

**Aus dem Institut für Medizinische Psychologie und
Medizinische Soziologie**

(Direktor: Prof. Dr. M. Siniatchkin)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Transkranielle Magnetstimulation und
Untersuchung des Einflusses von Emotionen mittels fMRT
bei Kindern mit Tic-Störung**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von:
GESINE BOISCH
aus Rotenburg (Wümme)

Kiel 2015

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Siniatchkin

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stirn

Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.2017

Zum Druck genehmigt, Kiel, den: 30.01.2017

gez.: Prof. Dr. med. Roider

Inhaltsverzeichnis

TABELLENVERZEICHNIS	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
1 EINLEITUNG	1
1.1 EINFÜHRUNG	1
1.2 PERSISTIERENDE MOTORISCHE TIC-STÖRUNGEN UND DAS TOURETTE-SYNDROM	1
1.2.1 <i>Charakterisierung und Einteilung</i>	1
1.2.2 <i>Epidemiologie</i>	4
1.2.3 <i>Komorbiditäten</i>	4
1.2.4 <i>Pathogenese</i>	4
1.3 TMS BEI TIC-STÖRUNGEN	6
1.3.1 <i>Einführung in die TMS</i>	6
1.3.2 <i>Die motorischen Schwellen der TMS</i>	7
1.3.3 <i>Die kortikale Innervationsstille</i>	7
1.3.4 <i>Korrelation von TMS-Parametern mit Tic-Ratings</i>	9
1.4 fMRT-BILDGEBUNG DER EMOTIONSVERARBEITUNG BEI TIC-STÖRUNGEN.....	9
1.4.1 <i>Überblick über fMRT-Studien mit Ekman-Gesichtern an Gesunden</i>	10
1.4.2 <i>fMRT-Studie mit Ekman-Gesichtern bei Erwachsenen mit Tourette-Syndrom</i> ..	10
1.5 HYPOTHESEN.....	11
2 MATERIAL UND METHODEN	13
2.1 CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTEN- UND KONTROLLKOLLEKTIVES	13
2.1.1 <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	13
2.1.2 <i>Charakterisierung des Patientenkollektives</i>	13
2.1.3 <i>Charakterisierung des Kontrollkollektives</i>	14
2.2 DATENERHEBUNG	14
2.2.1 <i>Studienablauf</i>	14
2.2.2 <i>Klinische und neuropsychologische Charakterisierung der Stichproben</i>	14
2.2.3 <i>TMS: Die Schwellenbestimmung und CSP-Datenerhebung</i>	16
2.2.4 <i>TMS: Auswertung der Daten und statistische Weiterverarbeitung</i>	18
2.2.5 <i>fMRT-Datenerhebung des Emotionsparadigmas</i>	18
2.2.6 <i>fMRT-Datenauswertung mit SPM und statistische Weiterverarbeitung</i>	20
3 ERGEBNISSE	22
3.1 TMS: VERGLEICH DER MOTORISCHEN SCHWELLEN VON PATIENTEN UND KONTROLLEN.	22

3.2	TMS: KORRELATION DER AUSPRÄGUNG DER TIC-SYMPТОМАТИК MIT DEN MOTORISCHEN SCHWELLEN.....	23
3.3	TMS: VERGLEICH DER LÄNGE DER KORTIKALEN INNERVATIONSSTILLE ZWISCHEN PATIENTEN UND KONTROLLEN	23
3.4	TMS: KORRELATION DER AUSPRÄGUNG DER TIC-SYMPТОМАТИК MIT LÄNGE DER CSP .	24
3.5	fMRT: VERGLEICH DES EINFLUSSES VON EMOTIONEN BEZÜGLICH DER HIRNAKTIVITÄT ZWISCHEN PATIENTEN UND KONTROLLEN	24
3.6	fMRT: KORRELATION DER AMYGDALA-AKTIVIERUNG MIT AUSPRÄGUNG DER TIC-SYMPТОМАТИК SOWIE MIT TMS-PARAMETERN	27
4	DISKUSSION	29
4.1	TMS: VERGLEICH DER MOTORISCHEN SCHWELLEN VON PATIENTEN UND KONTROLLEN.	29
4.2	TMS: KORRELATION DER AUSPRÄGUNG DER TIC-SYMPТОМАТИК MIT DEN MOTORISCHEN SCHWELLEN.....	30
4.3	TMS: VERGLEICH DER LÄNGE DER KORTIKALEN INNERVATIONSSTILLE ZWISCHEN PATIENTEN UND KONTROLLEN	30
4.4	TMS: KORRELATION DER AUSPRÄGUNG DER TIC-SYMPТОМАТИК MIT LÄNGE DER CSP .	32
4.5	fMRT: VERGLEICH DES EINFLUSSES VON EMOTIONEN BEZÜGLICH DER HIRNAKTIVITÄT ZWISCHEN PATIENTEN UND KONTROLLEN	32
4.6	fMRT: KORRELATION DER AMYGDALA-AKTIVIERUNG MIT AUSPRÄGUNG DER TIC-SYMPТОМАТИК SOWIE MIT TMS-PARAMETERN	34
4.7	NEUE ÜBERLEGUNGEN ZUM PATHOMECHANISMUS VON TIC-STÖRUNGEN AUF GRUNDLAGE DER VORLIEGENDEN STUDIE.....	35
4.8	LIMITATIONEN DER STUDIE	37
5	ZUSAMMENFASSUNG	38
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	40
7	ANHÄNGE	43
7.1	KLINISCHE UND NEUROPSYCHOLOGISCHE DATEN	43
7.2	RATING-SKALEN.....	45
7.3	TMS-PARAMETER.....	45
7.4	fMRT-PARAMETER.....	46
8	DANKSAGUNG	50
9	LEBENS LAUF	51

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1. BEISPIELE FÜR EINFACHE UND KOMPLEXE TICS	2
TABELLE 2. KLINISCHE UND NEUROPSYCHOLOGISCHE DATEN DER STICHPROBE 1.....	43
TABELLE 3. KLINISCHE UND NEUROPSYCHOLOGISCHE DATEN DER STICHPROBE 2.....	44
TABELLE 4. KLINISCHE UND NEUROPSYCHOLOGISCHE DATEN DER STICHPROBE 3.....	45
TABELLE 5. RATING-SKALEN	45
TABELLE 6. VERGLEICH DER TMS-PARAMETER VON PATIENTEN UND KONTROLLEN.	45
TABELLE 7. KONTRAST GESICHTER VS. FORMEN, GESAMTES KOLLEKTIV	46
TABELLE 8. KONTRAST GESICHTER VS. FORMEN, KONTROLLKOLLEKTIV.	46
TABELLE 9. KONTRAST GESICHTER VS. FORMEN, PATIENTENKOLLEKTIV.....	47
TABELLE 10. KONTRAST ANGST VS. FORMEN, KONTROLLKOLLEKTIV.....	47
TABELLE 11. KONTRAST ANGST VS. FORMEN, PATIENTENKOLLEKTIV	47
TABELLE 12. KONTRAST ÜBERRASCHUNG VS. FORMEN, KONTROLLKOLLEKTIV.....	48
TABELLE 13. KONTRAST ÜBERRASCHUNG VS. FORMEN, PATIENTENKOLLEKTIV	48
TABELLE 14. KONTRAST ÄRGER VS. FORMEN, KONTROLLKOLLEKTIV.	49
TABELLE 15. KONTRAST ÄRGER VS. FORMEN, PATIENTENKOLLEKTIV.....	49

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1. BEISPIEL EMOTION „ÄRGER“	20
ABBILDUNG 2. BEISPIEL KONTROLLBEDINGUNG „FORMEN“ FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.	
ABBILDUNG 3. VERGLEICH DER MOTORISCHEN SCHWELLEN	22
ABBILDUNG 4. VERGLEICH DER CSP-DAUER.....	24
ABBILDUNG 5. KONTRAST „GESICHTER VS. FORMEN“, GESAMTES KOLLEKTIV.....	25
ABBILDUNG 6. KONTRAST GESICHTER VS. FORMEN, KONTROLLKOLLEKTIV	26
ABBILDUNG 7. KONTRAST GESICHTER VS. FORMEN, PATIENTENKOLLEKTIV.....	26

Abkürzungsverzeichnis

ACC:	Anterior Cingulate Cortex (Anteriorer Cingulärer Cortex)
AMT:	Active Motor Treshold (Aktive motorische Schwelle)
BOLD:	Blood-Oxygen-Level-Dependent
CAU:	Christian-Albrechts-Universität
CBCL:	Child Behavior Checklist
CFT:	Culture Flair Test
CNV:	Contingent Negative Variation
CSP:	Cortical Silent Period (Kortikale Innervationsstille)
DSM:	Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders
EPI:	Echo-Planar-Imaging
FOV:	Field of View (Sichtfeld)
IFCN:	International Federation of Clinical Neurophysiology
INT:	Interferenzversuch
ITI:	Interstimulusintervall
MEP:	Motorisch evoziertes Potenzial
NSA:	Number of Signals Averaged (Anzahl der Akquisitionen)
PANDAS:	Pediatric Autoimmune Neuropediatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (Pädiatrische autoimmun-neuropsychiatrische Störung mit Streptokokken-Infektion)
RMT:	Resting Motor Treshold (motorische Ruheschwelle)
SICI:	Short-Interval Intracortical Inhibition
SPM:	Statistical Parametric Mapping
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
TE:	Echo Time (Echozeit)
TMS:	Transkranielle Magnetstimulation
TMT:	Trail-Making-Test
TR:	Repetition Time (Repetitionszeit)
UKSH:	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
YGTSS:	Yale-Global-Tic-Severity-Scale (Yale-Globale-Tic-Schweregrad-Skala)
ZiP:	Zentrum für integrative Psychiatrie

1 Einleitung

1.1 Einführung

Tic-Störungen sind eine häufige Erkrankung im Kindesalter. Meist ist ein wellenartiger Verlauf der Symptomatik zu verzeichnen, wobei Exazerbationen vielfach mit emotionalem Stress in Zusammenhang stehen. Bei einem Teil der Patienten persistiert die Erkrankung bis ins Erwachsenenalter und im Verlauf treten typischerweise weitere Krankheiten, wie z.B. ADHS oder Zwangsstörungen, auf. Viele Betroffene leiden sehr unter diesen Komorbiditäten und oft entstehen hierunter auch Probleme im psychosozialen Bereich. Zwar gibt es verschiedene Therapieansätze, diese sind jedoch aufgrund unzureichender Kenntnisse der Pathophysiologie eher unspezifisch und führen nicht immer zum durchschlagenden Erfolg. Es gibt bereits eine Vielzahl von Studien, meist durchgeführt an erwachsenen Patienten, die sich ein detaillierteres Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge zum Ziel gesetzt hat. Dieser Prozess ist jedoch noch lange nicht abgeschlossen. So soll auch diese prospektive klinisch-neurophysiologische Studie einem besseren Verständnis der Erkrankung dienen, um möglichst gezieltere Therapieansätze für Betroffene zu entwickeln. Die Untersuchungen wurden an Kindern durchgeführt, da sie das Hauptpatientenkollektiv von Tic-Störungen darstellen. Um der Komplexität der Erkrankung gerecht zu werden, wurden zwei unterschiedliche Untersuchungsmodalitäten gewählt: die TMS, mit welcher Testungen zu allgemeiner Membranerregbarkeit sowie Hemmvermögen des Motorkortex' durchgeführt wurden sowie die fMRT, mit welcher der Einfluss von emotionalen Gesichtern auf die Aktivität von Hirnstrukturen gemessen wurde. Dadurch sollte ein mögliches Hemmdefizit im Bereich des Motorkortex' als Ursprung der Erkrankung sowie der Einfluss von Emotionen als eine wichtige Rolle in Bezug auf den Krankheitsverlauf untersucht werden. Ziel dieser Studie ist es also, mit unterschiedlichen Untersuchungsmodalitäten verschiedene Aspekte von Tic-Störungen zu beleuchten und dabei tieferes Wissen bezüglich der pathophysiologischen Vorgänge zu erlangen.

1.2 Persistierende motorische Tic-Störungen und das Tourette-Syndrom

1.2.1 Charakterisierung und Einteilung

Tics sind plötzliche, rasche, wiederkehrende, nichtrhythmische Bewegungen oder Vokalisationen (Roessner et al., 2014). Man unterscheidet einfache von komplexen motorischen und

vokalen Tics. In der folgenden Tabelle werden anhand dieser Einteilung einige Beispiele genannt:

	Einfach	Komplex
Motorisch	Augenblinzeln Augenzwinkern Grimassieren Mundöffnen Augen rollen Stirnrunzeln Kopfnicken Kopfschütteln Schulterzucken	Hüpfen Treten Springen Stampfen Kratzen Beißen Schlagen Echopraxie Kopropraxie
Vokal	Räuspern Hüsteln Schnäuzen Spucken Grunzen Bellen	Palilalie Echolalie Koprolalie

Tabelle 1. Beispiele für einfache und komplexe Tics

Laut dem „Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-5) gehören Tic-Störungen in die Kategorie der Entwicklungsstörungen, wo sie wiederum den Bewegungsstörungen zugeteilt sind. Es können drei Hauptdiagnosen unterschieden werden:

1. Vorläufige Tic-Störungen, die durch eine Dauer von unter einem Jahr definiert werden (ICD-10 F 95.0).
2. Persistierende Tic-Störungen, die durch eine Dauer von über einem Jahr definiert werden (ICD-10 F 95.1).
3. Das Tourette-Syndrom, welches das gleichzeitige Auftreten von mindestens einem vokalen und multiplen motorischen Tics, die länger als ein Jahr bestehen, bezeichnet (ICD-10 F 95.2).

Diese drei Hauptdiagnosen werden durch die Kriterien A – E wie folgt definiert:

- A. Es sind motorische oder vokale Tics vorhanden.
- B. Tics, die weniger als ein Jahr andauern, werden als vorläufig bezeichnet; solche, die länger als ein Jahr andauern, als persistierend.
- C. Der Beginn der Tics liegt vor dem 18. Lebensjahr.
- D. Die Tics sind nicht den physiologischen Effekten einer Substanz oder einer anderen medizinischen Erkrankung zuzuordnen.

- E. Es besteht eine hierarchische Gliederung zwischen den drei Diagnosen (1. < 2. < 3.), wobei eine höhergradige Erkrankung eine Erkrankung niederen Grades ausschließt.

Sobald diese Diagnosekriterien nicht greifen, aber dennoch eine Tic-Symptomatik besteht, können folgende Nebendiagnosen gestellt werden:

4. Andere spezifische Tic-Störungen, bei denen bekannt ist, welche Kategorie A – E nicht erfüllt wird (ICD-10 F 95.8).
5. Unspezifische Tic-Störungen, bei denen der Untersuchende entscheidet, die Gründe für das Nicht-Erfüllen der o.g. Kategorien nicht anzugeben (ICD-10 F 95.9). (Roessner et al., 2014)

Die Diagnose wird anhand von Anamnese und Klinik gestellt, als Verlaufsparemeter eignet sich z.B. die Yale-Globale-Tic-Schweregrad-Skala (Neuner and Ludolph, 2009).

Tic-Störungen treten häufig auf und beginnen meist im Grundschulalter mit einfachen motorischen Tics. Bei den meisten Patienten kommt es innerhalb eines Jahres zu einer Spontanremission, bei einzelnen persistiert die Symptomatik jedoch, wobei zusätzlich einfache vokale oder komplexe motorische bzw. vokale Tics hinzutreten können (Neuner and Ludolph, 2009). Die meisten Patienten können ihre Tics für einen bestimmten Zeitraum unterdrücken. Jedoch geht diesen oftmals ein sensomotorischer Drang voraus, vergleichbar mit einem Niesreiz, der bei Nicht-Ausführung zu Unbehagen führt (Cohen et al., 2013) und laut Patientenaussagen zu einem Rebound-Effekt führen könne (Meidinger et al., 2005). Intensität und Häufigkeit der Tics verhalten sich bei vielen Patienten wellenartig, sodass es zwischenzeitlich symptomarme oder -freie Tage bis Wochen geben kann. Meist wechselt im zeitlichen Verlauf auch die Lokalisation der Tics (Neuner and Ludolph, 2009). Eine Exazerbation der Symptomatik wird vor allem durch kontextabhängige Faktoren verursacht, womit z.B. die An- und Abwesenheit bestimmter Stimuli, emotionale Reaktionen auf Lebensereignisse, verschiedene Schauplätze oder auch Aktivitäten gemeint sind (Conelea and Woods, 2008). Somit führt also psychologischer Stress zu einer Verstärkung der Tic-Ausprägung (Buse et al., 2014). Beispiele für tägliche Stressfaktoren können soziale Aktivitäten, Gespräche über die Tic-Erkrankung oder Müdigkeit sein (Conelea and Woods, 2008), wohingegen der Beginn eines neuen Schuljahres oder ein Umzug den erwähnten größeren Lebensereignisse zuzuordnen ist (Silva et al., 1995). Emotionale Zustände wie Stress, Angst, Frustration und Anspannung, die aus den bereits genannten Faktoren resultieren können, werden ebenfalls direkt mit einer erhöhten Tic-Frequenz assoziiert (Conelea and Woods, 2008). In einer Studie von Bornstein et al. zeigte sich, dass bei 96, 8 % der Untersuchten psychologischer Stress oder Angst zu einer Verstärkung der Symptomatik führten (Bornstein et al., 1990). Im Gegensatz dazu sollen Konzentration, Entspannung und Ruhezustände zu einer Abschwä-

chung der Symptomausprägung führen (Conelea and Woods, 2008). Mögliche Erklärungstheorien besagen, dass psychologischer Stress die Fähigkeit reduziere, Tics zu unterdrücken. Auch sei es möglich, dass Stress die allgemeine Erregung des Kortex' erhöhe, was zum Auslösen von Tics führe, wobei die hemmenden Einflüsse auf die Motorik beeinträchtigt seien (Buse et al., 2014).

1.2.2 Epidemiologie

Tic-Störungen sind im Kindesalter häufig und beginnen meist zwischen dem 3.-8. Lebensjahr, wobei Jungen drei- bis viermal öfter betroffen sind als Mädchen (Neuner and Ludolph, 2009). Die Symptomatik besteht meist nur für wenige Monate, wobei die Prävalenz für vorläufige Tic-Störungen bei ca. 15 % liegt. Hingegen liegt die Prävalenz für persistierende Tic-Störungen, bei denen die Symptomatik länger als ein Jahr anhält, nur bei etwa 4 %. Wenige Patienten weisen neben multiplen motorischen Tics zusätzlich mindestens einen vokalen Tic auf und so kann bei ca. 1 % der Bevölkerung ein Tourette-Syndrom diagnostiziert werden (Roessner et al., 2014). Das Maximum der Tic-Ausprägung liegt bei der persistierenden Tic-Störung und dem Tourette-Syndrom in der Pubertät, etwa zwischen dem 12.-14. Lebensjahr. Bei etwa 50 % der Patienten ist die Symptomatik danach rückläufig (Neuner and Ludolph, 2009).

1.2.3 Komorbiditäten

Etwa 90 % der Patienten mit Tourette-Syndrom leiden neben der Tic-Symptomatik unter weiteren, assoziierten Erkrankungen. Dies sind vor allem ADHS und Zwangsstörungen, die jeweils bei 30-50 % der Patienten vorkommen, wobei sich ADHS meist im Kindesalter und sich Zwangsstörungen eher im Jugendalter manifestieren (Cohen et al., 2013).

