von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Die Daten der Fingerbewegung ließen starke Beta-Rebounds auf Grund der vorausgegangenen Fingerbewegungen erkennen, sodass die Ruheaktivität nicht eindeutig abgegrenzt werden konnte. Daher wurde für die Untersuchung der zeitlichen Beta-Oszillationen vor einer Fingerbewegung sowie für die anschließend vorgenommene statistische Analyse keine Baseline eingestellt. Entsprechend der Tic-bezogenen Daten wurde zwischen zwei 500 ms langen Zeitfenstern vor dem Beginn der Fingerbewegung differenziert.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde ein visueller Vergleich zwischen der Entwicklung der Beta-Aktivität vor einer Fingerbewegung mit der Entwicklung der Beta-Aktivität vor einem Tic angestrebt. Um die gleichen Maßeinheiten wie bei der Auswertung der Tic-Daten zu erlangen und einen repräsentativen Vergleich vornehmen zu können, wurde ausschließlich für die Bearbeitung der Fragestellung III zur Darstellung der topographischen Beta-Ausdehnung eine, möglichst von dem Beta-Rebound unbeeinflusste, Baseline von 0,7 Sekunden bis 0,5 Sekunden vor einer Fingerbewegung festgelegt.

2.4.2 Auswahl des Frequenzbereiches und Selektion der Kanäle

Die Dynamik der oszillatorischen Aktivität vor einem Tic, erfasst als Powerveränderungen, wurde vorrangig auf veränderte motorische Prozesse und eine abweichende Bewegungsvorbereitung untersucht. Daher wurden speziell Powerveränderungen im Beta-Frequenzbereich (15 - 30 Hz) betrachtet, da dieser mit der motorischen Steuerung assoziiert ist. Für die Analyse der Beta-Oszillationen vor einem Tic sowie vor einer Fingerbewegung wurden Kanäle ausgewählt, die vermutlich über prä- und primär-motorischen Regionen liegen (Abbildung 7).

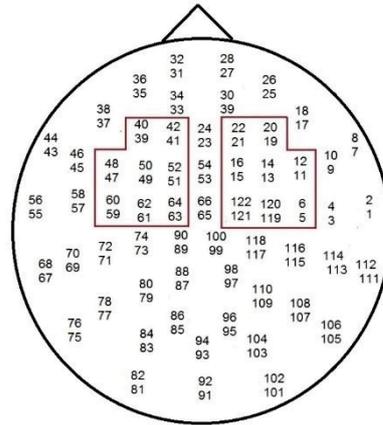


Abb. 7: Übersicht der selektierten MEG-Kanäle. Rot eingerahmt sind die Kanäle, die für die Analyse der oszillatorischen Beta-Aktivität (15 - 30 Hz) vor einem Tic sowie vor einer Fingerbewegung ausgewählt wurden. Sie liegen mit hoher Wahrscheinlichkeit über prä- und primär-motorischen Regionen und erfassen demnach die mit motorischen Prozessen verbundenen Oszillationen.

2.4.3 Zeit-Frequenz-Analysen

Für die Zeit-Frequenz-Analyse im Bereich von 5 Hz bis 39 Hz wurde eine Fenster-Funktion angewandt. Das sogenannte Hanning-Fenster wurde dabei mit einem Versatz von 50 ms über den Durchgang von 1,5 Sekunden vor dem Tic-Beginn bis 0,1 Sekunden nach dem Tic-Beginn bei dem Tic-bezogenen Datensatz und von 2 Sekunden vor dem Beginn einer Fingerbewegung bis 0,5 Sekunden nach dem Beginn einer Fingerbewegung bei dem Datensatz der Fingerbewegungsaufgabe verschoben. Für die Analyse der Beta-Frequenz über eine Zeitspanne von 250 ms wurden somit fünf Zyklen verwendet. Die niedrigste auflösbare Frequenz lag für beide Datensätze bei 2 Hz. Die Zeit-Frequenz-Analyse wurde zunächst separat auf die vertikal und horizontal gelegenen planaren Gradiometer angewandt. Anschließend wurden die jeweilig paarweise angeordneten Gradiometer miteinander kombiniert.

Im weiteren Verlauf wurde außerdem eine *Temporal-Spectral-Evolution* (TSE) berechnet. Dabei erfolgte zunächst eine Filterung der Signale mit einem Bandpassfilter von 15 Hz bis 30 Hz. Anschließend wurden die Daten rektifiziert und ereignisbezogen gemittelt. Letztlich wird somit die Dynamik der Amplitudenhöhe der Oszillationen im Beta-Frequenzband ermittelt und dargestellt. Die Amplitude der TSE steht dabei in einem positiven Zusammenhang zu der Power im Beta-Frequenzband.

2.4.4 Statistische Analysen

Für die Bearbeitung der ersten und dritten Fragestellung wurde eine Kontrastierung der Beta-Power während des ersten Zeitfensters mit der während des zweiten Zeitfensters vor einem Tic sowie vor einer voluntarischen Fingerbewegung vorgenommen. Damit sollten signifikante Veränderungen der Beta-Power im Verlauf geprüft werden. Die statistische Analyse der MEG-Daten erfolgte in einem zweistufigen Prozess, der eine Alphafehler-Kumulierung wirksam korrigiert. Zunächst wurden die Power-Unterschiede zwischen dem Zeitfenster 1 (1 Sekunde bis 0,5 Sekunden vor einem Tic bzw. vor einer voluntarischen Fingerbewegung) und dem Zeitfenster 2 (0,5 Sekunden vor bis zum Tic-Beginn bzw. Beginn der Fingerbewegung) mit einem t-Test für abhängige Daten berechnet. Die t-Werte wurden für den Tic-Datensatz für die im Vorfeld ausgewählten Sensoren von jedem Probanden innerhalb der zuvor definierten Zeit- und Frequenzbereiche ermittelt, anschließend wurde ein Cluster-basierter Permutationstest angewandt (Maris & Oostenveld, 2007). Bei der statistischen Analyse der Beta-Veränderungen vor einem Tic wurden die ausgewählten Kanäle gemittelt. Die summierten t-Werte der Zeit-Frequenz Imagemaps, für die ein p-Wert von $<0,05$ ermittelt wurde, werden als Cluster bezeichnet. Für die statistische Analyse der Beta-Veränderungen vor einer voluntarischen Fingerbewegung wurde die Frequenz-Dimension gemittelt, sodass entsprechend summierte t-Werte der Zeit-Sensoren Imagemaps, für die ein p-Wert von $<0,05$ ermittelt wurde, als Cluster bezeichnet werden. Bei dem p-Wert handelt es sich um die akzeptierte Irrtumswahrscheinlichkeit. Diese legt offen, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von nur 5% das vorliegende Ergebnis falsch ist und auf einem Zufall beruht. Im Rahmen des Cluster-basierten Permutationstests wurden 1000 zufällige Permutationen der Datensätze berechnet und anschließend die summierten t-Werte verwendet, um eine empirische nicht-parametrische Verteilung zu erstellen. Die ursprünglichen Cluster-Summierungen wurden dann mit dieser Verteilung verglichen; der p-Wert wurde als 0,05 gesetzt.

Korrelationsanalysen

Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen dem Bewegungsdrang und der Beta-Power vor einem Tic wurden Korrelationsanalysen vor-

genommen. Es wurde eine Spearman-Korrelation zwischen der Beta-Power, gemittelt über prä- und primär-motorischen Regionen, während der Zeitspanne von 1 Sekunde vor bis zum Tic-Beginn und den für das sechste Item angegebenen Werten in der PUTS berechnet. Des Weiteren wurden die individuellen Veränderungen der Beta-Power (slopes) in allen Kanälen erfasst. Dies wurde für die beiden 500 ms langen Zeitfenster vor einem Tic separat durchgeführt. Die beiden Zeitfenster wurden in 100 ms lange Zeitspannen geteilt und anschließend wurde eine lineare Regressionsanalyse angewandt. Letztlich resultierte für jeden Probanden und das jeweilige 500 ms lange Zeitfenster ein slope-Wert (beta) auf der Basis von fünf gemittelten Beta-Power-Werten pro Zeitfenster. Die individuellen slope-Werte beider Zeitfenster wurden im weiteren Verlauf mit den individuellen Werten des sechsten Items korreliert.

3 Ergebnisse

3.1 Oszillatorische Aktivität vor einem Tic

Die Abbildung 8 veranschaulicht die relative Änderung der Power im Bereich von 5 Hz bis 40 Hz vor einem Tic (Tic-Beginn = 0 s). Diese wurde abgeleitet über den selektierten linkshemisphärischen Kanälen im Bereich über prä- und primär-motorischen Arealen und gemittelt über alle Probanden.

Ein Anstieg der Power durch eine gesteigerte oszillatorische Synchronisation relativ zur Baseline (1,5 Sekunden bis 1,1 Sekunden vor dem Tic-Beginn) wird durch eine wärmere Farbe gekennzeichnet; eine Powerabnahme auf Grund einer verminderten oszillatorischen Synchronisation (= Desynchronisation) wird durch kältere Farben dargestellt. Während der Zeitspanne von etwa 1 Sekunde bis ungefähr 0,5 Sekunden vor dem Tic lag eine gesteigerte Power im Beta-Frequenzband (15 - 30 Hz) vor, die anschließend bis zum Beginn des Tics stetig abnahm.

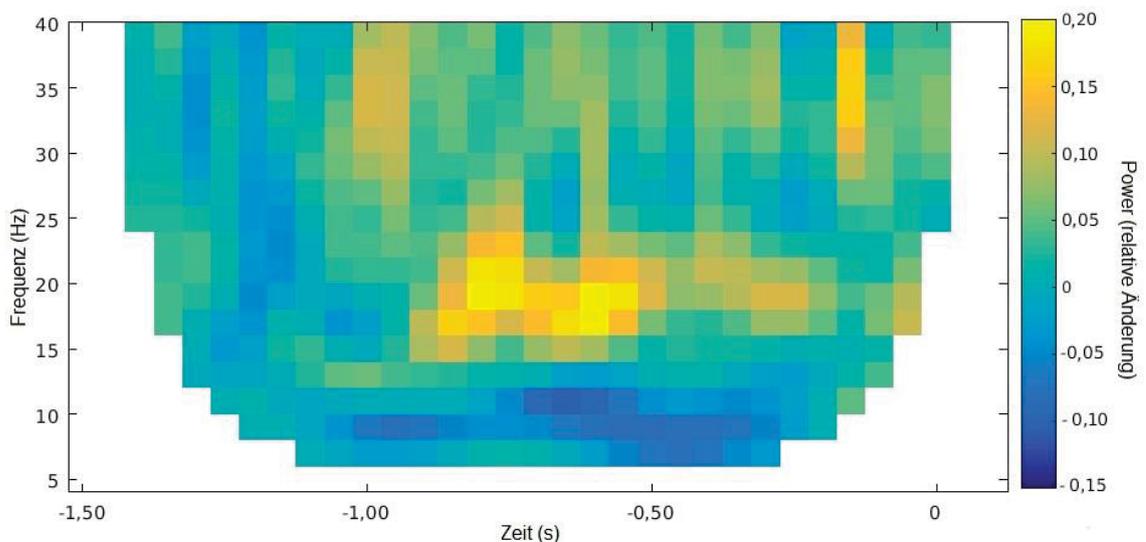


Abb. 8: Powerspektrum in linkshemisphärisch selektierten Kanälen vor einem Tic. Es zeigte sich eine relativ zur Ruheaktivität (-1,5 Sekunden bis -1,1 Sekunden) verstärkte Power im Beta-Frequenzband (15 - 30 Hz) zwischen 1 Sekunde und 0,5 Sekunden vor dem Tic-Beginn (= 0 s) in linkshemisphärisch gelegenen motorischen Regionen.

Im Bereich der rechten Hemisphäre kam es in den entsprechenden Regionen nur zu geringen Veränderungen der Beta-Aktivität (Abbildung 9).

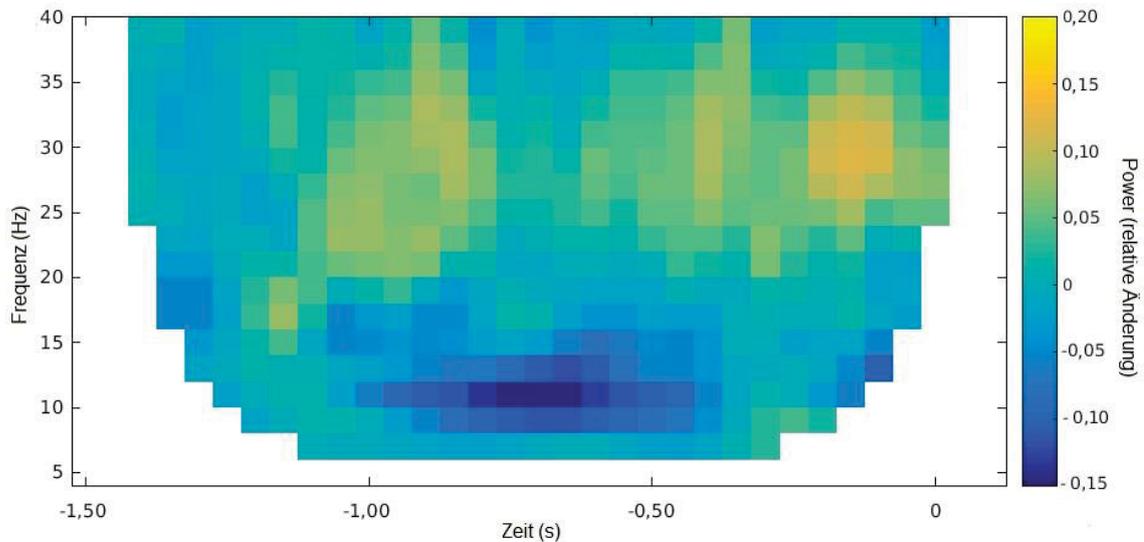


Abb. 9: Powerspektrum in rechtshemisphärisch selektierten Kanälen vor einem Tic. In den motorischen Regionen der rechten Hemisphäre kam es nur zu geringfügigen Beta-Veränderungen (15 - 30 Hz) vor einem Tic (= 0 s). Zwischen 1 Sekunde bis ungefähr 0,4 Sekunden ist eine Powerabnahme im Alpha-Frequenzband (8 - 13 Hz) erkennbar. Die Zeitspanne von -1,5 Sekunden bis -1,1 Sekunden vor dem Tic-Beginn diente als Baseline.

Anhand der topographischen Darstellung (Abbildung 10) wird im Bereich der linkshemisphärisch selektierten Kanäle die Modulation der Aktivität im Beta-Band veranschaulicht.

