

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie
(Direktor: Prof. Dr. Michael Siniatchkin)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Neurophysiologische Mechanismen der Stresssensitivität und
Symptomausprägung bei Patienten mit einer Tic-Störung -
eine EEG-fMRT-Studie**

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

vorgelegt von:

Hilke Koers

aus Nordhorn

Kiel 2016

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Siniatchkin, Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Sarah von Spiczak Brzezinski, Klinik für Neuropädiatrie, Norddeutsches Epilepsiezentrum für Kinder u. Jugendliche DRK-Landesverband Schleswig-Holstein e.V.

Tag der mündlichen Prüfung: 03.05.2017

Zum Druck genehmigt, Kiel, den: 31.01.2017

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Tic-Störungen.....	1
1.3 Bedeutung der Tic-Störungen	3
1.4 Pathogenese der Tic-Störungen.....	4
1.5 CNV und Tic-Störungen.....	5
1.6 Bildgebung bei Tic-Störungen	8
1.7 Hypothesen	12
2 Methoden.....	13
2.1 Patienten mit einer Tic-Störung und gesunde Probanden.....	13
2.2 Allgemeiner Studienablauf.....	14
2.3 Neuropsychologische Charakterisierung der Stichprobe.....	14
2.4 EEG-/fMRT-Datengewinnung	17
2.5 Das CNV-Paradigma	18
2.6 EEG-Auswertung	20
2.7 fMRT-Auswertung	21
2.8 Statistische Auswertung.....	23
3 Ergebnisse	25
3.1 Die CNV bei Patienten mit einer Tic-Störung	25
3.2 Die CNV unter emotionaler Belastung bei Patienten mit einer Tic-Störung	26
3.3 Korrelation der CNV-Parameter mit der Stärke der Tic-Ausprägung	27
3.4 Hämodynamische Antwort auf emotionale Belastung bei Patienten mit einer Tic-Störung.....	28
3.5 Rekrutierung zusätzlicher neuronaler Netzwerke unter Stress	30
3.6 CNV und hämodynamische Antwort.....	32
4 Diskussion	33
4.1 Die CNV bei Patienten mit einer Tic-Störung	33
4.2 Die CNV unter emotionaler Belastung bei Patienten mit einer Tic-Störung	33
4.3 Korrelation der CNV-Parameter mit der Stärke der Tic-Ausprägung	34

4.4	Hämodynamische Antwort auf emotionale Belastung bei Patienten mit einer Tic-Störung.....	34
4.5	Rekrutierung zusätzlicher neuronale Netzwerke unter Stress.....	35
4.6	CNV und hämodynamische Antwort.....	36
4.7	Überlegungen zu pathophysiologischen Mechanismen auf Basis der Studie	37
4.8	Einschränkungen der Studie.....	38
5	Zusammenfassung.....	39
6	Literaturverzeichnis	40
7	Anhang.....	43
7.1	fMRT-Ergebnisse.....	43
8	Danksagung	47
9	Akademischer Lebenslauf.....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung von Tics	2
Tabelle 2: Klinische Charakterisierung der Stichprobe.....	13
Tabelle 3: Neuropsychologische Charakterisierung der Stichprobe.....	16
Tabelle 4: Ausprägung der Tic-Störung zum Untersuchungszeitpunkt.....	17
Tabelle 5: Amplituden der gesamten CNV (total CNV, tCNV) bei gesunden Probanden und Patienten mit einer Tic-Störung.....	25
Tabelle 6: Amplituden der einzelnen Komponenten der CNV über C3 bei gesunden Probanden und Patienten mit einer Tic-Störung.....	26
Tabelle 7: Amplituden der verschiedenen Komponenten der CNV über C3 mit und ohne Stress bei gesunden Probanden und Patienten mit einer Tic-Störung.....	27
Tabelle 8: Kontrast „Kontrollen Baseline“	43
Tabelle 9: Kontrast „Patienten „Baseline“	43
Tabelle 10: Kontrast „Kontrollen Stress“	44
Tabelle 11: Kontrast „Patienten Stress“	45
Tabelle 12: Kontrast „Kontrollen Stress > Baseline“	46
Tabelle 13: Kontrast „Patienten Stress > Baseline“	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Graphische Darstellung der CNV-Untersuchung	20
Abbildung 2: Verlauf der CNV über C3 mit und ohne Stress bei gesunden Probanden und Patienten mit einer Tic-Störung.....	27
Abbildung 3: Ausprägung der Tic-Störung in Abhängigkeit zur Amplitude der ICNV über C3	28
Abbildung 4: BOLD-Signalveränderungen ohne („Baseline“) und mit emotionaler Belastung („Stress“) bei gesunden Kontrollen und Patienten mit einer Tic-Störung	30
Abbildung 5: BOLD-Signalveränderungen „Stress > Baseline“ bei gesunden Kontrollen und Patienten mit einer Tic-Störung.....	31
Abbildung 6: Statistischer Vergleich der BOLD-Signalveränderungen „Stress > Baseline“ zwischen gesunden Probanden und Patienten mit einer Tic-Störung.....	32

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
BOLD	Blood-oxygen-level-dependent
CNV	„contingent negative variation“ (engl. für kontingent negative Variation)
DSM	„Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (engl für „diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen“)
eCNV	early CNV, frühe Komponente der CNV
EEG	Elektroenzephalographie
EEG-fMRT	Kombinierte Messung mittels EEG und fMRT
EPI	Echo-Planar-Imaging
FDR	False Discovery Method
FLAIR	MRT-Sequenz, T2-Wichtung mit Unterdrückung des Liquorsignals
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GP	Globus pallidus
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IFG	„Inferior frontal gyrus“ (engl. für Gyrus frontalis inferior)
ICNV	late CNV, späte Komponente der CNV
MRT	Magnetresonanztomographie
PINV	postimperative negative Variation
S1	Warnhinweis
S2	Imperativer Reiz
SMA	Supplementär motorischer Kortex
SPM	Statistical Parametric Mapping
tCNV	total CNV, gesamte CNV

TE	Echo Time
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TR	Repetition Time

1 Einleitung

1.1 Einführung

Tic-Störungen bilden eine neuropsychiatrische Erkrankungsgruppe, die durch motorische und/oder vokale Tics gekennzeichnet ist. Fluktuationen in der Ausprägung der Symptomatik, das sogenannte „waxing and waning“, sind typisch für den Verlauf der Erkrankung und charakteristischerweise abhängig von äußeren Faktoren. So wird die Verstärkung der Tic-Ausprägung vielfach durch Stress ausgelöst.

Stress im physiologisch-biologischen Sinne beschreibt einen Zustand des Körpers, der vor allem die Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit Freisetzung von Katecholaminen wie Adrenalin und Noradrenalin, die Zunahme von Herzfrequenz und Atmung, wie auch die Dilatation von Blutgefäßen in den Muskeln beinhaltet. Psychosozialer Stress hat ebendiese Mechanismen zur Grundlage, bezieht sich jedoch im weiteren Sinne auf das Ausgesetztsein des Individuums gegenüber bestimmten Lebensereignissen sowie die subjektive Einschätzung bezüglich seiner Ressourcen und Fähigkeiten, diese zu bewältigen. (Buse et al., 2014)

Die neurophysiologischen Mechanismen, wie das vermehrte Auftreten von Tics in Phasen verstärkten psychosozialen Stresses zustande kommt, sind bislang kaum verstanden und nicht ausreichend untersucht. Entsprechend sollen die der Tic-Kontrolle und Stresssensitivität zugrundeliegenden Prozesse nun Gegenstand unserer Untersuchungen sein. Dazu wurden 16 Patienten mit einer Tic-Störung sowie 20 gesunde Probanden im Alter von 8 bis 14 Jahren mittels simultaner Messungen von EEG und funktionellem MRT in einem Reaktionszeit-Paradigma mit und ohne emotionale Belastung untersucht. Die Daten wurden hinsichtlich der Aktivität diesbezüglich relevanter neuronaler Netzwerke analysiert. Ziel ist es, neue Erkenntnisse zu gewinnen, um daraus Modelle der Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung abzuleiten sowie entsprechend die Therapiestrategien weiterentwickeln und verbessern zu können.

1.2 Tic-Störungen

Nach der DSM-5-Klassifikation zählen Tic-Störungen zu den Bewegungsstörungen und werden wie folgt klassifiziert: Im Kindesalter können vorläufige Tic-Störungen (F95.0)

mit weniger als einem Jahr andauernder Symptomatik von persistierenden Tic-Störungen (F.95.1) mit mehr als einem Jahr anhaltenden motorischen oder vokalen Tics unterschieden werden. Das Tourette-Syndrom (F95.2) stellt die schwerste Ausprägung mit mehr als einem Jahr persistierenden motorischen und vokalen Tics dar.

Ein Tic ist eine rasche, nicht rhythmische Bewegung oder eine Lautproduktion, die plötzlich einsetzt, keinem erkennbaren Zweck dient und als bedeutungslos erlebt wird. Zumeist findet eine Wiederholung in kurzen Serien statt. Tics werden nach Cohen et al. (2013) in Abhängigkeit von ihrer Qualität (motorisch/vokal) und Komplexität (einfach/komplex) eingeteilt (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung von Tics

		Qualität	
		motorisch	vokal
Komplexität	einfach	Plötzliche, rasch einschießende, kurze (für gewöhnlich < 1s) Bewegungen einer Muskelgruppe z.B. Augenblinzeln, Augenzwinkern, Schulterzucken, Grimassieren	Schnelle, bedeutungslose Geräusche/ Laute z.B. Schnüffeln, Räuspern, Grunzen, verstärkte Atemgeräusche
	komplex	Bewegungsmuster, koordinierte Bewegungen von längerer Dauer z. B. Hüpfen, Treten, Beißen, Echopraxie, Palipraxie, Kopropraxie	Silben, Worte oder Sätze z.B. Echolalie, Palialie, Koprolalie

Quelle: Cohen et al. (2013), eigene Darstellung.

Klinisch betrachtet ergibt sich eine sehr heterogene Störung, denn sowohl motorische als auch vokale Tics können hinsichtlich ihrer Anzahl, Lokalisation, Komplexität, Intensität, Häufigkeit und Art individuell sehr stark schwanken (Rothenberger et al., 2008).

Oft geht den Tics ein Vorgefühl (engl. „premonitory urge“) voraus. Der Mehrzahl der Patienten gelingt es, ihre Tics für einen begrenzten Zeitraum unter Inkaufnahme der Empfindung von Unwohlsein zu unterdrücken. Die anschließende Ausführung des Tics ist dann für gewöhnlich mit einem kurzweiligen Gefühl der Erleichterung und Befreiung assoziiert. (Cohen et al., 2013)

Die Ausprägung der Tic-Störung unterliegt starken intraindividuellen Schwankungen im zeitlichen Verlauf der Erkrankung. Tics kommen und gehen („waxing and waning“). Für gewöhnlich treten sie „attackenartig“ im Tagesverlauf auf und zeigen in Schwere, Intensität und Frequenz häufig einen wellenförmigen Verlauf über Wochen bis Monate. (Peterson und Leckman, 1998) So führen Situationen bzw. Lebensphasen mit starker emotionaler Belastung, also Stress im positiven wie negativen Sinne, häufig zu einer Exazerbation der Tic-Stärke wie auch -Frequenz. Als alltägliche Stressoren kommen vor allem soziale Aktivitäten in Betracht; zu den längerfristig wirksamen Stressfaktoren zählen zum Beispiel ein Umzug oder der Beginn eines neuen Schuljahres. Entspannung im Allgemeinen, aber auch verstärkte Konzentration auf eine Aufgabe, sind hingegen mit dem verminderten Auftreten von Tics verbunden. (Conelea und Woods, 2008)

1.3 Bedeutung der Tic-Störungen

Vorläufige Tic-Störungen betreffen etwa 15 – 25 Prozent aller Schulkinder, wobei sich die Symptome bei der Mehrheit nach wenigen Monaten wieder zurückbilden. Das männliche Geschlecht ist etwa drei- bis viermal häufiger betroffen. (Cohen et al., 2013) Meist treten zunächst motorische Tics im Alter von 6 bis 8 Jahren auf; Jahre nach der Erstmanifestation ist gegebenenfalls mit dem zusätzlichen Auftreten vokaler Tics zu rechnen (Peterson und Leckman, 1998). Die stärkste Ausprägung der Tics besteht regelmäßig zwischen dem 12. und 14. Lebensjahr (Neuner und Ludolph, 2009). Bei etwa 90 Prozent der Patienten kommt es jedoch im Laufe der Pubertät zu einer partiellen oder totalen Regression der Symptome (Cohen et al., 2013). Stets treten im Verlauf Fluktuationen hinsichtlich Lokalisation, Anzahl, Häufigkeit, Art und Schwere der Tics auf (Neuner und Ludolph, 2009).