Zwischen 23-40 % der Beteiligten weisen impulsive, disruptive Verhaltensmuster auf, wie z.B. Aggression, Wutausbrüche, Reizbarkeit etc. (Wright et al., 2012), was, wie auch die Tics, als Zeichen mangelnder Inhibitionskontrolle gedeutet werden könnte. Affektive Störungen und Angststörungen sind ebenfalls überdurchschnittlich häufig zu beobachten, insbesondere bei erwachsenen Patienten (Neuner and Ludolph, 2009). Gerade diese assoziierten psychiatrischen Krankheiten sind meist der Grund für eine Minderung der Lebensqualität der Patienten, sogar mehr als die Tic-Störung selbst (Leckman et al., 2006) .

1.2.4 Pathogenese

Die Pathogenese von Tic-Erkrankungen ist seit Jahren Gegenstand der Forschung. Es gibt bereits diverse vielversprechende Ansätze, welche in ihrer Gesamtheit darauf schließen las-

sen, dass Tic-Störungen multifaktoriell bedingt sind. Sie sollen im Folgenden kurz dargestellt werden:

Bei vielen Patienten mit Tic-Erkrankung ist von einer genetischen Disposition auszugehen, da Verwandte ersten Grades oft an einer ähnlichen Symptomatik leiden bzw. in der Vergangenheit gelitten haben. Es wurden bereits umfangreiche Studien zur Identifizierung von entsprechenden Genen durchgeführt, jedoch ließen sich bislang keine Kausalzusammenhänge zu Tic-Störungen nachweisen. Inzwischen wird davon ausgegangen, dass sie durch ein Zusammenspiel von genetischer Vulnerabilität und bestimmten Umweltfaktoren hervorgerufen werden (Neuner and Ludolph, 2009). Dies können z.B. perinatale Risikofaktoren (Rauchen in der Schwangerschaft, niedriges Geburtsgewicht), immunologische Faktoren (z.B. PANDAS), emotionale Stressfaktoren (besondere Lebensereignisse, aber auch tägliche Stressoren) sowie Komorbiditäten aus dem psychiatrischen Formenkreis (ADHS, Zwangsstörungen, etc.) sein (Leckman, 2002).

Über den erfolgreichen Einsatz des α -2-Adrenorezeptor-Agonisten Clonidin, welcher das Stresshormon Adrenalin hemmt, sowie des atypischen Neuroleptikums Tiaprid, das dopaminantagonistisch wirkt, lassen sich Rückschlüsse auf neurobiologischer Ebene ziehen (Neuner and Ludolph, 2009). Dopamin ist ein wichtiger Neurotransmitter innerhalb von Bahnen der Basalganglien: Sowohl über erregende D1-Rezeptoren als auch über hemmende D2-Rezeptoren projizieren Neurone der Pars compacta der Substantia nigra zum Striatum. Vereinfacht ausgedrückt wird als Folge dieses dopaminergen Inputs über den Globus pallidus (Pars interna) sowie die Substantia nigra (Pars reticularis) eine Disinhibition thalamokortikaler Bahnen ausgelöst, was eine gesteigerte Motorik zur Folge hat.

In diversen Bildgebungsstudien zeigten sich bei Tourette-Patienten Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien, insbesondere des Striatums (Gerard and Peterson, 2003). Bereits vor Jahren wurde die Theorie einer Störung der dopaminergen Transmission innerhalb des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Kreislaufes postuliert (Leckman et al., 1997), die auch heute nicht an Gültigkeit eingebüßt hat. In einer Arbeit von 2006 konkretisiert Leckman diese Hypothese, wonach Substanzverluste im Striatum durch die engen Verschaltungen innerhalb der Basalganglien zu einem Unvermögen führe, sensorische Informationen zu filtern: Über den inhibitorischen Neurotransmitter GABA würde normalerweise die oszillierende Aktivität der anderen Basalganglien sowie der thalamokortikalen Bahnen kontrolliert und synchronisiert, was eine Informationsfilterung zum Ziel habe. Durch den oben erwähnten Substanzverlust des Striatums sei diese kontrollierende Funktion bei Patienten mit Tourette-Syndrom jedoch unzureichend und führe zu einer mangelnden Inhibitionskontrolle (Leckman et al., 2006).

Das Striatum erhalte seine Informationen laut Leckman nicht nur von Thalamus und motorischen Kortizes, sondern auch von limbischen und prälimbischen Strukturen wie Amygdala, Hippocampus, orbitofrontalem und anteriorem cingulären Kortex (ACC) (Leckman, 2002).

Nach Peterson et al. sei das limbische System bei Patienten mit Tic-Störung explizit in den fehlerhaften kortiko-striato-thalamo-kortikalen Kreislauf involviert. Amygdala und Hippocampus sollen dabei direkt auf das Striatum projizieren, wobei sie wiederum durch Bahnen aus dem präfrontalen Kortex moduliert würden (Peterson et al., 2007). Die Arbeitsgruppe um Müller-Vahl rückt diese Hirnregion sogar in den Mittelpunkt der Betrachtung: Sie stellt die Hypothese auf, dass defiziente Gebiete des präfrontalen Kortex' über eine Disinhibition des ACC zu einer Dysfunktion der Basalganglien führten, was der Ursprung von Tic-Störungen sei (Muller-Vahl et al., 2009).

In weiteren Bildgebungsstudien zeigten sich darüber hinaus Veränderungen von temporo- limbischen, sensomotorischen und orbitofrontalen Bahnen sowie von Assoziationskortex (Ludolph et al., 2006).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Pathophysiologie von persistierenden Tic-Störungen bzw. dem Tourette-Syndrom hochkomplex ist und mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Zusammenspiel mehrerer Komponenten die Grundlage der Erkrankung bildet.

1.3 TMS bei Tic-Störungen

1.3.1 Einführung in die TMS

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist ein nicht-invasives, schmerzloses Verfahren zur Messung der Erregbarkeit von verschiedenen Kreisläufen des motorischen Kortex' (Orth, 2009). Da bei der hyperkinetischen Tic-Störung die Erregbarkeit im Sinne eines Inhibitionsdefizites gestört zu sein scheint, ist die TMS eine geeignete Methode für die Untersuchung möglicher pathophysiologischer Mechanismen. Aufgrund der Ungefährlichkeit und Schmerzlosigkeit ist sie insbesondere auch für die Anwendung bei Kindern geeignet.

Bei der TMS durchdringt ein magnetisches Feld biologisches Gewebe, das wiederum durch Induktion ein elektrisches Feld erzeugt. Dieses führt zur Depolarisation von kortikalen Neuronen, wobei durch Überschreiten einer bestimmten Schwelle ein Aktionspotenzial generiert wird, welches durch EPSP oder IPSP an assoziierte Neurone übertragen wird. Die schnellleitenden Motoneurone der Pyramidenbahn lösen dabei über synaptische Verbindungen mit spinalen α -Motoneuronen motorisch evozierte Potenziale (MEP) an den entsprechenden peripheren Muskeln aus. Dabei hat das aktuelle Erregungsniveau, das z.B. willkürlich durch tonische Muskelkontraktion erhöht werden kann, erheblichen Einfluss auf die Erregungsschwelle und die Effizienz der TMS (Siebner and Ziemann, 2007).

1.3.2 Die motorischen Schwellen der TMS

Die motorischen Schwellen sind ein Maß für die Membranexzitabilität kortikaler Neurone des motorischen Systems (Moll et al., 2001). Aufgrund der hyperkinetischen Symptomatik wäre es denkbar, dass bei Kindern mit Tic-Störung die Membranerregbarkeit erhöht ist, was sich durch erniedrigte Schwellen widerspiegeln würde. Dies konnte bereits in Studien mit adulten Patienten gezeigt werden (Moll et al., 1999). Die Schwellen werden definiert als ein Stimuluswert zwischen 0-100 %, bei dem ein MEP von 50-100 μV in mindestens 50 % von 10 aufeinanderfolgenden Stimuli auftritt (Rossini et al., 1999). Man unterscheidet dabei die Ruheschwelle (RMT [Resting Motor Threshold]) von der aktiven Schwelle (AMT [Active motor threshold]), die unter einer leichten tonischen Kontraktion bestimmt wird. Die Schwellen sinken mit steigendem Alter, sodass Kinder deutlich höhere Werte als Erwachsene aufweisen (Moll et al., 2006).

1.3.3 Die kortikale Innervationsstille

Die kortikale Innervationsstille (CSP [Cortical Silent Period]) ist eine vorübergehende Pause der EMG-Aktivität, die durch einen TMS-Stimulus während willkürlicher tonischer Muskelkontraktion ausgelöst werden kann (Inghilleri et al., 1993). Sie ist ein Maß für lang anhaltende kortikale Hemmung (Orth and Benecke, 2007). Da diese bei Patienten mit persistierender Tic-Störung bzw. dem Tourette-Syndrom aufgrund der präsentierten mangelnden Inhibitionskontrolle defizient zu sein scheint, wäre es denkbar, dass die CSP bei diesem Kollektiv vermindert ist (Moll et al., 1999).

Die Länge der CSP wird definiert als das Zeitintervall zwischen Beginn des MEP, das dem TMS-Stimulus folgt, und der Wiederaufnahme kontinuierlicher EMG-Aktivität; sie dauert im Bereich der kleinen Handmuskeln bis zu 300 ms (Inghilleri et al., 1993). An der Entstehung der kortikalen Innervationsstille sind sämtliche Strukturen zwischen Stimulations- und Ableitort beteiligt. Dies sind der motorische Kortex (Gyrus präzentralis) mit den Neuronen der Pyramidenbahn (1. Motoneuron), verschiedene Strukturen auf Rückenmarksebene (inhibitorische und exzitatorische Interneurone verschiedener Ordnung, Renshaw-Zellen, Afferenzen aus Muskelspindeln, etc.) sowie spinale Motoneurone (2. Motoneuron) (Orth and Benecke, 2007). Inghilleri et al. stellten die Vermutung auf, dass die ersten 50 ms der CSP durch inhibitorische Mechanismen auf spinaler Ebene generiert würden, wohingegen die späteren Anteile durch kortikale Mechanismen entstünden (Inghilleri et al., 1993). In späteren Studien wird hingegen die Hypothese vertreten, dass der Bereich zwischen 50-100 ms der CSP ebenfalls durch spinale Mechanismen und evtl. auch kortikospinale Bahnen aufrechterhalten werde, wohingegen erst ab 100 ms GABAerge intrakortikale Netzwerke greifen würden (Orth and Benecke, 2007). Größe des MEP und Dauer des CSP korrelieren positiv miteinander,

sie nehmen beide linear bei zunehmender Reizstärke des TMS-Pulses bis zu einem gewissen Grad zu (Orth and Rothwell, 2004). Es stellt sich daher die Frage, ob MEP und CSP von den gleichen Mechanismen generiert werden. Da laut Orth und Benecke bei der transkraniellen Magnetstimulation vor allem schnellleitende Axone erregt würden, sei ein möglicher Erklärungsversuch zur Entstehung der CSP, dass rekurrierende Kollateralen der durch TMS erregten schnell leitenden Axone die langsam leitenden Axone, die für die ausgeführte tonische Kontraktion verantwortlich seien, hemmen würden. Jedoch zeigten einige Arbeiten eine partielle Unabhängigkeit von MEP und CSP, was mit o.g. Theorie nicht zu vereinbaren wäre (Orth and Benecke, 2007).

Bei verschiedenen Studien hat sich gezeigt, dass die CSP bei an Tic-Störung leidenden erwachsenen Patienten im Vergleich zum gesunden Kollektiv signifikant verkürzt ist. Nachdem diese jedoch mit der MEP in ein Verhältnis gesetzt wurde, waren keine Unterschiede mehr zwischen beiden Gruppen festzustellen (Orth und Rothwell 2008). Somit scheint die Beziehung zwischen Erregung (MEP) und Hemmung (CSP) die gleiche zu sein, die Hemmung allein betrachtet jedoch verringert (Orth, 2009). In einer Studie von Moll et al. mit an Tourette-Syndrom erkrankten Kindern zeigte sich eine signifikant verkürzte CSP in der Altersgruppe der 8-15 Jährigen, wohingegen Patienten zwischen 15-19 Jahren nur dann eine verkürzte CSP aufwiesen, wenn sie gleichzeitig an distalen Tics litten. Die verkürzte kortikale Inneervationsstille spiegele dabei verminderte inhibitorische Prozesse innerhalb kortiko-striato-thalamo-kortikaler Kreisläufe wider. Dabei würden jüngere Patienten ein generelles Inhibitionsdefizit aufweisen. Dies treffe jedoch nicht auf ältere Patienten zu, die nur dann eine verkürzte CSP aufweisen würden, wenn die Muskelgruppen ihrer Tics in die entsprechenden neuronalen Kreisläufe zur Entstehung der CSP involviert seien (Moll et al., 2006). In einer anderen Arbeit stellen Moll et al. die Theorie auf, dass das Inhibitionsdefizit, welches zu einer verkürzten CSP führe, im Bereich der Basalganglien liege und dopaminerg vermittelt sei: Durch eine Überempfindlichkeit von Dopamin-Rezeptoren bzw. einer erhöhten Rezeptoranzahl im Striatum würden striatale Neurone übererregt und dies über o.g. Regelkreise an den Kortex weiterleiten. Aufgrund von subkortikalen neuronalen Spontanaktivitäten würden also motorische Bewegungsprogramme ausgelöst, die durch verminderte Eigenhemmung nicht zulänglich kompensiert würden, wodurch Tics in Erscheinung träten. Auf EMG-Ebene spiegele sich die nicht ausreichende Hemmung durch eine verkürzte CSP-Dauer wider (Moll et al., 2001). Aufgrund der geringen Anzahl von Studien, in denen die CSP bei an Tic-Störung erkrankten Kindern untersucht wurde, ist zu evaluieren, ob diese Ergebnisse reproduzierbar sind.

1.3.4 Korrelation von TMS-Parametern mit Tic-Ratings

Geht man davon aus, dass bei Patienten mit Tic-Störungen die Erregbarkeit (z.B. repräsentiert durch die Schwellen RMT und AMT) erhöht und die Hemmung (z.B. repräsentiert durch die CSP) vermindert ist, so stellt sich die Frage, ob das jeweilige Ausmaß mit der Tic-Ausprägung korreliert, die sich bekanntlich im zeitlichen Verlauf verändert. Es gibt bereits einige Arbeiten, die sich mit einer möglichen Korrelation von bestimmten TMS-Parametern mit Tic-Ratings befassen haben. Gilbert et al. fanden heraus, dass bei Patienten mit Tic-Störungen eine verminderte SICI (ein Doppelpulsparameter zur Messung von inhibitorischen Mechanismen) mit einer erhöhten Frequenz von motorischen Tics assoziiert ist (Gilbert et al., 2004). Orth et al. weiteten die Bedingungen aus und untersuchten die Korrelation zwischen mehreren TMS-Parametern und verschiedenen Tic-Ratings (YGTSS, Video-Ratings). Es zeigte sich eine Assoziation zwischen TMS-Parametern in Ruhe und mehreren Ratings, wobei die stärkste Korrelation zu komplexen, vokalen und distalen Tics bestand. Dahingegen konnte keine Korrelation zwischen Rating-Skalen und TMS-Parametern, die aktive Muskelarbeit erfordern, gezeigt werden (Orth et al., 2008). Dies wird damit erklärt, dass unter willkürlicher Muskelanspannung adaptive Mechanismen greifen würden, welche die abnormalen erregenden Einflüsse der Basalganglien zum Kortex relativierten, um ungewollte Bewegungen zu unterdrücken (Orth, 2009). Es ist fraglich, ob diese Ergebnisse auch auf Kinder mit persistierender Tic-Störung bzw. dem Tourette-Syndrom anwendbar sind.

1.4 fMRT-Bildgebung der Emotionsverarbeitung bei Tic-Störungen

Im Vordergrund des Erscheinungsbildes von Tic-Störungen steht eine mangelnde motorische Inhibitionskontrolle, die durch psychologischen Stress, wie z.B. Angst, getriggert werden kann. Wie bereits erwähnt, besteht die Annahme, dass das limbische System in den fehlerhaften kortiko-striato-thalamo-kortikalen Kreislauf involviert ist. Die Amygdala gilt als wichtiges Instrument bei der Verarbeitung von Gesichtsausdrücken; sie gehört dem impliziten System an, über das Gesichter schnell, aber vorläufig bewertet werden (Critchley et al., 2000). Kombiniert man diese Informationen, stellt sich die Frage, ob die Amygdala von Patienten mit Tic-Störung verstärkt auf emotionale Gesichtsausdrücke reagiert. Es wurden bereits diverse fMRT-Studien mit Gesunden durchgeführt, in welchen die Emotionsverarbeitung von verschiedenen Gesichtsausdrücken untersucht wurde. Darüber hinaus gibt es bereits eine Studie von Neuner et al., die dieses Paradigma an erwachsenen Tourette-Patienten testet. Beides wird im Folgenden kurz dargestellt.

1.4.1 Überblick über fMRT-Studien mit Ekman-Gesichtern an Gesunden

Gesichtsausdrücke spielen eine wichtige Rolle in der nonverbalen Kommunikation und geben Hinweise für Verhaltensregeln in sozialen Interaktionen (Fusar-Poli et al., 2009). Basierend auf Darwins Annahme von 1872, dass Primaten universale Gesichtsausdrücke für primäre Emotionen (z.B. Angst, Glück, Traurigkeit, Ekel, Ärger, etc.) haben, befasste sich Ekman mit deren visueller Identifikation und zeigte, dass verschiedene Kulturen diese gleichermaßen einordneten (Breiter et al., 1996). Er entwickelte zusammen mit Friesen eine Fotoreihe zu verschiedenen primären affektiven Gesichtsausdrücken, die sog. „Ekman faces“, auf die bereits in vielen Bildgebungsstudien der Emotionsforschung zurückgegriffen wurde. Es existieren zahlreiche fMRT-Studien, in denen untersucht wurde, wie das Gehirn auf einzelne Emotionen reagiert, wobei teils konträre Ergebnisse entstanden sind. In einer Meta-Analyse von 2009 verglichen Fusar-Poli et al. 105 zwischen 1990 und 2008 entstandene Artikel miteinander, die das Emotions-Paradigma mittels der Ekman-Gesichter in fMRT-Studien untersuchen. In der Datenanalyse zeigt sich, dass unterschiedliche Gebiete des Gehirns in die Verarbeitung von Gesichtseindrücken involviert sind: Dies sind Bereiche der visuellen Verarbeitung (z.B. Gyrus fusiformis, Gyrus lingualis, Occipitallappen), limbische Areale (z.B. Amygdala, Gyrus cinguli, ACC), temporoparietale und präfrontale Gebiete sowie Teile der Basalganglien (z.B. Putamen, Claustrum), Cerebellum und Inselrinde. Die Emotionen Glück, Traurigkeit, Ekel und Angst sollen, verglichen mit der Grundaktivität, die Amygdala aktivieren, wobei sich die größte Aktivierung bei der Emotion Angst zeige. Ärger soll hingegen nur zu einer Inselaktivierung, nicht aber zu einer Aktivierung der Amygdala führen (Fusar-Poli et al., 2009). Dies widerspricht einer Studie von Hariri et al., in der für die Emotion Ärger durchaus eine Amygdala-Aktivierung gezeigt werden konnte (Hariri et al., 2000). Auch für unterbewusst wahrgenommene emotionale Gesichter, die für nur 20 ms gezeigt und von einem neutralen Gesicht gefolgt wurden, wurde eine Aktivierung von Amygdala und ACC detektiert (Killgore and Yurgelun-Todd, 2004). Fitzgerald et al. vertreten die Hypothese, dass die Aktivierung der Amygdala durch Gesichter nicht an bestimmte Emotionen gebunden sei, sondern jene vielmehr eine Universalfunktion in der Gesichtsverarbeitung habe und somit bei jeder gezeigten Emotion aktiv sei (Fitzgerald et al., 2006).