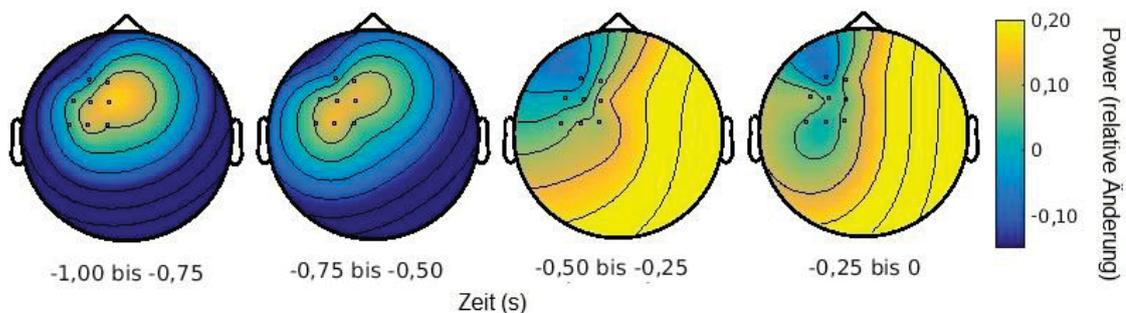


Abb. 10: Topographische Darstellung der Beta-Poweränderungen vor einem Tic. In dem ersten Zeitfenster von 1 Sekunde bis 0,5 Sekunden vor einem Tic (= 0 s) kam es zunächst zu einem Anstieg der Power (gelblich) im Beta-Frequenzband (15 - 30 Hz). Näher zum Tic hin erfolgte eine Abnahme der Beta-Power (bläulich) in den linkshemisphärischen motorischen Regionen.

Vergleicht man die topographische Ausdehnung der Beta-Aktivität innerhalb der beiden Zeitfenster vor einem Tic, so erkennt man eine erhöhte Beta-Power in dem ersten Zeitfenster (1 Sekunde bis 0,5 Sekunden vor dem Tic-Beginn) im Vergleich zu der Beta-Power kurz vor dem Beginn eines Tics.

Der dazugehörige gemittelte Amplitudenverlauf der relativen Power-Änderung im Beta-Band vor einem Tic in linkshemisphärischen Kanälen über prä- und primär-motorischen Regionen ist in der Abbildung 11 dargestellt. Die maximale Amplitude wurde in Referenz zur Baseline ausgelesen. In dem ersten Zeitfenster, ungefähr 0,6 Sekunden vor einem Tic, erreichte die Beta-Power ihren Maximalwert und lag dabei im Mittel 45% über der Beta-Power während der Ruheaktivität in den entsprechenden Regionen. Ungefähr 0,1 Sekunden vor einem Tic war die Power im Mittel 31% höher in Relation zu der Beta-Power während der Ruheaktivität.

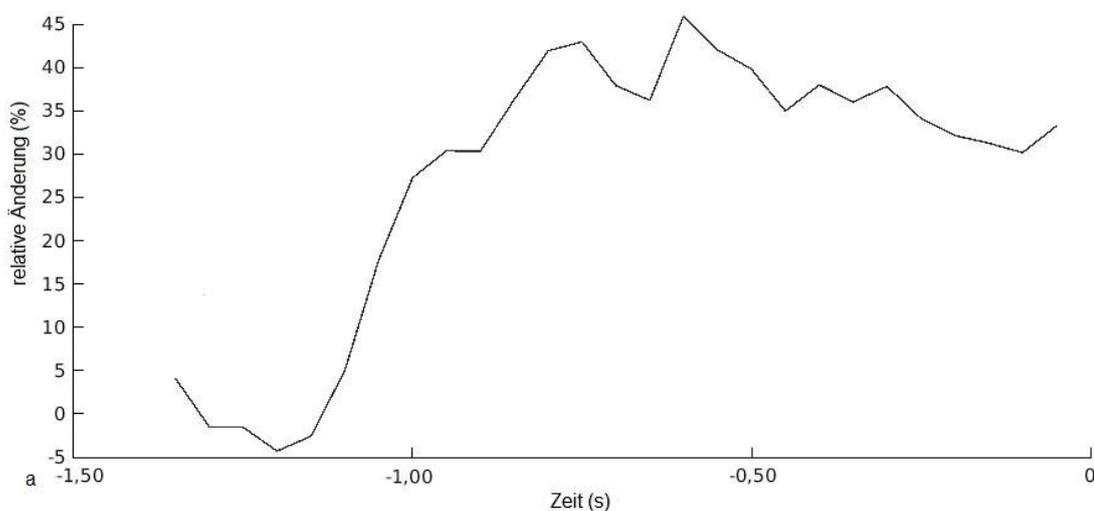


Abb. 11: Amplitudenverlauf der relativen Beta-Poweränderungen vor einem Tic. Der Amplitudenverlauf veranschaulicht zunächst einen Anstieg der Beta-Power (15 – 30 Hz) in linkshemisphärisch selektierten Kanälen über motorischen Regionen in Relation zu der Beta-Power während der Baseline in den entsprechenden Regionen vor einem Tic (= 0 s). Ungefähr ab 0,6 Sekunden vor dem Tic-Beginn lässt sich eine Abnahme der Beta-Power erkennen.

Während die mittlere Beta-Power während des ersten Zeitfensters anstieg, kam es in dem zweiten Zeitfenster vor einem Tic zu einer Abnahme der Beta-Power. Zudem ist ersichtlich, dass die mittlere Power im Beta-Band während des ersten Zeitfensters über der Beta-Power während des zweiten Zeitfensters lag (Abbildung 12).

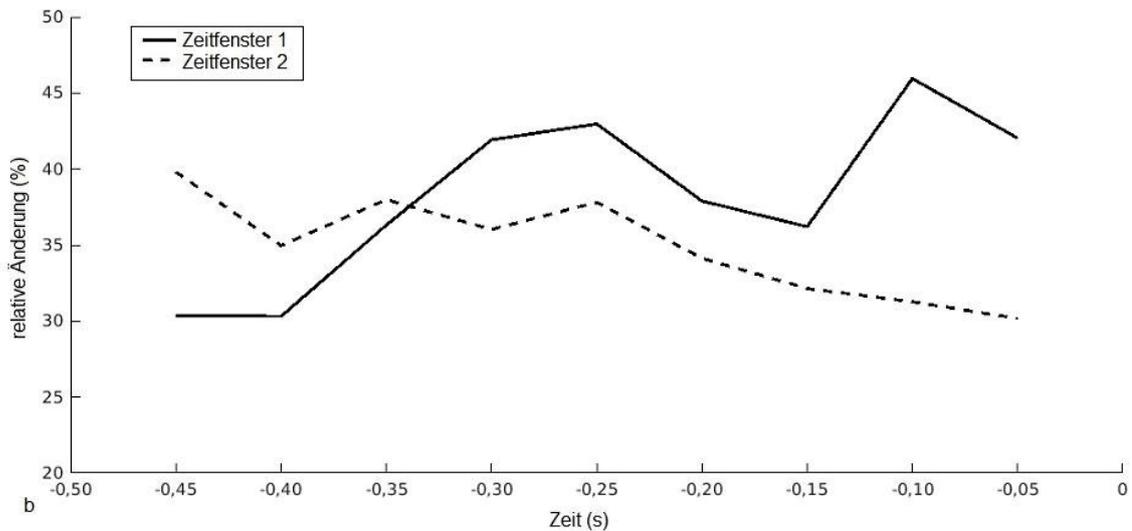


Abb. 12: Amplitudenverlauf der relativen Beta-Poweränderungen in den einzelnen Zeitfenstern vor einem Tic. Die mittlere Power im Beta-Band (15 - 30 Hz) in linkshemisphärisch gelegenen motorischen Regionen während des ersten Zeitfensters war höher im Vergleich zu der während des zweiten Zeitfensters vor einem Tic (= 0 s).

Die Beta-Power während des ersten Zeitfensters in linkshemisphärisch selektierten Kanälen über motorischen Regionen wurde mit der Beta-Power während des zweiten Zeitfensters vor einem Tic kontrastiert. Die Kontrastierung ergab, dass die Beta-Power während des ersten Zeitfensters statistisch signifikant höher war im Vergleich zu der Beta-Power im Tic-nahen Zeitfenster ($p = 0,024$). Es kam also in Richtung des Tics zu einer signifikanten Beta-Powerabnahme. Die aus der Kontrastierung resultierenden t-Werte, die ein signifikantes Cluster über den gemittelten selektierten Kanälen ergaben, sind in der Abbildung 13 veranschaulicht. In den entsprechenden Regionen der rechten Hemisphäre wurden keine signifikanten Power-Unterschiede zwischen den beiden Zeitfenster vor einem Tic festgestellt ($p = 0,196$).

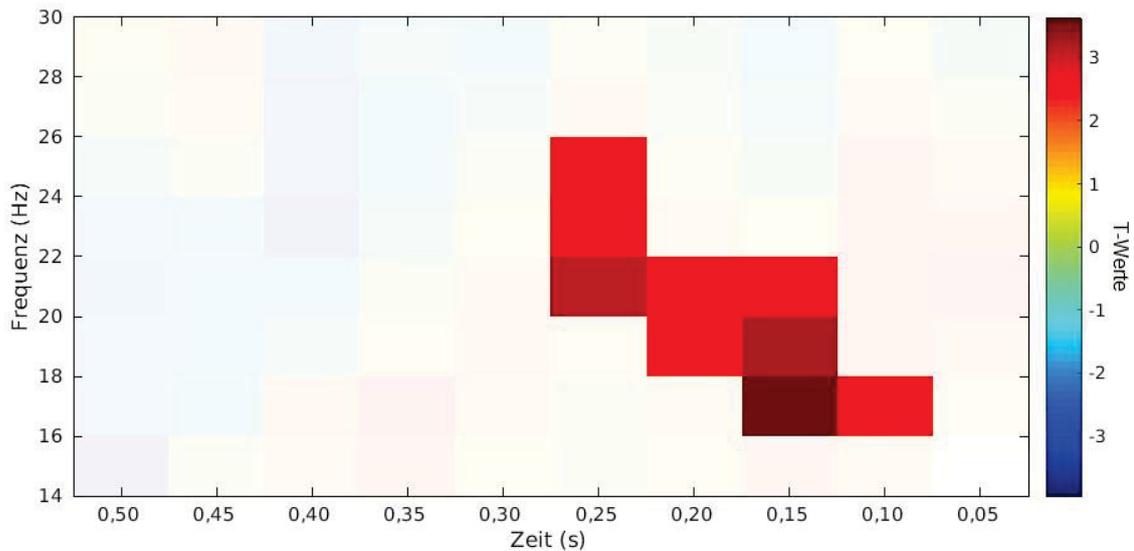


Abb. 13: Unterschied der Beta-Power zwischen den zwei Zeitfenstern vor einem Tic. Dargestellt ist der statistische Kontrast der Beta-Power in selektierten Kanälen der linken Hemisphäre über motorischen Regionen zwischen den beiden 500 ms langen aufeinander folgenden Zeitfenstern vor einem Tic (= 0 s). Die Power im Beta-Band (15 - 30 Hz) in dem ersten Zeitfenster war signifikant höher im Vergleich zu der Beta-Power während des Zeitfensters kurz vor dem Tic-Beginn ($p = 0,024$).

3.2 Korrelation von Bewegungsdrang und Beta-Power vor einem Tic

In dem ersten Zeitfenster von 1 Sekunde bis 0,5 Sekunden vor einem Tic bestand zwischen der individuellen Veränderung der Beta-Power (slope), gemittelt über alle Kanäle, und den für das Item 6 der PUTS (Bewegungsdrang) vergebenen Werte eine signifikante positive Korrelation ($\rho = 0,928$; $p = 0,004$, Abbildung 14). Ein starker Anstieg der Beta-Power war assoziiert mit einem ausgeprägten motorischen Vorgefühl. Ein GTS-Patient wies bei ein einem geringen Bewegungsdrang einen durchschnittlichen Beta-Powerabfall während des ersten Zeitfensters auf. Zwischen der durchschnittlichen Beta-Power in zuvor ausgewählten linkshemisphärischen Kanälen und der Bewertung des Bewegungsdranges in der PUTS (Item 6) konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p = 0,587$). Für das zweite Zeitfenster vor einem Tic konnte ebenfalls sowohl für den individuellen Zeitverlauf der Beta-Power (slope) in allen Kanälen ($p=0,184$), als auch für die durchschnittliche Beta-Power in ausgewählten motorischen Kanälen kein signifikanter Zusammenhang mit der Ausprägung des individuellen Bewegungsdranges festgestellt werden ($p=0,722$).

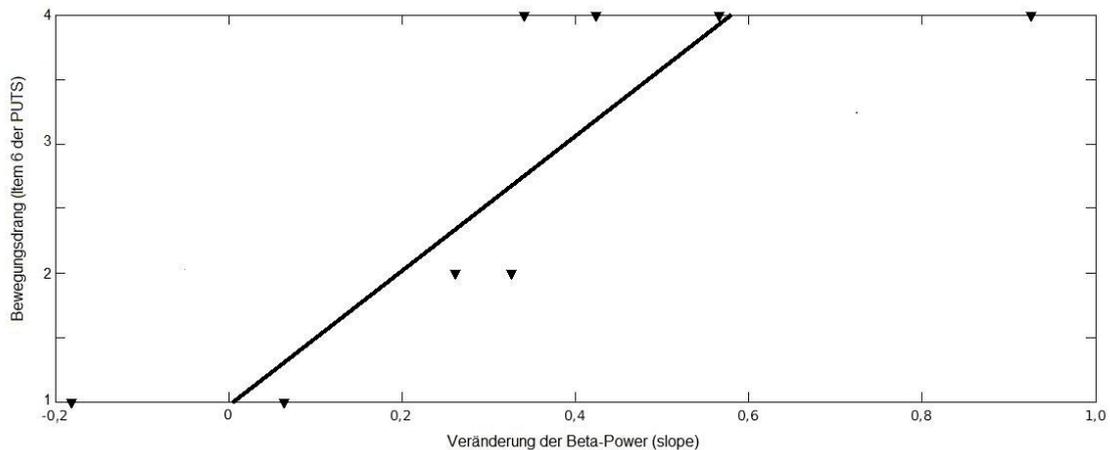


Abb. 14: Signifikante Korrelation zwischen der Beta-Poweränderung (slope) und dem Bewegungsdrang. Zwischen der individuellen durchschnittlichen Beta-Poweränderung in allen Kanälen und dem Bewegungsdrang (Item 6 der PUTS) bestand während der Zeitspanne von 1 Sekunde bis 0,5 Sekunden vor einem Tic ein positiver Zusammenhang ($\rho = 0,928$; $p = 0,004$).

3.3 Oszillatorische Aktivität vor einer Fingerbewegung

Vor einer Bewegung des rechten Zeigefingers wurde bei den GTS-Patienten in den ausgewählten linkshemisphärischen Kanälen über motorischen Regionen eine stetige Abnahme der Power in einem Frequenzbereich zwischen 5 Hz und 40 Hz beobachtet. Ungefähr ab 0,5 Sekunden vor dem Beginn der Fingerbewegung zeigte sich eine deutliche Powerabnahme im Beta-Frequenzband, die mit dem Bewegungsbeginn maximal wurde (Abbildung 15).