Tic-Störungen sind laut neuesten Studien in bis zu 90 Prozent der Fälle mit weiteren psychopathologischen Auffälligkeiten assoziiert (Wright et al., 2012). Kinder leiden am häufigsten (etwa 35 bis 90 Prozent der Patienten) zusätzlich unter ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung); der Erkrankungsbeginn liegt meist im Alter von 4 bis 5 Jahren und geht somit dem Auftreten erster Tics um etwa 2 bis 3 Jahre voraus. Eine übermäßig gesteigerte Impulsivität sowie mangelnde Inhibitionskontrolle zeigen sich in disruptiven, aggressiven Verhaltensweisen. (Neuner und Ludolph, 2009) Zwangsstörungen entwickeln sich häufig erst im späteren Kindes- und Jugendalter. Der Übergang zwischen Zwangshandlungen und komplexen Tics ist jedoch fließend (Peterson und Leckman, 1998). Hinzu kommen häufig Angststörungen wie Trennungsangst, soziale Phobie und

generalisierte Angststörungen. Bei Erwachsenen zeigt sich neben den Zwangssymptomen oft auch eine depressive Symptomatik. (Neuner und Ludolph, 2009) Die Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten ist laut Studien weniger durch die Erkrankung selbst, sondern in erster Linie durch o.g. assoziierte psychiatrische Störungen bedingt (Muller-Vahl et al., 2010).

Zusammenfassend handelt es sich bei dem Krankheitsbild der Tic-Störungen um eine im Kindes- und Jugendalter häufig auftretende Erkrankung mit Tics als zentralem Merkmal, jedoch einer Vielzahl zusätzlicher Symptome und Begleiterscheinungen. Jedes Modell zur Pathogenese der Erkrankung sollte dieses variable klinische Bild miteinbeziehen.

1.4 Pathogenese der Tic-Störungen

Bezüglich der Pathogenese von Tic-Störungen wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen. Es spielen sowohl genetische, neurophysiologische und -immunologische Faktoren, als auch Umwelteinflüsse eine Rolle. (Leckman et al., 2006; Neuner und Ludolph, 2009)

Ein Großteil der Patienten kann einen Verwandten ersten Grades angeben, der ebenfalls aktuell betroffen ist oder bei dem eine vorläufige Tic-Störung im Kindes- bzw. Jugendalter bestand. Ein eindeutiges Gen konnte bislang trotz intensiver Studien jedoch nicht identifiziert werden. Die Ergebnisse deuten auf multiple Regionen im menschlichen Genom hin, die an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sind, und deren Ausdruck und Schweregrad beeinflussen. (Neuner und Ludolph, 2009)

Entscheidende Hinweise bezüglich der neurobiologischen Genese der Erkrankung ergeben sich unter anderem aus den medikamentösen Behandlungsansätzen: Die therapeutischen Effekte der primär dopaminantagonistisch wirkenden Neuroleptika wie Tiaprid sowie des alpha-2-Adrenorezeptor-Agonisten Clonidin weisen auf eine Beteiligung des dopaminergen und noradrenergen Neurotransmittersystems hin. (Robertson und Stern, 2000)

In Bildgebungsstudien zeigten sich regionale Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien (Peterson et al., 2001). Die genaue Lokalisation der pathologischen Auffälligkeiten ist allerdings nach wie vor umstritten (Singer, 2005). Direkte und indirekte Hinweise lassen

jedoch darauf schließen, dass Alterationen im Bereich der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Bahnen eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Tic-Störungen einnehmen (Neuner und Ludolph, 2009).

Bezüglich des Ausdrucks und Schweregrades der Erkrankung manifestieren sich zunehmend Hinweise, dass die aktuelle Ausprägung der Tic-Störung nicht nur das alleinige Produkt der o.g. internen neurophysiologischen bzw. -pathologischen Prozesse ist, sondern im großen Maße auch durch externe Faktoren beeinflusst wird. Da die Exazerbation von Tics häufig in Zusammenhang mit einem erhöhten Stresslevel und der Verschlechterung emotionaler Symptome steht, ist somit anzunehmen, dass der natürliche Verlauf der Tic-Ausprägung abhängig ist von neurophysiologischen Prozessen, welche wiederum mit komplexen neuropsychologischen Funktionen wie Emotion, Motivation und Kontrolle über Kognition sowie Motorik interagieren. (Harris und Singer, 2006) Diesbezüglich erweist sich die CNV als besonders geeignete Methode zur Untersuchung der neurophysiologischen Basis solch komplexer neuropsychologischer Interaktionen (Siniatchkin et al., 2011).

1.5 CNV und Tic-Störungen

Die CNV („contingent negative variation“) gehört zu den langsamen kortikalen Hirnpotenzialen (LP oder SCP, „slow cortical potentials“), welche die Aktivität eines komplexen neuronalen Netzwerks widerspiegeln, das für die Planung und Mobilisierung zielgerichteten Verhaltens maßgeblich ist (Birbaumer und Schmidt, 2010). Die klassische CNV-Untersuchung findet im Zwei-Stimulus-Modell statt (Reaktionszeit-Paradigma): Auf einen Warnhinweis (S1) folgt nach einem genau definierten Zeitraum ein imperativer Reiz (S2). Die beiden Stimuli bedingen einander in dem Sinne, dass S1 die Ankündigung für den zweiten Reiz S2 ist, der wiederum eine Reaktion vom Probanden fordert. Meist handelt es sich dabei um eine motorische Aufgabe, wie zum Beispiel das Drücken eines Knopfes. Das langsame negative Potential, welches im Interstimulusintervall mittels EEG aufgezeichnet werden kann, wird als CNV bezeichnet.

Ein Interstimulusintervall von mehr als drei Sekunden ermöglicht es, die einzelnen Komponenten der CNV voneinander zu trennen: Der biphasische Wellenverlauf zeigt eine erste Negativierung 0,5 bis 1 Sekunden nach dem Warnhinweis S1. Dabei handelt es sich um die frühe Komponente der CNV (initial CNV, iCNV). Die späte Komponente der CNV (late CNV, lCNV) ist als terminale Negativierung einige hundert Millisekunden vor dem

imperativen Stimulus zu erkennen. Der komplette Amplitudenverlauf zwischen Hinweisreiz und imperativem Stimulus wird als Gesamt-CNV (total CNV, tCNV) bezeichnet; die darauf folgende Negativierung nach dem imperativen Stimulus wird PINV („post imperative negative variation“) genannt. (Bender et al., 2004, Siniatchkin und Kuppe, 2011)

Grundsätzlich zeigt die frühe CNV-Komponente in ihrer Ausprägung eine bilaterale, frontale Dominanz (Birbaumer und Schmidt, 2010). Die späte Komponente der CNV ist hingegen dominierend in jenen Hirnregionen, die für die Verarbeitung des imperativen Reizes und die Vorbereitung der darauf folgenden Reaktion zuständig sind. Bei der klassischen CNV-Untersuchung zeigen sich daher vor allem Aktivierungen im primär motorischen Kortex sowie in einigen der visuellen Wahrnehmung dienenden okzipitalen Arealen. Zusätzlich dazu finden sich ebenfalls eine Beteiligung des präfrontalen Kortex', anterior cingulärem Kortex' (ACC) und supplementär motorischem Kortex' (SMA) sowie einige posteriore Aktivierungen. (Gómez et al., 2003) Der iCNV wird dabei oft zugeschrieben, Ausdruck einer unspezifischen Orientierungsreaktion zu sein, um die Aufmerksamkeit auf den relevanten Stimulus zu verbessern und somit generell für eine möglichst schnelle Reaktion im Anschluss vorbereitet zu sein (Bender et al., 2004). Demgegenüber wird die lCNV als Repräsentation der Vorbereitung auf die direkt darauf folgende motorische Antwort angesehen. Für einige Autoren stellt diese sogar einen direkten Ausdruck des sogenannten „Bereitschaftspotenzials“ dar. (Siniatchkin und Kuppe, 2011)

Die Amplitude der CNV wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Sie wird allgemein in Verbindung gebracht mit allen neurophysiologischen Prozessen, die Ressourcenmobilisation im Sinne von Aufmerksamkeit, Erwartung, Motivation und Emotion erfordern (Siniatchkin und Kuppe, 2011) und erweist sich somit als besonders geeignete Methode zur Untersuchung der neurophysiologischen Basis der Prozesse, die bei der Stressverarbeitung eine entscheidende Rolle spielen. Zusätzlich zeigt sich die Sensitivität dieses neurophysiologischen Parameters gegenüber verschiedenen psychiatrisch-neurologischen Erkrankungen auch in diversen Studien zu den Krankheitsbildern der Depression und Schizophrenie (Gómez et al., 2003) oder aber auch der Migräne (Siniatchkin und Kuppe, 2011).

Die CNV ist schon mehrfach Gegenstand von Untersuchungen bei Patienten mit Tic-Störung oder Tourette-Syndrom gewesen: Im Jahre 1988 analysierten erstmals van Woerkom und Kollegen die iCNV, lCNV und PINV bei 19 erwachsenen Patienten mit Tourette-Syndrom. Bei den Patienten zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine insgesamt

reduzierte CNV-Amplitude, insbesondere die frühe Komponente betreffend. (van Woerkom et al., 1988) Übereinstimmend dazu wurden 1997 durch die Forschungsgruppe um Yordanova bei Kindern und Erwachsenen mit Tic-Störungen und Tourette-Syndrom ebenfalls in ihrer Gesamtheit reduzierte CNV-Amplituden festgestellt (Yordanova et al., 1997). Demgegenüber zeigten sich in einer Untersuchung von Weate et al. aus dem Jahre 1993 deutlich erhöhte CNV-Amplituden, vor allem bezüglich der späten Komponente (Weate et al., 1993).

Die zum Teil kontroversen Ergebnisse der genannten Studien lassen sich mit hoher Wahrscheinlichkeit auf ein uneinheitliches Studiendesign zurückführen. So unterschieden zum Beispiel einige Studien nicht zwischen Patienten mit persistierender motorischer Tic-Störung und Tourette-Syndrom oder zwischen Patienten mit bzw. ohne Medikation. Des Weiteren wurde in keiner der genannten Studien die aktuelle Ausprägung der Tic-Störung als möglicher Einflussfaktor beachtet. Dies erfolgte erstmals 2011 durch Siniatchkin et al. Bei der Korrelationsanalyse zwischen Ausprägung der Tic-Störung und der CNV-Amplitude zeigte sich ein bemerkenswerter Zusammenhang: Je stärker die Tics, desto niedriger war auch die Amplitude der tCNV, wobei Patienten im Allgemeinen durch eine im Vergleich zu gesunden Probanden niedrigere tCNV-Amplitude gekennzeichnet waren. Da diese im Allgemeinen in Verbindung gebracht wird mit Prozessen der Ressourcenmobilisation sowie Kontrolle über neuronale Erregbarkeit, wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass bei Patienten mit einer Tic-Störung die Ausprägung der Symptome auf eine verminderte Kontrolle neurophysiologischer Funktionen zurückzuführen sei (Siniatchkin und Kuppe, 2011). Festzuhalten bleibt, trotz teils gegensätzlicher Ergebnisse vorangegangener Studien, dass die CNV, vor allem in Zusammenhang gesetzt zur Stärke der Tic-Ausprägung, eine besonders geeignete Untersuchungsmethode zur Erforschung der neurophysiologischen Grundlagen der Erkrankung darstellt.

Eine Evaluation im Hinblick auf den Einfluss des Faktors Stress auf die CNV durch Siniatchkin et al. (2006) hat gezeigt, dass bei Migränapatienten unter Stress ein Anstieg der CNV-Amplitude zu verzeichnen ist. Dieser Anstieg war vor der Attacke und bei weiblichen Probanden im Zusammenhang mit der Menstruation stärker ausgeprägt, hinweisend auf eine stärkere Ressourcenmobilisation bei Migräne. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass die Zunahme der Tic-Stärke unter Stress bei Patienten mit einer Tic-Störung im Sinne einer reduzierten Ressourcenmobilisation mit einem verminderten Anstieg der

CNV-Amplitude einhergeht. Dieser Zusammenhang soll im Rahmen dieser Studie weiter untersucht werden.

Da die informationsverarbeitenden Prozesse im Gehirn sehr rasch ablaufen (in ms-Intervallen), erfordert ihre Messung eine hohe zeitliche Auflösung. Diese wird von oben genannten elektroenzephalographischen Methoden gewährleistet. Ihr Nachteil besteht jedoch in einer relativen örtlichen Ungenauigkeit über den anatomischen Ursprung einer bestimmten Spannungsschwankung außerhalb des Kortex. (Birbaumer und Schmidt, 2010) Durch die gleichzeitige Aufnahme von EEG und funktionellem MRT können die hämodynamischen Veränderungen im Gehirn aufgezeigt werden, welche mit veränderter elektrischer Aktivität einhergehen. Die Kombination beider Untersuchungsmethoden in dieser Arbeit soll es somit ermöglichen, dem Auftreten der CNV im EEG die entsprechenden hämodynamischen Veränderungen in den dafür relevanten Hirnarealen zuzuordnen.

1.6 Bildgebung bei Tic-Störungen

Trotz des Vorhandenseins einer Vielzahl bildgebender Studien an Erwachsenen und Kindern mit Tic-Störungen bzw. dem Tourette-Syndrom ist bislang kein einheitliches, reproduzierbares Modell zur Entstehung von Tics sowie der Erkrankung im Allgemeinen daraus hervorgegangen.