1.4.2 fMRT-Studie mit Ekman-Gesichtern bei Erwachsenen mit Tourette-Syndrom

In einer fMRT-Studie von Neuner et al. wurden 19 an Tourette-Syndrom leidende Patienten im Alter von 18-55 Jahren sowie ein gesundes Kontrollkollektiv bezüglich ihrer hämodynamischen Reaktion auf sechs verschiedene Ekman-Gesichtsausdrücke (neutral, glücklich, traurig, verärgert, ängstlich und angeekelt) untersucht. Insgesamt wurden zehn verschiedene

Personen gezeigt, wobei die Versuchsteilnehmer, während die Bilder gezeigt wurden, eine Geschlechter-Diskrimination durchzuführen hatten. Bei den Tourette-Patienten zeigte sich für alle Emotionen eine signifikant höhere Aktivierung der Amygdala, wobei die Gesichtsausdrücke „ängstlich“, „neutral“ und „verärgert“ die größte Reaktion hervorbrachten. Darüber hinaus wurde eine signifikant höhere Aktivität im medialen und dorsolateralen Anteil des superioren frontalen Gyrus' sowie des inferioren frontalen Gyrus' für jede Emotion detektiert. Auch zeigte sich eine vermehrte Aktivierung im mittleren temporalen Gyrus sowie im anterioren, mittleren und posterioren Teil des Gyrus cinguli. Keine signifikante Aktivierung hingegen zeigte sich bei einer Korrelation der Amygdala-Aktivierung mit einem Tic-Rating (YGTTS). Die Kontrollgruppe zeigte für einzelne Emotionen signifikant höhere Aktivierungen in folgenden Bereichen: „Ekel“ führte zu einer verstärkten hämodynamischen Reaktion im Bereich von rechts frontalen Kortexgebieten. Dies trat auch für die Emotion „Angst“ zu, bei der sich darüber hinaus eine verstärkte Aktivierung von rechtem Putamen und Caudatus zeigte. „Neutral“ aussehende Gesichtsausdrücke führten zu einer verstärkten Aktivierung von rechts frontalem mittlerem Kortex, rechter Insula, rechtem Putamen sowie linkem rolandischen Operculum.

Die vermehrte Amygdala-Aktivierung bei Patienten mit Tourette-Syndrom wird von der Arbeitsgruppe um Neuner interpretiert als Überempfindlichkeit aufgrund mangelhafter Inhibition durch frontale Gebiete. Die vermehrte Aktivierung frontaler Kortexbereiche, die ebenfalls gezeigt wurde, scheint somit insuffizient zu sein. Dies wird auf die strukturellen Veränderungen bzw. eine Desynchronisation zwischen kortiko-striato-thalamo-kortikalen Netzwerken und limbischem System zurückgeführt (Neuner et al., 2010).

Es bleibt unklar, ob diese Ergebnisse auch auf Kinder mit persistierenden Tic-Störungen bzw. dem Tourette-Syndrom angewendet werden können.

1.5 Hypothesen

Es gibt bislang nur wenig Literatur zu TMS-Studien, die an Kindern mit persistierender Tic-Störung oder dem Tourette-Syndrom durchgeführt worden sind. Die bisherigen Ergebnisse bezüglich der motorischen Schwellen (als möglicher Ausdruck einer erhöhten Erregbarkeit) und der CSP (als möglicher Ausdruck einer verminderten Hemmung) sollten deshalb überprüft werden. Bekanntermaßen verändert sich die Tic-Ausprägung im zeitlichen Verlauf. Es wurden bereits Untersuchungen dazu durchgeführt, ob TMS-Parameter mit Tic-Ratings korrelieren. Dabei ist fraglich, ob die bisherigen Resultate, erhoben an adulten Patienten, auf betroffene Kinder übertragbar sind.

Auch wurde vielfach dargelegt, dass Emotionen Tic-Exazerbationen triggern können. Die Amygdala als Teil des limbischen Systems und wichtiges Instrument bei der Gesichtserkennung könnte deshalb möglicherweise auch bei Kindern mit Tic-Störung vermehrt aktiv sein,

wie es bereits bei erwachsenen Patienten gezeigt werden konnte. In diesem Zusammenhang ist ebenfalls zu prüfen, ob bei Kindern mit Tic-Störung eine Korrelation zwischen Amygdala-Aktivierung und Tic-Ratings besteht.

Basierend auf der dargelegten Literatur wurden folgende neue Hypothesen bezüglich Tic-Störungen entwickelt:

1. Es ist zu erwarten, dass in der TMS die motorischen Schwellen bei Kindern mit persistierender Tic-Störung bzw. dem Tourette-Syndrom unterhalb derer von gesunden Kontrollen liegen.
2. Es ist zu erwarten, dass bei Kindern mit persistierender Tic-Störung bzw. dem Tourette-Syndrom die Ausprägung der Tic-Symptomatik negativ mit der Höhe der motorischen Schwellen in der TMS korreliert.
3. Es ist zu erwarten, dass Kinder mit persistierender Tic-Störung bzw. dem Tourette-Syndrom eine kürzere CSP aufweisen als ein gesundes Kontrollkollektiv.
4. Es ist zu erwarten, dass bei Kindern mit persistierender Tic-Störung bzw. dem Tourette-Syndrom die Ausprägung der Tic-Symptomatik negativ mit der Länge der CSP korreliert.
5. Es ist zu erwarten, dass bei Kindern mit persistierender Tic-Störung bzw. dem Tourette-Syndrom eine verstärkte hämodynamische Reaktion der Amygdala auf emotionale Stimuli nachzuweisen ist.
6. Es ist zu erwarten, dass bei Kindern mit persistierender Tic-Störung bzw. dem Tourette-Syndrom die Ausprägung der Tic-Symptomatik positiv mit der Stärke der Amygdala-Aktivierung korreliert.

Die Hypothesen sollen im Folgenden überprüft werden. Dafür wurde eine Studie entworfen, bei der betroffene Kinder sowie ein gesundes Kontrollkollektiv neuropsychologisch sowie mittels TMS und fMRT untersucht werden. In der TMS sollen die motorischen Schwellen sowie die kortikale Innervationsstille gemessen und diese Daten anschließend mit der Tic-Ausprägung korreliert werden. Mit der fMRT soll die Amygdala-Aktivierung mit Hilfe von spezifischen Gesichtsausdrücken untersucht werden und anschließend eine mögliche Korrelation mit der Tic-Ausprägung geprüft werden.

2 Material und Methoden

2.1 Charakterisierung des Patienten- und Kontrollkollektives

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Kinder mit persistierenden motorischen Tic-Störungen bzw. dem Tourette-Syndrom sowie gesunde Kontrollpersonen im Alter von 8-14 Jahren aufgenommen.

Zu den Ausschlusskriterien zählten eine erhöhte zerebrale Anfallsbereitschaft (z.B. durch Epilepsie, Hirntumor, frische Sinusvenenthrombose, Z.n. Schlaganfall, Z.n. Kopfoperation), das Tragen von implantierten biomedizinischen Geräten (z.B. Cochleaimplantate, Medikamentenpumpen, Gefäßclips, Herz- oder Hirnschrittmacher), mentale Retardierung sowie das Vorliegen einer Schwangerschaft. Bezogen auf das Kontrollkollektiv wurden nur Kinder ohne neuropsychiatrische Erkrankungen in die Studie aufgenommen. Im Nachhinein wurden jene Versuchsteilnehmer aus den Gruppenanalysen ausgeschlossen, bei denen die Bewegungsartefakte im MRT zu groß waren bzw. bei denen Messungen aufgrund mangelnder Compliance nicht durchgeführt werden konnten.

Die Untersuchungen folgten den Standards der Helsinki-Konvention unter Bewilligung der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Alle Versuchsteilnehmer sowie deren Erziehungsberechtigten wurden über Charakter und Risiken der Studie aufgeklärt; die schriftlichen Einverständniserklärungen liegen vor.

2.1.2 Charakterisierung des Patientenkollektives

Es wurden insgesamt 16 Patienten im Alter von 7,83 – 14,42 Jahren (Durchschnittsalter $11,32 \pm 2,10$ Jahre) aus dem Patientenbestand der Neuropädiatrie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel rekrutiert. Bei fünf Patienten wurde vorab durch einen Kinderarzt des UKSH ein Tourette-Syndrom diagnostiziert, bei den anderen elf eine persistierende motorische Tic-Störung. Das Durchschnittsalter bei Beginn der Erkrankung lag bei $6,47 \pm 2,32$ Jahren. Zwei der untersuchten Kinder sind weiblich, die übrigen 14 männlich. Vier Patienten wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Tiaprid behandelt, die übrigen Kinder waren unmediziert. Darüber hinaus wiesen drei Teilnehmer ADHS als Komorbidität auf. Aufgrund unzureichender Datenqualität in einem Fall sowie mangelnder Compliance in zwei Fällen mussten zwei Patienten aus der Gruppenanalyse der motorischen Schwellen und drei Patienten aus der Gruppenanalyse der CSP ausgeschlossen werden. Bezüglich des fMRT-Emotionsdatensatzes wurden sechs Patienten wegen zu starker Bewegungsartefakte aus der Gruppenanalyse ausgeschlossen.

Somit ergeben sich für die drei zu testenden Paradigmen (motorische Schwellen, CSP, fMRT-Emotionsdaten) verschiedene Kollektivgrößen, wobei sämtliche Parameter, inklusive der unten aufgeführten klinischen und neuropsychologischen Daten, in Tabellen im Anhang zusammengefasst sind (s. Tabelle 2-5).

2.1.3 Charakterisierung des Kontrollkollektives

Für das Kontrollkollektiv wurden 20 gesunde Kinder im Alter von 9,33 -14,42 Jahren (Durchschnittsalter $11,9 \pm 1,67$ Jahre) rekrutiert. Der Großteil entstammt dem Bestand für Kontrollen aus der Neuropädiatrischen Abteilung des UKSH, Campus Kiel sowie dem Zentrum für Integrative Psychiatrie Kiel (ZiP), Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie. Die übrigen Teilnehmer wurden mit Hilfe der Zeitschrift „Kinderkram“ rekrutiert, in der eine entsprechende Annonce inseriert war. Hinsichtlich der TMS-Paradigmen musste keine Kontrollperson ausgeschlossen werden, in der fMRT-Messung hingegen wurden vier Kinder aufgrund von Bewegungsartefakten für die weitere Gruppenanalyse ausgeschlossen. Die allgemeinen sowie die weiter unten aufgeführten klinischen und neuropsychologischen Daten sind in Tabellen im Anhang einsehbar (s. Tabelle 2-4).

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Studienablauf

Die Versuchsteilnehmer wurden zu zwei verschiedenen Untersuchungsterminen in die Klinik eingeladen: Bei einem der beiden Termine erfolgte die neuropsychologische Testung sowie die Untersuchung mittels transkranieller magnetischer Stimulation (TMS), bei dem anderen Termin fand die Messung mittels fMRT statt. Um das Risiko einer Phasenverschiebung der Tic-Symptomatik zu minimieren, lagen die beiden Untersuchungstermine bei den Patienten maximal sieben Tage auseinander.

2.2.2 Klinische und neuropsychologische Charakterisierung der Stichproben

Um die Stichproben weiter zu charakterisieren, wurden klinische und neuropsychologische Testungen vorgenommen. Diese galten einer Validierung der momentanen Tic-Ausprägung, der Erfassung von bislang nicht diagnostizierten Komorbiditäten wie z.B. ADHS oder Zwangsstörungen, der Erhebung des Intelligenzquotienten sowie der Testung von Aufmerksamkeits- und Inhibitionsvermögen. Die erhobenen Daten sind in Tabellen im Anhang einsehbar (s. Tabelle 2-5).

Für die Erfassung der momentanen Tic-Ausprägung wurde die Yale-Tourette-Syndrom-Symptomliste verwendet, eine 1985 von Cohen und Mitarbeitern entwickelte Tic-Rating-Skala, die von den Erziehungsberechtigten an sieben aufeinander folgenden Tagen ausgefüllt werden sollte. Mittels einer detaillierten Aufführung von verschiedenen Tics war die Symptom-Ausprägung ihres Kindes in folgenden Bereichen einzuschätzen: Einfache motorische Symptome, komplexe motorische Symptome, einfache Phonationssymptome, komplexe Phonationssymptome sowie auffälliges Verhalten (Vorhandensein von Wutausbrüchen etc.). Dabei konnten sie für das Auftreten der aufgeführten Beispiele Punkte vergeben (maximale Punktzahl 1050), wobei der Gesamtwert positiv mit der Stärke der Tic-Ausprägung korreliert. Mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Es zeigte sich, dass in allen drei Stichproben einfache motorische Symptome am häufigsten waren, wohingegen die zusätzlich aufgeführten Symptome deutlich seltener in Erscheinung traten. Die Ergebnisse legen nahe, dass der Schweregrad der Tic-Erkrankung des untersuchten Patientenkollektives zum Zeitpunkt der Untersuchung schwach ausgeprägt war.

Als weiteres Instrument zur Erfassung der momentanen Tic-Ausprägung diente die Tourette-Syndrom-Schweregrad-Skala, 1988 von Shapiro et al. entwickelt, die von einem Elternteil sowie dem Untersuchenden bewertet wurde. Dabei sollte mit der Vergabe von entsprechenden Punkten der momentane Schweregrad anhand fünf verschiedener Aussagen zur Tic-Ausprägung beurteilt werden (insgesamt maximal 9 Punkte). Anschließend sollte auf einer visuellen Analogskala (Linie von 10 cm Länge) der Tic-Schweregrad eingezeichnet werden. Mittels SPSS wurden auch hier Mittelwerte und Standardabweichungen für die Gruppen ermittelt. Auch diese Werte lassen vermuten, dass das Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Untersuchung nur leicht von der Tic-Störung betroffen war.

Bei allen Patienten und Kontrollen wurde im Rahmen der Studie die Grundintelligenz mit Hilfe des CFT-20 (Culture Fair Test) ermittelt, ausgenommen, diese wurde bereits bei vorherigen Arzt- oder Psychologenbesuchen bestimmt. Es wurden die sogenannten Min-Werte von Teil 1 verwendet, welcher sich aus vier Untertests zusammensetzt (Reihenfortsetzen, Klassifikation, Matrizen und Topologische Schlussfolgerungen). Mit Hilfe von altersnormierten Skalen wurden die ermittelten Punkte in einen Intelligenzwert transformiert. Mittels SPSS wurde ein unabhängiger T-Test durchgeführt (Signifikanzniveau 0,05 bei einem Konfidenzintervall von 95 %), um Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv auf Signifikanz zu testen. Es zeigte sich, dass in allen drei Stichproben der IQ-Wert der Patienten signifikant niedriger als im Kontrollkollektiv war.

Anschließend erfolgte mit Hilfe der Kinderversion des Trail-Making-Testes (TMT), Part B, die Testung der Aufmerksamkeitsteilung. Es sollten abwechselnd Zahlen und Buchstaben so schnell wie möglich miteinander verbunden werden. Auf Fehler wurde direkt hingewiesen,

was sich in der Zunahme der Bearbeitungszeit widerspiegelte. Die benötigte Zeit wurde in Sekunden gemessen. Ein weiterer, in beiden Kollektiven angewandter Test, war der Farb-Wort-Interferenztest nach J.R. Stroop aus dem Jahr 1953, ein sogenannter „sensumotorischer Speed-Leistungstest“. Hierbei wurden Konzentrationsvermögen sowie die Fähigkeit zur Informationsfilterung mit Hilfe des Interferenzversuches (INT-a) getestet, bei dem Farben bei bestehender Farb-Wort-Inkongruenz benannt werden sollten, wobei die Bearbeitungszeit in Sekunden gemessen wurde. Mittels SPSS wurden für beide Tests Mittelwerte und Standardabweichungen der Gruppen definiert. Anschließend wurde ein zweiseitiger T-Test für unabhängige Stichproben angewandt (Signifikanzniveau 0,05 bei einem Konfidenzintervall von 95 %), um eine mögliche Signifikanz zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv zu testen, die sich jedoch für keine der drei Stichproben bestätigte.

Von den Erziehungsberechtigten aller Versuchsteilnehmer wurde die sogenannte Child Behavior Checklist (CBCL/4-18) ausgefüllt, ein Elternfragebogen zum Verhalten von Kindern und Jugendlichen zwischen vier und 18 Jahren. Insgesamt besteht die Checkliste aus 113 Aussagen, die Eltern bezüglich des Zutreffens auf ihre Kinder bewerten sollen. Dabei werden pseudorandomisiert potenzielle Problemfelder abgefragt, wie z.B. Aufmerksamkeitsprobleme oder aggressives Verhalten, wobei jede der Fragen einer bestimmten Kategorie unterstellt ist, für die sich jeweils geschlechterspezifische und altersnormierte Prozentränge ermitteln lassen. Prozentränge bis 95 werden als unauffällig definiert, zwischen 95 und 98 als Grenzbereich und über 98 als auffällig. Als „Internalisierend“ werden die Bereiche Sozialer Rückzug, körperliche Beschwerden und ängstlich-depressives Verhalten zusammengefasst, als „Externalisierend“ die Kategorien dissoziales und aggressives Verhalten. Für beide Kategorien lassen sich geschlechtsspezifische und altersnormierte T-Werte ermitteln. Grenzwertig auffällig sind T-Werte zwischen 60 und 63, höhere Werte werden als auffällig definiert. Mittels SPSS wurden gruppenspezifische Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt sowie ein zweiseitiger T-Test für unabhängige Stichproben (Signifikanzniveau 0,05 bei einem Konfidenzintervall von 95 %) zwischen Patienten und Kontrollen durchgeführt. In allen drei Stichproben zeigten die Patienten grenzwertig auffällige T-Werte für die Kategorie Internalisierend. Für viele der anderen Kategorien ergaben sich darüber hinaus signifikant höhere Werte von Patienten gegenüber Gesunden, ohne dass die Werte als auffällig galten. Dies trifft für alle drei Stichproben für die Bereiche Externalisierend, Aufmerksamkeitsprobleme und schizoid-zwanghaftes Verhalten zu.

2.2.3 TMS: Die Schwellenbestimmung und CSP-Datenerhebung

Für die transkranielle magnetische Stimulation wurden der Magnetstimulator MAGSTIM 200 HP (micromed Medizin-Elektronik, Freiburg) sowie eine fokale 70 mm Achterspule aus der

Neuropädiatrie des UKSH, Campus Kiel verwendet. Nach Entsicherung der Spule wurden über einen Steuerungsrechner kontinuierlich Einzelpulse mittels der Software SuperLab Pro abgegeben, wobei dafür ein Interstimulationsintervall (ISI) von fünf Sekunden gewählt wurde. Der Steuerungsrechner war mit einem zweiten Computer verbunden, mit dem durch das Programm Vision Recorder die Präsentation und Aufzeichnung der Magnetpulse (gekennzeichnet durch entsprechende Marker) sowie der EMG-Daten erfolgte. Diese wurden über Elektroden an den Präsentationsrechner übertragen, wobei sie vorher über den Brainamp EXG MR verstärkt wurden (Bandpassfilter 10-1000 Hz, Abtastfrequenz 5000 Hz).