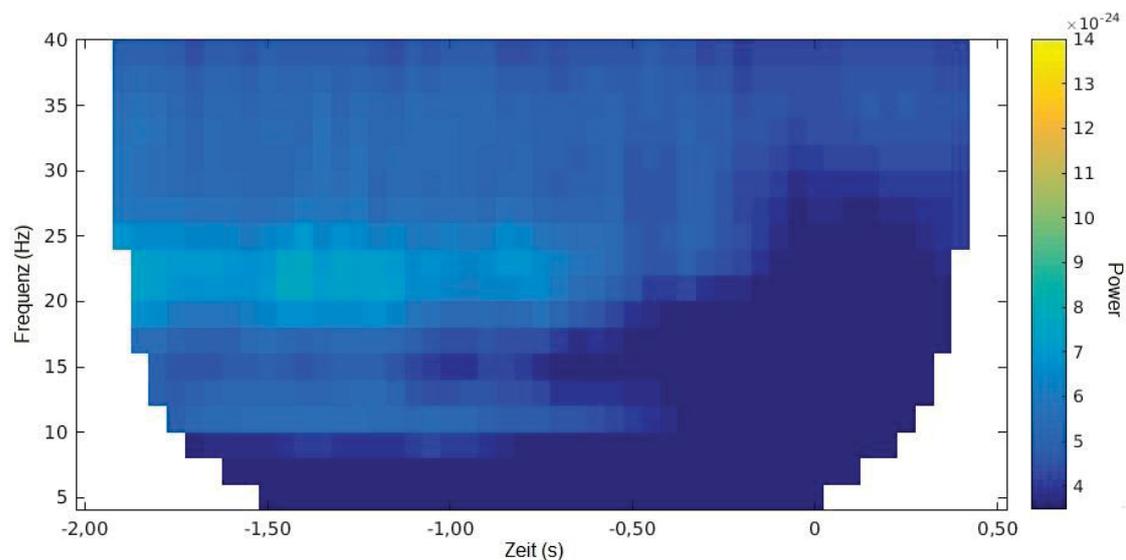


Abb. 15: Powerspektrum vor einer Fingerbewegung. In linkshemisphärischen motorischen Regionen kam es zu einer stetigen Abnahme der Power im Beta-Frequenzband (15 - 30 Hz) vor einer Bewegung des rechten Zeigefingers.

Im Vergleich zu den Tic-bezogenen Daten konnte vor einer Fingerbewegung eine kontinuierliche Abnahme der Beta-Power beobachtet werden. Die Entwicklung der Beta-Power vor einem Tic hingegen verdeutlichte zunächst eine erhöhte Beta-Power, die erst kurz vor dem Tic-Beginn abnahm.

Die topographische Darstellung (Abbildung 16) repräsentiert die Modulation der Beta-Aktivität in ausgewählten linkshemisphärischen Kanälen im Bereich über motorischen Regionen während des zweiten Zeitfensters von 0,5 Sekunden vor bis zum Beginn einer Bewegung des rechten Zeigefingers bei GTS-Patienten.

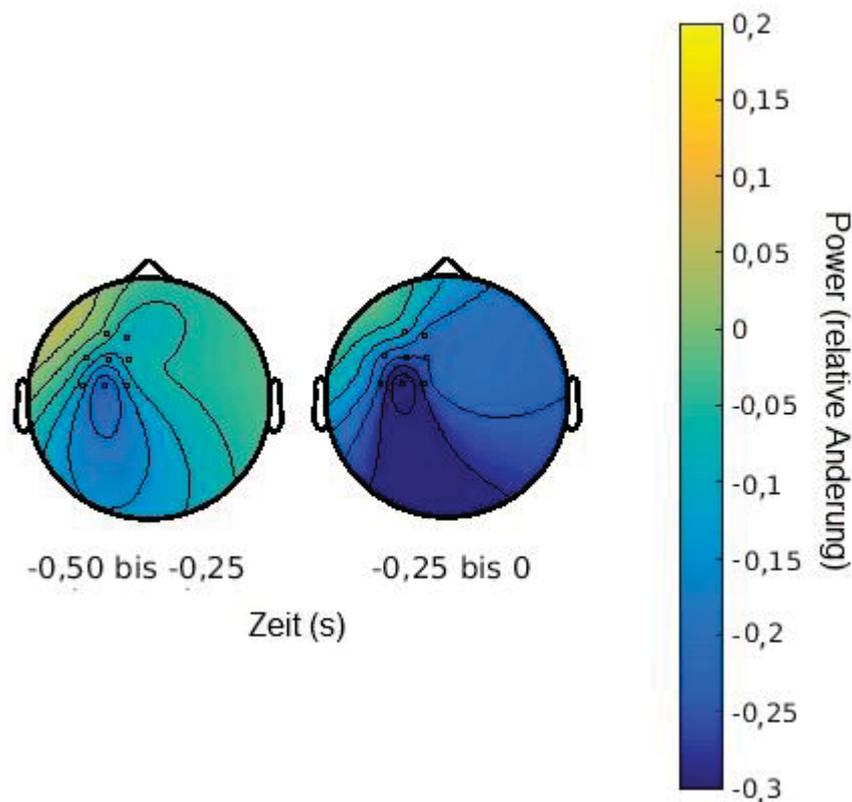


Abb. 16: Topographische Darstellung der Beta-Poweränderung vor einer voluntarischen Fingerbewegung. In den motorischen Regionen der linken Hemisphäre kam es vor einer Bewegung des rechten Zeigefingers (= 0 s) zu einer kontinuierlichen Abnahme der Power im Beta-Frequenzbereich (15 - 30 Hz). Als Baseline diente eine Zeitspanne von 0,7 bis 0,5 Sekunden vor dem Bewegungsbeginn.

Ähnlich, wie es die topographische Darstellung der Beta-Modulation kurz vor einem Tic zeigte, kam es vor einer Fingerbewegung von GTS-Patienten in der kurzen Zeitspanne von 0,5 Sekunden vor Bewegungsbeginn zu einer stetigen Beta-Powerabnahme in linkshemisphärisch gelegenen motorischen Regionen.

Es erfolgte eine Kontrastierung der Beta-Power während des ersten Zeitfensters mit der Beta-Power während des zweiten Zeitfensters vor einer Fingerbewegung. Dabei zeigte sich sowohl eine signifikante Abnahme der Beta-Power in ausgewählten Kanälen, die über prä- und primär-motorischen Regionen auf der linken Hemisphäre ($p=0,013$) als auch auf der rechten Hemisphäre ($p=0,037$) lagen (Abbildung 17).

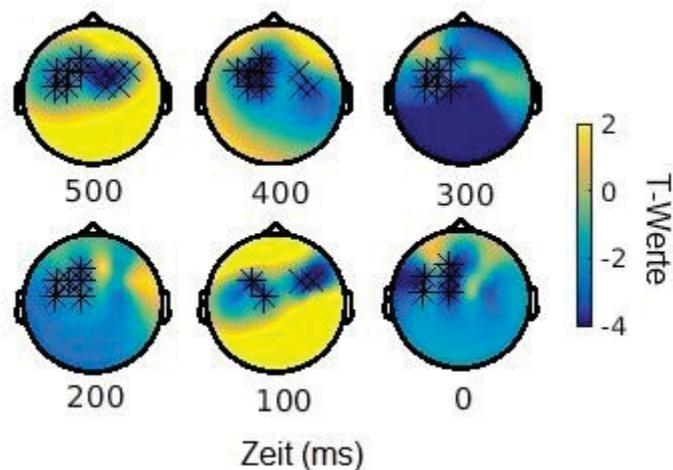


Abb. 17: Signifikante Beta-Poweränderungen vor einer Fingerbewegung. Kontrastiert wurde die durchschnittliche Beta-Power während 1 Sekunde bis 0,5 Sekunden vor einer Fingerbewegung mit der durchschnittlichen Beta-Power während 0,5 Sekunden vor bis zum Beginn einer Bewegung des rechten Zeigefingers (= 0 s). Die markierten Kanäle, die über motorischen Regionen liegen, zeigten signifikante Beta-Powerabnahmen in Richtung der Fingerbewegung ($x=$ $p<0,05$; $*$ = $p<0,01$). Besonders in der linken Hemisphäre kam es zu signifikanten Beta-Powerabnahmen.

Die Beta-Powerabnahmen zeigten auf der linken Hemisphäre eine stärkere Ausprägung und ließen sich außerdem besonders auf eine Region um den linken M1 herum lokalisieren.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte die oszillatorische Beta-Aktivität vor einem Tic sowie vor einer voluntarischen Fingerbewegung bei GTS-Patienten. Außerdem wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Bewegungsdrang und den Beta-Oszillationen vor einem Tic überprüft. Zur Heranführung an die Diskussion wird zunächst ein kurzer Überblick über die Ergebnisse dargelegt. Diese werden anschließend, besonders unter Berücksichtigung der in Kapitel 1.3 aufgestellten Fragestellungen, diskutiert. Abschließend wird kurz auf die Methodik, speziell auf das Untersuchungskollektiv und die Auswahl von Item 6 der PUTS als Repräsentation für einen Bewegungsdrang, eingegangen.

In selektierten linkshemisphärischen Kanälen über prä- und primär-motorischen Arealen zeigte sich zunächst während des ersten Zeitfensters von 1 Sekunde bis ungefähr 0,5 Sekunden vor dem Tic-Beginn ein Anstieg der Beta-Power relativ zur Baseline. Anschließend kam es kurz vor dem Tic-Beginn zu einer signifikanten Beta-Powerabnahme. Während der ersten Zeitspanne bestand außerdem zwischen dem individuellen Anstieg der Beta-Power in allen Kanälen und der in der PUTS angegebenen Intensität des Bewegungsdranges ein positiver Zusammenhang. In den entsprechenden Regionen der rechten Hemisphäre kam es nur zu geringen Beta-Veränderungen, die keine statistische Signifikanz erreichten. Vor einer voluntarischen Fingerbewegung wurde eine stetige Abnahme der Beta-Power in bilateralen motorischen Regionen mit stärkerer linkshemisphärischer Ausprägung beobachtet.

4.1 Oszillatorische Aktivität im Beta-Band vor einem Tic

4.1.1 Anstieg der Beta-Power in motorischen Regionen

In linkshemisphärischen prä- und primär-motorischen Regionen zeigte sich ein Anstieg der Beta-Power während des ersten Zeitfensters (1 Sekunde bis 0,5 Sekunden vor dem Tic-Beginn) und eine Abnahme der Beta-Power während des zweiten Zeitfensters (0,5 Sekunden vor bis zum Tic-Beginn) vor einem Tic. Außerdem ergab die Auswertung der Beta-Aktivität, dass die Beta-Power während des ersten Zeitfensters signifikant höher war im Vergleich zu der Beta-Power während des zweiten Zeitfensters kurz vor dem Tic-Beginn.

Oszillationen im Beta-Frequenzbereich (15 - 30 Hz) stellen unter anderem typische neurophysiologische Korrelate von motorischen Verarbeitungsprozessen dar (Pfurtscheller et al., 1977; 1999). Im Zusammenhang mit einer Bewegungsvorbereitung lässt sich bei gesunden Probanden ein typisches oszillatorisches Muster ableiten. In dem kontralateralen S1/M1 kommt es im Rahmen einer kortikalen Aktivierung ungefähr 1 Sekunde vor dem Beginn einer Bewegung zu einer Desynchronisation der Beta-Oszillationen mit entsprechender Powerabnahme. Mit einer maximalen Latenz von 1 Sekunde nach der Bewegungstermination folgt eine Synchronisation der Beta-Oszillationen mit korrespondierendem Anstieg der Power (Pfurtscheller & Aranibar, 1977; Pfurtscheller et al., 1996). Pfurtscheller et al. (1996) werteten dies als eine kortikale Inhibition. Demzufolge gehen physiologische Bewegungsabläufe zunächst mit einer stetigen Beta-Powerabnahme vor dem Beginn und einer im Anschluss an die Bewegung folgenden Beta-Powerzunahme einher (Beta-Rebound). In der vorliegenden Arbeit wurde allerdings bereits vor dem Beginn einer Bewegung, und zwar vor einem motorischen Tic, ein Anstieg der Beta-Power beobachtet. Erst ungefähr 0,5 Sekunden vor dem Tic-Beginn kam es zu einer Beta-Powerabnahme. Durch die Beobachtung einer zunächst ansteigenden Beta-Power vor einem Tic und der verspätet einsetzenden Beta-Desynchronisation liegt eine Abweichung der Beta-Oszillationen in motorischen Regionen vor einem Tic vor. Dennoch besteht zwischen dem Muster vor einem Tic und dem typischen oszillatorischen Muster vor einer physiologischen Bewegung auf Grund der kurz vor dem Tic eingesetzten Beta-Desynchronisation eine gewisse Ähnlichkeit.

Eine erhöhte Beta-Power wurde bei gesunden Probanden bereits im Zusammenhang mit einer Bewegungsunterdrückung beobachtet (Swann et al., 2009; Solis-Escalante et al., 2012). Ein möglicher Interpretationsansatz für die gesteigerte Beta-Power vor einem Tic ist daher, dass es sich dabei um den Ausdruck einer versuchten Tic-Unterdrückung handeln könnte. Alle in die vorliegende Studie eingeschlossenen GTS-Probanden wurden im Vorfeld gebeten, ihre Tics nicht zu unterdrücken. Allerdings kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass sie nicht dennoch versuchten, ihre Tics zu kontrollieren und möglicherweise zu unterdrücken. Bereits Brandt et al. (2016) thematisierten die Schwierigkeit bei der

Beurteilung von Studienbefunden im Hinblick darauf, inwiefern vorliegende Veränderungen des Aktivierungsmusters bei GTS-Patienten möglicherweise auch auf einer (unbewussten) Tic-Unterdrückung basieren oder dadurch beeinflusst werden könnten. Es muss berücksichtigt werden, dass die in die Studie eingeschlossenen GTS-Probanden zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits eine langjährige Erkrankungsdauer (durchschnittlich 29 ± 9 Jahre SD) aufwiesen und in dieser Zeit bereits gelernt haben könnten, ihre Tics zeitweise zu unterdrücken und Kompensationsmechanismen entwickelt haben. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass alle acht GTS-Probanden, von denen die PUTS ausgefüllt wurde, eine teilweise oder gänzlich vorhandene Fähigkeit zur Tic-Unterdrückung angaben. Außerdem kann das Bestreben einer Tic-Unterdrückung auch unbewusst und automatisiert ablaufen (Roessner et al., 2008). So zielen besonders verhaltenstherapeutische Maßnahmen darauf ab, dass die Betroffenen durch Schulungen dazu angeleitet werden, ihre Tics automatisiert und mit einer möglichst geringen Anstrengung unterdrücken zu können (Roessner et al., 2008). In der Zusammenschau könnte ein initialer Anstieg der Beta-Power in linkshemisphärischen motorischen Regionen daher aus einer versuchten Tic-Unterdrückung resultieren und ein neurophysiologisches Korrelat eines versuchten Kompensationsmechanismus darstellen. Eine Untersuchung der oszillatorischen Beta-Aktivität speziell vor und während einer erfolgreichen Tic-Unterdrückung bei GTS-Patienten könnte sinnvoll sein, um die These zu bestätigen.