Nichtsdestotrotz können bestimmte morphologische Veränderungen mit hoher Wahrscheinlichkeit der Erkrankung zugeschrieben werden. So zeigte sich zum Beispiel eine Vergrößerung präfrontaler und parietaler Kortexareale bei Kindern mit Tourette-Syndrom, welche zusätzlich unter ADHS und/oder Zwangsstörungen litten. Diese Veränderungen korrelierten negativ mit der Ausprägung der Tic-Störung. (Peterson et al., 2001) In der bisher größten MRT-Studie zur Anatomie der Basalganglien bei Tic-Patienten wurden die Größen des Nucleus caudatus, Globus pallidus und Putamen bei 154 Kindern und Erwachsenen mit Tourette-Syndrom sowie 130 gesunden Probanden untersucht. Hierbei zeigten sich bei den Betroffenen altersunabhängig reduzierte Volumina des Nucleus caudatus. Das Vorhandensein eines ADHS bei 26,6 Prozent der Probanden hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse, wohingegen sich bei den 33,1 Prozent zusätzlich an einer Zwangsstörung erkrankten Kindern mit Tic-Störung signifikant kleinere Volumina des Putamen zeigten. Bei den erwachsenen Patienten konnten reduzierte Volumina des Putamen und Globus Pallidus im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen nachgewiesen werden. (Peterson et al., 2003) Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse wurde durch eine daraus

resultierende, prospektive Follow-up-Studie bestätigt. 43 der bereits untersuchten Kinder mit Tourette-Syndrom und komorbider Zwangsstörung wurden 7,5 Jahre später erneut mittels MRT untersucht. Hierbei zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen der aktuellen Tic-Stärke und dem im Kindesalter festgestellten Volumenverlust des Nucleus caudatus. (Bloch et al., 2005) In einer der neuesten Studien aus dem Jahre 2011 detektierten Roessner et al. mittels VBM eine Vergrößerung des Putamen beidseits sowie des motorischen Anteils des Corpus Callosum bei medikamentös nicht vorbehandelten Jungen mit Tourette-Syndrom (n=38) im Vergleich zur Gruppe der gesunden Kontrollen. Weitere Unterschiede im Bereich des Thalamus, Pallidum oder Nucleus caudatus konnten nicht festgestellt werden. Die beschriebene subkortikale Volumenzunahme im Bereich des Putamen korrelierte nicht mit Tic-Stärke und Dauer. (Roessner et al., 2011)

Trotz der Unterschiede in Bezug auf die jeweiligen Untersuchungsmethoden und Patientkollektive (Alter, Geschlecht, IQ, Komorbiditäten, Medikation), und auch obgleich der Varianz der Ergebnisse bisheriger Studien, lässt sich festhalten, dass die strukturellen Veränderungen im Gehirn eines Tic-Patienten ein weites Netzwerk kortikaler und subkortikaler Strukturen umfassen, welches assoziiert ist mit motorischer wie auch emotionaler Kontrolle. Auf Grundlage der aktuellen Studienlage ist es jedoch nicht möglich zu sagen, welche der Veränderungen der ursprünglichen Pathologie zugeschrieben werden können, und nicht auf Adaptationsvorgängen sowie auf den Einflüssen von Komorbiditäten oder Medikation beruhen.

Gleichwohl ist ebenfalls noch nicht nachgewiesen, wie genau diese strukturellen Veränderungen die funktionelle Aktivität des Gehirns beeinflussen und so zu dem heterogenen klinischen Symptombild der Erkrankung führen. Untersuchungen diesbezüglich finden zumeist auf Grundlage funktioneller MRT statt. Diese nutzt den sogenannten BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent)-Effekt als Kontrastmechanismus zur indirekten Darstellung neuronaler Mechanismen. Bei den Messungen ist die lokale Oxygenierung des Blutes der entscheidende, die Signalintensität beeinflussende Parameter. Die Oxygenierung ändert sich abhängig von der Perfusion sowie dem Metabolismus der Kortexareale, woraus sich indirekt Rückschlüsse auf deren Aktivität ziehen lassen.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen anatomischer Studien zeigen sich in funktionellen Bildgebungsstudien ebenfalls Hinweise auf Veränderungen in kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreisen. Struktur und Funktion scheinen somit eng verknüpft zu sein. Diverse Studien beschreiben funktionelle Veränderungen, die im Zusammenhang mit der

Stärke der Tic-Ausprägung stehen. So wurden in einer von Peterson und Kollegen durchgeführten Untersuchung 22 erwachsene, am Tourette-Syndrom erkrankte Patienten während der freien Ausübung von Tics sowie der willentlichen Unterdrückung dieser getestet. Im Zustand der Tic-Unterdrückung zeigten sich veränderte Aktivierungen in einem weitreichenden Netzwerk von kortikalen (präfrontal, primär sensomotorisch, temporal, parietal und cingulär) sowie subkortikalen Strukturen (Nucleus caudatus, Putamen und Thalamus). Dabei konnte eine inverse Korrelation zwischen letzterem und der Stärke der Tic-Ausprägung nachgewiesen werden. (Peterson und Leckman, 1998) In einer Studie von Baym et al. (2008) führten Kinder mit einer Tic-Störung im Alter von 7 bis 13 Jahren (n=18) und eine Gruppe gesunder, gleichaltriger Probanden (n=19) während der fMRT-Messung eine Aufgabe zur Testung ihrer kognitiven Kontrollfunktion durch. Eine stärkere Ausprägung der Tic-Stärke war assoziiert mit einer verstärkten Aktivierung dopaminerger Kerngebiete (Substantia nigra, ventrales Gebiet des Tegmentums) und kortikalen, striatalen sowie thalamischen Anteilen des direkten Weges der Informationsübertragung in den Basalganglien. Bei 13 erwachsenen Tourette-Patienten wurden während der spontanen Ausübung von Tics stärkere Aktivierungen in somatosensorischem und prämotorischem Kortex, Putamen, Amygdala und Hippocampus sowie eine reduzierte Aktivität in Nucleus caudatus und anterior cingulärem Kortex (ACC) nachgewiesen. Die zusätzlichen Aktivierungen der Tourette-Patienten korrelierten positiv mit der Stärke der Tic-Ausprägung. Dies führte zur Schlussfolgerung, dass Tics durch eine übermäßige Aktivität in motorischen Bahnen (sensomotorischer Kortex, Putamen, Pallidum und Substantia nigra) sowie eine reduzierte Aktivität der kontrollierenden Instanzen (Nucleus caudatus und ACC) der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreise verursacht würden. (Wang et al., 2011)

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass verschiedene neuronale Netzwerke mit einer Veränderung der Stärke der Tic-Ausprägung in Zusammenhang stehen und allen voran die kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreise in diese Prozesse involviert sind. Dass Stress ein entscheidender äußerer Einflussfaktor auf den Verlauf der Erkrankung ist, wurde bereits mehrfach in Studien beschrieben; bislang gibt es jedoch keine bildgebende Studie, welche die genauen neurophysiologischen Mechanismen darstellt, die ebendiesen Prozessen unterliegen. Entsprechend soll dies Gegenstand unserer Untersuchungen sein. Dazu wurden 16 Patienten mit einer Tic-Störung sowie 20 gesunde Probanden im Alter von 8 bis 14 Jahren mittels simultaner Messungen von EEG und funktionellem MRT in

einem Reaktionszeit-Paradigma mit und ohne emotionale Belastung untersucht. Das EEG gibt die elektrische Aktivität des Gehirns wieder, genauer gesagt repräsentiert es die postsynaptischen Potenziale der Nervenzellen des Kortex'. Mittels fMRT werden hämodynamische Veränderungen im Gehirn detektiert, auch bekannt als BOLD-Effekt. Die Kombination beider Untersuchungsmethoden in einem vorab definierten Untersuchungs-Paradigma ermöglicht die direkte Korrelation dieser zwei wichtigen Maßstäbe der Hirnaktivität und somit die multimodale Repräsentation jedes einzelnen Stimulus. Dies bietet optimale Voraussetzungen zur Untersuchung der komplexen neurophysiologischen Mechanismen, welche der Exazerbation von Tics unter emotionaler Belastung zugrunde liegen.

1.7 Hypothesen

Folgende Hypothesen wurden auf Basis der aktuellen Studienlage aufgestellt und sollen in dieser Arbeit überprüft werden:

1. Es ist zu erwarten, dass Patienten mit einer Tic-Störung entsprechend ihrer verminderten Fähigkeit zur Kontrolle neurophysiologischer Funktionen eine deutlich niedrigere CNV-Amplitude in diesbezüglich relevanten EEG Ableitungen zeigen als gesunde Probanden.
2. Es ist zu erwarten, dass bei Patienten mit einer Tic-Störung im Sinne einer verminderten Fähigkeit zur Mobilisation von Ressourcen keine signifikante Steigerung der CNV-Amplitude unter emotionaler Belastung nachzuweisen ist.
3. Es ist zu erwarten, dass bei Patienten mit einer Tic-Störung eine erniedrigte Amplitude der CNV in Ruhe wie auch ein verminderter Anstieg dieser unter emotionaler Belastung mit einer erhöhten Ausprägung der Tic-Symptomatik in Zusammenhang steht.
4. Es ist zu erwarten, dass sich die Effekte emotionaler Belastung bezüglich der hämodynamischen Antwort zwischen Patienten mit einer Tic-Störung und gesunden Probanden unterscheiden.
5. Es ist zu erwarten, dass sich bei Patienten mit einer Tic-Störung unter emotionaler Belastung eine verstärkte hämodynamische Antwort in motorischen Bahnen (sensomotorischer Kortex, Putamen, Globus pallidus und Substantia nigra) sowie eine reduzierte hämodynamische Antwort der kontrollierenden Instanzen (Nucleus caudatus und ACC) der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreise zeigt.
6. Es ist zu erwarten, dass bei Patienten mit einer Tic-Störung die im EEG typischen Veränderungen der CNV mit entsprechenden hämodynamischen Antworten korrelieren.

2 Methoden

2.1 Patienten mit einer Tic-Störung und gesunde Probanden

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 16 Patienten im Alter von 8 bis 14 Jahren sowie eine Kontrollgruppe bestehend aus 20 gesunden Gleichaltrigen mittels EEG-fMRT untersucht. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die Neuropädiatrie des UKSH Kiel sowie niedergelassene Kinderpsychiater und -ärzte im Großraum Kiel. Als primäre Ausschlusskriterien galten jegliche Kontraindikationen für die Untersuchung im MRT (das Tragen von implantierten biomedizinischen Geräten wie z.B. Cochleaimplantaten, Medikamentenpumpen, Gefäßclips, Herz- oder Hirnschrittmachern), eine mentale Retardierung sowie eine erhöhte zerebrale Anfallsbereitschaft.

Tabelle 2: Klinische Charakterisierung der Stichprobe

	Gesunde Probanden (n=15)	Patienten mit einer Tic-Störung (n=11)	p-Wert
Alter (a)	11,9 ± 1,8	12,1 ± 2	n.s.
Geschlecht	9 m, 6 w	10 m, 1 w	
Beginn der Erkrankung		6,27 ± 2,48	
Komorbiditäten		2 ADHS	
Medikation		3 Tiaprid	
Tic-Störungen in der Familie		5	

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.

Ein Überschreiten der Bewegungsparameter im Scanner von 5 mm und der frühzeitige Abbruch der Messungen führten zum Ausschluss des jeweiligen Studienteilnehmers aus den weiteren Analysen, sodass in die endgültigen Analysen die Daten von 11 Patienten und 15 gesunden Probanden einfließen. Von diesen 11 Patienten litten sieben unter einer persistierenden Tic-Störung (F95.1), die übrigen vier unter dem Tourette-Syndrom (F95.2). Die Diagnosestellung erfolgte durch einen Facharzt für Kinderheilkunde der Kinderklinik des UKSH Kiel. Bei zwei der Patienten bestand des Weiteren die Diagnose ADHS, zusätzliche psychiatrische Komorbiditäten konnten klinisch sowie mittels CBCL-Fragebogen ausgeschlossen werden. Drei der Patienten wurden zum Untersuchungszeitpunkt mittels Tiaprid therapiert. Alle Teilnehmer waren Rechtshänder. Die Untersuchungen im

Rahmen der Studie folgten den Standards der Helsinki-Konvention unter Bewilligung der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Alle Probanden sowie deren Eltern wurden über Charakter und Risiken der Studie aufgeklärt und unterschrieben die entsprechenden Einverständniserklärungen.

2.2 Allgemeiner Studienablauf

Der Studienablauf gliederte sich in insgesamt zwei Termine, die im Abstand von maximal einer Woche durchgeführt wurden, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Beim ersten Termin im neuropädiatrischen Labor der Kinderklinik des UKSH Campus Kiel wurden eine Intelligenztestung sowie eine neuropsychologische Testung durchgeführt. Des Weiteren fand eine Untersuchung mittels TMS (Transkranieller Magnetstimulation) statt, deren Ergebnisse im Rahmen anderer Forschungsarbeiten Verwendung fanden. Der zweite Termin fand im Institut für Neuroradiologie des UKSH Campus Kiel statt und beinhaltete die Durchführung der EEG-fMRT-Kombinationsuntersuchung.

2.3 Neuropsychologische Charakterisierung der Stichprobe

Zunächst wurde eine Testung der Grundintelligenz mittels des allgemein anerkannten CFT 20 (Cultural Flair Test) durchgeführt. In der Auswertung zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,03$) zwischen Patienten mit einem Wert von im Mittel 98 IQ-Punkten und gesunden Probanden mit 115,9 IQ-Punkten.

Mittels Trail Making Test (TMT) wurden allgemeine neuropsychologische Funktionen wie Aufmerksamkeit, visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit und Exekutivfunktionen überprüft. Aufgabe war es, abwechselnd Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich miteinander zu verbinden. Bei Vergleich der dafür benötigten Zeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen.