Vor Beginn der Untersuchung wurden alle Teilnehmer erneut zu eventuell bestehenden Kontraindikationen befragt, der Ablauf der Untersuchung dargelegt und bestehende Fragen geklärt. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Untersuchung jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden könne. Auf einem Untersuchungsprotokoll wurden Code, Datum, Uhrzeit, Händigkeit sowie die zu messenden TMS-Parameter (RMT, AMT und die drei Intensitäten für die CSP) notiert.

Nachdem das jeweilige Kind auf einem Sessel mit Armlehnen und verstellbarer Kopfstütze Platz genommen hatte, wurden drei Elektroden zur Ableitung des MEP an dessen rechter Hand montiert: Nach Theorie der sogenannten belly-tendon montage wurde Elektrode 1+ auf dem Bauch und Elektrode 1- über dem Sehnenansatz des M. abductor pollicis brevis befestigt. Die Erdungselektrode (GND) wurde am rechten ventralen Handgelenk fixiert.

Daraufhin erfolgte die Schwellenbestimmung nach dem Protokoll der Leitlinien der International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) von 1999 (Rothwell et al., 1999). Zuerst wurde die Ruheschwelle (RMT) bestimmt. Die Teilnehmer wurden dazu aufgefordert, sich möglichst zu entspannen und den rechten Unterarm auf der Armlehne abzulegen. Die Spule wurde über der kontralateralen Hirnhälfte über dem Handareal des motorischen Kortex' positioniert, d.h. links frontoparietal im 45° Winkel zur Sagittalebene. Es wurde ein Stimulationsreiz von 40 % der maximalen Reizstärke ausgelöst. Führte dies nicht zu einer entsprechenden Reizantwort, wurde die Reizstärke in 5 %-Schritten erhöht, bis ein konsistentes MEP auf dem Präsentationsrechner erschien. Die Spule wurde daraufhin so lange neu positioniert, bis der sogenannte „Hot Spot“, der Ort mit Generierung der größten MEP-Amplitude, gefunden war. Diese Skalpstelle wurde mit einem speziellen Hautstift markiert. Anschließend wurde die Reizstärke schrittweise um 2 % verringert, bis keine reliable EMG-Antwort mehr erhalten wurde, nach Definition also motorisch evozierte Potenziale von 50-100 μ V in mindestens 50 % von zehn aufeinanderfolgenden Stimuli. Anschließend wurde die AMT bestimmt. Dafür formten die Patienten den sogenannten Pinzettengriff und spannten die Muskulatur mit ca. 30 % der maximalen Kontraktionsstärke an. Unter diesen Bedingungen erfolgte nun auf analoge Weise die Bestimmung der aktiven motorischen Schwelle.

Anschließend wurde die kortikale Innervationsstille gemessen, welche mittels des Programms Vision Recorder aufgezeichnet wurde. Vor der Messung wurden individuell drei verschiedene Reizstärken für die CSP berechnet: 110 %, 130 %, 150 % der AMT. Unter Beibehaltung einer tonischen Kontraktion von ca. 30 % der maximalen Kontraktionsstärke erfolgte über oben genannter Skalposition die TMS-Stimulation. Sie wurde mit jeweils zehn Impulsen pro oben genannter Reizstärke durchgeführt. Die Reihenfolge der drei Intensitäten wurde interindividuell randomisiert, wobei dies auf dem jeweiligen Protokoll notiert und mittels Setzens entsprechender Marker in der Aufzeichnung vermerkt wurde.

2.2.4 TMS: Auswertung der Daten und statistische Weiterverarbeitung

Für die Auswertung der CSP wurden die aufgezeichneten rohen Daten mit der Software Analyzer 2.0 weiter verarbeitet: Zunächst wurden alle Daten mit dem gesetzten Marker segmentiert und mit diesem als Anfangspunkt ein Zeitintervall von 300 ms eingestellt. Für jede Reizintensität (110 %, 130 % und 150 % der AMT) wurde manuell das Zeitintervall zwischen Beginn des MEP und Wiedereinsetzen der kortikalen Grundaktivität markiert und diese Zeitspanne mit Hilfe der Funktion „Selected Area Settings“ in ms gemessen. Anschließend wurden diese Werte in eine Excel-Tabelle (Microsoft Office Excel 2007) übertragen und zunächst für jeden Teilnehmer individuelle Mittelwerte und Standardabweichungen für alle drei Intensitäten bestimmt.

Die weitere Berechnung erfolgte mittels der Software SPSS: Für alle TMS-Parameter (RMT, AMT, CSP bei 110 %, 130 % und 150 % der AMT) wurden Mittelwerte und Standardabweichungen für das Patienten- und Kontrollkollektiv berechnet. Anschließend wurde ein unabhängiger T-Test (Konfidenzintervall 95 %, Signifikanzniveau 0,05) zwischen den Gruppen durchgeführt, um zu prüfen, ob sich die Kollektive signifikant voneinander unterscheiden. Danach erfolgte mit Hilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten (r_{xy}) die Berechnung, ob ein linearer Zusammenhang zwischen den genannten TMS-Parametern (x) und der Stärke der Tic-Ausprägung (y), gemessen anhand des Gesamtpunktwertes der Yale-Tourette-Syndrom-Symptomliste, besteht.

2.2.5 fMRT-Datenerhebung des Emotionsparadigmas

Die fMRT-Untersuchung wurde in der Neuroradiologie des UKSH, Campus Kiel mit einem 3-Tesla Philips Achieva Kernspintomographen mit 8-Kanal Standard-Kopfspule durchgeführt. Die Aufnahme der anatomischen Bilder erfolgte mit einer T1*-Sequenz mit 3D-Anregung unter Verwendung von folgenden Parametern: TR = 7,8 ms, TE = 3,6 ms, Schichtdicke = 1 mm, 150 Schichten, 208 x 208 Matrix, FOV = 208 mm, Flip angle = 8°, NSA = 2. Die funktionellen Bilder wurden mit einer T2*-gewichteten Echo-Planar-Imaging (EPI)-Sequenz erstellt,

wobei folgende Parameter verwendet wurden: TR = 2500 ms, TE = 45 ms, Schichtdicke = 3,5 mm, 30 Schichten, 64 x 64 Matrix, FOV = 200 mm, Flip angle = 90°.

Nacheinander wurden Aufnahmen zu folgenden Paradigmen angefertigt: CNV, CNV mit Feedback, Gesichter und Emotionen sowie Resting State. Außerdem erfolgten Ruheaufnahmen mit T1* 3D- und T2-FLAIR-Sequenz. Die strukturellen dreidimensionalen T1-gewichteten Bilder wurden für eine spätere Überlagerung der funktionellen Bilder angefertigt; die FLAIR-Aufnahmen erfolgten zur klinischen Befundung, um ggf. entzündliche Prozesse darzustellen. Da für die Analysen dieser Arbeit nur das Paradigma „Gesichter und Emotionen“ verwendet wurde, werden die übrigen Paradigmen an dieser Stelle nicht weiter berücksichtigt; sie werden jedoch in anderen Arbeiten vorgestellt.

Vor Beginn der Untersuchung wurden alle Teilnehmer erneut zu eventuell bestehenden Kontraindikationen befragt, der Ablauf der Untersuchung dargelegt und bestehende Fragen geklärt. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Untersuchung jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden könne. Anschließend wurde jedes Kind gebeten, sich auf die Liege des Kernspintomographen zu legen. Um den Komfort zu verbessern und Bewegungen zu minimieren, wurden unter Kopf und Beine der Versuchsteilnehmer Schaumstoffkissen gelegt. Anschließend wurde ein Monitor in das Blickfeld positioniert und neben den rechten Oberschenkel eine Computermaus platziert, die später mit der rechten Hand bedient werden sollte. Außerdem wurde auf den Notfallknopf hingewiesen, mit welchem die Teilnehmer die Untersuchung jeder Zeit abbrechen konnten.

Im Abschnitt „Gesichter und Emotionen“ wurden den Teilnehmern über besagten Monitor Ekman-Gesichter zu bestimmten Emotionen sowie geometrische Formen als Kontrollbedingung präsentiert (s. Abbildung 1 und 2). Insgesamt gab es vier Blöcke zu jeweils einer spezifischen Emotion (Angst, Ärger, Überraschung, Neutral) mit einem sich anschließenden Block mit Formen (Kreise, horizontale und vertikale Ellipsen), der als Kontrollbedingung diente. Die Untersuchung gestaltete sich wie folgt: Jede Emotion wurde auf sechs verschiedenen Tafeln dargeboten, wobei jeweils ein Trio zu sehen war, das in zwei Reihen angeordnet war. In jedem Trio war ein Bild doppelt, wobei die Aufgabe darin bestand, aus der unteren Reihe mittels linker bzw. rechter Maustaste das Foto auszuwählen, das dem Zielobjekt der oberen Reihe entsprach. Anschließend sollten die Teilnehmer als sensomotorische Kontrollbedingung die gleiche Aufgabe mit geometrischen Formen, ebenfalls gezeigt auf sechs Tafeln, ausführen. Für die Fototafeln wurden pro Block sechs verschiedene Personen gezeigt, drei männliche und drei weibliche. Insgesamt wurden also 30 Tafeln gezeigt: Sechs pro Block, wobei die ersten vier Blöcke aus Tafeln mit Gesichtern und der letzte Block aus Tafeln mit Formen bestanden. Es wurden bei diesem Paradigma 312 Volumina aufgenommen, wobei die ersten fünf Bilder verworfen wurden, um eine stabile longitudinale Magnetisierung zu gewährleisten.

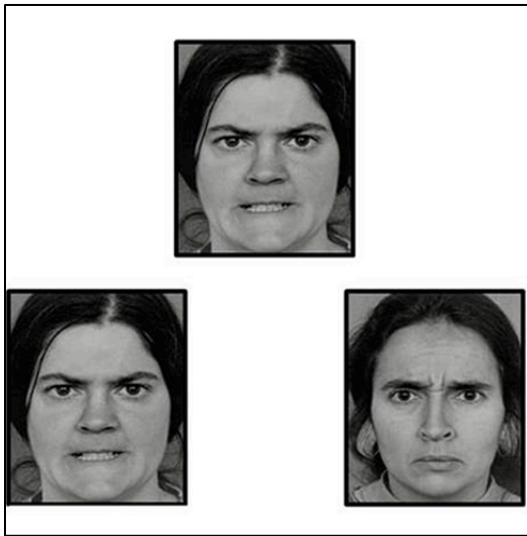


Abbildung 1. Beispiel Emotion „Ärger“

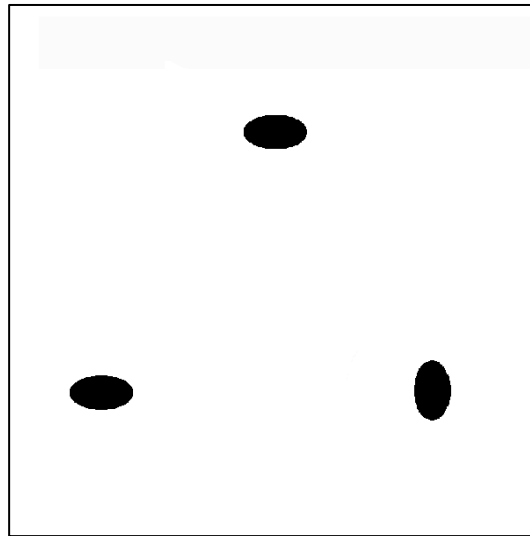


Abbildung 2. Beispiel Kontrollbedingung „Formen“

2.2.6 fMRT-Datenauswertung mit SPM und statistische Weiterverarbeitung

Nach Datenakquisition erfolgten verschiedene Verarbeitungsschritte, um die entstandenen Bilder einer Gruppenanalyse zugänglich machen zu können. Dies wurde mit den Programmen MRIcro (McCausland Center, Brain Imaging) sowie SPM 8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging) innerhalb des Basisprogrammes MATLAB (The MathWorks, Inc.), Version R2011a, durchgeführt. Zunächst erfolgten die gängigen Vorverarbeitungsschritte: Die EPI-Bilder des Emotions-Paradigmas sowie die anatomischen Sequenzen, auf die später die Normalisierung erfolgte, wurden mittels der Software MRIcro in ein SPM-kompatibles 3D-Format konvertiert. Alle weiteren Vorverarbeitungsschritte wurden mittels der Software SPM 8 durchgeführt: Zunächst wurden Unterschiede in den Akquisitionszeiten der EPI-Bilder mittels der „Slice Time Correction“ behoben. Im Anschluss erfolgte die Bewegungskorrektur, wobei die Volumina durch Rotation und Translation an das erste Bild angepasst wurden. Die hochauflösenden anatomischen Bilder wurden daraufhin mit den EPI-Bildern ko-registriert, wonach die räumliche Normalisierung durchgeführt wurde. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses wurden die Bilder räumlich geglättet. Die First-Level-Analyse, bei der für jede Versuchsperson Signalunterschiede der Voxel zwischen den Emotionen und der Kontrollbedingung mittels eines einseitigen T-Tests auf Signifikanz untersucht wurden, erfolgte im Anschluss. Daraufhin wurden mittels der Second-Level-Analyse die entstandenen Daten mit Hilfe eines zweiseitigen T-Tests bzw. dem F-Test einer Gruppenanalyse zugänglich gemacht.

Es wurden zunächst Kontraste zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv (Effekt Gruppe: „Patienten vs. Kontrollen“) sowie zwischen den emotionalen Gesichtern und der Kontrollbedingung, also den geometrischen Formen, für das gesamte Kollektiv berechnet (Effekt Kon-

dition: „Gesichter vs. Formen“). Anschließend erfolgten Berechnungen innerhalb der Gruppen sowohl für alle Emotionen zusammengenommen („Gesichter vs. Formen“ für jeweils das Patienten- und Kontrollkollektiv) als auch für jede einzelne Emotionen („Angst vs. Formen“; „Überraschung vs. Formen“; „Ärger vs. Formen“). Hierbei wurden die Signale auf statistischen Parameterbildern abgebildet und Karten der T-Statistik erstellt. Der Grenzwert wurde als $T > 3,16$ bzw. $F > 4,95$ definiert, ein p-Wert $< 0,001$ (unkorrigiert) galt als signifikant. Die Maxima der Voxel-Aktivierungen wurden mit dem Programm Talairach Client (Research Imaging Institute), Version 2.4.3, über die entsprechenden Koordinaten anatomischen Regionen zugeordnet. Für spätere Korrelationsanalysen wurden die Beta-Werte der Peaks von linker und rechter Amygdala im Paradigma „Patienten: Gesichter vs. Formen“ extrahiert. Dies wurde mit Hilfe des F-Kontrastes in einem 90 % Konfidenzintervall über die Funktion „Plot“ realisiert. Anschließend wurden in einer Excel-Tabelle für jeden einzelnen Patienten die Mittelwerte aus den vier Gesichter-Konditionen berechnet. Mittels der Software SPSS erfolgte daraufhin die Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten (r_{xy}) von Amygdala-Aktivierung (x) und Stärke der Tic-Ausprägung (y), gemessen anhand des Gesamtpunktwertes der Yale-Tourette-Syndrom-Symptomliste. Auf gleiche Weise wurde auch ein möglicher linearer Zusammenhang zwischen Amygdala-Aktivierung und sämtlichen TMS-Parametern überprüft.

3 Ergebnisse

3.1 TMS: Vergleich der motorischen Schwellen von Patienten und Kontrollen

Initial wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei der TMS die motorischen Schwellen von Kindern mit Tic-Störung aufgrund einer erhöhten Membranerregbarkeit signifikant niedriger als die eines Kontrollkollektives wären.

In dieser Studie liegt der ermittelte Durchschnitt der motorischen Ruheschwelle (RMT) für das Patientenkollektiv bei $62,07 \pm 7,23$ und für das Kontrollkollektiv bei $67,00 \pm 7,57$. Der Mittelwert der aktiven motorischen Schwelle (AMT) liegt für das Patientenkollektiv bei $50,57 \pm 8,72$ und für das Kontrollkollektiv bei $55,5 \pm 7,24$ (s. Abbildung 1). Wie erwartet, ist die AMT somit in beiden Kollektiven deutlich niedriger als die RMT. Jedoch unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander (RMT: $t_{(32)} = -1,903$, $p \leq 0,066$;

AMT: $t_{(32)} = -1,795$, $p \leq 0,082$), was zu einem Ablehnen der Hypothese führt. Es lässt sich jedoch ein deutlicher Trend im Sinne der Hypothese aufzeigen, da die Signifikanz nur knapp verfehlt wurde. Alle erhobenen TMS-Parameter sowie die entsprechenden statistischen Daten sind in Tabelle 6 im Anhang ersichtlich.

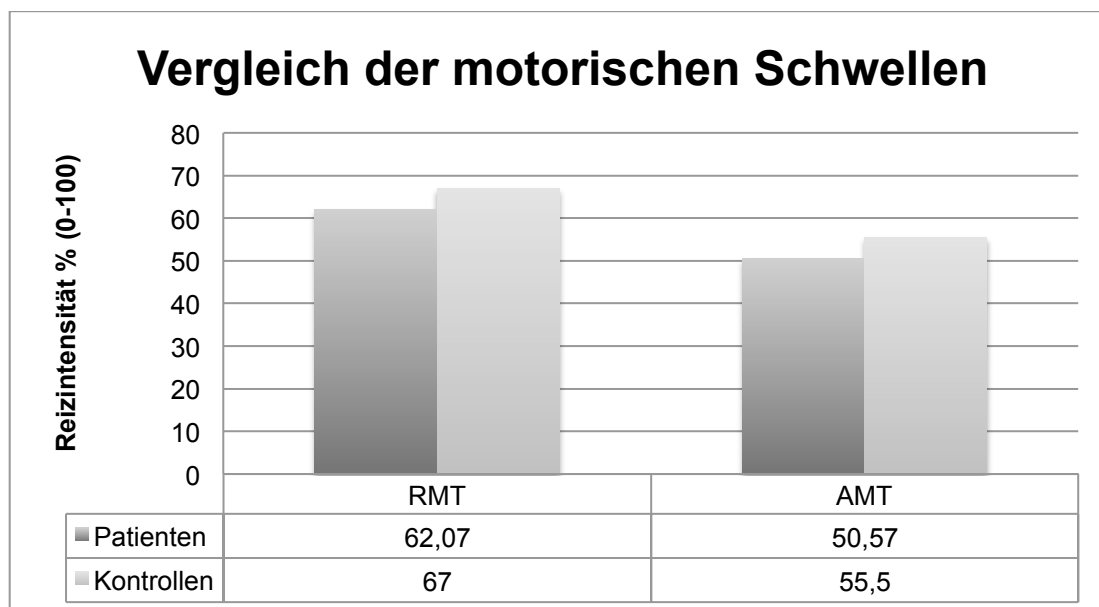


Abbildung 3. Vergleich der motorischen Schwellen

Es werden gruppenspezifische Mittelwerte von der RMT und AMT zwischen Patienten und Kontrollen miteinander verglichen.

3.2 TMS: Korrelation der Ausprägung der Tic-Symptomatik mit den motorischen Schwellen

Vor Durchführung der Studie wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei Kindern mit Tic-Störung die motorischen Schwellen negativ mit der Tic-Ausprägung korrelieren würden. Letztere wurde mit dem Gesamtwert der Yale-Tourette-Syndrom-Symptomliste gemessen. Bei Korrelation der Parameter (r_{xy}) zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen (RMT: $r_{(xy)} = 0,393$, $p \leq 0,232$; AMT: $r_{(xy)} = 0,315$, $p \leq 0,346$).