Bereits in verschiedenen Studien wird die Entwicklung motorischer Kompensationsmechanismen zur Steigerung der motorischen Kontrolle bei GTS-Patienten diskutiert (Jackson et al., 2011; Jung et al., 2013; Niccolai et al., 2016). Niccolai et al. (2016) beobachteten bei der Vorbereitung auf eine Fingerbewegung während einer Go/NoGo-Aufgabe bei GTS-Patienten eine im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden erhöhte Beta-Power in kontralateralen motorischen Arealen und brachten den Befund ebenfalls mit einem Kompensationsmechanismus bei GTS-Patienten in Verbindung. Jung et al. (2013) detektierten im Rahmen einer fMRT-Untersuchung bei GTS-Patienten vor dem Beginn einer Fingerbewegung ein im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden reduziertes Blood-Oxygenation-Level Dependent (BOLD)-Signal in der SMA und in S1/M1. Zudem lag zwischen dem BOLD-Signal und der Tic-Schwere ein positiver Zusammenhang vor (Jung et al., 2013). Da das BOLD-Signal abhängig ist von der Aktivierung eines Areals, deckt

sich ein vermindertes BOLD-Signal im motorischen Areal mit einer gesteigerten Beta-Synchronisation, da beide eine reduzierte kortikale Aktivierung reflektieren (Singh et al., 2002). Es wurde also sowohl vor einem Tic als auch bei der Vorbereitung auf eine Fingerbewegung während einer kognitiv-motorischen Aufgabe eine erhöhte Beta-Power in motorischen Regionen bei GTS-Patienten nachgewiesen. Es ist daher durchaus für möglich zu erachten, dass eine gesteigerte Beta-Synchronisation in motorischen Regionen, wie sie ebenfalls in der vorliegenden Arbeit beobachtet wurde, möglicherweise einen Kompensationsmechanismus reflektiert, der zu einer besseren Tic-Kontrolle verhelfen könnte

Anhand der aktuellen Datenlage und der vorliegenden Ergebnisse liegt es nahe, dass der Beta-Rhythmus eine wichtige Rolle bei der Steuerung und Vermittlung motorischer Suppressionsmechanismen einnimmt (Niccolai et al., 2016). Ein Anstieg der Beta-Power vor einem Tic, möglicherweise resultierend aus einem versuchten Kompensationsmechanismus, könnte durch bereits vorhandene kompensatorische Veränderungen mit einem motorisch-supprimierenden Einfluss zusätzlich verstärkt werden. Besonders der präfrontale Kortex und die SMA scheinen eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit motorischen Kompensationsmechanismen bei GTS-Patienten einzunehmen (Peterson et al., 2001; Serrien et al., 2005; Niccolai et al., 2016). Während Phasen einer Tic-Unterdrückung wurde eine gesteigerte Konnektivität zwischen präfrontalen und motorischen Arealen nachgewiesen und dies mit einem Kompensationsmechanismus assoziiert (Peterson et al., 2001; Serrien et al., 2005). Der präfrontale Kortex nimmt durch reziproke Verbindungen modulierend Einfluss auf nahezu alle Systeme und ist außerdem beteiligt an der Planung, Einleitung und Selektion von Bewegungsmustern (Siddiqui et al., 2008). Dass eine gesteigerte Konnektivität zwischen motorischen und präfrontalen Arealen mit einer besseren Tic-Kontrolle einhergeht, liegt in dem verstärkten inhibitorischen Einfluss des präfrontalen Kortex auf motorische Regionen begründet (Peterson et al., 2001; Serrien et al., 2005). Eine möglicherweise kompensatorisch gesteigerte Beta-Synchronisation in motorischen Regionen vor einem Tic könnte daher auch auf einer gesteigerten Konnektivität zum präfrontalen Kortex im Rahmen einer versuchten Tic-Unterdrückung basieren oder dadurch zusätzlich verstärkt werden. Ein weiterer Aspekt ist ein möglicher zusätzlicher Einfluss der SMA auf die Beta-Oszillationen vor einem Tic. Es liegen bereits Hinweise dafür vor, dass die SMA sowohl an der Unterdrückung

voluntarischer Bewegungen, als auch an der Vermittlung motorischer Suppressionsmechanismen bei einer Tic-Unterdrückung beteiligt ist (Serrien et al., 2005; Niccolai et al., 2016). Anhand derselben Daten, die auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden, wurde bei GTS-Patienten eine gesteigerte Konnektivität im Alpha-Band zwischen der linkshemisphärischen SMA und dem M1 während eines NoGo-Signals verglichen mit der Konnektivität während eines Go-Signals nachgewiesen (Niccolai et al., 2016). Darüber hinaus war die Konnektivität während des NoGo-Signals bei GTS-Patienten auch im Vergleich zu der bei gesunden Kontrollprobanden gesteigert (Niccolai et al., 2016). Folglich ist eine Beteiligung der SMA an der Vermittlung motorischer Suppressionsmechanismen mit einer möglichen Auswirkung auf die Beta-Oszillationen im Sinne einer Verstärkung der Beta-Power denkbar (Niccolai et al., 2016). Bei beiden vorangegangenen Interpretationsansätzen muss berücksichtigt werden, dass auf Grund der geringen Trial-Anzahl in der vorliegenden Arbeit keine Kohärenzanalyse zwischen der SMA bzw. dem präfrontalen Kortex und dem M1 vorgenommen werden konnte. Es liegt allerdings bereits Evidenz für eine gesteigerte Konnektivität der Areale bei GTS-Patienten vor (Peterson et al., 1998; Serrien et al., 2005; Niccolai et al., 2016), sodass eine zusätzliche Verstärkung der Beta-Synchronisation vor einem Tic durch bereits vorhandene kompensatorische Veränderungen vermutet werden kann.

Neben einer gesteigerten funktionellen Konnektivität zwischen kontrollierenden und motorischen Regionen könnte auch eine veränderte Neurotransmission zu einer Beeinflussung der Beta-Aktivität vor einem Tic beitragen. Vor einer Fingerbewegung zeigte sich bei GTS-Patienten eine reduzierte Exzitabilität in M1 (Jackson et al., 2013; Draper et al., 2014). Der Befund wurde in Verbindung gebracht mit einer kompensatorisch gesteigerten GABA-Konzentration in der SMA mit daraus resultierender gesteigerter tonischer Inhibition motorischer Areale (Jackson et al., 2015). Eine zusätzliche Verstärkung der beobachteten Beta-Power in motorischen Regionen vor einem Tic durch eine grundsätzlich gesteigerte motorische Inhibition kann daher ebenfalls in Betracht gezogen werden. Kompensatorische Mechanismen und Veränderungen bei GTS-Patienten gelangen immer mehr in den Vordergrund wissenschaftlicher Arbeiten. In diesem Kontext wird häufig auch der Aspekt der kognitiven Kontrolle bei GTS-Patienten dis-

kutiert (Jackson et al., 2013; Jung et al., 2013). Bereits mehrere Studien beschäftigten sich mit der Frage, ob und inwiefern möglicherweise eine eingeschränkte Kontrolle über den motorischen Output bei GTS-Patienten vorliegt. Neuronale Synchronisationen nehmen bei kognitiven Funktionen eine wichtige Rolle ein. Störungen der synchronisierten oszillatorischen Fähigkeit können beispielsweise zu einer veränderten Kognition führen (Singer, 1999). In dem Fall, dass eine erhöhte Beta-Synchronisation, wie sie in der vorliegenden Arbeit vor einem Tic beobachtet wurde, mit kognitiven Funktionen assoziiert ist, kommt die Vermutung auf, dass zumindest bei GTS-Patienten ohne Komorbiditäten eine gesteigerte Kontrolle über motorischen Output vorliegt. Dies wurde bereits ebenfalls in vorangegangenen Studien hypothetisiert (Jackson et al., 2011, Jung et al., 2013). Die Datenlage bezüglich der kognitiven Kontrolle und der Kontrolle über motorischen Output bei GTS-Patienten ist jedoch inhomogen. Während Dursun et al. (2000) thematisierten, dass GTS-Patienten durch eine eingeschränkte Konnektivität in inhibitorischen Netzwerken über verminderte Kontrollfähigkeiten verfügen, deuteten die Ergebnisse anderer Studien auf Kompensationsmechanismen mit einer verbesserten Kontrolle über motorischen Output hin (Serrien et al., 2005; Jackson et al., 2011; Jung et al., 2013). Die inhomogenen Ergebnisse können unter anderem durch methodische Aspekte bei den Studien bedingt sein. Zum einen wurden in den verschiedenen Studien unterschiedliche Paradigmen verfolgt und zum anderen wurden unterschiedliche Einschlusskriterien für die Patientenrekrutierung angewandt. So erfolgte beispielsweise in vielen Studien kein Ausschluss von GTS-Patienten mit Komorbiditäten. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass ungefähr 60% der GTS-Patienten zusätzlich ein selbstverletzendes Verhalten aufweisen (Mathews et al., 2004), welches an sich bereits mit einer herabgesetzten kognitiven Kontrolle assoziiert ist (Jung et al., 2013). Dementsprechend fielen auch die Ergebnisse so aus, dass überwiegend eine Beeinträchtigung der kognitiven Kontrolle bei GTS-Patienten offengelegt wurde. Diese könnte jedoch durch eine der Komorbiditäten bedingt sein (Dursun et al., 2000). Fraglich ist allerdings auch, ob es repräsentativ ist, aus der Gehirnaktivität von GTS-Patienten, die während der Ausführung unterschiedlichster Paradigmen (wie z.B. Go/NoGo-Aufgabe) abgeleitet wurde, Rückschlüsse zu ziehen im Hinblick auf die motorischen und kognitiven Kontrollfähigkeiten, da die Paradigmen oft nichts mit alltäglichen Aufgaben zu tun haben.

Ein weiterer Punkt im Zusammenhang mit dem Befund eines Beta-Poweranstieges vor einem Tic ist ein möglicher Einfluss der Vorgefühle. Im Anschluss an die Termination einer passiven Bewegung wurde bei gesunden Probanden in motorischen Arealen eine gesteigerte Beta-Synchronisation beobachtet (Cassim et al., 2001; Alegre et al., 2002). Es wurde diskutiert, dass diese möglicherweise aus einem gesteigerten Input somatosensorischer Afferenzen resultiert (Cassim et al., 2001; Alegre et al., 2002). Eine Studie von Biermann-Ruben et al. (2012) lieferte bereits Hinweise auf einen gesteigerten somatosensorischen Input bei GTS-Patienten, der möglicherweise zu einer gesteigerten motorischen Kontrolle führt. Dies wirft die Frage auf, ob die gesteigerte Beta-Synchronisation während der Zeitspanne von 1 Sekunde bis 0,5 Sekunden vor einem Tic mit einem gesteigerten propriozeptiven Input, möglicherweise auf Grund der Vorgefühle, in Verbindung gebracht werden könnte. In einer Studie von Brandt et al. (2016) gaben die GTS-Probanden bereits zehn Sekunden vor dem Tic ein Vorgefühl an. Diese Zeitspanne schließt die in der vorliegenden Arbeit gewählte Zeitspanne vor einem Tic ein. Eine bereits vorher stattgefundenene Intensitätszunahme eines in Gelenken oder Muskeln lokalisierten Vorgefühls könnte möglicherweise zu einem gesteigerten propriozeptiven Input geführt haben mit der möglichen Konsequenz einer Zunahme der Beta-Power. Allerdings lagen in der vorliegenden Arbeit keine Informationen über die situative Vorgefühlintensität und -lokalisation vor, da die PUTS erst im Anschluss an die Datenerhebung von acht der zwölf GTS-Patienten ausgefüllt wurde. Ein Ansatzpunkt für Folgestudien könnte eine Untersuchung des grundlegenden propriozeptiven Inputs und eine mögliche Beeinflussung auf Grund von Vorgefühlen bei GTS-Patienten darstellen. Dabei könnte es sinnvoll sein, ein *Real-Time* Messverfahren zu entwickeln, das neben einer Angabe der Vorgefühlintensität auch eine Angabe bezüglich der Vorgefühllokalisation ermöglicht.

Der in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene Zusammenhang speziell zwischen dem Bewegungsdrang und dem Anstieg der Beta-Power wird näher in Kapitel 4.2 thematisiert und diskutiert.

4.1.2 Abnahme der Beta-Power in motorischen Regionen

In dem zweiten Zeitfenster von 0,5 Sekunden vor bis zum Tic-Beginn kam es zu einer signifikanten Beta-Powerabnahme auf Grund einer progredienten Desynchronisation neuronaler Beta-Oszillationen.

Die Abnahme der Beta-Power kurz vor dem Tic-Beginn erinnert an das typische Muster, das sich im Rahmen einer voluntarischen Bewegungsvorbereitung über motorischen Regionen ableiten lässt. Die Ähnlichkeit zwischen den Beta-Oszillationen kurz vor dem Tic-Beginn und den Beta-Oszillationen kurz vor einer voluntarischen Bewegung könnte auf einen voluntarischen Aspekt bei der Tic-Ausführung hinweisen. Dieser Aspekt wird detaillierter in dem Kapitel 4.3 diskutiert.

Dass die Abnahme der Beta-Power vor einem Tic durch eine Bewegungsvorbereitung im Rahmen der Go/NoGo-Aufgabe bedingt sein könnte, kann weitestgehend ausgeschlossen werden. Die verwendeten Daten wurden im Vorfeld aus einem möglichst von der Fingerbewegung unbeeinflussten Zeitintervall entnommen und anhand einer Baseline korrigiert, sodass der aufgabenbezogene Effekt annulliert wurde. Ein weiterer Aspekt ist, dass die Daten aus der Zeitspanne zwischen dem S1-Offset und dem S2-Onset entnommen wurden. Diese Zeitspanne wurde zum einen variiert, um ein erwartendes Verhalten mit gegebenenfalls vorheriger Bewegungsvorbereitung zu vermeiden. Zum anderen war während dieser Zeitspanne für die Probanden nicht absehbar, ob letztlich eine Bewegung erforderlich wurde, da es sich bei dem S2-Signal sowohl um ein Go- oder um ein NoGo-Signal handeln konnte. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass eine Beta-Desynchronisation auf Grund einer aufgabenbezogenen Bewegungsvorbereitung eher unwahrscheinlich ist.

4.1.3 Lateralisation der Beta-Veränderungen

Besonders in linkshemisphärischen motorischen Regionen konnten vor einem Tic Veränderungen der Beta-Power beobachtet werden. In den entsprechenden Regionen der rechten Hemisphäre hingegen kam es nur zu geringen Beta-Veränderungen. Auch nachgewiesene strukturelle sowie metabolische Veränderungen bei GTS-Patienten betreffen besonders die linke Hemisphäre (Braun et al., 1993; Peterson et al., 1998; Thomalla et al., 2009). Es gilt als unbestritten, dass die linke Hemisphäre im Rahmen der motorischen Steuerung bei rechtshändigen

Personen eine dominante Rolle einnimmt (Kim et al., 1993). Bisherige Studienergebnisse und auch die vorliegenden Befunde legen nahe, dass die linke Hemisphäre nicht nur eine dominante Rolle bei der Steuerung physiologischer Bewegungen, sondern auch bei der Tic-Generierung und der Vorbereitung auf eine Tic-Ausführung einnimmt. Bei den in die Studie eingeschlossenen GTS-Probanden konnte keine Lateralisation der Tics auf eine Körperseite festgestellt werden, die für eine Lateralisation der Beta-Veränderungen auf linkshemisphärisch gelegene Regionen hätte ursächlich sein können. Es wäre interessant zu untersuchen, ob sich die Lokalisierung von Beta-Veränderungen vor Tics, die speziell die linke Körperhälfte betreffen, unterscheidet von der Lokalisierung der Beta-Veränderungen vor Tics, die besonders die rechte Körperhälfte einschließen. Anhand einer solchen Untersuchung könnte man weitere Informationen über eine mögliche Ursache der Lateralisation von Beta-Veränderungen bei GTS-Patienten erhalten und die vorangegangene Hypothese prüfen.