Beim Stroop-Test handelt es sich um einen „sensumotorischen Speed-Leistungstest“, der die kognitiven Grundfunktionen des Lesens, Benennens, der Selektivität (Farbe-Wort-Interferenz) sowie die allgemeine Grundgeschwindigkeit der Informationsverarbeitung erfasst. Vor allem der letzte Abschnitt dieses Tests, bei dem Farben bei bestehender Farb-Wort-Inkongruenz benannt werden sollen, erfordert eine hohe konzentrierte Beanspruchung und dient der Erfassung der Fähigkeit zur gezielten Reiz- und Reaktionsauswahl. Die Bearbeitungszeit wurde in Sekunden gemessen, auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen.

Von den Eltern aller Versuchsteilnehmer wurde zudem die sogenannte „Child Behaviour Checklist“ (CBCL/4-18) beantwortet. Der Fragebogen erfasst das Urteil der Eltern über Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten und somatische Beschwerden von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 18 Jahren. Die Checkliste besteht aus insgesamt 113 Items (Aussagen), in denen Verhaltensauffälligkeiten wie Dissozialität (legt Feuer; lügt und schwindelt; hat anderswo gestohlen, ...) und Aggressivität (streitet viel; zerstört Eigenes; gerät leicht in Zorn, ...), emotionale Auffälligkeiten wie Ängstlichkeit und Depressivität (hat Angst, etwas Schlimmes zu denken oder zu tun; macht sich viele Sorgen, ...), körperliche Beschwerden (Kopfschmerzen; Bauchschmerzen, ...) und soziale Probleme (wird gehänselt; ist zurückhaltend, nimmt keinen Kontakt zu anderen auf, ...) beschrieben werden. Diese sollen von den Eltern bezüglich des Zutreffens auf ihre Kinder bewertet werden. Aus den Items werden acht Problemskalen gebildet. Die Skalen „sozialer Rückzug“, „körperliche Beschwerden“, „ängstlich/depressiv“ werden zu der übergeordneten Kategorie „internalisierende Auffälligkeiten“ zusammengefasst. Die Skalen „dissoziales Verhalten“ und „aggressives Verhalten“ bilden die übergeordnete Kategorie „externalisierende Auffälligkeiten“. Für die jeweiligen Kategorien lassen sich geschlechtsspezifische und altersnormierte T-Werte ermitteln. Als grenzwertig auffällig gelten T-Werte zwischen 60 und 63, höhere Werte werden als klinisch auffällig definiert. Patienten fielen mit signifikant höheren Werten in den Kategorien „internalisierend“ ($p=0,008$), „externalisierend“ ($p=0,008$), „ängstlich-depressiv“ ($p=0,01$) sowie „Aufmerksamkeitsprobleme(n)“ ($p=0,003$) auf.

Eine tabellarische Übersicht der beschriebenen Ergebnisse zur neuropsychologischen Charakterisierung der Stichprobe findet sich in der folgenden Tabelle 3.

Tabelle 3: Neuropsychologische Charakterisierung der Stichprobe

	Gesunde Probanden (n=15)	Patienten mit einer Tic-Störung (n=11)	p-Wert
Alter (a)	11,9 ± 1,8	12,1 ± 2	n.s.
Geschlecht	9 m, 6 w	10 m, 1 w	
IQ (CFT20-R)	98 ± 12,3	115,9 ± 14,6	0,03*
TMT B (Zeit, s)	31,1 ± 10,4	39,5 ± 19,3	n.s.
Stroop (Zeit, s)	99,6 ± 22,1	113,3 ± 31,7	n.s.
CBCL sozialer Rückzug	65,1 ± 19,7	77,1 ± 20,4	n.s.
CBCL ängstlich depressiv	63,4 ± 16	81,1 ± 16,5	0,01*
CBCL soziale Probleme	68,1 ± 19,8	80,8 ± 15,8	n.s.
CBCL Aufmerksamkeitsprobleme	63,7 ± 17,8	85,3 ± 15,1	0,003*
CBCL internalisierend	52,7 ± 8,3	62,2 ± 8,1	0,008*
CBCL externalisierend	46,7 ± 7,5	56,8 ± 10,4	0,008*

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 mit einem * markiert.

Zur Erfassung der aktuellen Ausprägung der Tic-Symptomatik wurde von den Eltern im Zusammenhang mit dem Untersuchungstermin an sieben aufeinanderfolgenden Tagen ein Tagebuch auf Grundlage der „Yale Global Tic Severity Scale“ (Leckman et al., 1989) ausgefüllt. Dieses umfasst eine detaillierte Aufführung von potenziellen Tics in den Kategorien „einfache motorische Symptome“, „komplexe motorische Symptome“, „einfache Phonationssymptome“, „komplexe Phonationssymptome“ sowie eine Aufführung von möglichem auffälligen Verhalten. Für jeden Tag wurde einzeln die Ausprägung der Symptomatik auf einer Skala von 0 für „keine Symptome“ bis 5 für „fast immer Symptome“ festgehalten und anschließend die Einzelwerte der jeweiligen Kategorie zu einer Gesamtsumme über den Zeitraum der sieben Tage addiert. Dieser Gesamtwert korreliert positiv mit der Stärke der Tic-Ausprägung. In der Auswertung zeigte sich eine Betonung zugunsten der einfach motorischen Tics und eine insgesamt breite Streuung der Stärke der Tic-Ausprägung von täglich mit einer großen Häufigkeit auftretenden Tics und einer Gesamtsumme von 108 Punkten über den Zeitraum einer Woche sowie Patienten, bei denen zum Untersuchungszeitpunkt kaum Tics vorhanden waren mit einer Gesamtsumme von 9 Punkten. Insgesamt waren jedoch die Patienten mit einer eher gering ausgeprägten

Symptomatik in der Überzahl. Die Durchschnittswerte finden sich in der folgenden Tabelle 4.

Tabelle 4: Ausprägung der Tic-Störung zum Untersuchungszeitpunkt

Summe einfacher motorischer Tics	35 ± 21,8
Summe komplexer motorischer Tics	10,8 ± 11,9
Summe einfacher vokaler Tics	12,3 ± 12,9
Summe komplex vokaler Tics	7,9 ± 11,5
Summe an Verhaltenssymptomen	9,13 ± 7,4
Tagebuch Gesamtwert	75 ± 24,8

Auswertung des Tagebuchs auf Grundlage der Yale-Tourette-Symptom-Syndromliste. Die Tabelle zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen der Werte des über den Zeitraum von einer Woche geführten Tagebuches.

Zusätzlich zum Tagebuch wurde der aktuelle Stand der Tic-Ausprägung mit Hilfe der Tourette-Syndrom-Schweregrad-Skala, 1988 von Shapiro et al. entwickelt, von einem Elternteil sowie dem Untersuchenden bewertet. 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. Auch die in diesem Zusammenhang gewonnenen Ergebnisse legen nahe, dass das Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Untersuchung nur eine leichte Symptomatik zeigte.

2.4 EEG-/fMRT-Datengewinnung

Das EEG wurde außerhalb des Scanners angelegt und die korrekte Ableitung überprüft. Im Anschluss nahm der jeweilige Teilnehmer auf der Liege des MRT Platz. Dort fanden weitere Vorbereitungen statt, um die Bearbeitung der verschiedenen Aufgaben während der Messung zu ermöglichen: Der Bildschirm, auf dem die Stimuli zu sehen waren, wurde in eine für den jeweiligen Probanden optimale Position gebracht, neben den rechten Oberschenkel eine Computermaus platziert und um den Komfort zu verbessern sowie Bewegungen zu minimieren, fanden Schaumstoffkissen unter dem Kopf sowie den Beinen Verwendung. Die Stimulation erfolgte mit dem System IFIS der Firma Invivo mittels der Software EPrime 1.1 und wurde mit dem MRT als TTL-Impuls über Kabel synchronisiert. Die jeweiligen Reaktionszeiten wurden als Log-File festgehalten.

Die EEG-Ableitung fand kontinuierlich während der gesamten MRT-Messung statt und wurde nach dem international standardisiertem 10/20-System mit der Referenz zwischen Fz und Cz durchgeführt. Die Ag/AgCl-Ringelektroden waren in das so genannte „BrainCap“ (Falk-Minow Services, Herrsching-Breitbrunn, Deutschland), als Teil des MRT-kompatiblen EEG-Aufnahmesystems „BrainAmp-MR“ (Brainproducts Co., München, Deutschland) integriert. Durch entsprechende Präparation wurde die Impedanz der Elektroden unter 10k Ω gehalten. Die Daten wurden vom Verstärker (5kHz Sampling-Rate, 250 Hz Lowpass-Filter, 10 s Zeitkonstante) über ein Fiberglas-Kabel zum Computer geleitet, der außerhalb des Scanner-Raumes aufgebaut war. Während der Aufnahme wurde die Korrektur des Gradientenartefakts mit der RecView Software (Brainproducts Co., München, Deutschland) durchgeführt und die visuelle Kontrolle der Aufzeichnung ermöglicht.

Die funktionellen sowie anatomischen Messungen wurden mit einem 3-Tesla Philips Achieva Kernspintomographen und einer 8-Kanal Standard-Kopfspule im Institut für Neuroradiologie des UKSH Campus Kiel durchgeführt.

Für die funktionellen Bilder wurde eine T2*-gewichtete Echo-Planar-Imaging (EPI)-Sequenz mit folgenden Parametern verwendet: TR = 2500ms, TE = 45ms, 30 Schichten, 64 x 64 Matrix, Schichtdicke = 3,5 mm, FOV = 200 mm, Flip angle = 90°. Während der zehnmütigen Messung des CNV-Paradigmas wurden 250 Volumina aufgezeichnet. Beim CNV-Paradigma mit Stress waren es 365 Volumina bei einer Dauer von 15 Minuten. Die ersten fünf Bilder wurden jeweils verworfen, um eine stabile longitudinale Magnetisierung zu gewährleisten.

Anatomische Aufnahmen zur Überlagerung der funktionellen Bilder wurden mit einer T1*- Sequenz mit 3D-Anregung (1 mm Schichtdicke, 208 x 208 Matrix, 150 Schichten, FOV = 208 mm, TE = 3,6 ms, TR = 7,8 ms, Flip angle = 8°, NSA = 2) aufgenommen.

2.5 Das CNV-Paradigma

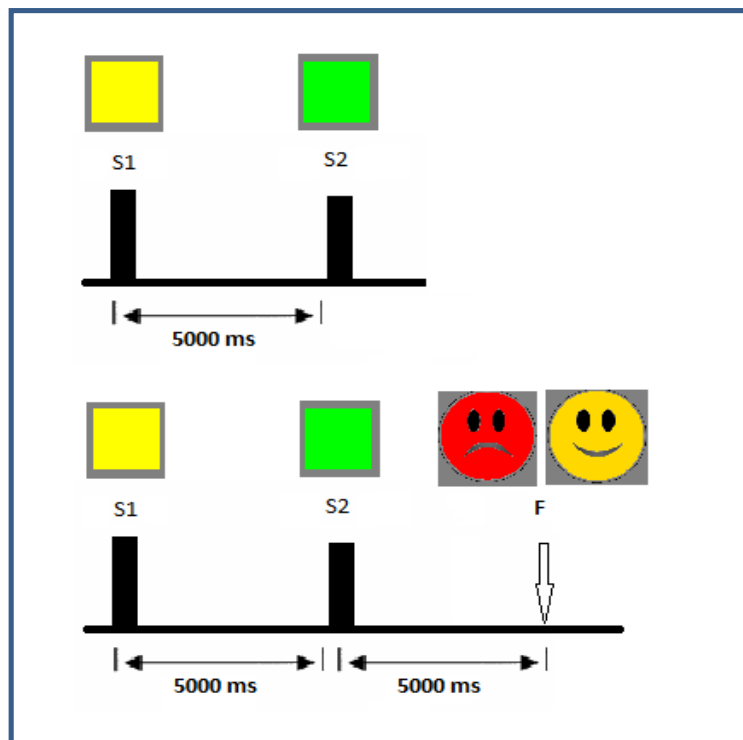
Begonnen wurde mit der CNV-Untersuchung unter Ruhe-Bedingungen, im Weiteren auch als „Baseline“ bezeichnet. Die Versuchsperson wurde über den Bildschirm mit einem Warnstimulus (S1 – gelbes Quadrat) konfrontiert, der sie auf den imperativen Stimulus (S2 – grünes Quadrat) vorbereiten sollte, auf den diese dann mit Hilfe eines Tastendruckes zu reagieren hatte. Das gelbe Quadrat wurde mit einer Dauer von 500 ms gezeigt, das

grüne jeweils bis zum Tastendruck, jedoch maximal 2000 ms. Der Zeitraum zwischen beiden Reizen, das Interstimulusintervall, betrug 5 s. Zunächst war eine Trainingssequenz mit vier Reaktionen dieser Art vom Probanden zu bewältigen und durch Nachfrage des Untersuchers wurde überprüft, ob das Prinzip verstanden worden war. Gegebenenfalls wurde der Probedurchgang dann noch einmal wiederholt. Im Anschluss an diese Übungssequenz folgten 30 Durchläufe dieser Art.