Die aufgestellte Hypothese muss deshalb abgelehnt werden.

3.3 TMS: Vergleich der Länge der kortikalen Innervationsstille zwischen Patienten und Kontrollen

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die CSP bei Kindern mit Tic-Störung aufgrund insuffizienter Hemmmechanismen signifikant kürzer als die von Kontrollen wäre.

In dieser Studie beträgt die Dauer der kortikalen Innervationsstille, gemessen bei 110 % der AMT, für das Patientenkollektiv durchschnittlich $71,24 \pm 41,51$ ms und für das Kontrollkollektiv $66,46 \pm 30,94$ ms. Die Dauer der CSP, gemessen bei 130 % der AMT, weist im Patientenkollektiv einen Durchschnittswert von $102,72 \pm 37,62$ ms auf sowie einen Wert von $109,94 \pm 44,84$ ms im Kontrollkollektiv. Bei einer Reizintensität von 150 % der AMT erzielte das Patientenkollektiv eine durchschnittliche Länge der CSP von $138,16 \pm 46,55$ ms, wohingegen das Kontrollkollektiv einen Wert von $144,12 \pm 41,58$ ms aufweist (s. Abbildung 2). Es zeigte sich für keine der drei Reizintensitäten ein signifikanter Unterschied zwischen dem Patienten- und Kontrollkollektiv (110 %: $t_{(31)} = 0,380$, $p \leq 0,707$; 130 %: $t_{(31)} = -0,480$, $p \leq 0,635$; 150 %: $t_{(31)} = -0,384$, $p \leq 0,703$). Die aufgestellte Hypothese muss deshalb abgelehnt werden. Alle gemessenen TMS-Parameter sowie die statistischen Berechnungen sind auch in Tabelle 6 im Anhang ersichtlich.

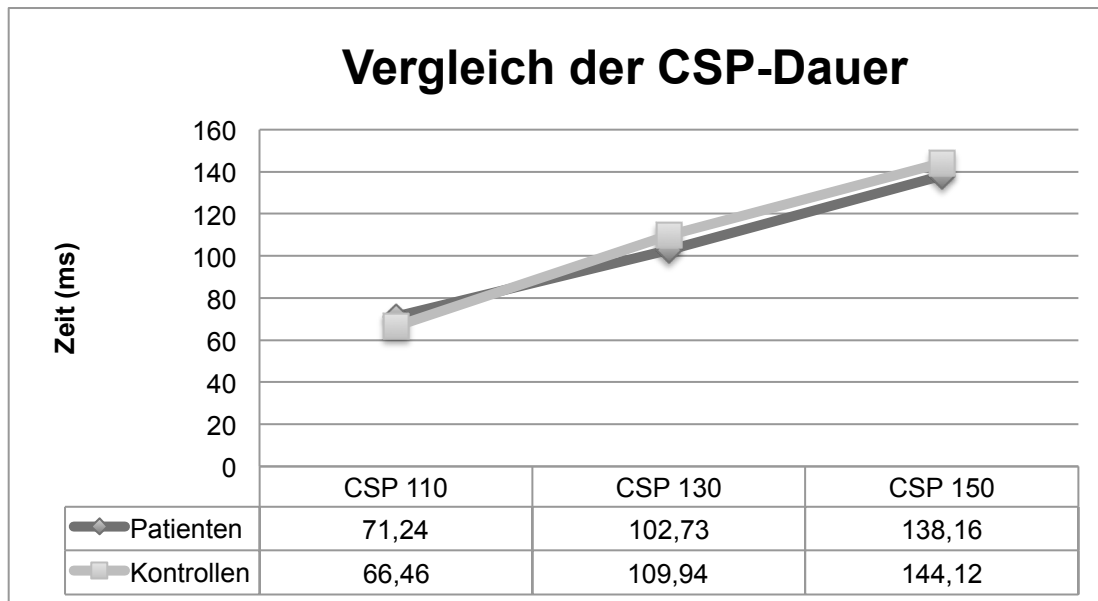


Abbildung 4. Vergleich der CSP-Dauer

Es werden gruppenspezifische Mittelwerte der CSP-Dauer in ms bei 110, 130 und 150 % der AMT zwischen Patienten und Kontrollen miteinander verglichen.

3.4 TMS: Korrelation der Ausprägung der Tic-Symptomatik mit Länge der CSP

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei Kindern mit Tic-Störung die Länge der CSP und die Tic-Ausprägung negativ miteinander korrelieren würden. Als Ausdruck der Tic-Ausprägung wurde der Gesamtwert der Yale-Tourette-Syndrom-Symptomliste benutzt. Es zeigte sich jedoch für keine der gemessenen Intensitäten ein signifikanter Zusammenhang (110 % der AMT: $r_{(xy)} = -0,313$, $p \leq 0,379$; 130 % der AMT: $r_{(xy)} = -0,045$, $p \leq 0,901$; 150 % der AMT: $r_{(xy)} = 0,010$, $p \leq 0,979$). Die aufgestellte Hypothese muss deshalb verworfen werden.

3.5 fMRT: Vergleich des Einflusses von Emotionen bezüglich der Hirnaktivität zwischen Patienten und Kontrollen

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Kinder mit Tic-Störungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine verstärkte Amygdala-Aktivität auf emotionale Stimuli, wie z.B. emotionale Gesichtsausdrücke, aufweisen würden. Nach Verarbeitung der fMRT-Daten wurden verschiedene Kontraste berechnet, wofür alle relevanten Daten in Tabellen im Anhang zusammengefasst sind (s. Tabelle 7-15).

Der Kontrast „**Patienten vs. Kontrollen**“ brachte bezüglich der Signalanhebungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hervor. Damit muss die oben genannte Hypothese, dass Patienten eine Mehraktivierung der Amygdala aufweisen, abgelehnt werden.

Der Kontrast „**Gesichter vs. Formen**“ wurde für das gesamte Versuchskollektiv berechnet und brachte signifikante Aktivierungen in mehreren Hirnregionen hervor. Dies betrifft vor allem den Gyrus fusiformis, die Amygdalae (s. Abbildung 3) sowie den rechten mittleren temporalen Gyrus. Des Weiteren zeigten sich signifikante Aktivierungen im linken superioren temporalen Gyrus, im präfrontalen Kortex beidseits, im linken medialen frontalen Gyrus, im subcallosalen Gyrus beidseits sowie im rechten Gyrus cinguli (s. Tabelle 7).



Abbildung 5. Kontrast „Gesichter vs. Formen“, gesamtes Kollektiv
Darstellung der Amygdala-Aktivierung.

Dieser Kontrast wurde auch einzeln für beide Gruppen berechnet.

Im Kontrollkollektiv führte der Kontrast „**Gesichter vs. Formen**“ zu signifikanten Aktivierungen im Gyrus fusiformis, im anterioren Lobus des rechten Cerebellums sowie in beiden Amygdalae (s. Abbildung 4). Darüber hinaus zeigten sich in der rechten Hirnhälfte weitere signifikante Aktivierungen: Dies betrifft Teile des präfrontalen Kortex', des mittleren frontalen Gyrus', des superioren temporalen Gyrus' sowie des parahippocampalen Gyrus' (s. Tabelle 8).

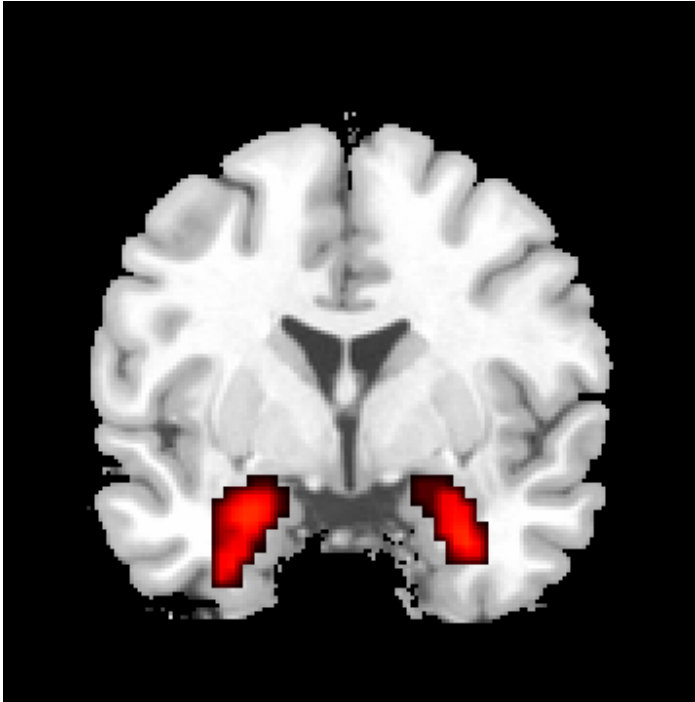


Abbildung 6. Kontrast Gesichter vs. Formen, Kontrollkollektiv Darstellung der Amygdala-Aktivierung.

In der Patientengruppe führte der Kontrast „**Gesichter vs. Formen**“ zu einer signifikanten Signalanhebung im Gyrus fusiformis, in den Amygdalae (s. Abbildung 5) sowie von Bereichen des präfrontalen Kortex' beidseits. Des Weiteren zeigte sich eine vermehrte Aktivierung im Bereich des linken subcallosalen Gyrus' (s. Tabelle 9).

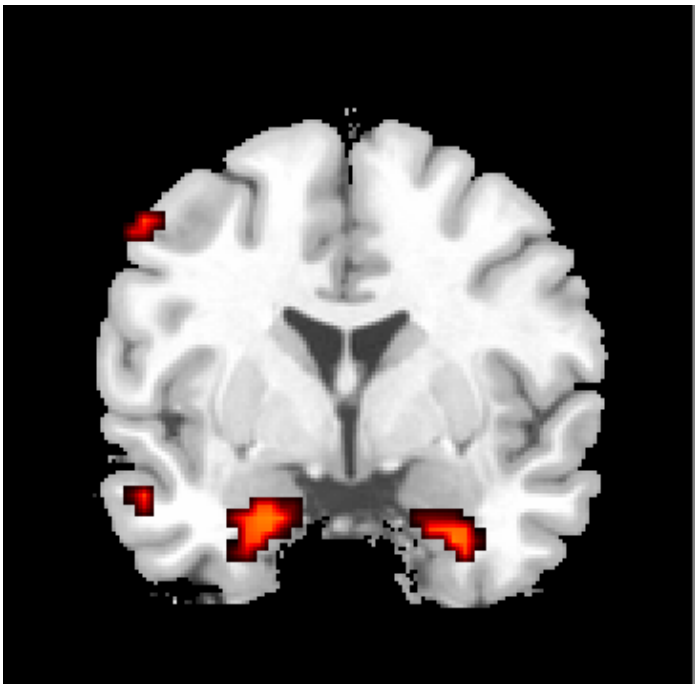


Abbildung 7. Kontrast Gesichter vs. Formen, Patientenkollektiv Darstellung der Amygdala-Aktivierung.

Darüber hinaus wurden auch Kontraste mit einzelnen Emotionen innerhalb der Gruppen berechnet.

Im Kontrollkollektiv führte der Kontrast „**Angst vs. Formen**“ zu einer signifikanten Signalanhebung im Bereich des Gyrus fusiformis, des Cerebellums (anteriorer Lobus beidseits und linker posteriorer Gyrus) sowie im rechten mittleren temporalen Gyrus.

Auch beide Amygdalae, Teile des rechten präfrontalen Kortex' sowie der rechte subcallosale Gyrus zeigten eine vermehrte Aktivierung (s. Tabelle 10).

Im Patientenkollektiv führte der Kontrast „**Angst vs. Formen**“ zu einer signifikanten Signalanhebung im Bereich des Gyrus fusiformis, des Cerebellums (anteriorer Lobus beidseits und rechter posteriorer Gyrus) sowie beider Amygdalae. Darüber hinaus zeigte sich eine Mehraktivierung im rechten superioren temporalen Gyrus sowie im linken parahippocampalen Gyrus (s. Tabelle 11).

Der Kontrast „**Überraschung vs. Formen**“ erbrachte im Kontrollkollektiv eine signifikante Signalanhebung im Bereich des Gyrus fusiformis, der anterioren Lobi des Cerebellums, beider Amygdalae sowie von Teilen des rechten präfrontalen Kortex' (s. Tabelle 12).

Im Patientenkollektiv führte der Kontrast „**Überraschung vs. Formen**“ zu einer vermehrten Aktivierung im Bereich des Gyrus fusiformis, des rechten Cerebellums (anteriorer und posteriorer Lobus) und der Amygdalae beidseits. Ebenfalls zeigt sich eine Signalanhebung in Bereichen des rechten präfrontalen Kortex', des rechten mittleren frontalen Gyrus' sowie des linken inferioren temporalen Gyrus' (s. Tabelle 13).

Für den Kontrast „**Ärger vs. Formen**“ zeigte sich im Kontrollkollektiv eine signifikante Aktivierung des Gyrus fusiformis, beider Amygdalae sowie des rechten medialen frontalen Gyrus'. Darüber hinaus zeigte sich diese auch im Bereich des linken superioren temporalen Gyrus', des linken subcallosalen Gyrus', des parahippocampalen Gyrus' sowie von Teilen des rechten präfrontalen Kortex' (s. Tabelle 14).

Dieselbe Bedingung führte im Patientenkollektiv zu einer signifikanten Aktivierung des Gyrus fusiformis, des rechten superioren temporalen Gyrus', des rechten Gyrus cinguli sowie von Teilen des präfrontalen Kortex' beidseits (s. Tabelle 15).

Auch wenn sich, wie dargestellt, Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv bezüglich der Hirnaktivierung bei einzelnen Emotionen zeigten, ist zu betonen, dass diese im direkten Vergleich nicht signifikant waren.

3.6 fMRT: Korrelation der Amygdala-Aktivierung mit Ausprägung der Tic-Symptomatik sowie mit TMS-Parametern

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei Kindern mit Tic-Störung die Stärke der Amygdala-Aktivierung positiv mit der Tic-Ausprägung korrelieren würde. Die Amygdala-

Aktivierung wurde für jeden Patienten über den Mittelwert der lokalen Maxima der vier Gesichter-Konditionen für beide Hirnhälften berechnet. Als Ausdruck der Tic-Ausprägung fand der Gesamtwert der Yale-Tourette-Syndrom-Symptomliste Verwendung. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen den genannten Parametern (links: $r_{(xy)} = -0,080$, $p \leq 0,865$; rechts: $r_{(xy)} = -0,625$, $p \leq 0,134$). Die aufgestellte Hypothese muss deshalb verworfen werden.

Zusätzlich wurde ein möglicher linearer Zusammenhang zwischen Stärke der Amygdala-Aktivierung sowie sämtlichen TMS-Parametern überprüft. Auch hier konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden ([links: RMT: $r_{(xy)} = 0,159$, $p \leq 0,660$; AMT: $r_{(xy)} = 0,201$, $p \leq 0,578$; CSP 110 %: $r_{(xy)} = -0,038$, $p \leq 0,916$; CSP 130 %: $r_{(xy)} = -0,139$, $p \leq 0,701$; CSP 150 %: $r_{(xy)} = -0,193$, $p \leq 0,593$], [rechts: RMT: $r_{(xy)} = -0,139$, $p \leq 0,703$; AMT: $r_{(xy)} = -0,122$, $p \leq 0,738$; CSP 110 %: $r_{(xy)} = -0,011$, $p \leq 0,976$; CSP 130 %: $r_{(xy)} = -0,284$, $p \leq 0,865$; CSP 150 %: $r_{(xy)} = -0,267$, $p \leq 0,456$]).

4 Diskussion

4.1 TMS: Vergleich der motorischen Schwellen von Patienten und Kontrollen

Die Hypothese, dass bei der TMS die motorischen Schwellen bei Kindern mit chronisch persistierender Tic-Störung oder dem Tourette-Syndrom signifikant kleiner als die von Kontrollpersonen sind, musste abgelehnt werden.

Bei diversen TMS-Studien, die bereits mit erwachsenen Patienten durchgeführt wurden, zeigte sich bezüglich der Schwellen ebenfalls kein Unterschied (Ziemann et al., 1997, Orth et al., 2008). Auch die erste an betroffenen Kindern durchgeführte TMS-Studie von Moll et al. aus dem Jahr 1999 geht mit diesem Ergebnis konform, sodass die Membranexzitabilität von an Tic-Störung leidenden Kindern unverändert zu sein scheint und andere Mechanismen ursächlich für die hyperkinetische Symptomatik sein müssten (Moll et al., 1999).

Hervorzuheben ist jedoch, dass die in unserer Studie erhobenen Daten nur knapp die Signifikanz bezüglich eines Gruppenunterschiedes verfehlen und sich ein starker Trend im Sinne der aufgestellten Hypothese abzeichnet. Es ist also nicht auszuschließen, dass ein Beta-Fehler vorliegt, beispielsweise aufgrund des kleinen Stichprobenumfanges, und somit die Alternativhypothese fälschlicherweise abgelehnt wurde.

Im Gegensatz zu diversen TMS-Studien mit erwachsenen Patienten, in denen jeweils keine Gruppenunterschiede bezüglich der motorischen Schwellen gezeigt werden konnten, gibt es nur wenig Untersuchungen mit erkrankten Kindern zum Vergleich. Deshalb ist fraglich, ob die Ergebnisse der Studie von Moll et al. aus dem Jahr 1999 auch mit einem größeren Stichprobenumfang reproduzierbar sind, als er in der vorliegenden Studie zur Verfügung stand. Würde in unserer Studie tatsächlich ein Beta-Fehler vorliegen und die aufgestellte Hypothese könnte angenommen werden, so ergäben sich neue Überlegungen bezüglich der Hirn-Plastizität von an einer Tic-Störung leidenden Patienten. Dies würde nämlich bedeuten, dass die Membranexzitabilität des Motorkortex' bei noch nicht ausgereiften Gehirnen zunächst gestört wäre (im Sinne einer herabgesetzten Erregungsschwelle), wohingegen sich diese im Alter durch adaptierende Umbauprozesse normalisieren würde. Auf zellulärer Ebene könnte diese herabgesetzte Erregungsschwelle z.B. durch einen Funktionsfehler der Na^+/K^+ -ATPase oder fehlerhafte Ionenkanäle bedingt sein.

Ob sich die Theorie eines verminderten Membranpotenzials bei Kindern mit Tic-Störung letztlich doch bestätigen lässt oder ob die Membranexzitabilität auch bei diesen unverändert ist, sollte somit durch weitere Studien mit größerem Stichprobenumfang getestet werden.

4.2 TMS: Korrelation der Ausprägung der Tic-Symptomatik mit den motorischen Schwellen

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Höhe der motorischen Schwellen bei Kindern mit persistierender Tic-Störung bzw. dem Tourette-Syndrom negativ mit der Ausprägung der Tic-Symptomatik korreliert. Diese Hypothese konnte nicht angenommen werden.

Eine mögliche Erklärung wäre, dass sich die motorischen Schwellen von betroffenen Kindern tatsächlich nicht von gesunden Kontrollpersonen unterscheiden (Moll et al., 1999), die Membranexzitabilität in ihrer Funktion also nicht verändert ist und somit auch kein Zusammenhang mit der Tic-Ausprägung bestehen kann. Aber selbst bei Annahme, dass bei der ersten Hypothese ein Beta-Fehler vorliegt und somit die Membranexzitabilität von jungen Patienten erhöht ist, ist eine Korrelation mit der Tic-Symptomatik sehr unwahrscheinlich: Aufgrund des errechneten Pearson-Korrelationskoeffizienten zeigen sich keine Tendenzen im Sinne der aufgestellten Hypothese.