Da die verwendeten Daten im Rahmen einer Go/NoGo-Aufgabe erhoben wurden, könnte die Vermutung aufkommen, dass Bewegungen der rechten Hand ursächlich für die beobachtete Lateralisierung der Beta-Veränderungen sein könnten. Bereits in dem vorangegangenen Abschnitt wurde darauf hingewiesen, dass unter anderem auf Grund einer speziellen Vorverarbeitung der Daten eine maßgebliche Beeinflussung der Daten durch die Fingerbewegung weitestgehend ausgeschlossen werden kann. Ein weiterer Punkt sind bereits vorliegende Ergebnisse einer Studie von Niccolai et al. (2016). Mit Hilfe der gleichen Daten, die auch in der vorliegenden Arbeit verwendet und aus dem gleichen Zeitfenster entnommen wurden, erfolgte eine Untersuchung der Beta-Aktivität vor einer Fingerbewegung während einer Go/NoGo-Aufgabe bei GTS-Patienten. Dabei wurde eine in Richtung der Fingerbewegung zunehmende Beta-Power (Synchronisation) beobachtet. In der vorliegenden Arbeit lag vor dem Tic-Beginn allerdings eine Abnahme der Beta-Power (Desynchronisation) vor. Zusammenfassend erscheint eine maßgebliche Beeinflussung durch die Fingerbewegung daher unwahrscheinlich.

4.2 Zusammenhang zwischen dem Bewegungsdrang und der Beta-Aktivität

Während der Zeitspanne von 1 Sekunde bis 0,5 Sekunden vor einem Tic lag zwischen der Ausprägung des Bewegungsdranges, erfasst durch die PUTS, und der individuellen durchschnittlichen Veränderung der Beta-Power in allen Kanälen ein positiver Zusammenhang vor. Interessanterweise betraf die signifikante Beziehung nicht die gesamte Zeitspanne vor einem Tic, sondern speziell das Zeitfenster, in dem auch ein Anstieg der Beta-Power beobachtet wurde.

Über die funktionelle Verbindung zwischen Vorgefühl und Tic ist bislang nur wenig bekannt (Houghton et al., 2014; Cavanna et al., 2017). Zeitlich betrachtet treten sie vor dem Tic-Ereignis auf und nehmen an Intensität. Die Tic-Ausführung hingegen wird begleitet von einer Intensitätsreduktion des Vorgefühls (Kwak et al., 2003; Himle et al., 2007; Brandt et al., 2016). Eine derartige Dynamik der Vorgefühlintensität wurde auch von den in die Studie eingeschlossenen GTS-Probanden in der PUTS bestätigt (Item 9; Abbildung 2). Vorgefühlen wird daher eine gewisse Trigger-Funktion im Hinblick auf die Tic-Ausführung zugeschrieben (Kane, 1994). Das Vorgefühl bewirkt demzufolge möglicherweise die Umwandlung einer (sensorischen) Empfindung in eine motorische Reaktion (Tinaz et al., 2015). Die Dynamik der Beta-Oszillationen von einer motorischen Inaktivität (Beta-Synchronisation) zu einer motorischen Aktivierung mit Bewegungsvorbereitung (Beta-Desynchronisation) könnte einen derartigen Umwandlungsprozess widerspiegeln.

Bereits zuvor wurde die These aufgestellt, dass es sich bei dem Anstieg der Beta-Power in motorischen Regionen vor einem Tic möglicherweise um das neurophysiologische Korrelat eines versuchten Kompensationsmechanismus handeln könnte, der zusätzlich möglicherweise durch bereits vorhandene kompensatorische Veränderungen verstärkt wird. Der positive Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Beta-Power und dem Bewegungsdrang wird daher auch in diesem Kontext diskutiert und interpretiert. Dabei lässt sich der Zusammenhang aus zwei unterschiedlichen Richtungen betrachten und deuten. Der erste Interpretationsansatz verfolgt die Hypothese, dass es bei GTS-Patienten mit einem ausgepräg-

ten Bewegungsdrang möglicherweise zu einem stärkeren Anstieg eines kompensatorischen motorischen Suppressionsmechanismus kommt. Ursächlich dafür könnte ein gesteigertes Tic-Bewusstsein sein (Barnea et al., 2016). Es wurde bereits von einem positiven Zusammenhang zwischen den Vorgefühlen und dem interozeptiven Bewusstsein berichtet. Ganos et al. (2015b) wiesen nach, dass GTS-Patienten mit einem hohen interozeptiven Bewusstsein vermehrt von Vorgefühlen berichten (Ganos et al., 2015b; Tinaz et al., 2015). Unter dem interozeptiven Bewusstsein versteht man die Fähigkeit, Signale aus dem Inneren des Körpers, z.B. den eigenen Herzschlag, wahrzunehmen. Man könnte daher vermuten, dass es bei GTS-Patienten mit starken Vorgefühlen durch die Ankündigung des Tics zu einem stärkeren Anstieg eines motorischen Kompensationsmechanismus kommt im Vergleich zu Patienten mit keinen oder geringen Vorgefühlen. Fraglich ist dabei, inwiefern GTS-Patienten mit starken Vorgefühlen ausgeprägtere motorische Kompensationsmechanismen entwickeln im Vergleich zu Patienten mit keinen oder geringen Vorgefühlen. Bereits in einer Studie von Cohen & Leckman (1992) gaben 55% der teilnehmenden GTS-Patienten eine subjektiv empfundene gesteigerte Fähigkeit zur Tic-Unterdrückung auf Grund von Vorgefühlen an. Hinweise dafür, dass GTS-Patienten mit einem stärkeren Bewegungsdrang auch erfolgreicher ihre Tics unterdrücken können, liegen bislang nicht vor (Müller-Vahl et al., 2014; Ganos et al., 2012; Misirlisoy et al., 2015). Zweifellos stellen Vorgefühle keine zwingende Notwendigkeit für eine Tic-Unterdrückung dar (Banaschnewski et al., 2003; Ganos et al., 2012). Dennoch verhilft das bewusste Wahrnehmen von Vorgefühlen als eine Art Vorwarnung zur Tic-Unterdrückung (Cohen et al. 2013). Zudem liegen Anhaltspunkte dafür vor, dass die Wahrscheinlichkeit einer suffizienten Tic-Unterdrückung bei Patienten mit Vorgefühlen höher ist im Vergleich zu Patienten ohne Vorgefühle (Müller-Vahl, 2010). Vorgefühle sind daher auch ein zentraler Bestandteil von verhaltenstherapeutischen Maßnahmen bei Patienten mit GTS.

Der zweite Interpretationsansatz ergibt sich aus der Betrachtung des Zusammenhanges aus einer anderen Perspektive. Der Ansatz verfolgt, dass es auf Grund eines stärkeren motorischen Suppressionsversuches (Anstieg der Beta-Power) zu einem ausgeprägten Bewegungsdrang kommen könnte. Bereits in mehreren Studien wurde darauf hingewiesen, dass eine erfolgreiche Tic-Unterdrückung von einem Anstieg der Vorgefühlintensität begleitet wird (Kwak et al., 2003; Himle

et al., 2007; Brandt et al., 2016). Brandt et al. (2016) gelang es, anhand eines speziellen Studiendesigns eine ansteigende Intensität von Vorgefühlen während und im Anschluss an eine Tic-Unterdrückung zu erfassen, die mit den Angaben der teilnehmenden GTS-Patienten übereinstimmte. Möglicherweise führt nicht nur eine erfolgreiche Tic-Unterdrückung, sondern bereits der Versuch einer Tic-Kompensation zu einer stärkeren Ausprägung des Vorgefühls. Dies steht in Einklang damit, dass zwischen dem Vorgefühl und dem Tic ein negativer Verstärkungsprozess vermutet wird und der Tic oft als voluntarische Reaktion auf die unwillkürlich empfundenen Vorgefühle beschrieben wird (Himle et al., 2007; Houghton et al., 2014). Im Zusammenhang mit der aufgeführten These und bereits vorliegender Studienergebnisse kommt außerdem die Frage auf, warum trotz motorischer Kompensationsmechanismen von einem ausgeprägten bis gar gesteigerten Vorgefühl berichtet wird. Studien, die sich speziell mit der Vorgefühlintensität bei einer Tic-Unterdrückung beschäftigten, verwiesen lediglich auf eine Unterdrückung des Tics, während hingegen das Vorgefühl dadurch sogar an Intensität zunahm (Müller-Vahl et al., 2014; Misirlisoy et al. 2015; Brand et al., 2016). Es macht den Anschein, dass motorische Suppressionsmechanismen keinen reduzierenden Einfluss auf die Intensität des motorischen Vorgefühls besitzen und daher durch diese lediglich der Tic und nicht das Vorgefühl unterdrückt werden kann (Müller-Vahl et al., 2014; Misirlisoy et al. 2015; Brand et al., 2016). Ursächlich dafür könnte die Involvierung unterschiedlicher Netzwerke sein; der Vorgang einer Tic-Unterdrückung bzw. -Kontrolle erfolgt möglicherweise über ein anderes neuronales Netzwerk als die Generierung von Vorgefühlen (Banaschnewski et al., 2003; Ganos et al., 2012; Müller-Vahl et al., 2014). Es ist also möglich, dass sich die Betroffenen die Fähigkeit einer Tic-Unterdrückung aneignen und diese weiter ausbauen können, während das Auftreten und die Intensität von Vorgefühlen davon jedoch nicht positiv beeinflusst werden. Dies wird bereits in Studien thematisiert, die sich mit dem Einfluss verhaltenstherapeutischer Maßnahmen auf die Tic-Symptomatik und auf die Vorgefühlintensität bei GTS-Patienten beschäftigten. Sowohl das *Habit Reversal Training* (HRT) als auch die *Exposure and Response Prevention* (ERP) zielen auf die Entwicklung einer gesteigerten Tic-Kontrolle anhand von Vorgefühlen ab. Bei der ERP soll der negative Verstärkungsprozess zwischen dem Vorgefühl und dem nachfolgenden Tic unterbrochen werden (Hoogduin et al., 1997). Dabei sollen die Betroffenen lernen,

das Vorgefühl auszuhalten. Anhand dessen soll die Tic-Ausführung verhindert und der Automatismus zwischen Vorgefühl und Tic unterbunden werden. Bei dem HRT hingegen sollen die Betroffenen durch das bewusste Wahrnehmen von Vorgefühlen erlernen, dem nachfolgenden Tic gezielter entgegenzusteuern mit Bewegungen, die mit dem Tic nicht kompatibel sind (Azrin & Nuun, 1973). Die Wirksamkeit beider Verfahren wurde durch eine nachgewiesene Reduktion der Tic-Häufigkeit um 30% belegt (Verdellen et al., 2004). Daraus kann geschlossen werden, dass die GTS-Patienten auf der Basis von Vorgefühlen ein besseres Tic-Bewusstsein und gesteigerte Kompensationsmechanismen entwickeln können (Azrin & Nuun, 1973; Hoogduin et al., 1997). Während eine Abnahme der Tic-Häufigkeit durch die aufgeführten verhaltenstherapeutischen Maßnahmen belegt ist, ist nach wie vor unklar, ob und inwiefern die Verfahren auch einen Effekt auf die Vorgefühle haben. Während Verdellen et al. (2008) eine konstante Abnahme der Vorgefühlintensität im Zusammenhang mit einer Tic-Unterdrückung im Rahmen der ERP beobachteten, legten Specht und Kollegen (2013) eine konstant bleibende Intensität dar. Brand et al. (2016) wiederum beobachteten während sowie nach einer Tic-Unterdrückung eine im Vergleich zu Phasen der freien Tic-Ausführung erhöhte Vorgefühlstärke. Eine mögliche Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse könnten verschiedene Arten zur Erfassung der Vorgefühlintensität sein. Der bisherige Forschungsstandpunkt erweckt vor allem den Eindruck, dass es sich bei der Tic-Ausführung um die bislang einzig bekannte Möglichkeit zu einer Abnahme der Vorgefühlintensität handelt (Brandt et al., 2016). Dadurch wird die These gestützt, dass möglicherweise bereits ein motorischer Suppressionsversuch zu einem ausgeprägten Vorgefühl bzw. Bewegungsdrang führen könnte. Letztlich wirft dies auch die Frage nach weiteren Möglichkeiten zu einer Intensitätsreduktion von Vorgefühlen auf. Inwiefern verhaltenstherapeutische Maßnahmen auch einen Effekt auf die Vorgefühle haben und ob es möglicherweise zu einer Gewöhnung kommt, bedarf daher eine weitere Klärung. Zudem würden nähere Erkenntnisse über die Verbindung zwischen dem Vorgefühl und dem Tic weitere Optionen für verhaltenstherapeutische Maßnahmen ergeben.

Bei den vorangegangenen Thesen muss berücksichtigt und kritisch angemerkt werden, dass für die Analyse eines möglichen Zusammenhanges zwischen dem

Bewegungsdrang und der Beta-Power vor einem Tic die von den acht GTS-Probanden für das Item 6 vergebenen Werte verwendet wurden. Die PUTS wurde allerdings erst im Anschluss an die Datenerhebung von acht der zwölf GTS-Patienten ausgefüllt. Demzufolge lagen keine Informationen über das zeitliche Auftreten von Vorgefühlen und mögliche Intensitätsänderungen speziell während der Datenerhebung vor. Es kann daher in der vorliegenden Arbeit keine explizite Aussage darüber getroffen werden, inwiefern sich der Bewegungsdrang tatsächlich in der beobachteten Beta-Dynamik vor einem Tic widerspiegelt oder bereits der Versuch einer Tic-Kompensation zu einer zeitgleichen Steigerung des Vorgefühls führt. Es wurde bereits thematisiert, dass Brandt et al. (2016) ein spezielles Messverfahren zur Erfassung der situativen Vorgefühlintensität bei GTS-Patienten entwickelten. Dabei können die Probanden die Intensitätsveränderungen ihrer Vorgefühle in Echtzeit auf einem Monitor visualisieren. Eine Skalierung der y-Koordinate auf dem Monitor von 0 (kein Vorgefühl) bis 100 (die stärkste Vorgefühlintensität, die jemals erfahren wurde) soll eine Quantifizierung der Vorgefühlintensität ermöglichen. Zunächst könnte es nützlich sein, dieses Messverfahren in dem Sinne zu erweitern, dass die Probanden zusätzlich neben der Intensität auch die Lokalisation des Vorgefühls angeben können. Eine Ableitung von Beta-Oszillationen vor einem Tic sowie vor einer Tic-Unterdrückung in Kombination mit einem *Real-Time*-Messverfahren zur Erfassung der dynamischen Vorgefühlintensität, könnte die aufgeführten Thesen bestätigen. Es könnte außerdem hilfreich sein, die oszillatorische Aktivität vor einem Tic bei GTS-Patienten mit Vorgefühlen mit der oszillatorischen Beta-Aktivität bei GTS-Patienten ohne Vorgefühle zu vergleichen. Dadurch könnte ein möglicher Einfluss von Vorgefühlen auf die Beta-Aktivität und deren Dynamik weitergehend geprüft werden.