Im zweiten Teil der Aufgabe, der CNV-Untersuchung unter Stress bzw. emotionaler Belastung, spielten die Probanden um reales Geld und mussten die Reaktionszeit bis zu einem individuell mittels Computerprogramm definierten und immer weiter reduzierten Limit senken um Geld zu gewinnen, wobei sie bei Misserfolgen mit einem negativen Feedback im Sinne von Geldabzug sanktioniert wurden. Als maximale noch zu einem Erfolg führende Reaktionszeit wurde zunächst die mittlere Reaktionszeit der CNV-Untersuchung unter Ruhebedingungen angesetzt. Lag diese jedoch unter 150 ms wurde ein Wert von 200 ms gewählt, bei mittleren Reaktionszeiten über 300 ms wurde sie auf 300 ms gesetzt. Die Gewinnsumme startete bei 10 Euro, pro Runde wurde 1 Euro abgezogen oder addiert. In jeder gewonnenen Runde wurden 15 ms von der erlaubten Reaktionszeit abgezogen, in einer verlorenen Runde 10 ms addiert, so dass der Proband nach zwei Gewinnen und drei Verlusten auf dem alten Stand der noch zu einem Erfolg führenden Reaktionszeit war, aber einen Euro verloren hatte. Lag die Gewinnsumme unter 3 Euro wurden in verlorenen Runden 20 ms addiert. Negative Gewinne gab es nicht, sie wurden auf 0 Euro gesetzt. Im Anschluss an eine Übungssequenz erfolgten 40 Durchgänge dieser Art.

Eine graphische Darstellung des Ablaufs der beschriebenen Untersuchung zeigt die folgende Abbildung 1.

Abbildung 1: Graphische Darstellung der CNV-Untersuchung



Die Abbildung zeigt den Ablauf der CNV-Untersuchung: Oben „CNV Baseline“, unten „CNV unter Stress“. S1=Warnstimulus, S2=imperativer Stimulus, F=Feedback. Interstimulusintervall jeweils 5000ms.

2.6 EEG-Auswertung

Die aufgezeichneten EEG-Daten wurden mit Hilfe der Brain Vision Analyzer Software (Brainproducts Co., München, Deutschland) bearbeitet. Da während der Messung im MRT eine elektromagnetische Störung des EEG durch das statische und dynamische Magnetfeld auftrat, war es notwendig, die so entstandenen Gradientenartefakte im EEG sowie das individuelle Pulsartefakt mittels der sogenannten Average-Artefakt-Subtraktion (AAS-Methode: (Allen et al., 1998; Allen et al., 2000)) zu korrigieren. Anschließend erfolgte ein Downsampling auf 250 Hz und es wurde ein Tiefpassfilter von 75 Hz appliziert. Daraufhin wurde die Korrektur des Augenartefaktes, die sogenannte „Ocular Correction“, mittels des Verfahrens nach Gratton & Coles durchgeführt: Dieser Algorithmus korrigiert Augenartefakte, indem die Spannungen der Augenkanäle, multipliziert mit einem kanalabhängigen Korrekturfaktor, von den jeweiligen EEG-Kanälen abgezogen werden. (Gratton et al., 1983) Anschließend wurde die Segmentierung des EEG anhand der Marker des Hinweisreizes (S1) und imperativen Reizes (S2) vollzogen. Entsprechend der Anzahl der durchgeführten Trials entstanden so für das CNV-Paradigma 30 einzelne Segmente.

Für den CNV-Teil mit Stress waren es 40. Zur weiteren Optimierung der Qualität der Daten wurde im Anschluss daran eine „Baseline Correction“ mit Begrenzung von -2000 ms vorgenommen und erneut ein Hochpass-Filter von 35 Hz angewandt. Einzelne Segmente, in denen die EEG-Ableitung auch nach vorangegangenen Arbeitsschritten noch zu sehr durch Artefakte gestört war, wurden mittels einer manuell durchgeführten „Artifact rejection“ entfernt. Letztendlich führte dies bei den Patienten zu durchschnittlich 18,93 (Standardabweichung $\sigma=5,2$) in die finalen Berechnungen eingehenden Segmenten im CNV-Paradigma und 23,87 ($\sigma=8,47$) Segmenten bei der darauf folgenden CNV-Untersuchung mit Stress. Bei den Kontrollen reduzierte sich die Anzahl auf 20,28 ($\sigma=4,87$) der Segmente im CNV-Baseline-Teil und 26,5 ($\sigma=5,52$) beim CNV-Paradigma mit emotionaler Belastung. Jeweils zwei Patienten sowie zwei Kontrollen mussten aufgrund zu vieler Bewegungsartefakte und dementsprechend zu wenig verwertbaren Datenmaterials aus der finalen Auswertung ausgeschlossen werden. Nachdem mittels der Funktion „Average final“ pro Patient und Ableitung eine Mittelung über den gesamten Verlauf der Messung erstellt wurde, konnte der Export der Werte zur weiteren statistischen Analyse in SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) stattfinden. Hierzu wurden die Ableitungen F3, F4, F7, F8 und Fz zu einem Kanal mit der Bezeichnung „Frontal“ zusammengefasst. Das gleiche wurde für C3, C4 und Cz gemacht und als „Central“ bezeichnet. Aus P3, P4, P7, P8 und Pz entstand der Kanal „Parietal“. Zusätzlich dazu wurden Werte aus den für die CNV-Analyse relevanten Ableitungen Fz, Cz, Pz, C3 und C4 extrahiert. Die gesamte CNV-Amplitude (tCNV-Amplitude) wurde mittels der „Peak Detection“ über den Zeitraum 500 ms nach S1 bis zum Erscheinen von S2 gemessen. Die frühe Komponente (early CNV) wurde definiert als Amplitude des EEG im Zeitfenster 500 ms bis 700 ms nach S1. Als späte Komponente (late CNV) wurde die Amplitude 200 ms vor dem Hinweisreiz bis zu dessen Erscheinen festgelegt. Die postimperative negative Variation (PINV) wurde 500 bis 1000 ms nach dem Erscheinen des imperativen Reizes (S2) bestimmt.

2.7 fMRT-Auswertung

Die Datenauswertung der MRT- und fMRT-Bilder wurde mit Hilfe des Standardprogramms SPM-8 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging Neurosciences) innerhalb des Basisprogrammes MATLAB (The MathWorks, Inc., Version R2011a) durchgeführt und sämtliche Abbildungen mittels MRIcro (McCausland Center, Brain Imaging) erstellt.

Im Anschluss an die Datenakquisition wurden eine Reihe von Vorverarbeitungsschritten durchgeführt, um die aufgenommenen Daten sinnvoll auszuwerten und darzustellen. Dazu gehören die Bewegungskorrektur (Realignment), eine zeitliche Korrektur der Schichtakquisition (Slice timing correction), die räumliche Normalisierung (Normalisation) und das räumliche Glätten mittels 8 mm isotropischem Gauss-Kernel (Smoothing). Ein Überschreiten der Bewegungsparameter im Scanner von 5 mm führte zum Ausschluss des jeweiligen Probanden aus den weiteren Analysen. In die finalen Auswertungen gingen somit die Daten von 11 Patienten und 15 Kontrollen ein.

Ziel der darauffolgenden First-level Analyse ist es, die durch die Vorverarbeitung gewonnen funktionellen Bilder mit dem CNV-Paradigma zusammenzuführen, um dadurch definierten Zeitpunkten bzw. -räumen die entsprechenden Änderungen des MRT-Signals zuzuordnen zu können. Dazu wurde ein entsprechendes Modell erstellt und als Konditionen der Hinweisreiz (S1), die „early CNV“ als Zeitraum zwischen 0,5 s bis 1,5 s nach S1 und die „late CNV“ als Zeitraum 1 s vor dem imperativen Stimulus bis zu dessen Erscheinen sowie der imperative Stimulus (S2) festgelegt. Für den CNV-Teil mit Stress wurde das gleiche Modell verwendet, die Trials jedoch auf die ersten 30 Durchgänge reduziert, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Des Weiteren wurde das Modell um die Konditionen „Feedback positiv“ sowie „Feedback negativ“ erweitert.

In der Gruppenanalyse, der sogenannten Second-level Analyse, wurden zunächst mittels einseitigem t-Test die Ergebnisse der First-level-Analyse der Patientengruppe sowie der Kontrollgruppe zusammengefasst und die Kontraste „Patienten Baseline“, „Kontrollen Baseline“, „Patienten Stress“ und „Kontrollen Stress“ berechnet. „Stress“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die CNV Untersuchung unter emotionaler Belastung, also mit Feedback, durchgeführt wurde. Anschließend wurden diese mittels zweiseitigem t-Test die Kontraste „Patienten Stress > Baseline“ sowie „Kontrollen Stress > Baseline“ berechnet, um einen Vergleich der Bedingungen zu ermöglichen. Der Fokus der Auswertungen wurde auf den Zeitraum der späten Komponente der CNV („late CNV“), also kurz vor Erscheinen des imperativen Reizes S2, gelegt, um die Korrelation mit den Ergebnissen der EEG-Untersuchung zu ermöglichen. Ein p-Wert < 0,001 (unkorrigiert) galt als signifikant.

2.8 Statistische Auswertung

Im Anschluss an die primäre Datenerhebung und -verarbeitung erfolgte die statistische Auswertung zur Analyse der neuropsychologischen Daten sowie zur Überprüfung der im Voraus aufgestellten Hypothesen.

Zur Analyse der neuropsychologischen Daten wurden mit Hilfe von SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) gruppenspezifische Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt sowie ein zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben (Signifikanzniveau 0,05 bei einem Konfidenzintervall von 95%) zwischen der Gruppe der Patienten und der Gruppe der gesunden Probanden durchgeführt.

Zur Überprüfung der auf die CNV-Ausprägung bezogenen Hypothesen 1 und 2 wurden ebenfalls mittels SPSS gruppenspezifische Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt sowie zum Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen ein zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben (Signifikanzniveau 0,05 bei einem Konfidenzintervall von 95%) durchgeführt. Um den Zustand mit und ohne emotionale Belastung innerhalb des jeweiligen Kollektivs zu vergleichen, wurde entsprechend ein abhängiger t-Test (Signifikanzniveau 0,05 bei einem Konfidenzintervall von 95%) verwendet. Im Anschluss daran erfolgten mit Hilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten die Berechnungen zur Fragestellung der Hypothese 3: dem Zusammenhang zwischen CNV-Parametern und der Stärke der Tic-Ausprägung, welche repräsentiert wurde durch den Gesamtpunktwert der Yale-Tourette-Syndrom-Symptomliste. Bei den vorangehend beschriebenen Berechnungen wurde vorrangig mit den Werten der Ableitung C3 gearbeitet, da diese aufgrund ihrer Lage über dem linken Motokortex (bei Bedienung der Maus mit der rechten Hand) einen besonders geeigneten Ort für die Ableitung der CNV darstellt.

Um die statistische Analyse der fMRT bezogenen Hypothesen 4 bis 6 zu ermöglichen, begrenzten wir die untersuchten Hirnareale durch eine mittels der SPM zugehörigen „Anatomy Tool Box“ gebildeten Maske auf definierte Regionen, die sich angesichts der aktuellen Studienlage als von besonderem Interesse darstellten (M1, ACC, OFC, Cerebellum, Thalamus, Insula, Putamen, Globus Pallidus, Amygdala). Anschließend erfolgte die Extraktion der Beta-Werte aus den Gruppenanalysen der CNV-Baseline- und CNV-Stress-Paradigmen. Bei diesen handelt es sich um Voxel zu Voxel berechnete Steigungs-Werte der multiplen Regression unseres statistischen Modells, abhängig von der Effekt-Größe der jeweiligen Bedingung.

Die Erfassung dieser Werte ermöglichte einen statistischen Vergleich der Aktivierungen zwischen Patienten und Kontrollen mittels zweiseitigem t-Test für unabhängige Stichproben (Signifikanzniveau 0,05 bei einem Konfidenzintervall von 95%) sowie die Korrelationsanalyse der EEG- und fMRT-Ergebnisse im Zuge der Überprüfung der Hypothese 6. Mittels Pearson-Korrelationskoeffizient wurden dazu die Amplituden der späten Komponente der CNV mit den extrahierten Beta-Werten der Gruppenanalysen auf einen signifikanten Zusammenhang überprüft.

3 Ergebnisse

Entsprechend der im Abschnitt 1.7 beschriebenen Hypothesen sollen im Folgenden die Ergebnisse unserer Untersuchungen dargestellt werden.

3.1 Die CNV bei Patienten mit einer Tic-Störung

Es wurde initial die Hypothese 1 aufgestellt, dass Patienten mit einer Tic-Störung entsprechend ihrer verminderten Fähigkeit zur Kontrolle neurophysiologischer Funktionen eine deutlich niedrigere CNV-Amplitude in diesbezüglich relevanten EEG-Ableitungen zeigen als gesunde Kontrollen. Entgegen dieser Hypothese konnte jedoch bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen keine signifikante Reduzierung der CNV-Amplitude unter Ruhe-Bedingungen nachgewiesen werden. Die Amplitude der gesamten CNV (total CNV, tCNV) der Ableitung „Central“, einer Zusammenführung von C3, C4 und Cz, betrug in der Gruppe der Patienten mit Tic-Störung $-3,64 \pm 2,86 \mu\text{V}$ und in der Gruppe der gesunden Kontrollen $-3,02 \pm 1,67 \mu\text{V}$ ($p=0,470$). Auch in den frontalen und parietalen Ableitungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die entsprechenden Werte können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 5: Amplituden der gesamten CNV (total CNV, tCNV) bei gesunden Probanden und Patienten mit einer Tic-Störung

	Kontrollen (n=15)	Patienten (n=11)	p-Wert
tCNV frontal	$-4,63 \pm 2,95$	$-4,16 \pm 2,9$	0,649
tCNV central	$-3,02 \pm 1,67$	$-3,64 \pm 2,86$	0,470
tCNV parietal	$-3,89 \pm 2,78$	$-5,11 \pm 3,79$	0,295

Die Tabelle zeigt Mittelwerte +/- Standardabweichung in μV sowie den zugehörigen p-Wert für den Vergleich der Patienten-Gruppe zur Kontroll-Gruppe. Signifikante Unterschiede sind mit einem * markiert.