In beiden Fällen bedeutet dies, dass für den Wechsel der Tic-Ausprägung mit hoher Wahrscheinlichkeit Strukturen zuständig sein müssen, die unabhängig von der Membranexzitabilität sind. Dies könnten z.B. Teile des limbischen Systems sein, da bekanntlich emotionale Stimuli zu einer Verstärkung der Symptomatik führen können (Buse et al., 2014).

4.3 TMS: Vergleich der Länge der kortikalen Innervationsstille zwischen Patienten und Kontrollen

In den Ergebnissen dieser Studie zeigte sich, dass die Hypothese bezüglich einer signifikant verkürzten CSP von an Tic-Störung leidenden Kindern gegenüber gleichaltrigen Kontrollen abgelehnt werden musste.

Es gibt nur eine weitere bekannte Studie, in der dieses Paradigma zwischen betroffenen und gesunden Kindern untersucht wurde (Moll et al., 1999) und die somit als Vergleich dienen kann. In besagter Studie wurden 21 Patienten und 25 gesunde Probanden im Alter von 10 - 16 Jahren untersucht. Getestet wurde die CSP bei 110 und 140 % der AMT, wobei das MEP über dem M. abductor digiti minimi der rechten Hand abgeleitet wurde. Signifikant verkürzt war die kortikale Innervationsstille bei den Patienten nur bei 140 % der AMT, wobei sich für 110 % der AMT ein Trend im Sinne der Hypothese abzeichnete.

Bei genauer Betrachtung fällt auf, dass sich die Untersuchungsmodalitäten geringfügig von denen unserer Studie unterscheiden: In dieser Arbeit wurde die Dauer der CSP bei 110, 130 und 150 % der AMT gemessen und das MEP wurde über dem M. abductor pollicis brevis der rechten Hand abgeleitet. Die genauen Mechanismen der kortikalen Innervationsstille sind nicht abschließend geklärt und so wäre nicht auszuschließen, dass unterschiedliche Unter-

suchungsbedingungen Einfluss auf die Resultate haben können. Generell problematisch ist in diesem Zusammenhang auch die Tatsache, dass die kortikale Innervationsstille zwischen Individuen stark variiert (20-35 %) und sie sich daher nur bedingt für einen Gruppenvergleich eignet (Orth and Rothwell, 2004). Dies wird dadurch verstärkt, dass bei Kindern eine größere biologische Variabilität herrscht als bei Erwachsenen (Moll et al., 1999), was die Reliabilität der Untersuchung zusätzlich anfällig macht.

Auch besteht die Möglichkeit, dass unser Patientenkollektiv deshalb keine signifikant verkürzte CSP zeigt, da es zum Untersuchungszeitpunkt wenig distale Tics aufwies; dieser Zusammenhang wurde bereits bei Erwachsenen gezeigt (Ziemann et al., 1997). In einer großangelegten Studie von Moll et al. mit an Tic-Störung leidenden Kindern verschiedenen Alters zeigte sich jedoch, dass dieser Zusammenhang nicht für Kinder zwischen 8-15 Jahren gelte (Moll et al., 2006). Damit erscheint diese Theorie bezogen auf unser Patientenkollektiv (Alter 8-14 Jahre) eher unwahrscheinlich. Dieser Zusammenhang wurde jedoch nicht für eine generell geringe Tic-Ausprägung beschrieben und so wäre es denkbar, dass die Patienten der vorliegenden Studie aufgrund dessen keine signifikant verkürzte CSP aufweisen.

Es wäre ebenfalls denkbar, dass auch bezüglich dieser Hypothese ein Beta-Fehler vorliegt. Zumindest ist auch bei unserem Patientenkollektiv ein Trend für die Intensitäten von 130 und 150 % der AMT ersichtlich. Dies gilt nicht für die 110 %, bei dem die Patienten sogar eine längere CSP als die Kontrollen zeigen. Möglicherweise liegt dies daran, dass für diese Intensität eine kortikale Innervationsstille von unter 100 ms gemittelt wurde, wofür nach heutiger Theorie spinale und eventuell zusätzlich kortikale Mechanismen verantwortlich seien (Orth and Benecke, 2007). Da bei persistierenden Tic-Störungen bzw. dem Tourette-Syndrom höchstwahrscheinlich keine spinalen Mechanismen betroffen sind, kann dieses Ergebnis hinreichend erklärt werden. Auch wenn der Unterschied nicht signifikant ist, wäre es sogar denkbar, dass bei Patienten mit Tic-Störung spinale Hemmmechanismen kompensatorisch vermehrt aktiv sind.

Weiterhin sollte die Theorie, dass die kortikale Innervationsstille bei Kindern mit persistierender Tic-Störung bzw. dem Tourette-Syndrom tatsächlich nicht verändert ist, diskutiert werden, da es bislang nur eine Studie zum Vergleich gibt. Es wäre denkbar, dass auch für betroffene Kinder die Hypothese von Orth gilt, nach der eine willkürliche Aktivierung, wie sie beispielsweise bei der CSP vorhanden ist, das Erregungslevel im kortikospinalen System normalisiere. Dies sei als adaptive Reaktion auf abnormale Inputs der Basalganglien gegenüber dem Motorkortex zu werten, wodurch ungewollte Bewegungen reduziert werden sollen (Orth, 2009).

Somit gibt es verschiedene Möglichkeiten, die zu einem Ablehnen der aufgestellten Hypothese geführt haben können. Es wäre deshalb wünschenswert, diese Frage in weiteren Studien zu evaluieren.

4.4 TMS: Korrelation der Ausprägung der Tic-Symptomatik mit Länge der CSP

Die Hypothese, dass die Ausprägung der Tic-Symptomatik bei Kindern mit persistierender Tic-Störung bzw. dem Tourette-Syndrom negativ mit der Länge der CSP korreliert, musste aufgrund der gewonnenen Ergebnisse abgelehnt werden.

Da bereits die kortikale Innervationsstille allein genommen bei unserem Patientenkollektiv für keine Intensität signifikant verkürzt war, sich also nicht vom Kontrollkollektiv unterscheidet, war zu erwarten, dass auch kein Zusammenhang mit der Tic-Symptomatik besteht. Dies geht auch mit dem Ergebnis von Orth einher, nach dem keine Korrelation von Tic Ratings mit TMS-Parametern unter aktiver Muskelarbeit besteht (Orth, 2009). Zu erwähnen ist jedoch, dass er in seinem Review nicht zwischen pädiatrischen und adulten Patienten unterscheidet. Es bleibt deshalb offen, ob bei Kindern eine negative Korrelation mit einer signifikant verkürzten CSP besteht, wobei letztere in einer Studie von Moll et al. gezeigt werden konnte (Moll et al., 1999). Diesbezüglich kann nur spekuliert werden: Zum einen wäre es durchaus denkbar, dass eine negative Korrelation zwischen verkürzter CSP und Stärke der Tic-Ausprägung besteht, nämlich wenn für beide Parameter die gleichen defizienten Hemmmechanismen verantwortlich wären bzw. eine Verbindung zwischen diesen bestünde. Zum anderen wäre es aber ebenso denkbar, dass auch bei verkürzter CSP keine Korrelation mit der momentanen Tic-Stärke besteht, nämlich wenn das Schwanken der Tic-Ausprägung und die Entstehung der kortikalen Innervationsstille von zwei voneinander unabhängigen Mechanismen generiert würden. In diesem Fall würde die verkürzte CSP bei Tic-Störungen als Merkmal des grundsätzlichen Hemmdefizites (z.B. im Bereich der Basalganglien (Moll et al., 2001)) fungieren, wohingegen für die Schwankungen andere Teile des Gehirns ursächlich wären, wie beispielsweise Teile des limbischen Systems. Es wäre wünschenswert, dass diese Hypothese in einer weiteren Studie untersucht wird, da sie interessante Rückschlüsse auf Pathomechanismen von Tic-Störungen geben kann.

4.5 fMRT: Vergleich des Einflusses von Emotionen bezüglich der Hirnaktivität zwischen Patienten und Kontrollen

Die Schwankungen der Tic-Ausprägung werden maßgeblich durch emotionalen Stress beeinflusst (Buse et al., 2014). Deshalb wurde die Hypothese aufgestellt, dass Kinder mit persistierender Tic-Störung bzw. dem Tourette-Syndrom im fMRT eine verstärkte Amygdala-Aktivität auf emotionale Gesichtsausdrücke aufweisen. Diese Aussage konnte aufgrund der erhobenen Daten nicht bestätigt werden.

In einer fMRT-Studie von Neuner et al. wurde dieser Effekt jedoch an erwachsenen Patienten mit Tourette-Syndrom gezeigt (Neuner et al., 2010). Dies wirft die Frage auf, ob die Amygdala-Mehraktivierung generell nicht auf pädiatrische Patienten zutrifft oder ob die Charakteristika unseres Patientenkollektives zu einem Ablehnen der Hypothese führten.

Es wäre möglich, dass Kinder mit persistierender Tic-Störung bzw. Tourette-Syndrom, im Gegensatz zu adulten Patienten, generell keine vermehrte Amygdala-Aktivierung aufweisen. Die Mehraktivierung bei adulten Patienten könnte durch folgenden Umstand erklärt werden: In einer MRT-Studie von Peterson et al. zeigte sich, dass erwachsene Patienten mit Tourette-Syndrom eine verkleinerte Amygdala hatten, wohingegen diese bei betroffenen Kindern vergrößert war. Darüber hinaus bestand eine inverse Korrelation zwischen Größe der Amygdala und Tic-Ausprägung, und so wurde die Theorie aufgestellt, dass diese Hirnstruktur bei Kindern kompensatorisch vergrößert sei, wohingegen diese adaptierenden Mechanismen bei den meisten Erwachsenen nicht mehr funktionieren würden (Peterson et al., 2007). Bezogen auf unsere Studie wäre es demnach denkbar, dass die Amygdala bei Kindern mit Tic-Störung aufgrund der intakten Kompensationsmechanismen eine normale Aktivität aufweist; die beschriebenen vergrößerten Volumina könnten z.B. hemmende Neurone beinhalten, die eine überschießende Aktivität relativieren. Da diese Mechanismen bei erwachsenen Patienten jedoch nicht mehr funktionieren würden, könnte dies zu einer vermehrten Amygdala-Aktivierung bei adulten Patienten führen, wie sie bei Neuner et al. gezeigt wurde. Allerdings bleibt bei dieser Theorie offen, inwiefern Emotionen Einfluss auf den Verlauf der Symptomatik haben und welche Hirnstrukturen dafür verantwortlich sind.

Es wäre ebenfalls möglich, dass eine Amygdala-Mehraktivierung auf emotionale Stimuli vor allem in Phasen mit generell hoher Tic-Bereitschaft zu finden ist. Die Patienten der vorliegenden Studie wiesen zum Zeitpunkt der Untersuchung jedoch eine eher geringe Tic-Ausprägung auf und waren demnach in einer weitestgehend stabilen Phase. Es wäre denkbar, dass sie in dieser Zeit wenig anfällig für emotionalen Stress waren und deshalb auch eine, im Vergleich zum Kontrollkollektiv, normale Amygdala-Aktivierung auf emotionale Gesichtsausdrücke aufwiesen. In der Erwachsenen-Studie von Neuner et al. ergab sich jedoch keine Korrelation von Tic-Ausprägung und Amygdala-Aktivierung (Neuner et al., 2010), sodass aufgrund dieses Resultates ein Zusammenhang zwischen geringer Tic-Ausprägung und normaler Aktivierung der Amygdala eher unwahrscheinlich erscheint. Eventuell gilt aber auch hier, dass bei Kindern mit Tic-Störung andere Mechanismen als bei adulten Patienten greifen. Auch wäre es denkbar, dass die Amygdala-Mehraktivierung nur auf Patienten mit Tourette-Syndrom zutrifft, nicht aber auf Patienten mit persistierender Tic-Störung. Das Tourette-Syndrom ist schließlich der höchste Schweregrad in der Hierarchie der Tic-Erkrankungen und möglicherweise ist nur bei dieser Form die Amygdala in entsprechende Pathomechanismen involviert.

Es wäre wünschenswert, in weiteren Studie dieses Paradigma an Kindern mit starker Tic-Ausprägung durchzuführen sowie ein Patientenkollektiv zu wählen, das ausschließlich unter dem Tourette-Syndrom leidet, um herauszufinden, welche der Theorien zutrifft.

4.6 fMRT: Korrelation der Amygdala-Aktivierung mit Ausprägung der Tic-Symptomatik sowie mit TMS-Parametern

Die Hypothese, dass bei Kindern mit persistierender Tic-Störung bzw. dem Tourette-Syndrom die Stärke der Amygdala-Aktivierung positiv mit der Ausprägung der Tic-Symptomatik korreliert, musste aufgrund der gewonnenen Ergebnisse abgelehnt werden. Es gibt verschiedene Theorien über mögliche Ursachen, die im Folgenden beleuchtet werden sollen. Unser Patientenkollektiv wies zum Untersuchungszeitpunkt eine nur schwach ausgeprägte Tic-Symptomatik mit normaler Amygdala-Aktivierung auf. Wie bereits erwähnt, wäre es denkbar, dass die Amygdala bei Kindern mit Tic-Störung im Gegensatz zu adulten Patienten höheren Regelkreisen unterliegt, die erst bei Exazerbation der Symptomatik versagen und in diesem Fall eine Mehraktivierung nicht unterbinden können. Aufgrund der Tatsache, dass Tic-Exazerbationen maßgeblich durch emotionalen Stress beeinflusst werden (Buse et al., 2014), liegt ein Zusammenhang zwischen Tic-Ausprägung und dem limbischen System nahe. Diesbezüglich wäre es möglich, dass zwar keine lineare Korrelation, wie hier getestet, zwischen Amygdala-Aktivierung und Tic-Ausprägung besteht, sondern beispielsweise eine logistische Funktion mit sigmoidalem Kurvenverlauf, wobei erst mit ausreichender Tic-Stärke eine Mehraktivierung der Amygdala in Erscheinung treten würde.

In der Studie von Neuner et al. mit unter Tourette-Syndrom leidenden Erwachsenen konnte kein Zusammenhang zwischen Amygdala-Mehraktivierung und Tic-Ausprägung hergestellt werden (Neuner et al., 2010). Eine mögliche Erklärungstheorie besteht deshalb auch darin, dass beide Mechanismen sich nicht direkt beeinflussen oder sogar unabhängig voneinander sind. Dies wäre vermutlich auch der Fall, wenn davon ausgegangen wird, dass die Amygdala bei pädiatrischen Patienten ein generell normales Aktivierungsniveau aufweist.

Eine Korrelationsanalyse mit Daten von Kindern, die unter einer starken Tic-Ausprägung leiden, wäre deshalb wünschenswert, um herauszufinden, welche der oben angestellten Theorien zutrifft.

Der Vollständigkeit halber wurde auch ein möglicher linearer Zusammenhang zwischen Amygdala-Aktivierung und sämtlichen im Rahmen dieser Studie erhobenen TMS-Parametern überprüft. Wie erwartet gab es keine Korrelation zwischen den Variablen.

Die motorischen Schwellen sind Ausdruck der Membranexzitabilität des Motorkortex'; die Amygdala hingegen ist über das Striatum in den fehlerhaften kortiko-striato-thalamo-

kortikalen Kreislauf involviert (Leckman, 2002). Ein direkter Zusammenhang zwischen den genannten Parametern erschien zwar primär unwahrscheinlich, wegen der Komplexität des Gehirns war dies jedoch nicht auszuschließen.

Ein Zusammenhang zwischen CSP und Amygdala-Aktivierung wäre theoretisch wahrscheinlicher gewesen, da laut einer Studie von Moll et al. eine verkürzte CSP verminderte inhibitorische Prozesse innerhalb kortiko-striato-thalamo-kortikaler Kreisläufe widerspiegeln (Moll et al., 2006) und somit vermutlich beide zu testenden Variablen in den gleichen fehlerhaften Kreislauf involviert sind. Allerdings wies unser Patientenkollektiv eine im Vergleich zum Kontrollkollektiv nicht veränderte CSP auf, was wiederum die direkte Involviertheit der CSP-generierenden Mechanismen in den insuffizienten kortiko-striato-thalamo-kortikalen Kreislauf unwahrscheinlich macht. Auch konnte aus oben genannten Gründen keine Amygdala-Mehraktivierung bei unserem Patientenkollektiv gemessen werden. Somit sind beide Variablen im Vergleich zum Kontrollkollektiv nicht verändert. Da dies eher dagegen spricht, dass beide Parameter direkt in den fehlerhaften kortiko-striato-thalamo-kortikalen Kreislauf involviert sind, erscheint ein linearer Zusammenhang zwischen diesen Parametern unwahrscheinlich und das Ergebnis kann hinlänglich erklärt werden.

Zusammenfassend sei noch einmal erwähnt, dass ein Zusammenhang zwischen Amygdala-Aktivierung und TMS-Parametern zwar primär nicht zu erwarten war, aufgrund der Komplexität des Gehirns und uns bislang nicht bekannten Verbindungen dennoch im Rahmen des Möglichen war und gegebenenfalls neue interessante Hinweise auf Pathomechanismen der Tic-Störungen hätte liefern können.

4.7 Neue Überlegungen zum Pathomechanismus von Tic-Störungen auf Grundlage der vorliegenden Studie

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie kann bezüglich der Pathomechanismen von Tic-Erkrankungen weiter spekuliert werden.

Es wäre demnach denkbar, dass bei betroffenen Kindern die Membranexzitabilität des Motorikortex' erhöht ist, was zu einer erhöhten Bereitschaft für ungewollte Bewegungen wie Tics und somit zu einer mangelnden Inhibitionskontrolle führen könnte. Diese erhöhte Erregungsbereitschaft könnte beispielsweise genetisch bedingt sein, schließlich wurde bereits bei diversen empirischen Studien ein erblicher Zusammenhang bei Tic-Erkrankungen gezeigt (Neuner and Ludolph, 2009).

Vielleicht ist für Tic-Erkrankungen auch ein Zusammenspiel aus Fehlfunktionen innerhalb des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Kreislaufes (Leckman et al., 1997) und einer erhöhten Membranexzitabilität ursächlich, wodurch ungefiltertes Input der Basalganglien auf den Motorikortex trifft, der zudem eine verminderte Erregungsschwelle aufweist. Da bei erwachsenen

Patienten die motorischen Schwellen in sämtlichen Studien unverändert waren (Ziemann et al., 1997, Orth et al., 2008), könnte demnach vermutet werden, dass sich die Membranexzitabilität des Motorkortex' im Alter weitestgehend normalisiert und die Tic-Symptomatik nur durch die Fehlfunktion innerhalb des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Kreislaufes aufrecht erhalten wird.

Bei den meisten Patienten verläuft die Erkrankung wellenartig, wobei Symptom-Exazerbationen oft durch emotionalen Stress getriggert werden (Buse et al., 2014). Bei erwachsenen Patienten wurde bereits gezeigt, dass die Amygdala durch emotionale Gesichtsausdrücke mehr als bei gesunden Kontrollen aktiviert wird (Neuner et al., 2010). Da diese mit dem Striatum verschaltet ist (Leckman, 2002), wäre es denkbar, dass die Mehraktivierung der Amygdala zum Striatum weitergeleitet wird und es über oben genannten kortiko-striato-thalamo-kortikalen Kreislauf zum Auslösen von Tics kommt.