4.3 Deskriptiver Vergleich der Dynamik von Beta-Oszillationen

Sowohl in dem zweiten Zeitfenster vor einem Tic als auch vor einer Fingerbewegung bei GTS-Patienten kam es durch eine oszillatorische Desynchronisation zu einer signifikanten Abnahme der Beta-Power in linkshemisphärischen prä- und primär-motorischen Regionen.

Ein Vergleich zwischen der Beta-Aktivität vor einem Tic mit der Beta-Aktivität vor einer voluntarischen Fingerbewegung ist aus verschiedenen Gründen nur bedingt möglich. Zum einen zeigten die Daten der Fingerbewegungen einen starken Beta-Rebound nach der vorausgegangenen Fingerbewegung, sodass die Ruheaktivität nicht klar abgegrenzt werden konnte. Es ist jedoch ersichtlich, dass zwischen dem Muster vor einem Tic und dem vor einer voluntarischen Fingerbewegung eine gewisse Ähnlichkeit in Form von einer Beta-Desynchronisation kurz vor dem Bewegungsbeginn (Tic und Fingerbewegung) zu erkennen war. Dies deutet darauf hin, dass bei der Tic-Generierung ähnliche neuronale Mechanismen involviert sind wie bei der Vorbereitung auf eine voluntarische Fingerbewegung (Hampson et al., 2009; Wang et al., 2011).

Ein weiterer diskutierbarer Aspekt ist, dass vor dem Beginn einer passiven Bewegung bei gesunden Probanden keine Beta-Desynchronisation in motorischen Regionen als Korrelat für eine Bewegungsvorbereitung nachgewiesen werden konnte (Müller et al., 2003). In der vorliegenden Arbeit konnte bei GTS-Patienten hingegen kurz vor dem Beginn eines Tics ein derartiger Befund erhoben werden. Daher entspricht das oszillatorische Muster vor einem Tic nicht dem vor einer passiven Bewegung ohne Bewegungsvorbereitung. Demzufolge und in Anbetracht der (wenn auch verspätet) einsetzenden Beta-Powerabnahme vor einem Tic, ähnlich wie die vor einer voluntarischen Fingerbewegung bei GTS-Patienten, könnte auf eine voluntarische Komponente bei der Tic-Ausführung geschlossen werden. Dies steht in Einklang mit den Berichten von GTS-Patienten, die ihre Tics häufig als voluntarische Reaktion auf die als nicht voluntarisch empfundenen Vorgefühle beschreiben mit der Intention einer Reduktion der Vorgefühlintensität (Kwak et al., 2003).

Letztlich muss darauf hingewiesen werden, dass die in die Studie eingeschlossenen GTS-Probanden während der Datenerhebung vor allem Kopf-Tics aufwiesen. Demnach werden Beta-Veränderungen, die assoziiert sind mit unterschiedlichen Bewegungsausführungen und an denen darüber hinaus unterschiedliche Körperregionen beteiligt sind, zusammengefügt und mit Beta-Veränderungen, die aus einer einfachen Fingerbewegung resultieren, verglichen. Dementsprechend können nur eingeschränkt Schlussfolgerungen aus der beschriebenen

Ähnlichkeit der oszillatorischen Muster getroffen werden. Dennoch liegt bereits Evidenz dafür vor, dass die Generierung von Tics über ein ähnliches motorisches Netzwerk erfolgt wie die Vorbereitung auf eine voluntarische Bewegung (Hampson et al., 2009; Wang et al., 2011). Eine oszillatorische Ähnlichkeit, wie sie in der vorliegenden Arbeit beobachtet wurde, ist demnach durchaus plausibel. Es könnte zur Prüfung der Thesen sinnvoll sein, einen Vergleich der Oszillationen während der individuellen Tics mit den entsprechenden voluntarischen Bewegung vorzunehmen.

4.4 Diskussion der Methodik

4.4.1 Das Untersuchungskollektiv

Die Auswertung der Beta-Oszillationen vor einem Tic sowie vor einer voluntarischen Fingerbewegung bei GTS-Patienten erfolgte anhand der Datensätze von zwölf GTS-Patienten. Auf Grund von zu vielen Artefakten musste bereits bei der Vorverarbeitung der Datensatz von einem GTS-Patienten von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Für die Durchführung einer MEG-Studie und die Sicherung repräsentativer Studienergebnisse ist ein Studienkollektiv mit der entsprechenden Anzahl von GTS-Probanden, besonders unter Berücksichtigung der niedrigen Prävalenz der Erkrankung, ausreichend. Im Rahmen von Studien mit einer ähnlich geringen Anzahl an Probanden ist es bereits gelungen, wichtige Erkenntnisse über die Ätiologie von GTS zu erlangen und strukturelle sowie funktionelle Veränderungen nachzuweisen (Serrien et al., 2005; Cheng et al., 2014). Im Übrigen wurden anhand der gleichen Datensätze, die auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden, schon andere Fragestellungen verfolgt und dabei wichtige, evidenzbasierte Erkenntnisse erfasst und veröffentlicht (Franzkowiak et al., 2010; Biermann-Ruben et al., 2012; Niccolai et al., 2016). Weitergehend lag eine weitestgehend homogene Studienpopulation vor, da bei allen in die Studie eingeschlossenen GTS-Patienten im Vorfeld ein Ausschluss von Komorbiditäten erfolgte und darüber hinaus sichergestellt wurde, dass zum Zeitpunkt der Datenerhebung seit mindestens sechs Monaten keine Medikamenteneinnahme erfolgte.

4.4.2 Auswahl von Item 6 der PUTS

Es wurde bereits mehrfach thematisiert, dass die von vielen GTS-Patienten beschriebenen Vorgefühle unterschiedliche Qualitäten aufweisen können. Von Interesse in der vorliegenden Arbeit war, ob zwischen dem handlungsbezogenen Bewegungsdrang und der Beta-Aktivität vor einem Tic ein Zusammenhang besteht. Der Bewegungsdrang wird allerdings nicht derartig spezifisch in der PUTS aufgeführt und abgefragt. Im Vorfeld der vorliegenden Arbeit wurde daher zunächst eine Auswahl darüber getroffen, welches Item der PUTS als repräsentativ für den Bewegungsdrang angesehen und für die weiteren Analyseschritte verwendet werden konnte. Wie bereits eingehend thematisiert, dient die PUTS vor allem einer Bestimmung der Vorgefühlintensität (Woods et al., 2005). Möglicherweise handelt es sich bei der PUTS allerdings nicht um einen ein- sondern mehrdimensionalen Fragebogen, der neben der Beurteilung der Vorgefühlintensität auch die Erfassung der Vorgefühl-Qualität sowie der subjektiv empfundenen Kontrolle über Tics und Vorgefühle ermöglicht (Misirlisoy et al., 2015; Brandt et al., 2016). Für die Auswahl eines geeigneten Items, welches am ehesten den Bewegungsdrang zu repräsentieren scheint, wurden die ersten sechs Items der PUTS näher betrachtet. Diese scheinen die Qualität der Vorgefühle zu erfassen (Reese et al., 2014). Eine derartig spezifische Auswahl eines Items der PUTS, wie sie in der vorliegenden Arbeit erfolgte, wurde bislang nicht vorgenommen. Eine Korrelation der individuell erreichten Gesamtsumme in der PUTS, die nicht motorisch-spezifisch ist, mit den mit motorischen Prozessen assoziierten Beta-Oszillationen wäre allerdings wenig sinnvoll und aussagekräftig. Am ehesten einen Bewegungsdrang widerspiegelnd und demnach für Analyseschritte ausgewählt wurde das Item 6 *„Direkt bevor ich einen Tic habe fühle ich eine Energie in meinem Körper, die herausmöchte“*. Zum einen sticht dieses Item hinsichtlich der Formulierung unter den ersten sechs Items hervor. Während die anderen qualitätserfassenden Items eher das Körperinnere betreffen (innere Anspannung, Druck im Gehirn), so wird mit diesem Item ein Gefühl assoziiert, das auf eine motorische Handlung abzielt. Weitere wichtige Aspekte sind, dass der Drang zur Bewegung in einer Studie von Kwak et al. (2003) explizit in einem Fragebogen aufgeführt und am häufigsten von den GTS-Patienten bestätigt wurde. Auffällig ist, dass in folgenden Studien, in denen die PUTS verwendet wurde, das Item 6 am häufigsten von den Probanden bestätigt und auf einer Skala von 1 (stimmt

gar nicht) bis 4 (stimmt sehr) am häufigsten mit 4 Punkten bewertet wurde (Crossley et al.; 2012; Reese et al; 2016). Auch in der vorliegenden Arbeit handelte es sich bei dem Item 6 um jenes Item der PUTS, welches unter den sechs qualitäts-erfassenden Items am häufigsten bestätigt und mit den höchsten Werten versehen wurde (Abbildung 2). In Zusammenschau mit den PUTS-Ergebnissen, den Interpretationen in vorherigen Studien und den Angaben in der Studie von Kwak et al. (2003), wurde der Rückschluss gezogen, dass es sich bei dem Item 6 um ein geeignetes Item für die Analyseschritte handeln könnte, da dieses am besten einen Bewegungsdrang zu repräsentieren scheint. Es könnte sinnvoll sein, eine Überarbeitung der PUTS mit Erstellung verschiedener Subkategorien zur genaueren Beurteilung und Erfassung der Qualität von Vorgefühlen vorzunehmen. Auch Brandt et al. (2016) sprachen sich für eine derartige Überarbeitung aus. Durch eine Erstellung verschiedener Subkategorien könnten genauere Rückschlüsse, unter anderem auf die Qualität der Vorgefühle hinsichtlich sensorischer und motorischer Aspekte, gezogen und anschließend speziellere Analysen vorgenommen werden.

5 Schlussfolgerungen und Ausblick

Einen zentralen Befund der vorliegenden Arbeit stellt der initiale Anstieg der Beta-Power vor einem Tic in linkshemisphärischen motorischen Regionen dar. Dabei handelt es sich möglicherweise um ein neurophysiologisches Korrelat eines versuchten Kompensationsmechanismus. Außerdem könnten bereits bestehende kompensatorische Veränderungen zu einer zusätzlichen Verstärkung der Beta-Power beitragen.

Ein weiterer Befund ist der Zusammenhang zwischen der in der PUTS angegebenen Ausprägung des Bewegungsdranges und dem initialen Anstieg der Beta-Power. Dies weist möglicherweise auf eine wechselseitige Beziehung zwischen der Ausprägung von Bewegungsdrang und motorischen Suppressionsmechanismen hin. Einerseits könnte ein ausgeprägter Bewegungsdrang zu einem stärkeren Anstieg eines motorischen Suppressionsmechanismus führen. Andererseits könnte ein derartiger Mechanismus zu einem ausgeprägten Bewegungsdrang führen. Außerdem macht es den Anschein, dass motorische Kompensationsmechanismen zwar zu einer besseren Tic-Kontrolle, nicht aber zu einer besseren Kontrolle über die Vorgefühle und deren Intensität verhelfen können.

Kurz vor dem Tic-Beginn zeigte sich eine Beta-Desynchronisation in linkshemisphärischen motorischen Regionen. Diese konnte ebenfalls vor einer voluntarischen Fingerbewegung bei GTS-Patienten beobachtet werden. Durch die oszillatorische Ähnlichkeit kurz vor dem Bewegungsbeginn kann eventuell auf eine voluntarische Komponente bei der Tic-Ausführung geschlossen werden. Außerdem sind bei der Tic-Generierung und Vorbereitung auf die Tic-Ausführung wahrscheinlich ähnliche motorische Netzwerke beteiligt wie bei der Vorbereitung auf eine voluntarische Bewegung.

Über die oszillatorische Beta-Aktivität vor einem Tic ist bislang nur sehr wenig bekannt. Um die These einer gesteigerten Beta-Synchronisation auf Grund eines motorischen Suppressionsmechanismus zu bestätigen, sollten weitere Studien erfolgen. Ein Ansatzpunkt für Folgestudien stellt die Untersuchung der oszillatorischen Beta-Aktivität speziell vor und während einer Tic-Unterdrückung dar. Es könnte außerdem sinnvoll sein, mehr Informationen darüber zu gewinnen, ab welcher Zeitspanne vor einem Tic es zum Auftreten von Vorgefühlen kommt, die

Intensitätsveränderungen und Lokalisation der Vorgefühle mit Hilfe eines speziellen *Real-Time*-Messverfahrens sowohl in Ruhe als auch bei einer Tic-Unterdrückung zu erfassen und das dazu entsprechende oszillatorische Muster zu untersuchen. In einem weiteren Schritt könnte ein Vergleich der Beta-Aktivität vor einem Tic bei GTS-Patienten mit Vorgefühlen mit der Beta-Aktivität vor einem Tic bei GTS-Patienten ohne Vorgefühle vorgenommen werden, um der Frage nach einem möglichen Einfluss von Vorgefühlen auf die Beta-Aktivität vor einem Tic weiter nachzugehen.

Ein weiterer möglicher und interessanter Ansatz für Folgestudien ist, die Beta-Synchronisation vor einem Tic präziser auf eine Region zu lokalisieren und zu verfolgen, wo genau sie generiert wird. Dadurch könnten sich neue Möglichkeiten für therapeutische Stimulationsverfahren zur Tic-Kontrolle ergeben. Ein wichtiger Aspekt an dieser Stelle ist auch eine mögliche Neurofeedback (NFB)-Therapie bei GTS-Patienten zur Behandlung der Tic-Symptomatik. Bislang stand besonders eine Beeinflussung sensomotorischer Rhythmen im Vordergrund der Therapie (Tansey, 1986; Benvenuti et al., 2011). Hier bedarf es zunächst weiterer Studien, die sich grundlegend mit dem Erfolg einer NFB-Therapie bei GTS-Patienten beschäftigen. Zum anderen ist ebenfalls von Interesse, ob speziell eine Steigerung der Beta-Synchronisation im Bereich der SMA zu einer besseren Tic-Kontrolle führen könnte, da diese grundlegend an einer Tic-Suppression bzw. Tic-Kontrolle beteiligt zu sein scheint.

Des Weiteren fiel im Rahmen der Literaturrecherche auf, dass der Pathomechanismus von Vorgefühlen und deren Verbindung zum nachfolgenden Tic nach wie vor unzureichend untersucht wurden. Obwohl die Vorgefühle auf Grund der hohen Prävalenz an Betroffenen und ihrer aversiven Komponente einen zentralen Stellenwert bei der Erkrankung einnehmen, liegen bislang nur wenige und zudem auch nicht eindeutige Erkenntnisse vor. Von vorrangiger Bedeutung wäre zunächst, die an der Entstehung von Vorgefühlen maßgeblich beteiligten Strukturen eindeutig zu identifizieren und die Verbindung zum Tic näher zu beleuchten. Ein weiterer Ansatzpunkt für folgende Studien könnte beispielsweise auch sein, ob und inwiefern eine Reduktion der Vorgefühlintensität unabhängig von einer Tic-Ausführung erfolgen kann.