Auch in Bezug auf die einzelnen Komponenten der CNV zeigten sich zwischen Patienten mit einer Tic-Störung und gesunden Kontrollen keine signifikanten Unterschiede. Dargestellt wird hier, wie auch im Folgenden, vornehmlich die Ableitung C3, da diese aufgrund ihrer Lage über dem linken Motorkortex (bei Bedienung der Maus mit der rechten Hand) eine besonders gute Darstellung der CNV erlaubt. Die Werte sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Amplituden der einzelnen Komponenten der CNV über C3 bei gesunden Probanden und Patienten mit einer Tic-Störung

	Kontrollen (n=15)	Patienten (n=11)	p-Wert
tCNV	-6,43 ± 3,34	-8,40 ± 6,40	0,264
eCNV	-0,55 ± 4,70	-0,31 ± 4,43	0,883
lCNV	-2,87 ± 3,86	-3,00 ± 5,11	0,930
PINV	-5,42 ± 10,49	-5,70 ± 11,92	0,943

Die Tabelle zeigt Mittelwerte +/- Standardabweichung in μV der Ableitung C3 und den p-Wert für den Vergleich der Patienten-Gruppe zur Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede sind mit einem * markiert.

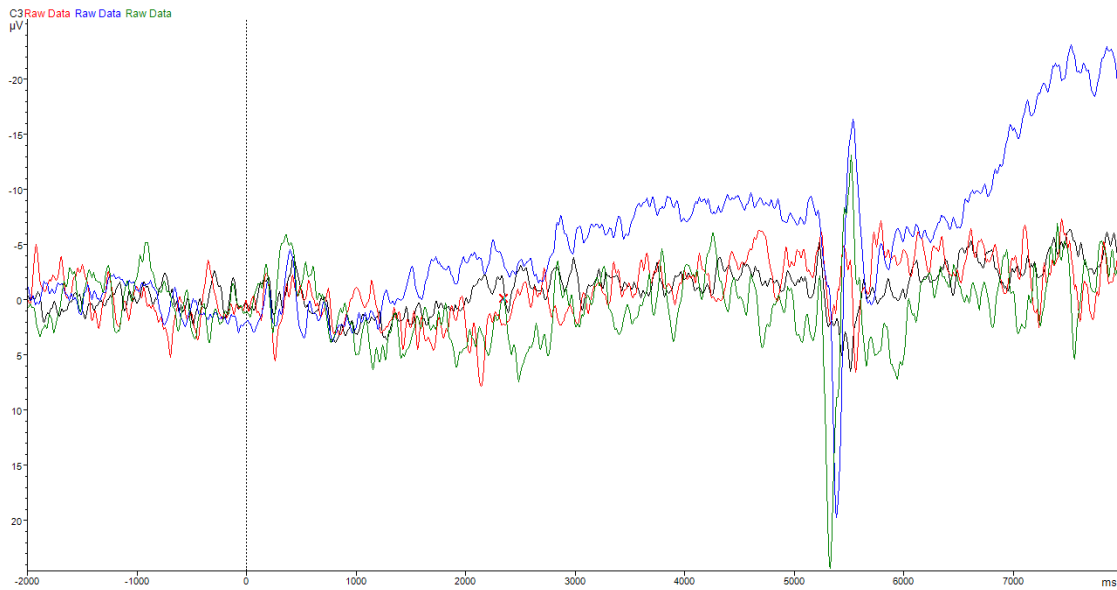
3.2 Die CNV unter emotionaler Belastung bei Patienten mit einer Tic-Störung

Es wurde die Hypothese 2 aufgestellt, dass bei Patienten mit einer Tic-Störung im Sinne einer verminderten Fähigkeit zur Mobilisation von Ressourcen keine signifikante Steigerung der CNV-Amplitude unter emotionaler Belastung nachzuweisen sei. Diesbezüglich zeigte sich bei Patienten im Verlauf der gesamten CNV unter Stress im Vergleich zur Baseline keine signifikante Veränderung, bei einer tCNV über der Ableitung C3 von durchschnittlich $-8,40 \pm 6,40 \mu\text{V}$ ohne bzw. $-14,53 \pm 23,76 \mu\text{V}$ mit emotionaler Belastung ($p=0,290$). In der Gruppe der gesunden Kontrollen war die tCNV ebenfalls nicht signifikant verändert; in Ruhe betrug diese $-6,43 \pm 3,34 \mu\text{V}$, unter Stress $-6,73 \pm 5,27 \mu\text{V}$ ($p=0,859$).

Jedoch zeigte sich in der Kontrollgruppe eine signifikant höhere späte Komponente der CNV (lCNV) unter Stress mit einem Mittelwert von $-7,84 \pm 7,81 \mu\text{V}$ im Vergleich zur Patientengruppe mit $-0,19 \pm 11,07 \mu\text{V}$ ($p=0,027$).

Der beschriebene Verlauf wird in der Abbildung 2 mit zugehöriger Tabelle 7 deutlich.

Abbildung 2: Verlauf der CNV über C3 mit und ohne Stress bei gesunden Probanden und Patienten mit einer Tic-Störung



Die Abbildung zeigt den Verlauf der CNV über der Ableitung C3 mit und ohne Stress bei gesunden Kindern und bei Patienten mit einer Tic Störung. (rot=Patienten „Baseline“, grün=Patienten „Stress“, schwarz= Kontrollen „Baseline“, blau= Kontrollen „Stress“)

Tabelle 7: Amplituden der verschiedenen Komponenten der CNV über C3 mit und ohne Stress bei gesunden Probanden und Patienten mit einer Tic-Störung

	CNV-Komponente	Kontrollen (n=15)	Patienten (n=11)	p-Wert
Baseline	tCNV	-6,43 ± 3,34	-8,40 ± 6,40	0,264
	eCNV	-0,55 ± 4,70	-0,31 ± 4,43	0,883
	ICNV	-2,87 ± 3,86	-3,00 ± 5,11	0,930
	PINV	-5,42 ± 10,49	-5,70 ± 11,92	0,943
Stress	tCNV	-6,73 ± 5,27	-14,53 ± 23,76	0,187
	eCNV	0,37 ± 5,85	-1,84 ± 5,63	0,279
	ICNV	-7,84 ± 7,81	-0,19 ± 11,07	0,027*
	PINV	-10,48 ± 19,33	-10,72 ± 30,59	0,979

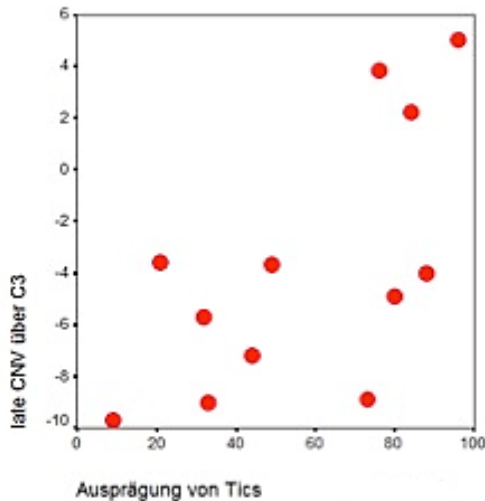
Die Tabelle zeigt Mittelwerte +/- Standardabweichung in µV der Ableitung C3 sowie den zugehörigen p-Wert für den Vergleich der Patienten-Gruppe zur Kontroll-Gruppe. Signifikante Unterschiede sind mit einem * markiert.

3.3 Korrelation der CNV-Parameter mit der Stärke der Tic-Ausprägung

Die Annahme unserer Hypothese 3, dass bei Patienten mit einer Tic-Störung eine erniedrigte CNV in Ruhe wie auch ein verminderter Anstieg dieser unter emotionaler Belastung mit einer erhöhten Ausprägung der Tic-Symptomatik in Zusammenhang stehe, hat sich in

unseren Untersuchungen bestätigt. So betrug der Pearson-Korrelationskoeffizient der ICNV über C3 mit dem Gesamtwert des Tagebuchs 0,63 ($p = 0,026$). Dargestellt wird dieser Zusammenhang in der folgenden Abbildung 3.

Abbildung 3: Ausprägung der Tic-Störung in Abhängigkeit zur Amplitude der ICNV über C3



Die Abbildung zeigt die Korrelation zwischen der Ausprägung der Tic-Störung in Form der Summe des Tagebuchs auf Grundlage der Yale-Tourette-Symptom-Syndromliste und der späten Komponente der CNV über C3. ($r_{xy} = 0,63$; $p = 0,026$.)

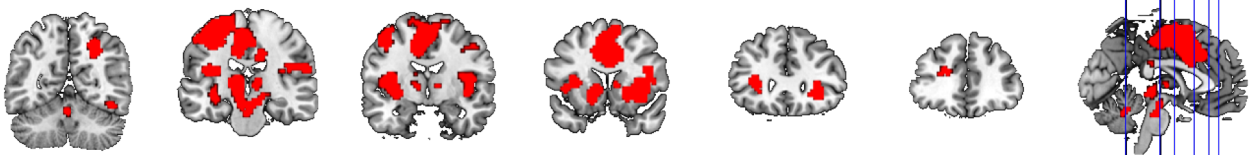
3.4 Hämodynamische Antwort auf emotionale Belastung bei Patienten mit einer Tic-Störung

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse bestätigen die Annahme der Hypothese 4, dass sich die Effekte emotionaler Belastung bezüglich der hämodynamischen Antwort zwischen Patienten mit einer Tic-Störung und gesunden Probanden unterscheiden. Sowohl bei den gesunden Kindern als auch bei den Patienten mit einer Tic-Störung konnten in der Gruppenanalyse die für das CNV-Paradigma charakteristischen BOLD-Signal-Veränderungen demonstriert werden: In der Kontroll-Gruppe traten die stärksten Aktivierungen im Motorkortex ($t = 9,71$) und anterior cingulärem Kortex ($t = 6,54$) auf. Des Weiteren zeigten sich subkortikale Aktivierungen jeweils beidseits in Thalamus (rechts $t = 5,71$; links $t = 5,65$), Insula (rechts $t = 5,89$; links $t = 5,06$), Putamen (rechts $t = 5,60$; links $t = 5,29$) sowie Globus Pallidus (rechts $t = 4,03$; links $t = 5,11$). Auch das Cerebellum ($t = 4,18$) war beteiligt.

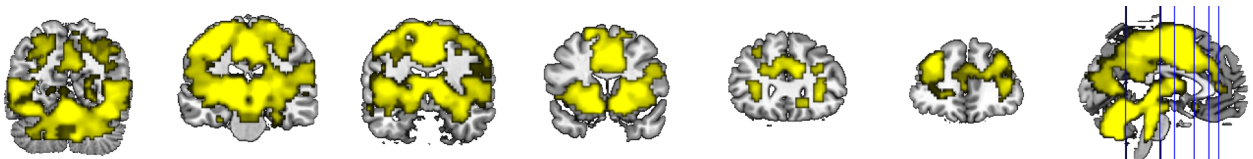
Bei Patienten mit einer Tic-Störung konnten ebenfalls im Motorkortex ($t = 8,63$) sowie im ACC ($t = 5,97$), zusätzlich auch in Teilen des Cerebellums ($t = 7,16$), BOLD-Signal-Veränderungen nachgewiesen werden. Die modifizierte Aufgaben-Situation mit zusätzlicher emotionaler Belastung des Probanden durch ein positives bzw. negatives Feedback führte erwartungsgemäß zu veränderten Ergebnissen: Ein allgemeiner Anstieg der Stärke der Aktivierungen sowie die zusätzliche Rekrutierung neuronaler Netzwerke war bei beiden Gruppen klar zu erkennen. In der Gruppe der gesunden Probanden zeigten besonders der Motorkortex ($t = 11,95$), der anteriore cinguläre Kortex ($t = 10,46$) sowie die schon beschriebenen subkortikalen Strukturen Thalamus (rechts $t = 14,92$; links $t = 12,36$), Insula (rechts $t = 12,92$; links $t = 7,94$), Putamen (rechts $t = 12,22$; links $t = 13,47$) und Globus pallidus (rechts $t = 9,24$; links $t = 8,87$) verstärkte Aktivierungen. Außerdem ließ sich eine unter emotionaler Belastung neu aufgetretene BOLD-Signal-Veränderungen in den Amygdalae (rechts $t = 5,43$, links $t = 6,18$) darstellen. Bei Patienten mit einer Tic-Störung waren ebenfalls der Motorkortex ($t = 11,08$) und der ACC ($t = 7,92$) sowie auch Thalamus (rechts $t = 9,80$; links $t = 7,41$), Insula (rechts $t = 7,41$; links $t = 6,87$), Putamen (rechts $t = 7,65$; links $t = 7,31$) und Globus Pallidus (rechts $t = 7,59$; links $t = 12,77$) beider Hemisphären vermehrt aktiv. Dies gilt zudem für die rechte Amygdala ($t = 8,38$). Die beschriebenen Ergebnisse sind visualisiert in der Abbildung 4 und in den Tabellen 8 bis 11 im Anhang zusammengefasst.