Hingegen habe nach Theorie von Buse et al. eine Mehraktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse maßgeblichen Einfluss auf Tic-Exazerbationen durch psychologischen Stress. In diesen Kreislauf seien unter anderem auch der präfrontale Kortex und die Amygdala involviert, die Informationen aus der Umwelt an den Hypothalamus weiterleiten würden. Dieser löse daraufhin über weitere Drüsen eine Erhöhung des Cortisolspiegels aus. Dieses Stresshormon beeinflusse die Regulation von Signaltransduktionswegen sowie die Transkription von Genen und habe außerdem Einfluss auf das Remodeling von Dendriten und Synapsen (Buse et al., 2014). Dadurch werden möglicherweise auch vermehrt Tics ausgelöst.

Bei dem vorliegenden jungen Patientenkollektiv, das zum Zeitpunkt der Untersuchung eine nur geringe Tic-Ausprägung aufwies, stellte sich jedoch keine Mehraktivierung der Amygdala dar. Es wäre möglich, dass bei Kindern keine ständig erhöhte Aktivierungsbereitschaft der Amygdala vorliegt, sondern diese in Phasen mit geringer Tic-Frequenz durch höhere Strukturen wie z.B. den präfrontalen Kortex kontrolliert wird (Peterson et al., 2007). Demnach wären die jungen Patienten nur anfällig für emotionale Stimuli, sobald die übergeordneten Hemmmechanismen versagen und die Amygdala enthemmt wird. Diese überschießende Aktivierung auf emotionale Stimuli könnte dann ebenfalls über das Striatum zum Motorkortex weitergeleitet werden bzw. über das Stresshormon Cortisol Tics auslösen. Bei erwachsenen Patienten wäre die Kontrollfunktion höherer Strukturen entsprechend nicht mehr intakt, so dass die Amygdala, unabhängig von der momentanen Tic-Ausprägung, in ständiger Aktivierungsbereitschaft wäre.

Aufgrund der in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse wäre es also möglich, dass bei Kindern mit Tic-Störung eine erhöhte Membranerregbarkeit in Zusammenspiel mit einem gestörten kortiko-striato-thalamo-kortikalen Kreislauf ursächlich für die mangelnde Inhibitionskontrolle der Erkrankung ist. Der vielfach beobachtete wellenartige Verlauf hingegen könnte

durch eine Mehraktivierung der Amygdala getriggert werden, welche bei betroffenen Kindern nur unzureichend durch übergeordnete Hirnstrukturen kontrolliert wird.

Die hier neu entwickelten Überlegungen sollten in weiteren Studien auf ihre Richtigkeit hin untersucht werden.

4.8 Limitationen der Studie

Diese Studie enthält einige Limitationen, die bei der Ergebnisinterpretation beachtet werden sollten:

Insgesamt waren Patienten- und Kontrollkollektiv von geringem Umfang. Darüber hinaus mussten mehrere Kinder aus der Gruppenanalyse ausgeschlossen werden, sodass sich wiederum noch kleinere Stichproben, insbesondere bezüglich der fMRT-Datenerhebung, ergaben.

Es wurde innerhalb des Patientenkollektives nicht zwischen persistierender Tic-Störung und dem Tourette-Syndrom unterschieden, einige Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Tiaprid mediziert und wieder andere litten unter Komorbiditäten wie ADHS. Außerdem wies unser Patientenkollektiv während der Testungen eine nur geringe Tic-Ausprägung auf und im fMRT mussten zusätzlich diejenigen Patienten ausgeschlossen werden, die sich zu viel bewegt haben, zum Teil sicherlich bedingt durch Tics, was diese Problematik noch verschärft.

Es wurde versucht, zwischen Patienten und Kontrollen bezüglich Alter und Geschlecht zu matchen. Allerdings war das vorliegende Kontrollkollektiv größer als das Patientenkollektiv, vor allem bedingt durch eine erhöhte Anzahl von Mädchen, wodurch eine Geschlechterungleichverteilung zwischen den Gruppen entstanden ist.

Beim Vergleich der Gruppen zeigte sich außerdem ein signifikant höherer IQ für das Kontrollkollektiv gegenüber unseren Patienten.

Es ist unklar, inwieweit die Gesamtheit dieser Umstände Auswirkungen auf die Testergebnisse hatte und damit auch, ob das vorliegende Kollektiv überhaupt repräsentativ war.

Hinzu kommt, dass bei Auswertung der Daten die Möglichkeit des multiplen Testverfahrens nicht beachtet wurde, obwohl eine Vielzahl von Hypothesen vorlag.

Die neu entwickelten Theorien sind deshalb von nur eingeschränkter Aussagekraft und vielmehr als hypothetische Ideen sowie Anregungen für neue Studien zu verstehen.

5 Zusammenfassung

Tic-Störungen sind im Kindesalter häufig. Bei Persistenz der Symptomatik treten im Verlauf typischerweise weitere Erkrankungen hinzu, die bei den Betroffenen oft zu einem großen Leidensdruck führen und darüber hinaus Probleme im psychosozialen Bereich mit sich bringen. Aufgrund unzureichender Kenntnisse der Pathophysiologie von Tic-Erkrankungen gibt es bislang jedoch nur unspezifische Therapieansätze und so befasst sich auch diese Arbeit mit möglichen neuen pathophysiologischen Zusammenhängen.

In der vorliegenden prospektiven klinisch-neurophysiologischen Studie wurden dafür 16 Patienten und 20 Kontrollen im Alter von etwa 8-14 Jahren mittels TMS und fMRT untersucht, wobei mehrere Versuchsteilnehmer aufgrund unzureichender Datenqualität aus der Gruppenanalyse ausgeschlossen werden mussten. Es galt, mittels TMS-Untersuchung Gruppenunterschiede bezüglich der motorischen Schwellen (als Ausdruck der Membranerregbarkeit) sowie der Länge der CSP (als Ausdruck der Hemmfähigkeit) aufzuzeigen. Diese Daten wurden anschließend auf eine mögliche lineare Korrelation mit dem durchgeführten Tic-Rating überprüft. Mit der fMRT sollte zwischen beiden Gruppen ein Unterschied in der Amygdala-Aktivierung nach dem Betrachten emotionaler Gesichter dargestellt werden, um tiefere Erkenntnisse bezüglich des Einflusses von Emotionen auf die Hirnaktivierung zu gewinnen. Auch hier erfolgte anschließend die Überprüfung einer möglichen linearen Korrelation mit dem erhobenen Tic-Rating sowie zusätzlich mit sämtlichen TMS-Parametern.

Nach Analyse der erhobenen Daten zeigte sich, dass die aufgestellten Hypothesen abgelehnt werden mussten. Möglicherweise haben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen ergeben bzw. konnten keine Korrelationen mit der Tic-Ausprägung gezeigt werden, da unser Patientenkollektiv zum Untersuchungszeitpunkt nur eine geringe Tic-Symptomatik aufwies.

Bezüglich der motorischen Schwellen wurde die Signifikanz jedoch nur sehr knapp verfehlt, sodass hier möglicherweise ein Beta-Fehler vorliegt. Demnach wäre es denkbar, dass die Membranexzitabilität des Motorkortex' bei Kindern erhöht ist, wohingegen sie sich im Erwachsenenalter normalisiert.

Es ist nicht auszuschließen, dass der wellenartige Symptomverlauf bei Kindern mit Tic-Störung durch eine Mehraktivierung der Amygdala getriggert wird, wobei diese in symptomarmen Phasen, wie sie bei unserem Patientenkollektiv vorlag, durch übergeordnete Hirnstrukturen kontrolliert werden könnte.

Weitere Studien mit stärker betroffenen Kindern sollten deshalb folgen, um die aufgestellten Hypothesen weiter zu untersuchen. Aber auch negative Ergebnisse helfen dem Verständnis pathophysiologischer Prozesse, sodass in zukünftigen Studien das Augenmerk auf neue

Ansätze gelegt werden kann. Es wäre wünschenswert, dass durch die Zusammenarbeit verschiedener Forschungsgruppen mit unterschiedlichen Ansätzen tieferes Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge von Tic-Erkrankungen erlangt wird. Dadurch können möglicherweise spezifischere Therapieansätze entwickelt werden, welche die Entwicklung von Komorbiditäten und die damit verbundenen psychosozialen Problemen vermindern.

6 Literaturverzeichnis

- BORNSTEIN, R. A., STEFL, M. E. & HAMMOND, L. 1990. A survey of Tourette syndrome patients and their families: the 1987 Ohio Tourette Survey. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2, 275-81.
- BREITER, H. C., ETCOFF, N. L., WHALEN, P. J., KENNEDY, W. A., RAUCH, S. L., BUCKNER, R. L., STRAUSS, M. M., HYMAN, S. E. & ROSEN, B. R. 1996. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*, 17, 875-87.
- BUSE, J., KIRSCHBAUM, C., LECKMAN, J. F., MUNCHAU, A. & ROESSNER, V. 2014. The Modulating Role of Stress in the Onset and Course of Tourette's Syndrome: A Review. *Behav Modif*, 38, 184-216.
- COHEN, S. C., LECKMAN, J. F. & BLOCH, M. H. 2013. Clinical assessment of Tourette syndrome and tic disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 37, 997-1007.
- CONELEA, C. A. & WOODS, D. W. 2008. The influence of contextual factors on tic expression in Tourette's syndrome: a review. *J Psychosom Res*, 65, 487-96.
- CRITCHLEY, H., DALY, E., PHILLIPS, M., BRAMMER, M., BULLMORE, E., WILLIAMS, S., VAN AMELSVOORT, T., ROBERTSON, D., DAVID, A. & MURPHY, D. 2000. Explicit and implicit neural mechanisms for processing of social information from facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. *Hum Brain Mapp*, 9, 93-105.
- FITZGERALD, D. A., ANGSTADT, M., JELSONE, L. M., NATHAN, P. J. & PHAN, K. L. 2006. Beyond threat: amygdala reactivity across multiple expressions of facial affect. *Neuroimage*, 30, 1441-8.
- FUSAR-POLI, P., PLACENTINO, A., CARLETTI, F., LANDI, P., ALLEN, P., SURGULADZE, S., BENEDETTI, F., ABBAMONTE, M., GASPAROTTI, R., BARALE, F., PEREZ, J., MCGUIRE, P. & POLITI, P. 2009. Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatry Neurosci*, 34, 418-32.
- GERARD, E. & PETERSON, B. S. 2003. Developmental processes and brain imaging studies in Tourette syndrome. *J Psychosom Res*, 55, 13-22.
- GILBERT, D. L., BANSAL, A. S., SETHURAMAN, G., SALLEE, F. R., ZHANG, J., LIPPS, T. & WASSERMANN, E. M. 2004. Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette syndrome. *Mov Disord*, 19, 416-25.
- HARIRI, A. R., BOOKHEIMER, S. Y. & MAZZIOTTA, J. C. 2000. Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport*, 11, 43-8.
- INGHILLERI, M., BERARDELLI, A., CRUCCU, G. & MANFREDI, M. 1993. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol*, 466, 521-34.
- KILLGORE, W. D. & YURGELUN-TODD, D. A. 2004. Activation of the amygdala and anterior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces. *Neuroimage*, 21, 1215-23.
- LECKMAN, J. F. 2002. Tourette's syndrome. *Lancet*, 360, 1577-86.
- LECKMAN, J. F., BLOCH, M. H., SCAHILL, L. & KING, R. A. 2006. Tourette syndrome: the self under siege. *J Child Neurol*, 21, 642-9.

- LECKMAN, J. F., PETERSON, B. S., ANDERSON, G. M., ARNSTEN, A. F., PAULS, D. L. & COHEN, D. J. 1997. Pathogenesis of Tourette's syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*, 38, 119-42.
- LUDOLPH, A. G., JUENGLING, F. D., LIBAL, G., LUDOLPH, A. C., FEGERT, J. M. & KASSUBEK, J. 2006. Grey-matter abnormalities in boys with Tourette syndrome: magnetic resonance imaging study using optimised voxel-based morphometry. *Br J Psychiatry*, 188, 484-5.
- MEIDINGER, A. L., MILTENBERGER, R. G., HIMLE, M., OMVIG, M., TRAINOR, C. & CROSBY, R. 2005. An investigation of tic suppression and the rebound effect in Tourette's disorder. *Behav Modif*, 29, 716-45.
- MOLL, G. H., HEINRICH, H., GEVENSLEBEN, H. & ROTHENBERGER, A. 2006. Tic distribution and inhibitory processes in the sensorimotor circuit during adolescence: a cross-sectional TMS study. *Neurosci Lett*, 403, 96-9.
- MOLL, G. H., HEINRICH, H. & ROTHENBERGER, A. 2001. [Transcranial magnetic stimulation in child and adolescent psychiatry: excitability of the motor system in tic disorders and/or attention deficit hyperactivity disorders]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 29, 312-23.
- MOLL, G. H., WISCHER, S., HEINRICH, H., TERGAU, F., PAULUS, W. & ROTHENBERGER, A. 1999. Deficient motor control in children with tic disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett*, 272, 37-40.
- MULLER-VAHL, K. R., KAUFMANN, J., GROSSKREUTZ, J., DENGLER, R., EMRICH, H. M. & PESCHEL, T. 2009. Prefrontal and anterior cingulate cortex abnormalities in Tourette Syndrome: evidence from voxel-based morphometry and magnetization transfer imaging. *BMC Neurosci*, 10, 47.
- NEUNER, I., KELLERMANN, T., STOCKER, T., KIRCHER, T., HABEL, U., SHAH, J. N. & SCHNEIDER, F. 2010. Amygdala hypersensitivity in response to emotional faces in Tourette's patients. *World J Biol Psychiatry*, 11, 858-72.
- NEUNER, I. & LUDOLPH, A. 2009. [Tics and Tourette's syndrome throughout the life span]. *Nervenarzt*, 80, 1377-87; quiz 1388.
- ORTH, M. 2009. Transcranial magnetic stimulation in Gilles de la Tourette syndrome. *J Psychosom Res*, 67, 591-8.
- ORTH, M. & BENECKE, R. 2007. Kortikale Innervationsstille. In: SIEBNER, H. & ZIEMANN, U. (eds.) *Das TMS-Buch*. Springer Berlin Heidelberg.
- ORTH, M., MUNCHAU, A. & ROTHWELL, J. C. 2008. Corticospinal system excitability at rest is associated with tic severity in tourette syndrome. *Biol Psychiatry*, 64, 248-51.
- ORTH, M. & ROTHWELL, J. C. 2004. The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin Neurophysiol*, 115, 1076-82.
- PETERSON, B. S., CHOI, H. A., HAO, X., AMAT, J. A., ZHU, H., WHITEMAN, R., LIU, J., XU, D. & BANSAL, R. 2007. Morphologic features of the amygdala and hippocampus in children and adults with Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 1281-91.
- ROESSNER, V., LUDOLPH, A. G., MULLER-VAHL, K., NEUNER, I., ROTHENBERGER, A., WOITECKI, K. & MUNCHAU, A. 2014. [Tourette syndrome and other tic disorders in DSM-5 - a comment]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 42, 129-34.
- ROSSINI, P. M., BERARDELLI, A., DEUSCHL, G., HALLETT, M., MAERTENS DE NOORDHOUT, A. M., PAULUS, W. & PAURI, F. 1999. Applications of

- magnetic cortical stimulation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52, 171-85.
- ROTHWELL, J. C., HALLETT, M., BERARDELLI, A., EISEN, A., ROSSINI, P. & PAULUS, W. 1999. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52, 97-103.
- SIEBNER, H. & ZIEMANN, U. 2007. Hirnstimulation — Physiologische Grundlagen. *In: SIEBNER, H. & ZIEMANN, U. (eds.) Das TMS-Buch*. Springer Berlin Heidelberg.
- SILVA, R. R., MUNOZ, D. M., BARICKMAN, J. & FRIEDHOFF, A. J. 1995. Environmental factors and related fluctuation of symptoms in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, 36, 305-12.
- WRIGHT, A., RICKARDS, H. & CAVANNA, A. E. 2012. Impulse-control disorders in gilles de la tourette syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 24, 16-27.
- ZIEMANN, U., PAULUS, W. & ROTHENBERGER, A. 1997. Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry*, 154, 1277-84.

7 Anhänge

7.1 Klinische und neuropsychologische Daten

Stichprobe 1 (Schwellen)	Patienten	Kontrollen	T-Wert, df	P-Wert
Anzahl insgesamt	14	20		
Alter bei Untersuchung	11,61 ± 2,03	11,9 ± 1,67		
Alter bei Erkrankungsbeginn	6,32 ± 2,26			
Geschlecht	12 m, 2 w	14 m, 6 w		
Diagnose Tourette/Tic	5 / 9			
Medikation (Tiaprid)	4			
ADHS	3			
IQ-Wert	99,36 ± 14,87	112,7 ± 15,24	$t_{(32)} = -2,537$	0,016
TMT(B), Zeit (sec)	37,36 ± 17,81	31,8 ± 10,02	$t_{(32)} = 1,162$	0,254
Stroop (3), Zeit (sec)	113,12 ± 29,33	99,9 ± 19,24	$t_{(32)} = 1,588$	0,122
CBCL Internalisierend (T-Wert)	62,5 ± 7,4	52,2 ± 8,21	$t_{(32)} = 3,746$	0,001
CBCL Externalisierend (T-Wert)	55,07 ± 10,06	47,25 ± 7,71	$t_{(32)} = 2,567$	0,015
CBCL Aufmerksamkeitsprobleme (Prozentrang)	86,94 ± 13,74	62,73 ± 15,97	$t_{(32)} = 4,601$	0,000
CBCL schizoid zwanghaftes Verhalten (Prozentrang)	84,84 ± 16,13	60,20 ± 15,99	$t_{(32)} = 4,407$	0,000

Tabelle 2. Klinische und neuropsychologische Daten der Stichprobe 1
Für Alter sowie Ergebnisse sämtlicher Tests bzw. Fragebögen sind Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. Der P-Wert wurde für ein Konfidenzintervall von 95 % und einem Signifikanzniveau von 0,05 % errechnet. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind fett markiert.

Stichprobe 2 (CSP)	Patienten	Kontrollen	T-Wert, df	P-Wert
Anzahl insgesamt	13	20		
Alter bei Untersuchung	11,5 ± 2,07	11,9 ± 1,67		
Alter bei Erkrankungsbeginn	6,42 ± 2,32			
Geschlecht	11 m, 2 w	14 m, 6 w		

IQ-Wert	100,08 ± 15,22	112,7 ± 15,24	$t_{(31)} = -2,326$	0,027
Diagnose Tourette / Tic	4 / 9			
Medikation (Tiaprid)	4			
ADHS	2			
TMT(B), Zeit (sec)	38,54 ± 17,96	31,8 ± 10,02	$t_{(31)} = 1,385$	0,176
Stroop (3), Zeit (sec)	112,42 ± 30,42	99,9 ± 19,24	$t_{(31)} = 1,453$	0,156
CBCL Internalisierend (T-Wert)	62,15 ± 7,58	52,2 ± 8,21	$t_{(31)} = 3,504$	0,001
CBCL Externalisierend (T-Wert)	54,77 ± 10,41	47,25 ± 7,71	$t_{(31)} = 2,384$	0,023
CBCL Aufmerksamkeitsprobleme (Prozentrang)	86,16 ± 13,98	62,73 ± 15,97	$t_{(31)} = 4,320$	0,000
CBCL schizoid zwanghaftes Verhalten (Prozentrang)	84,91 ± 16,79	60,20 ± 15,99	$t_{(31)} = 4,254$	0,000

Tabelle 3. Klinische und neuropsychologische Daten der Stichprobe 2

Für Alter sowie Ergebnisse sämtlicher Tests bzw. Fragebögen sind Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. Der P-Wert wurde für ein Konfidenzintervall von 95 % und einem Signifikanzniveau von 0,05 % errechnet. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind fett markiert.