6 Literaturverzeichnis

- Albin, R. L., Mink, J. W. (2006). Recent advances in Tourette syndrome research. *Trends Neurosci*, 29, 175-182.
- Alegre, M., Labarga, A., Gurtubay I. G., Iriarte, J., Malanda, A., Artieda, J. (2002). Beta electroencephalograph changes during passive movements: sensory afferences contribute to beta event-related desynchronization in humans. *Neurosci Lett*, 331(1), 29-32.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V, 5th ed.*, Arlington: American Psychiatric Assoc, VA.
- Annett, M. (1985). *Left, Right, Hand and Brain: The right shift theory*. London: Lawrence Erlbaum Associates Ltd.
- Azrin, N. H., Nunn, R. G. (1973). Habit reversal: A method of eliminating nervous habits and tics. *Behav Res Ther*, 11(4), 619-628.
- Bagheri, M. M., Kerbeshian, J., Burd, L. (1999). Recognition and management of Tourette's syndrome and tic disorders. *Am Fam Physician*, 59(8), 2263-2272.
- 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(10), 700-703.
- Barnea, M., Benaroya-Milshtein, N., Gilboa-Sechtman, Woods, D. W., Piacentini, J., Fennig, S., Apter, A., Steinberg, T. (2016). Subjective versus objective measures of tic severity in Tourette syndrome - The influence of environment. *Psych Res*, 242, 204-209
- Belluscio, B. A., Tinaz, S., Hallett, M. (2011). Similarities and differences between normal urges and the urge to tic. *Cogn Neurosci*, 2(3), 245-246.
- Benvenuti, S. M., Buodo, G., Leone, V., Palomba, D. (2011). Neurofeedback training for Tourette syndrome: An uncontrolled single case study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 36(4), 281-288.
- Bertelsen, D., Stefansson, H., Riff Jensen, L., Melchior, L., Mol Debes, N., Groth, C., Skov, L., Werge, T., Karagiannidis, I., Tarnok, Z., Barta, C., Nagy, P., Farkas, L., Brondum-Nielsen, K., Rizzo, R., Gulisano, M., Rujescu, D., Kiemenev, L. A., Tosato, S., Nawaz, M. S., Ingason, A., Unnsteinsdottir, U., Steinberg, S., Ludvigsson, P., Stefansson, K., Kuss, A. W., Paschou, P., Cath, D., Hoekstra, P. J., Muller-Vahl, K., Stuhmann, M., Silaharoglu, A., Pfundt, R., Tumer, Z.

- (2016). Association of AADAC deletion and Gilles de la Tourette syndrome in a large european cohort. *Biol Psychiatry*, 79(5), 383-391.
- Biermann-Ruben, K., Miller, A., Franzkowiak, S., Finis, J., Pollok, B., Wach, C., Südmeyer, M., Jonas, M., Thomalla, G., Müller-Vahl, K., Münchau, A., Schnitzler, A. (2012). Increased sensory feedback in Tourette syndrome. *Neuroimage*, 63(1), 119-125.
- 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. *Am J Neuroradiol*, 19, 1509-1512.
- 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(8), 2029-2037.
- Braak, H., Del Tredici, K. (2008). Neue Sicht des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreises bei M. Parkinson. *Der Nervenarzt*, 79(12), 1440-1445.
- Brandt, V. C., Beck, C., Sajin, V., Baaske, M. K., Bäumer, T., Beste, C., Anders, S., Münchau, A. (2016). Temporal relationship between premonitory urges and tics in Gilles de la Tourette syndrome. *Cortex*. (77), 24-37.
- Brandt, V. C., Beck, C., Sajin, V., Anders, S., Münchau, A. (2016). Convergent validity of the PUTS. *Front Psychiatry* 7:51
- Braun, A. R., Stoetter, B., Randolph, C., Hsiao, J. K., Vldar, K., Gernert, J., Carson, R. E., Herscovitch, P., Chase, T. N. (1993). The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: An FDG-PET Study. Regional changes in cerebral glucose metabolism differentiating patients and controls. *Neuropsychopharmacology*, 9(4), 277-291.
- Capriotti, M. R., Brandt, B. C., Turkel, J. E., Lee, H.-J., Woods, D. W. (2014). Negative reinforcement and premonitory urges in youth with Tourette syndrome: An experimental evaluation. *Behav Modif*, 38(2), 276-296.
- 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(17), 3859-3863.
- Cavanna, A. E., Black, K. J., Hallett, M., Voon, V. (2017). Neurobiology of the premonitory urge in Tourette's syndrome: Pathophysiology and treatment implications. *J Neuropsychiatry CLin Neurosci*, 29(2), 94-104

- Chee, K.-Y., Sachdev, P. (1997). A controlled study of sensory tics in Gilles de la Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder using a structured interview. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62(2), 188-192
- Cheng, B., Braass, H., Ganos, C., Treszl, A., Biermann-Ruben, K., Hummel, F. C., Müller-Vahl, K., Schnitzler, A., Gerloff, C., Münchau, A., Thomalla, G. (2014). Altered intrahemispheric structural connectivity in Gilles de la Tourette syndrome. *Neuroimage Clin.* (4), 174-181.
- Cheyne, D., Weinberg, H. (1989). Neuromagnetic fields accompanying unilateral finger movements: pre-movement and movement-evoked fields. *Exp Brain Res*, 78(3), 604-612.
- Cohen, A. J., Leckman, J. F. (1992). Sensory phenomena associated with Gilles de la Tourette's Syndrome. *J Clin Psychiatry*, 53(9), 319-323.
- Cohen, S. C., Leckman, J. F., Bloch, M. H. (2013). Clinical assessment of Tourette syndrome and tic disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 37(6), 997–1007.
- Crossley, E., Seri, S., Stern, J. S., Robertson, M. M., Cavanna, A. E. (2013). Premonitory urges to tics in adult patients with Tourette syndrome. *Brain and Development*, 36(1), 45 - 50
- Donchin, E., Coles, M. G. H. (1998). Context updating and the P300. *Behav Brain Sci*, 21(1), 152-154.
- Draper, A., Stephenson, M. C., Jackson, G. M., Pépés, S., Morgan, P. S., Morris, P. G., Jackson, S. R. (2014). Increased GABA contributes to enhanced control over motor excitability in Tourette syndrome. *Curr Biol*, 24(19), 2343-2347.
- Duggal, D. S., Nizamie, S. H. (2002). Bereitschaftspotential in tic disorders: a preliminary observation. *Neurol India*, 50(4), 487-489.
- Dursun, S., Burke, J. G., Reveley, M. A. (2000). Antisaccade eye movement abnormalities in Tourette syndrome: evidence for corticostriatal network dysfunction? *J Psychopharmacology*, 14(1), 37-39.
- Eichele, H., Eichele, T., Bjelland, I., Hovik, M. F., Sorensen, L., van Wageningen, H., Worren, M. K., Hugdahl, K., Plessen, K. J. (2016). Performance monitoring in medication-naïve children with Tourette syndrome. *Front Neurosci*, 10, 50.
- Eidelberg, D., Möller, J. R., Antonini, A., Kazumata, K., Dhawan, V., Budman, C., Feigin, A. (1997). The metabolic anatomy of Tourette's syndrome. *Neurology*, 48(4), 927-934.

- 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. *Psych Res*, 138(2), 269-272.
- Franzkowiak, S., Pollok, B., Biermann-Ruben, K., Südmeyer, M., Paszek, J., Jonas, M., Thomalla, G., Bäumer, T., Orth, M., Münchau, A. Schnitzler, A. (2010). Altered pattern of motor cortical activation-inhibition during voluntary movements in Tourette syndrome. *Mov Disord*, 25(12), 1960-1966.
- 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 3500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol*, 42(7), 436-447.
- Fried, I., Katz, A., McCarthy, G., Sass, K. J., Williamson, P., Spencer, S. S. & Spencer, D.D. Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electric stimulation. *J Neurosci*, 1992(11), 3656-3666.
- Ganos, C., Kahl, U., Schunke, O., Kühn, S., Haggard, P., Gerloff, C., Roessner, V., Thomalla, G., Münchau, A. (2012). Are premonitory urges a prerequisite of tic inhibition in Gilles de la Tourette syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(10), 975-978.
- Ganos, C., Bongert, J., Asmuss, L., Martino, D., Haggard, P., Münchau, A. (2015a). The somatotopy of tic inhibition: Where and how much? *Mov Disord*, 30(9), 1184-1189.
- Ganos, C., Garrido, A., Navalpotro-Gomes, I., Ricciardi, L., Martino, D., Edwards, M. J., Tsakiris, M., Haggard, P., Bhatia, K. P., Martino, D., Edwards, M. J., Tsakiris, M., Haggard, P., & Bhatia, K. P. (2015b). Premonitory urge to tic in Tourette's is associated with interoceptive awareness. *Mov Disord*, 30(9), 1198-1202.
- Ganos, C. (2016) Tics and Tourette's: Update on pathophysiology and tic control. *Curr Opin Neurol*, 29, 513-518
- Gerard, E., Peterson, B. S. (2003). Developmental processes and brain imaging studies in Tourette syndrome. *Journal of psychosomatic research*. (55), 13-22.
- Gericke, G. S., Simonic, I., Cloete, E., Becker, P. J. (1995) Increased chromosomal breakage in Tourette syndrome predicts the possibility of variable multiple gene involvement in spectrum phenotypes: preliminary findings and hypothesis. *Am J Med Genet*, 67(5), 444-447

- Goetz, C. G., Pappert, E. J., Loid, E. D., Raman, R. & Leurgans, S. (1999). Advantages of a modified scoring method for the Rush Video-Based Tic Rating Scale. *Mov Disord*, 14(3), 502-506.
- Hallet, M. (2001). Neurophysiology of tics. *Adv Neurol* 85, 237-33.
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to non-invasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys* 65, 413-497.
- Hampson, M., Tokoglu, F., King, R. A., Constable, R. T., Leckman, J. F. (2009). Brain areas coactivating with motor cortex during chronic motor tics and intentional movements. *Biol Psychiatry*, 65(7), 594-599.
- Heise, K. F., Steven, B., Liuzzi, G., Thomalla, G., Jonas, M., Müller-Vahl, K., Sausseng, P., Munchau, A., Gerloff, C., Hummel, F. C. (2010). Altered modulation of intracortical excitability during movement preparation in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 133(2), 580-590.
- Himle, M. B., Woods, D. W., Conelea, C. A., Bauer, C. C., Rice, K. A. (2007). Investigating the effects of tic suppression on premonitory urge ratings in children and adolescents with Tourette's syndrome. *Behav Res Ther*, 45(12), 2964-2976.
- Hoogduin, K., Verdellen, C., Cath, D. (1997). Exposure and response prevention in the treatment of Gilles de la Tourette's Syndrome: Four case studies. *Clin Psychol Psychother.* (4), 125-135.
- Houghton, D. C., Capriotti, M. R., Conelea, C. A., Woods, D. W. (2014). Sensory phenomena in Tourette syndrome: Their role in symptom formation and treatment. *Curr Developmental Disord*, 1(4), 245-251.
- Hsieh, J. C., Hagermark, O., Stahle-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(6), 3004-3008.
- Jackson, S. R., Parkinson, A., Jung, J., Ryan, S. E., Morgan, P. S., Hollis, C., Jackson, G. M. (2011). Compensatory neural reorganization in Tourette syndrome. *Curr Biol*, 21(7), 580-585.
- Jackson, S. R., Parkinso, A., Manfredi, V., Millon, G., Hollis, C., Jackson, G. M. (2013). Motor excitability is reduced prior to voluntary movements in children and adolescents with Tourette syndrome. *J Neuropsychol*, 7(1), 29-44.

- Jung, J., Jackson, S. R., Parkinson, A., Jackson, G. M. (2013). Cognitive control over motor output in Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*, 37(6), 1016-1025.
- Kamp, S. M., Brumback, T., Donchin, E. (2013). The component structure of ERP subsequent memory effects in the non restorff paradigm and the word frequency effect in recall. *Psychophysiology*, 50(11), 1079-1093.
- Kane, M. J. (1994). Premonitory urges as "attentional tics" in Tourette's Syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33(6), 805-808.
- 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(6), 103-106.
- Kim, S., Ashe, J., Hendrich, K., Ellermann, J. M., Merkle, H., Ugurbil, K., Georgopoulos, A. P. (1993). Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: Hemispheric asymmetry and handedness. *Science*, 261(5121), 615-617.
- Kornhuber, H. H., Deecke, L. (1965). Changes in the brain potential in voluntary movements and passive movements in man: Readiness potential and reafferent potentials. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere*. (284), 1-17.
- Kwak, C., Dat Vuong, K., Jankovic, J. (2003). Premonitory sensory phenomenon in Tourette's syndrome. *Mov Disord*, 18(12), 1530-1533.
- 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(4), 566-573.
- Leckman, J. F., M.D., Walker, D. E. & Cohen, D. J. (1993). Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*, 150(1), 98-102.
- Leckman, J. F., Zhang, H., Vitale, A., Lahnin, F., Lynch, K., Bondi, C., Kim, Y. S., Peterson, B. S. (1998). Course of tic severity in Tourette syndrome the first two decades. *Pediatrics Vol*, 102(1), 14-19.
- Leckman, J. F. (2002). Tourette's syndrome. *The Lancet*, 360(9345), 1577–1586.
- Leckman, J. F., Bloch, M. H., Scahill, L., King, R. A. (2006). Tourette Syndrome: The self under siege. *J Child Neurology*, 21(8), 642-649.
- Majumdar, A., Appleton, R. E. (2002). Delayed and severe but transient Tourette syndrome after head injury. *Pediatr Neurol*, 27(4), 314-317.
- 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(1), 95-100.
- Maris, E., Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J Neurosci Methods*, 164(1), 177-190.
- Mathews, C. A., Waller, J., Glidden, D., Lowe, T. L., Herrera, L. D., Budman, C. L., Erenberg, G., Naarden, A., Bruun, R. D., Freimer, N. B., Reus, V. I. (2004). Self injurious behaviour in Tourette syndrome: Correlates with impulsivity and impulse control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 1149-1155
- Misirlisoy, E., Brandt, V., Ganos, C., Tubing, J., Munchau, A., &. (2015). The relation between attention and tic generation in Tourette syndrome. *Neuropsychology*, 29(4), 658-665.
- Morand-Beaulieu, S., O'Connor, K. P., Richard, M., Sauve, G., Leclerc, J. B., Blanchet, P. J., Lavoie, M. E. (2016). The Impact of a Cognitive-Behavioral Therapy on Event-Related Potentials in Patients with Tic Disorders or Body-Focused Repetitive Behaviors. *Front Psychiatry*, 7(81).
- Müller, G. R., Neuper, C., Rupp, R., Keinrath, C., Gerner, H. J., Pfurtscheller, G. (2003). Event-related beta EEG changes during wrist movements induced by functional electrical stimulation of forearm muscles in man. *Neurosci Lett*, 320(2), 143-147
- Mulholland, T. (1995). Human EEG, behavioral stillness and biofeedback. *Int J Psychophysiol*, 19(3), 263-279.
- Müller-Vahl, K. (2010). Tourette-Syndrom und andere Tic-Erkrankungen: Im Kindes- und Erwachsenenalter (1. Aufl.). Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Müller-Vahl, K. R., Riemann, L., Bokemeyer, S. (2014). Tourette patients' misbelief of a tic rebound is due to overall difficulties in reliable tic rating. *J Psychosom Res*, 76(6), 472-476.
- Nachev, P., Wydell, H., O'Neill, K., Husain, M., Kennard, C. (2007). The role of the pre-supplementary motor area in the control of action. *Neuroimage*, 36(2), 155-163.
- Niccolai, V., van Dijk, H., Franzkowiak, S., Finis, J., Südmeyer, M., Jonas, M., Thomalla, G., Siebner, H. R., Müller-Vahl, K., Münchau, A., Schnitzler, A., Biermann-Ruben, K. (2016). Increased beta rhythm as an indicator of inhibitory mechanisms in tourette syndrome. *Mov Disord*, 31(3), 384-392.