Abbildung 4: BOLD-Signalveränderungen ohne („Baseline“) und mit emotionaler Belastung („Stress“) bei gesunden Kontrollen und Patienten mit einer Tic-Störung

Kontrollen Baseline



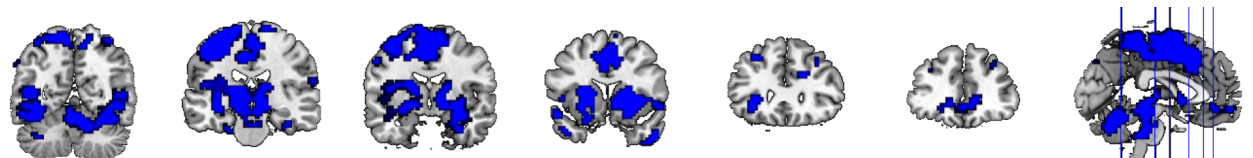
Kontrollen Stress



Patienten Baseline



Patienten Stress



Die Abbildung zeigt die hämodynamische Antwort im CNV-Paradigma bei gesunden Kontrollen und Patienten mit einer Tic-Störung. ($p < 0,001$ non-corrected)

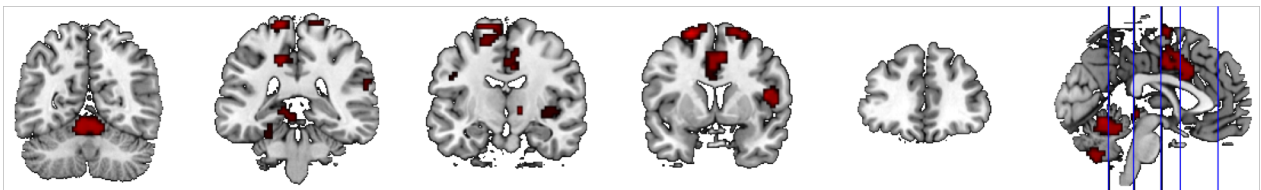
3.5 Rekrutierung zusätzlicher neuronaler Netzwerke unter Stress

Es wurde die Hypothese 5 aufgestellt, dass sich bei Patienten mit einer Tic-Störung unter emotionaler Belastung eine verstärkte hämodynamische Antwort in motorischen Bahnen sowie eine reduzierte hämodynamische Antwort der kontrollierenden Instanzen der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Bahnen zeigt. Entsprechend dieser Hypothese wurde bei Patienten mit einer Tic-Störung unter Stress eine zusätzliche Rekrutierung von Strukturen festgestellt, welche ebendiesen Regelkreisen zuzuordnen sind. Besonders hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang der IFG („inferior frontal gyrus“, $t = 5,83$), das Putamen ($t = 5,24$) sowie der Globus pallidus ($t = 3,9$) der jeweils linken Hemisphäre. Paral-

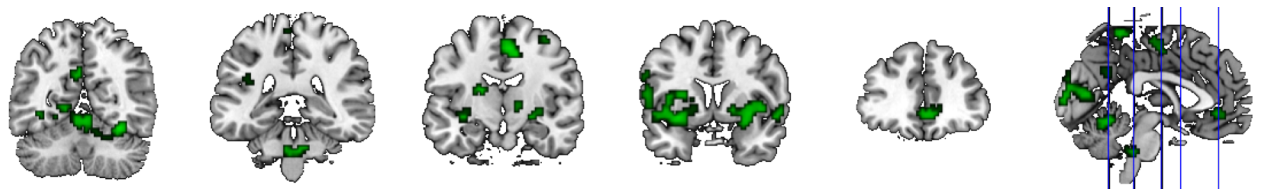
lel dazu wurde entgegen unserer Erwartungen im Motorkortex eine reduzierte Aktivierung festgestellt. Im Gegensatz dazu handelte es sich in der Gruppe der gesunden Probanden bei den unter Stress verstärkt bzw. zusätzlich aktivierten Hirnregionen vor allem um kortikale Strukturen, insbesondere den Motorkortex ($t = 6,71$) sowie das Cerebellum ($t = 4,84$). Der beschriebene Zusammenhang wird dargestellt in der Abbildung 5 sowie den zugehörigen Tabellen 12 und 13 im Anhang.

Abbildung 5: BOLD-Signalveränderungen „Stress > Baseline“ bei gesunden Kontrollen und Patienten mit einer Tic-Störung

Kontrollen



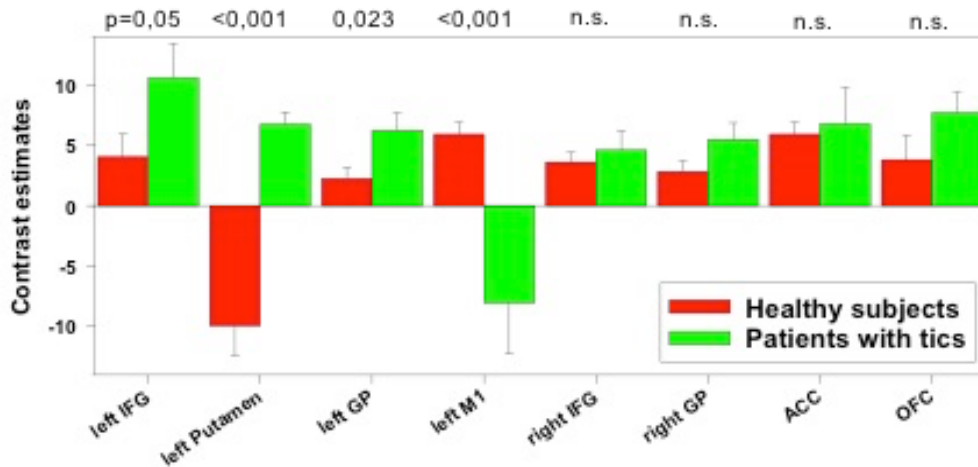
Patienten



Die Abbildung zeigt die hämodynamischen Veränderungen zwischen der Bedingung „Baseline“ und der Bedingung „Stress“ bei gesunden Kontrollen und Patienten mit einer Tic-Störung. ($p < 0,001$ non-corrected)

Beim statistischen Vergleich der entsprechenden Beta-Werte zeigte sich wie zu erwarten ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer Tic-Störung und gesunden Probanden für den linken IFG ($p = 0,05$), das linke Putamen ($p < 0,001$) sowie den linken Globus pallidus ($p = 0,023$), welche bei Patienten mit einer Tic-Störung eine stärkere Aktivierung zeigten; der linke Motorkortex ($p < 0,001$) hingegen wurde vor allem von gesunden Probanden rekrutiert. Die graphische Darstellung dieser Ergebnisse erfolgt in der Abbildung 6.

Abbildung 6: Statistischer Vergleich der BOLD-Signalveränderungen „Stress > Baseline“ zwischen gesunden Probanden und Patienten mit einer Tic-Störung



Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der Beta-Werte (rot = gesunde Kontrollen, grün = Patienten mit einer Tic-Störung) der jeweiligen Hirnregionen (linker IFG, linkes Putamen, linker Globus pallidus, linker Motor-kortex, rechter IFG, rechter Globus Pallidus, ACC, OFC). Es erfolgte ein Vergleich dieser Mittelwerte der beiden Gruppen mittels zweiseitigem t-Test. Der entsprechende p- Wert ist der obersten Zeile zu entnehmen, wobei $p < 0,05$ als signifikant galt.

3.6 CNV und hämodynamische Antwort

Wie in Hypothese 6 formuliert, wurde vor unseren Untersuchungen angenommen, dass bei Patienten mit einer Tic-Störung die im EEG typischen Veränderungen der CNV mit entsprechenden hämodynamischen Antworten korrelieren. Entgegen dieser Annahme zeigte sich bei den durchgeführten Korrelationsanalysen aber kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen unserer CNV-Analysen und entsprechenden aus der fMRT-Analyse hervorgegangenen Beta-Werten. Im Kollektiv der Patienten war unter emotionaler Belastung eine Mehraktivierung im IFG, Putamen und Globus pallidus der jeweils linken Hemisphäre deutlich geworden. Bei Korrelation dieser mit der späten Komponente der CNV über C3 konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (IFG: $r_{xy} = -0,009$, $p = 0,979$; Putamen: $r_{xy} = -0,076$, $p = 0,824$; Globus pallidum: $r_{xy} = -0,008$, $p = 0,869$). Im Kollektiv der Kontrollen hatte sich entsprechend unter emotionaler Belastung insbesondere der Motorkortex als vermehrt aktiviert dargestellt. Bei Korrelation der entsprechenden Beta-Werte mit der ICNV über C3 zeigte sich jedoch ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang ($r_{xy} = 0,357$, $p = 0,210$).

4 Diskussion

Entsprechend der im Abschnitt 1.7 dargestellten Hypothesen sollen die im dritten Teil der Arbeit beschriebenen Ergebnisse diskutiert werden.

4.1 Die CNV bei Patienten mit einer Tic-Störung

Entgegen der Hypothese 1 konnte bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen keine signifikante Reduzierung der CNV-Amplitude in Ruhe nachgewiesen werden.

Auch bisherige Studien zeigten kontroverse Ergebnisse (van Woerkom et al., 1988; Yordanova et al., 1997; Weate et al., 1993; Siniatchkin und Kuppe, 2011), was zum einen vermutlich auf ein uneinheitliches Studiendesign (Alter, Tic-Störung oder Tourette-Syndrom, Komorbiditäten, Medikation) zurückzuführen ist, denkbar wäre jedoch auch eine primär vorhandene, große Variabilität der CNV-Amplitude bei Patienten mit einer Tic-Störung. In Bezug auf unsere Studie ist des Weiteren festzuhalten, dass es sich bei den untersuchten Patienten um ein eher kleines Kollektiv mit tendenziell gering ausgeprägter Symptomatik handelte, was wiederum ebenfalls das Nichtvorhandensein eines signifikanten Unterschiedes zwischen gesunden Kontrollen und Patienten erklären könnte.

Tics kommen und gehen; dieses sogenannte „waxing and waning“ ist in erheblichem Maße von äußeren Faktoren abhängig. Insbesondere Stress spielt in diesem Zusammenhang eine entscheidende Rolle und führt bei einem Großteil der Patienten zu einer Verstärkung der Symptomatik (Conelea und Woods, 2008). Vor diesem Hintergrund wäre es also möglich, dass sich die krankheitsspezifischen Veränderungen der CNV auch erst bzw. vor allem unter emotionaler Belastung zeigen. Darauf soll im folgenden Abschnitt genauer eingegangen werden.

4.2 Die CNV unter emotionaler Belastung bei Patienten mit einer Tic-Störung

Entsprechend der Hypothese 2 zeigte sich bei Patienten mit Tic-Störung unter Stress im Vergleich zur Baseline keine signifikante Veränderung im Verlauf der gesamten CNV. Bei Betrachtung der einzelnen Komponenten wird jedoch eine signifikant höhere späte Komponente der CNV unter Stress bei der Gruppe der Kontrollen deutlich.

Die CNV wird allgemein in Verbindung gebracht mit allen neurophysiologischen Prozessen, die Ressourcenmobilisation im Sinne von Aufmerksamkeit, Erwartung, Motivation

und Emotion erfordern (Siniatchkin und Kuppe, 2011). Der verminderte Anstieg der CNV unter emotionaler Belastung vermag somit deutlich zu machen, dass Patienten mit Tics unter Stress eine geringere Ressourcenmobilisation aufweisen als gesunde Kontrollen. Darüber hinaus ist vorstellbar, dass bei Patienten in dieser Situation andere neurophysiologische Mechanismen zum Tragen kommen, welche sich nicht durch die mittels EEG detektierte CNV abbilden lassen. Möglich wäre in diesem Zusammenhang, dass andere Hirnregionen, insbesondere im subkortikalen Bereich, in die Prozesse involviert werden. In Studien wurde bereits mehrfach belegt, dass Tics unter emotionaler Belastung zunehmen (Conelea und Woods, 2008). Denkbar wäre, dass die nicht suffizienten neurophysiologischen Mechanismen der Stressverarbeitung dafür ursächlich sind. Hat also die veränderte Ressourcenmobilisation nachweislich einen Einfluss auf die Stärke der Tic-Ausprägung?

4.3 Korrelation der CNV-Parameter mit der Stärke der Tic-Ausprägung

Unsere Studie hat entsprechend der Hypothese 3 gezeigt, dass eine niedrige Amplitude der späten Komponente der CNV mit einer verstärkten Symptomatik der Patienten einhergeht. Eine niedrige CNV-Amplitude ist somit vermutlich Abbild einer defizitären Ressourcenmobilisation und die Exazerbation von Tics in Situationen starker emotionaler Anspannung scheint in einer unzureichenden Kontrolle über kognitive und emotionale Prozesse begründet zu sein. Das heißt, die nicht suffizienten neurophysiologischen Mechanismen im Umgang mit emotionaler Belastung resultieren in einer Exazerbation der Ausprägung der Tic-Störung.

Daran anknüpfend stellt sich nun die Frage, welche Hirnareale für ebendiese Alterationen der Tic-Symptomatik in Folge von Stress verantwortlich sind. Mittels fMRT können dem Auftreten der CNV im EEG die entsprechenden hämodynamischen Veränderungen in den dafür relevanten Hirnarealen zugeordnet werden.