Stichprobe 3 (fMRT)	Patienten	Kontrollen	T-Wert, df	P-Wert
Anzahl insgesamt	10	16		
Alter bei Untersuchung	11,83 ± 2,22	11,93 ± 1,77		
Alter bei Erkrankungsbeginn	6,45 ± 2,58			
Geschlecht	9 m, 1 w	10 m, 6 w		
IQ-Wert	103,2 ± 16,03	114,00 ± 15,99	$t_{(24)} = -1,674$	0,107
Diagnose Tourette / Tic	3 / 7			
Medikation (Tiaprid)	3			
ADHS	1			
TMT(B), Zeit (sec)	40,1 ± 20,39	32,25 ± 11,09	$t_{(24)} = 1,276$	0,214
Stroop (3), Zeit (sec)	109,0 ± 33,59	99,63 ± 21,32	$t_{(24)} = 0,874$	0,391
CBCL Internalisierend (T-Wert)	60,80 ± 7,05	52,56 ± 8,03	$t_{(24)} = 2,661$	0,014
CBCL Externalisierend (T-Wert)	54,50 ± 8,25	47,43 ± 7,75	$t_{(24)} = 2,206$	0,037
CBCL Aufmerksamkeitsprobleme (Prozentrang)	83,24 ± 14,61	63,78 ± 17,24	$t_{(24)} = 2,961$	0,007
CBCL schizoid zwanghaftes Verhalten	82,78 ± 18,53	60,63 ± 16,28	$t_{(24)} = 3,203$	0,004

haftes Verhalten (Prozentrang)				
--------------------------------	--	--	--	--

Tabelle 4. Klinische und neuropsychologische Daten der Stichprobe 3.
Für Alter sowie Ergebnisse sämtlicher Tests bzw. Fragebögen sind Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. Der P-Wert wurde für ein Konfidenzintervall von 95 % und einem Signifikanzniveau von 0,05 % errechnet. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind fett markiert.

7.2 Rating-Skalen

Rating-Skalen	Stichprobe 1 (Schwellen)	Stichprobe 2 (CSP)	Stichprobe 3 (fMRT)
YTSS, Einfache motorische Symptome	32,45 ± 18,83	30,5 ± 18,63	31,14 ± 22,76
YTSS, Komplexe motorische Symptome	12,27 ± 14,38	11,8 ± 15,07	9,86 ± 12,54
YTSS, Einfache Phonationssymptome	9,82 ± 11,71	8,1 ± 10,79	10,14 ± 12,35
YTSS, Komplexe Phonationssymptome	7,18 ± 10,27	7,9 ± 10,54	9,14 ± 11,84
YTSS, auffälliges Verhalten	7,09 ± 7,12	6,6 ± 7,3	8,71 ± 7,87
YTSS, Gesamtwert	68,82 ± 26,65	64,9 ± 24,53	66,43 ± 27,56
TSSS Eltern, Gesamtwert	2,82 ± 1,59	2,92 ± 1,61	3,20 ± 1,64
TSSS Eltern, Strichlänge	3,13 ± 2,02	3,31 ± 1,97	3,50 ± 2,10
TSSS Untersucher, Gesamtwert	2,11 ± 1,86	2,15 ± 1,93	2,45 ± 2,13
TSSS Untersucher, Strichlänge	3,34 ± 2,12	3,33 ± 2,21	3,55 ± 2,48

Tabelle 5. Rating-Skalen
Dargestellt ist die momentane Tic-Ausprägung innerhalb der drei Stichproben. YTSS: Yale-Tourette-Syndrom-Symptomliste. TSSS: Tourette-Syndrom-Schweregrad-Skala. Alle Ergebnisse sind als Mittelwert mit Standardabweichung wiedergegeben.

7.3 TMS-Parameter

TMS-Parameter	Patienten	Kontrollen	T-Wert, df	P-Wert
RMT	62,07 ± 7,23	67,00 ± 7,57	$t_{(32)} = -1,903$	0,066
AMT	50,57 ± 8,72	55,50 ± 7,24	$t_{(32)} = -1,795$	0,082
CSP 110	71,24 ± 41,51	66,46 ± 30,94	$t_{(31)} = 0,380$	0,707
CSP 130	102,73 ± 37,62	109,94 ± 44,84	$t_{(31)} = -0,480$	0,635
CSP 150	138,16 ± 46,55	144,12 ± 41,58	$t_{(31)} = -0,384$	0,703

Tabelle 6. Vergleich der TMS-Parameter von Patienten und Kontrollen.

Für alle Paradigmen sind Mittelwert und Standardabweichung der Gruppe angegeben. Der P-Wert wurde für ein Konfidenzintervall von 95 % und einem Signifikanzniveau von 0,05 % errechnet, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigen.

7.4 fMRT-Parameter

Region	Cluster-Größe	P _{korr}	F	Z	P _{unkorr}	x y z
Gyrus fusiformis links	2162	0,000	37,29	Inf	0,000	-21 -94 -11
Gyrus fusiformis rechts	2162	0,000	32,02	Inf	0,000	30 -88 -14
Amygdala links	91	0,020	9,87	4,85	0,000	-30 -4 -32
Amygdala rechts	161	0,072	8,82	4,54	0,000	24 -1 -29
Mittlerer temporaler Gyrus rechts	161	0,014	10,12	4,92	0,000	39 14 -41
Superiorer temporaler Gyrus links	8	0,721	6,58	3,77	0,000	-36 17 -41
Präfrontaler Kortex links	21	0,361	7,41	4,08	0,000	-24 29 -14
Präfrontaler Kortex rechts	7	0,780	6,44	3,72	0,000	33 29 -17
Medialer frontaler Gyrus links	33	0,508	7,04	3,95	0,000	-9 11 -14
Subcallosaler Gyrus rechts	33	0,591	6,86	3,88	0,000	6 23 -11
Subcallosaler Gyrus links	33	0,928	6,00	3,54	0,000	-3 20 -11
Gyrus cinguli rechts	14	0,913	6,06	3,57	0,000	15 -13 40

Tabelle 7. Kontrast Gesichter vs. Formen, gesamtes Kollektiv

Dargestellt sind die Maxima der Signalanhebungen von verschiedenen Hirnregionen, getestet mit dem F-Test (Grenzwert $F > 4,95$, $p\text{-Wert}_{\text{unkorrigiert}} < 0,001$).

Region	Cluster-Größe	P _{korr}	T	Z	P _{unkorr}	x y z
Gyrus fusiformis rechts	2117	0,000	9,89	Inf	0,000	27 -94 -8
Gyrus fusiformis links	2117	0,000	9,47	Inf	0,000	-24 -94 -14
Cerebellum rechts, ant. Lobus	2117	0,000	9,60	Inf	0,000	39 -46 -23
Amygdala links	128	0,088	4,59	4,40	0,000	27 -1 -26
Amygdala rechts	112	0,129	4,47	4,29	0,000	-30 -4 -32
Präfrontaler Kortex rechts	132	0,125	4,49	4,30	0,000	57 26 19
Mittlerer frontaler Gyrus rechts	132	0,332	4,15	4,00	0,000	45 14 28
Superiorer temporaler Gyrus rechts	128	0,145	4,44	4,26	0,000	39 20 -38
Parahippocampaler Gyrus rechts	40	0,186	4,36	4,19	0,000	15 -34 -5

Tabelle 8. Kontrast Gesichter vs. Formen, Kontrollkollektiv.

Dargestellt sind die Maxima der Signalanhebungen von verschiedenen Hirnregionen, getestet mit dem T-Test (Grenzwert $T > 3,15$, $p\text{-Wert}_{\text{unkorrigiert}} < 0,001$).

Region	Cluster-Größe	P _{korr}	T	Z	P _{unkorr}	x y z
Gyrus fusiformis rechts	1752	0,000	7,35	6,66	0,000	24 -91 -11
Gyrus fusiformis links	1752	0,000	7,03	6,42	0,000	-30 -88 -14
Amygdala links	59	0,294	4,19	4,04	0,000	21 -4 -29
Amygdala rechts	47	0,312	4,17	4,02	0,000	-27 -4 -35
Präfrontaler Kortex rechts	28	0,436	4,03	3,90	0,000	15 44 52
Präfrontaler Kortex links	7	0,827	3,65	3,54	0,000	-45 20 49
Subcallosaler Gyrus links	13	0,545	3,93	3,80	0,000	-9 5 -14

Tabelle 9. Kontrast Gesichter vs. Formen, Patientenkollektiv.

Dargestellt sind die Maxima der Signalanhebungen von verschiedenen Hirnregionen, getestet mit dem T-Test (Grenzwert $T > 3,15$, $p\text{-Wert}_{\text{unkorrigiert}} < 0,001$).

Region	Cluster-Größe	P _{korr}	T	Z	P _{unkorr}	x y z
Gyrus fusiformis rechts	706	0,000	6,67	6,14	0,000	24 -46 -20
Gyrus fusiformis links	666	0,000	6,96	6,37	0,000	-21 -94 -11
Cerebellum rechts, ant. Lobus	706	0,000	7,49	6,77	0,000	39 -46 -20
Cerebellum links, ant. Lobus	666	0,000	5,96	5,56	0,000	-39 -43 -20
Cerebellum links, post. Lobus	666	0,000	5,96	5,57	0,000	-39 -58 -17
Mittlerer temporaler Gyrus rechts	22	0,512	3,96	3,83	0,000	48 -64 19
Amygdala rechts	26	0,775	3,70	3,60	0,000	24 -4 -23
Amygdala links	2	0,996	3,19	3,12	0,001	-27 -4 -23
Präfrontaler Kortex rechts	7	0,843	3,63	3,52	0,000	57 26 19
Subcallosaler Gyrus links	10	0,713	3,77	3,65	0,000	-3 20 -11

Tabelle 10. Kontrast Angst vs. Formen, Kontrollkollektiv

Dargestellt sind die Maxima der Signalanhebungen von verschiedenen Hirnregionen, getestet mit dem T-Test (Grenzwert $T > 3,15$, $p\text{-Wert}_{\text{unkorrigiert}} < 0,001$).

Region	Cluster-Größe	P _{korr}	T	Z	P _{unkorr}	x y z
Gyrus fusiformis rechts	342	0,070	4,66	4,46	0,000	27 -88 -14
Gyrus fusiformis links	542	0,093	4,58	4,38	0,000	-30 -88 -14
Cerebellum rechts, ant. Lobus	342	0,194	4,34	4,18	0,000	42 -49 -20
Cerebellum rechts, post. Lobus	342	0,503	3,97	3,84	0,000	33 -73 -20
Cerebellum links, ant. Lobus	542	0,193	4,34	4,18	0,000	-33 -73 -17
Amygdala rechts	56	0,121	4,49	4,31	0,000	21 -1 -32
Amygdala links	44	0,729	3,76	3,65	0,000	-30 -1 -32
Superiorer temporaler Gyrus rechts	56	0,121	4,49	4,31	0,000	33 5 -32
Parahippocampaler Gyrus links	44	0,824	3,65	3,55	0,000	-21 -7 -26

Tabelle 11. Kontrast Angst vs. Formen, Patientenkollektiv

Dargestellt sind die Maxima der Signalanhebungen von verschiedenen Hirnregionen, getestet mit dem T-Test (Grenzwert $T > 3,15$, $p\text{-Wert}_{\text{unkorrigiert}} < 0,001$).

Region	Cluster-Größe	P_{korr}	T	Z	P_{unkorr}	x y z
Gyrus fusiformis rechts	1259	0,000	7,69	6,92	0,000	27 -94 -8
Gyrus fusiformis links	1259	0,000	7,00	6,40	0,000	-24 -94 -14
Cerebellum rechts, ant. Lobus	1259	0,000	6,66	6,13	0,000	39 -46 -23
Cerebellum links, ant. Lobus	160	0,366	4,11	3,96	0,000	-12 -34 -8
Präfrontaler Kortex rechts	52	0,198	4,33	4,17	0,000	54 29 10
Amygdala links	160	0,304	4,18	4,03	0,000	-24 -4 -23
Amygdala rechts	29	0,311	4,17	4,02	0,000	30 5 -26

Tabelle 12. Kontrast Überraschung vs. Formen, Kontrollkollektiv

Dargestellt sind die Maxima der Signalanhebungen von verschiedenen Hirnregionen, getestet mit dem T-Test (Grenzwert $T > 3,15$, $p\text{-Wert}_{\text{unkorrigiert}} < 0,001$).

Region	Cluster-Größe	P_{korr}	T	Z	P_{unkorr}	x y z
Gyrus fusiformis rechts	366	0,000	6,18	5,75	0,000	24 -88 -11
Gyrus fusiformis links	378	0,000	5,88	5,50	0,000	-21 -97 -8
Cerebellum rechts, ant. Lobus	366	0,071	4,66	4,46	0,000	42 -46 -20
Cerebellum rechts, post. Lobus	366	0,254	4,25	4,09	0,000	36 -58 -17
Amygdala links	44	0,055	4,73	4,52	0,000	-27 -4 -35
Amygdala rechts	21	0,088	4,59	4,40	0,000	30 -4 -38
Präfrontaler Kortex rechts	8	0,585	3,89	3,77	0,000	18 44 19
Mittlerer frontaler Gyrus rechts	17	0,625	3,85	3,73	0,000	-45 20 49
Inf. temporaler Gyrus links	44	0,992	3,25	3,18	0,001	-36 -7 -38

Tabelle 13. Kontrast Überraschung vs. Formen, Patientenkollektiv

Dargestellt sind die Maxima der Signalanhebungen von verschiedenen Hirnregionen, getestet mit dem T-Test (Grenzwert $T > 3,15$, $p\text{-Wert}_{\text{unkorrigiert}} < 0,001$).

Region	Cluster-Größe	P_{korr}	T	Z	P_{unkorr}	x y z
Gyrus fusiformis rechts	1592	0,000	9,30	Inf	0,000	30 -88 -14
Gyrus fusiformis links	1592	0,000	8,88	7,76	0,000	-24 -94 -14
Amygdala links	28	0,049	4,77	4,55	0,000	-30 -4 -32
Amygdala rechts	101	0,148	4,43	4,26	0,000	27 -4 -35
Medialer frontaler Gyrus rechts	27	0,031	4,89	4,66	0,000	0 11 -17
Superiorer temporaler Gyrus rechts	101	0,176	4,37	4,21	0,000	39 17 -41

Subcallosaler Gyrus links	27	0,412	4,06	3,92	0,000	-3 20 -11
Parahippocampaler Gyrus rechts	17	0,612	3,86	3,74	0,000	15 -31 -5
Präfrontaler Kortex rechts	6	0,938	3,47	3,38	0,000	54 29 10

Tabelle 14. Kontrast Ärger vs. Formen, Kontrollkollektiv.

Dargestellt sind die Maxima der Signalanhebungen von verschiedenen Hirnregionen, getestet mit dem T-Test (Grenzwert $T > 3,15$, $p\text{-Wert}_{\text{unkorrigiert}} < 0,001$).

Region	Cluster-Größe	P_{korr}	T	Z	P_{unkorr}	x y z
Gyrus fusiformis rechts	1042	0,000	7,15	6,52	0,000	24 -94 -8
Gyrus fusiformis links	1042	0,000	6,40	5,93	0,000	-21 -94 -11
Sup. temporaler Gyrus rechts	28	0,238	4,27	4,11	0,000	36 2 -17
Gyrus cinguli rechts	49	0,262	4,24	4,08	0,000	18 -16 40
Präfrontaler Kortex rechts	64	0,312	4,17	4,02	0,000	15 14 49
Präfrontaler Kortex links	9	0,664	3,82	3,70	0,000	-36 47 31

Tabelle 15. Kontrast Ärger vs. Formen, Patientenkollektiv

Dargestellt sind die Maxima der Signalanhebungen von verschiedenen Hirnregionen, getestet mit dem T-Test (Grenzwert $T > 3,15$, $p\text{-Wert}_{\text{unkorrigiert}} < 0,001$).

8 Danksagung

Diese Dissertation ist mit Hilfe von verschiedenen Menschen entstanden, bei denen ich mich im Folgenden bedanken möchte.

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Herrn. Prof. Dr. Michael Siniatchkin, Direktor des Institutes für medizinische Psychologie und Soziologie Kiel. Ich bedanke mich ganz herzlich für die Überlassung des Promotionsthemas, die gute Betreuung während der Datenerhebung und -auswertung sowie die Unterstützung bei Anfertigung der Dissertation.

Herrn Prof. Dr. Ulrich Stephani, Direktor der Klinik für Neuropädiatrie des UKSH Campus Kiel, danke ich vielmals für die Möglichkeit, meine Untersuchungen in den Räumlichkeiten der Neuropädiatrie durchführen zu können, für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung sowie für die finanzielle Unterstützung unserer Teilnehmer bezüglich Fahrtkostenerstattung und Belohnung in Form von Kinogutscheinen.

Ebenfalls möchte ich mich ausdrücklich bei Frau Dipl.-Psych. Elisabeth Steinmann (Institut für Neurochirurgie UKSH, Campus Kiel) bedanken, die viel Arbeit und Zeit in die Vorbereitungen der Studie investiert hat und mir bei Durchführung und Auswertung der Untersuchungen stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Bei Herrn Dipl.-Phys. Stephan Wolff (Klinik für Radiologie und Neuroradiologie UKSH, Campus Kiel) bedanke ich mich recht herzlich für die geduldige Hilfe bei der fMRT-Datenerfassung.

Bei Frau Dipl.-Biol. Petra Schneckenburger (Zentrum für integrative Psychiatrie Kiel) bedanke ich mich vielmals für die Hilfe bei der Probandenrekrutierung.

Des Weiteren bedanke ich mich ganz herzlich bei allen Versuchsteilnehmern und deren Eltern für die tolle Mitarbeit; ohne sie hätte diese Studie nicht stattfinden können.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich in allem unterstützt haben und mir meine Ausbildung ermöglicht haben. Auch ganz herzlich danke ich meinen Geschwistern und guten Freunden für hilfreiche Ratschläge und motivierende Worte.

9 Lebenslauf

Persönlich Daten:

Name: Gesine Boisch
Geburtstag: 07.03.1988
Geburtsort: Rotenburg (Wümme)
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Ausbildung und Qualifikation:

seit 3/2011: **Promotion** am UKSH, Campus Kiel, Klinik für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie
Dissertation: Transkranielle Magnetstimulation und Untersuchung des Einflusses von Emotionen mittels fMRT bei Kindern mit Tic-Störung
Betreuer: Prof. Dr. med. Michael Siniatchkin

2007-2014: Studium der **Humanmedizin** an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

05/2014: Ablegen des Zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung,
Approbation als Ärztin

2013: Auslandssemester i.R. des Praktischen Jahres im Kantonsspital Winterthur (Schweiz)

2012-2013: Auslandssemester an der Universidade de Coimbra (Portugal)

08/ 2009: Ablegen des Ersten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung

06/ 2007: Ablegen der Allgemeinen Hochschulreife am Ratsgymnasium (Rotenburg)

Publikation:

06.03.2015: Poster-Präsentation: „Die Bedeutung der reaktiven Inhibition und Emotionsverarbeitung für die Stresssensitivität und Symptomausprägung bei Kindern mit einer Tic-Störung“ auf dem 34. Kongress der DGKJP (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V.), München