- 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*, 448, 735-738.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. (9), 97-113.
- Orth, M., Münchau, A., Rothwell, J. C. (2008). Corticospinal system excitability at rest is associated with tic severity in tourette syndrome. *Biol Psychiatry*, 64(3), 248-251.
- Pauls, D. L., Leckman, J. F., Cohen, J. D. (1993). Familial relationship between Gilles de la Tourette's syndrome, attention deficit disorder, learning disabilities, speech disorders, and stuttering. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. (32), 1044-1050.
- Penfield W., Welch, K. (1951). The supplementary motor area of the cerebral cortex. *Arch Neurol Psychiatry*, 66(3), 289-317.
- Peterson, B. S., 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(5), 941-949.
- 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(4), 326-333.
- Peterson, B. S., Staib, L., Scahill, L., Zhang, H., Anderson, C., Leckman, J. F., Cohen, D. J., Gore, J. C., Albert, J., Webster, R. (2001). Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psych*, 58(5), 427-440.
- Pfurtscheller, G., Aranibar, A. (1977). Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 42(6), 817-826.
- Pfurtscheller, G., Stancák, A., Neuper, C. (1996). Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area? *Electroencephalography Clin Neurophysiology*, 98(4), 281-293.
- Pfurtscheller, G., Lopes da Silva, F.H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Electroencephalography Clin Neurophysiol*, 110(11), 1842-1857.

- Pollok, B., Schnitzler, A. (2010). Grundlagen und Anwendung der Magnetenzephalographie. *Das Neurophysiologie-Labor*, 32(2), 109-121.
- Reese, H. E., Scahill, L., Peterson, A. L., Crowe, K., Woods, D. W., Piacentini, J., Walkup, J. T., Wilhelm, S. (2014). The premonitory urge to tic: Measurement, characteristics, and correlates in older adolescents and adults. *Behav Ther*, 45(2), 177-186.
- Retz-Junginger, P., Retz, W., Blocker, 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(9), 830-838.
- Riedel, M., Straube, A., Schwarz, M. J., Wilske, B., Müller, N. (1998). Lyme disease presenting as Tourette's syndrome. *The Lancet*, 351(9100), 418–419.
- Robertson, M. M. (1989). The Gilles de la Tourette syndrome: the current status. *Br J Psychiatry*, 154(2), 147-169.
- 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(9), 2108-2112.
- Robertson, M. M. (2008). The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: the epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res.* (65), 461-472.
- Roessner, V., Banaschewski, T., Rothenberger, A. (2008). Tic-Störungen und Tourette-Syndrom. In Remschmidt, H., Mattejat, F., Warnke, A. *Therapie psychischer Störungen im Kindes- und Jugendalter. Ein integratives Lehrbuch für die Praxis* (1st ed.). Stuttgart–New York: Thieme
- Rösler, F. (1982). *Hirnelektrische Korrelate kognitiver Prozesse*. Berlin: Springer.
- Schnitzler, A., Gross, J. (2004). *Magnetenzephalographie (MEG). Funktionelle Bildgebung in der Psychiatrie und Psychotherapie*; Hrsg. Henrik Walter, Schattauer Verlag, 151-161.
- Schnitzler, A., Gross, J. (2005). Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 6(4), 285-296.
- 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(1), 116-125.

- Shephard, E., Jackson, G. M., Groom, M. J. (2015). The effects of co-occurring ADHD symptoms on electrophysiological correlates of cognitive control in young people with Tourette syndrome. *J Neuropsychology*, 10(2), 223-238
- Siddiqui, S. V., Chatterjee, U., Goyal, N. (2008). Neuropsychology of prefrontal cortex. *Indian J Psych*, 50(3), 202-208.
- Singer, H. S. (1994). Neurobiological issues in Tourette syndrome. *Brain Dev*, 16(5), 353-364.
- Singer, H. S. (1997). Neurobiology of Tourette syndrome. *Neurol Clin North Am*, 15(2), 357-378.
- Singer, H. S., Giuliano, J. D., Hansen, B. H., Hallett, J. J., Laurino, J. P., Benson, M., Kiessling, L. S. (1998). Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology*, 50(6), 1618-1624.
- Singer, W. (1999). Neuronal synchrony: A versatile code of definition of relations? *Neuron*, 24(1), 49-65.
- Singh, K. D., Barnes, G. R., Hillebrand, A., Forde, E. M. E., Williams, A. L. (2002). Task-related changes in cortical synchronization are spatially coincident with the hemodynamic response. *Neuroimage*, 16(1), 101-114.
- Solis-Escalante, T., Müller-Putz, G. R., Pfurtscheller, G., Neuper, C. (2012). Cue-induced beta rebound during withholding of overt and covert foot movement. *Clin Neurophysiol*, 123(6), 1182-1190.
- 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(6), 637-639.
- Specht, M., W., Woods, D. W., Nicotra, C., M., Kelly, L. M., Ricketts, E. J., Conelea, C. A., Grados, M. A., Ostrander, R. S., Walkup, J. T. (2013). Effects of tic suppression: Ability to suppress, rebound, negative reinforcement, and habituation to the premonitory. *Behav Res Ther*, 51(1), 24-30.
- Stern, E., Silbersweig, D. A., Chee, K.-Y., Holmes, A., Robertson, M. M., Trimble, M., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J., Dolan, R. J. (2000). A Functional neuro-anatomy of tics in Tourette syndrome. *Arch Gen Psych*, 57(8), 741-748.
- Stillman, A. A., Krsnik, 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 (1), 21-37.

- Swann, N., Tandon, N., Canolty, R., Ellmore, T. M., McEvoy, L. K., Dreyer, S., DiSano, M., Aron, A. R. (2009). Intracranial EEG reveals a time- and frequency-specific role for the right inferior frontal gyrus and primary motor cortex in stopping initiated responses. *J Neurosci*, 29(40), 12675-12685.
- Tansey, M. A. (1986). A simple and a complex tic (Gilles de la Tourette's syndrome): Their response to EEG sensorimotor rhythm biofeedback training. *Int J Psychophysiol*, 4(2), 91-97.
- Thomalla, G., Siebner, H. R., Jonas, M., Bäumer, T., Biermann-Ruben, K., Hummel, F., Gerloff, C., Müller-Vahl, K., Schnitzler, A., Orth, M., Münchau, A. (2009). Structural changes in the somatosensory system correlate with tic severity in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 132(3), 765-777.
- Tinaz, S., Malone, P., Hallett, M., Horovitz, S. G. (2015). Role of the right dorsal anterior insula in the urge to tic in tourette syndrome. *Mov Disord*, 30(9), 1190-1197.
- Verdellen, C. W. J., Keijsers, G. P. J., Cath, Danielle C., Hoogduin, C. A. L. (2004). Exposure with response prevention versus habit reversal in Tourettes's syndrome: A controlled study. *Behav Res Ther*, 42(5), 501-511.
- Verdellen, C. W., Hoogduin, C. A., Kato, B. S., Keijsers, G. P., Cath, D. C., Hoijtink, H. B. (2008). Habituation of premonitory sensations during exposure and response prevention treatment in Tourette's syndrome. *Behav Modif*, 32(2), 215-227.
- Wang, Z., Maia, T. V., Marsh, R., Colibazzi, T., Gerber, A., Peterson, B. S. (2011). The neural circuits that generate tics in Tourette. *J Psych*, 168(12), 1326-1337.
- Woods, D. W., Piacentini, J., Himle, M. B. & Chang, S. (2005). Premonitory Urge for Tics Scale (PUTS): initial psychometric results and examination of the premonitory urge phenomenon in youth with Tic disorders. *J Dev Behav Pediatr*, 26(6), 397-403.
- WORLD MEDICAL ASSOCIATION. (2008). Declaration of Helsinki- Ethical principles for medical research involving human subjects. In: Adopted by the 64th WMA General Assembly Helsinki, Fortaleza, 2013
- Yeung, N., Cohen, J. D. (2006). The impact of cognitive deficits on conflict monitoring. Predictable dissociations between the error-related negativity and N2. *Psychol Sci*, 17(2), 164-171.

- Ziemann, U., Paulus, W., Rothenberger, A. (1997). Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: Evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psych*, 154(9), 1277-1284.
- Zschocke, S., Hansen, H.-C. (2002). *Klinische Elektroenzephalographie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| <i>Abb. 1: Verschaltungen innerhalb des motorischen kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreises.....</i> | <i>5</i> |
| <i>Abb. 2: Bewertung der einzelnen Items.....</i> | <i>19</i> |
| <i>Abb. 3: Individuell erreichte Summenwerte in der PUTS.</i> | <i>19</i> |
| <i>Abb. 4: Schematische Darstellung des MEG-Systems mit einem Probanden.....</i> | <i>21</i> |
| <i>Abb. 5: Schematische Darstellung der Go/NoGo-Aufgabe</i> | <i>24</i> |
| <i>Abb. 6: Schematische Darstellung der Zeitfenster vor einem Tic.....</i> | <i>26</i> |
| <i>Abb. 7: Übersicht der selektierten MEG-Kanäle.</i> | <i>28</i> |
| <i>Abb. 8: Powerspektrum in linkshemisphärisch selektierten Kanälen vor einem Tic.....</i> | <i>31</i> |
| <i>Abb. 9: Powerspektrum in rechtshemisphärisch selektierten Kanälen vor einem Tic... </i> | <i>32</i> |
| <i>Abb. 10: Topographische Darstellung der Beta-Poweränderungen vor einem Tic.....</i> | <i>32</i> |
| <i>Abb. 11: Amplitudenverlauf der relativen Beta-Poweränderungen vor einem Tic.....</i> | <i>33</i> |
| <i>Abb. 12: Amplitudenverlauf der relativen Beta-Poweränderungen in den einzelnen Zeitfenstern vor einem Tic.</i> | <i>34</i> |
| <i>Abb. 13: Unterschied der Beta-Power zwischen den zwei Zeitfenstern vor einem Tic</i> | <i>35</i> |
| <i>Abb. 14: Signifikante Korrelation zwischen der Beta-Poweränderung (slope) und dem Bewegungsdrang.....</i> | <i>36</i> |
| <i>Abb. 15: Powerspektrum vor einer Fingerbewegung.....</i> | <i>36</i> |
| <i>Abb. 16: Topographische Darstellung der Beta-Poweränderung vor einer voluntarischen Fingerbewegung.....</i> | <i>37</i> |
| <i>Abb. 17: Signifikante Beta-Poweränderungen vor einer Fingerbewegung.</i> | <i>38</i> |
| <i>Tabelle 1: Übersicht über die Daten der GTS-Patienten.....</i> | <i>73</i> |

7.2 Premonitory Urge for Tics Scale (PUTS)

By Douglas Woods, Ph.D.

Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, 2005, 26 (6),97-403

Name _____ Age _____ Place: school clinic home other

Date _____ Diagnosis (if known) _____

| <i>How I feel</i> | <i>Not at all</i> | <i>A little</i> | <i>Pretty much</i> | <i>Very much</i> |
|---|--------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Right before I do a tic I feel like my insides are itchy | | | | |
| Right before I do a tic I feel pressure inside my brain or body | | | | |
| Right before I do a tic I feel "wound up" or tense inside | | | | |
| Right before I do a tic I feel like something is not "just right" | | | | |
| Right before I do a tic I feel like something isn't complete | | | | |
| Right before I do a tic I feel like there is energy in my body that needs to get out | | | | |
| I have these feelings almost all the time before I do a tic | | | | |
| These feelings happen for every tic I have | | | | |
| After I do the tic, the itchiness, energy, pressure, tense feelings or feelings that something isn't "just right" or com- plete go away, at least for a while | | | | |
| I am able to stop my tics even if only for a short period of time | | | | |
| <i>Total scores (except item number ten) On a scale of 1-4, from least to most</i> | | | | |

Total score = _____

Interpretation:

Nine is the minimum score possible. Thirty-six is the maximum score possible.

12,5-24,5 indicates medium intensity of premonitory urges for tics.

25-30,5 indicates high intensity which may be associated with marked impairment.

Scores 31 and above indicate extremely high intensity with probable severe impairment.

7.3 Patientendaten

| Patient | Alter | Geschlecht | Erkrankungsbeginn | Krankheitsdauer | Händigkeit | MRVS | PUTS gesamt | PUTS item 6 | YGTSS gesamt |
|-----------|-------|------------|-------------------|-----------------|------------|-------|-------------|-------------|--------------|
| 1 | 45 | m | 11 | 34 | -20 | 10 | 25 | 4 | 35 |
| 2 | 39 | m | 12 | 27 | 100 | 14 | 26 | 4 | 77 |
| 3 | 43 | m | 5 | 38 | 70 | 11 | | | 60 |
| 4 | 38 | m | 11 | 27 | 100 | 6 | 15 | 1 | 22 |
| 5 | 22 | m | 11 | 11 | 100 | fehlt | 25 | 4 | 35 |
| 6 | 54 | m | 13 | 41 | 95 | 15 | 23 | 2 | 49 |
| 7 | 24 | m | 5 | 19 | 100 | 7 | 27 | 4 | 29 |
| 8 | 28 | m | 6 | 22 | 100 | 14 | | | 49 |
| 9 | 38 | m | 6 | 32 | 100 | 15 | 10 | 2 | 64 |
| 10 | 43 | m | 11 | 32 | -37 | 12 | | | 34 |
| 11 | 42 | w | 3 | 39 | 90 | 13 | | | 42 |
| 12 | 28 | w | 8 | 20 | 70 | 6 | 15 | 1 | 9 |
| Min. | 22 | | 3 | 11 | -37 | 6 | 10 | 1 | 9 |
| Max. | 54 | | 13 | 41 | 100 | 15 | 27 | 4 | 77 |
| \bar{x} | 37 | | 9 | 29 | 72 | 11 | 21 | 3 | 42 |
| SD | 9 | | 3 | 9 | 46 | 3 | 6 | 1 | 19 |

Tabelle 1: Übersicht über die Daten der GTS-Patienten

SD: Standardabweichung

 \bar{x} : Mittelwert