4.4 Hämodynamische Antwort auf emotionale Belastung bei Patienten mit einer Tic-Störung

Bei den gesunden Kindern wie auch bei den Patienten mit einer Tic-Störung konnten die für das CNV-Paradigma charakteristischen BOLD-Signal-Veränderungen gezeigt werden. Unser Modell zur Analyse der fMRT-Daten wurde mit Fokus auf die späte Komponente

der CNV gestaltet, welche als Repräsentation der Vorbereitung auf die direkt darauf folgende motorische Antwort angesehen wird (Siniatchkin et al., 2011). Bei Gesunden wie auch bei Patienten zeigte sich dementsprechend die zu erwartende Aktivierung des Motokortex' sowie des ACC, eines Teils des präfrontalen Kortex'.

Die veränderte Aufgaben-Situation mit emotionaler Belastung des Probanden durch ein positives bzw. negatives Feedback führte erwartungsgemäß bei beiden Gruppen zu einem allgemeinen Anstieg der Stärke der Aktivierungen sowie zu einer Rekrutierung zusätzlicher Netzwerke, welche im folgenden Abschnitt diskutiert werden sollen.

4.5 Rekrutierung zusätzlicher neuronale Netzwerke unter Stress

Bei Patienten zeigte sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen unter emotionaler Belastung eine verstärkte hämodynamische Reaktion in subkortikalen Netzwerken, allen voran dem linken Putamen und dem linken Globus pallidus sowie dem kortikal gelegenen linken IFG. Eine reduzierte Aktivität wurde hingegen im Motokortex' festgestellt. In der Gruppe der gesunden Probanden war im Gegensatz dazu eine vermehrte Aktivierung kortikaler Strukturen insbesondere des Motorkortex' sowie des Cerebellums zu verzeichnen. Anatomische (Peterson et al., 2003; Roessner et al., 2011) wie auch funktionelle (Baym et al., 2008; Wang et al., 2011; Worbe et al., 2012) Bildgebungsstudien deuten übereinstimmend mit den Ergebnissen unserer Untersuchungen auf Alterationen in kortiko-striato-thalamo-kortikalen Netzwerken hin. Die in unserer Studie demonstrierte verstärkte Mobilisierung subkortikaler Netzwerke unter emotionaler Belastung lässt vermuten, dass ebendiese Mechanismen bei der für das Erkrankungsbild typischen Exazerbation der Symptomatik unter Stress eine entscheidende Rolle spielen.

Insbesondere der IFG scheint in den pathophysiologischen Vorgängen eine zentrale Position einzunehmen. In der Literatur wird dieser unter anderem in Zusammenhang gebracht mit Prozessen der motorischen Inhibition und charakterisiert als eine Art „Bremse“ in Bezug auf die Regulation der Motorik (Aron et al., 2014). So wurde etwa in einer fMRT-Studie von Ganos und Kollegen während der willentlichen Unterdrückung von Tics im Vergleich zur freien Tic-Ausübung eine verstärkte Aktivierung des linken IFG festgestellt (Ganos et al., 2014). Die besagte inhibitorische Funktion des IFG steht in engem Zusammenhang mit einem Netzwerk zwischen weiteren Anteilen des präfrontalen Kortex' und den Basalganglien, welches auch der Kontrolle von Bewegungsinitiation und

-abläufen dient. Darin integriert finden sich die bei Patienten unter Stress ebenfalls vermehrt aktivierten Kerngebiete des linken Putamen sowie Globus pallidus. Aktuelle Studien wie auch die Ergebnisse unserer Untersuchungen legen nahe, dass Stress als externer Faktor mit ebendiesen Netzwerken der Kontrolle motorischer Funktionen interferiert und Patienten mit einer Tic-Störung vermutlich nicht in der Lage sind, unter emotionaler Belastung ausreichend inhibitorische Mechanismen zu mobilisieren. Aufgrund einer verminderten Hemmung kommt es somit zu einer indirekten Steigerung der Exzitabilität und im Zuge dessen zu einer Zunahme der Stärke der Tic-Ausprägung.

Der Mangel an Inhibition gilt bereits seit Jahren als eines der Hauptprinzipien der Pathophysiologie von Tic-Störungen mit Auswirkungen auf Motorik, Impulsivität, Gedanken, Aufmerksamkeit und Verhalten (Cohen und Leckman, 1991). So bezeichnet unter anderem eine aktuelle Metaanalyse von Roessner und Kollegen die Disinhibition der kortikostriato-thalamo-kortikalen Regelkreise als zentrales pathophysiologisches Charakteristikum (Ganos et al., 2014). Eine Studie zur Untersuchung des Einflusses von Stress auf die Tic-Ausprägung bei Kindern und Jugendlichen mit Tourette Syndrom kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass vornehmlich die Beeinträchtigung von Inhibitionsmechanismen ursächlich sei für die Exazerbation der Tic-Symptomatik unter Stress (Conelea et al., 2011). Zusammenfassend zeigte sich bei Patienten mit einer Tic-Störung eine verstärkte Mobilisierung subkortikaler Strukturen (GP, Putamen links) sowie des IFG im Zuge der Stressverarbeitung, hinweisend auf Alterationen in Regelkreisen der motorischen Inhibition. Von besonderem Interesse ist nun die Frage, wie diese mittels fMRT gewonnenen Resultate mit den Ergebnissen unserer CNV-Analyse in Zusammenhang stehen.

4.6 CNV und hämodynamische Antwort

Die beschriebenen Untersuchungsergebnisse der fMRT spiegeln exakt die Resultate unserer CNV-Analyse wider. Unter emotionaler Belastung war bei Patienten ein verminderter Anstieg der ICNV über C3 festzustellen, passend zu den per fMRT detektierten subkortikalen Aktivierungen, welche sich nicht entsprechend mittels Oberflächenelektroenzephalographie abbilden lassen. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Gruppe der Kontrollen im EEG ein deutlicher Anstieg der ICNV über C3, einhergehend mit der vermehrten Aktivierung des Motokortex' im fMRT.

Entgegen der Hypothese 6 zeigte sich jedoch bei den durchgeführten Korrelationsanalysen kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der CNV-

Analysen und entsprechenden aus der fMRT-Analyse hervorgegangen Beta-Werten. Insgesamt ist dies vermutlich vor allem auf das kleine Patientenkollektiv zurückzuführen. Wünschenswert wäre daher eine erneute Evaluation mit einer größeren Anzahl an Probanden. Des Weiteren waren, wie bereits beschrieben, die signifikanten Veränderungen in der Gruppe der Patienten vor allem im subkortikalen Bereich festzustellen, welche nicht mittels der Oberflächenelektroenzephalographie detektiert werden können und somit einer Korrelationsanalyse nicht zugänglich sind. Nichtsdestotrotz lassen sich anhand unserer Ergebnisse beachtenswerte Schlussfolgerungen zu den pathophysiologischen Mechanismen der Tic-Störungen ziehen.

4.7 Überlegungen zu pathophysiologischen Mechanismen auf Basis der Studie

Tic-Störungen sind durch ein komplexes klinisches Erscheinungsbild und einen entsprechend komplexen pathophysiologischen Hintergrund charakterisiert.

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass insbesondere ein mangelnder Einbezug von Regelkreisen der motorischen Inhibition (IFG, GP und Putamen) für die Verstärkung der Symptomatik unter Stress verantwortlich zu sein scheint. Dies geht einher mit den Ergebnissen vorangegangener Studien, in denen die mangelnde Inhibitionskontrolle schon seit langem als eines der zentralen Prinzipien der Pathophysiologie von Tic-Störungen postuliert wird (Cohen und Leckman, 1991).

Dieses Defizit der Inhibition vermag ebenfalls zu erklären, warum Kinder mit Tic-Störungen sich häufig auch durch eine hohe Impulsivität und Emotionalität sowie entsprechende Komorbiditäten, allen voran ADHS, auszeichnen. Es werden vermutlich nicht ausreichend Kontrollmechanismen mobilisiert, um überschießendes Verhalten adäquat zu limitieren. Veränderungen im subkortikalen Bereich insbesondere der Basalganglien vermögen des Weiteren durch die enge Verknüpfung zum limbischen System einen Einfluss auf den emotionalen Status der Patienten zu nehmen. Die mangelnde Inhibitionskontrolle zeigt sich diesbezüglich in gesteigerter Impulsivität sowie disruptiven, aggressiven Verhaltensweisen.

In Bezug auf Therapieoptionen legen die Ergebnisse unsere Studie nahe, dass Interventionen zur Förderung der Selbstkontrolle bzw. der Fähigkeit der Patienten, die Tics zu

unterdrücken im Sinne eines Trainings der Inhibition bzw. Impulskontrolle besonders erfolgversprechend sein könnten. Ein besonderes Augenmerk sollte in diesem Zusammenhang auf den Faktor Stress gelegt werden.

4.8 Einschränkungen der Studie

Limitationen der Studie ergeben sich vor allem aufgrund der Größe der Stichprobe: Untersucht wurde eine primär kleine Kohorte, zusätzlich mussten Probanden aufgrund von Bewegungen während der EEG-fMRT Untersuchung aus den weiteren Analysen ausgeschlossen werden. Bei der gewählten Untersuchungsmodalität in Kombination mit dem unruhigen Verhalten der Tic-Patienten konnte teils keine optimale Datenqualität erreicht werden.

Des Weiteren wurde nicht zwischen persistierender motorischer Tic-Störung und Tourette-Syndrom unterschieden, ein Teil der Patienten war zum Untersuchungszeitpunkt mit Tiaprid mediziert und auch Komorbiditäten wie ADHS galten nicht als Ausschlusskriterium. Auch zeigte sich insgesamt eine im Allgemeinen eher gering ausgeprägte Symptomatik des untersuchten Kollektivs. Die Kontrollgruppe war größer als das Patientenkollektiv und auch die Geschlechter zugunsten von mehr Mädchen in der Kontrollgruppe ungleich verteilt. Zudem war der durchschnittliche IQ der Kontrollgruppe signifikant größer als bei den Patienten.

Zur weiteren Evaluation wären somit Langzeitstudien mit einem größeren sowie stärker betroffenen Patientenkollektiv wünschenswert, welche die Unterscheidung zwischen primärer Pathologie und Kompensationsmechanismen bzw. Adaptationsvorgängen möglich machen würden. Für zukünftige Studien sollten zudem möglichst unmedizierte Patienten rekrutiert werden, um die Beeinflussung der Ergebnisse durch die Langzeitwirkung von Medikamenten zu vermeiden. Vorstellbar wäre des Weiteren die Analyse zusätzlicher fMRT-Paradigmen und auch der Einbezug weiterer Untersuchungsmethoden, wie zum Beispiel der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS).

5 Zusammenfassung

Tic-Störungen sind ein häufiges Krankheitsbild im Kindes- und Jugendalter. Der Verlauf der Erkrankung ist in den meisten Fällen durch einen wellenförmigen Verlauf mit abwechselnden Phasen der Exazerbation und Remission charakterisiert. Die Ausprägung der Symptomatik hängt dabei sowohl von internen wie auch externen Faktoren ab. Insbesondere Stress als äußerer Einflussfaktor spielt in diesem Zusammenhang eine entscheidende Rolle.

Unsere Studie untersucht mittels simultaner Aufnahme von EEG und fMRT die neurophysiologischen Mechanismen, die diesem vermehrten Auftreten von Tics in Phasen verstärkten psychosozialen Stresses zugrunde liegen. Dazu wurden 16 Patienten sowie 20 gesunde Probanden im Alter von 8 bis 14 Jahren in einem CNV-Paradigma mit und ohne Stress untersucht und die Daten hinsichtlich der Aktivität diesbezüglich relevanter neuronaler Netzwerke analysiert.

In der CNV-Untersuchung zeigte sich eine defizitäre Ressourcenmobilisation unter emotionaler Belastung einhergehend mit einer verstärkten Ausprägung der Tic-Störung. Die Exazerbation von Tics in Situationen starker emotionaler Anspannung scheint begründet zu sein in einer unzureichenden Kontrolle über kognitive und emotionale Prozesse. Entsprechend dem verminderten Anstieg der CNV unter emotionaler Belastung zeigte sich im fMRT eine verstärkte Mobilisation subkortikaler Strukturen (Putamen, Globus Pallidus) sowie des IFG, hinweisend auf Alterationen in Regelkreisen der motorischen Inhibition. Im Bezug auf Therapieoptionen legen die Ergebnisse unsere Studie nahe, dass Interventionen zur Förderung der Selbstkontrolle bzw. der Fähigkeit der Patienten die Tics zu unterdrücken besonders erfolgversprechend sein könnten. Ein besonderes Augenmerk sollte in diesem Zusammenhang auf den Faktor Stress gelegt werden.

Zur weiteren Evaluation der Fragestellung wären Langzeitstudien mit stärker betroffenen, idealerweise unmedizierten Patienten wünschenswert. Vorstellbar wäre des Weiteren die Analyse zusätzlicher fMRT-Paradigmen und auch der Einbezug weiterer Untersuchungsmethoden.

6 Literaturverzeichnis

- ALLEN, P. J., JOSEPHS, O. & TURNER, R. 2000. A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage*, 12, 230-9.
- ALLEN, P. J., POLIZZI, G., KRAKOW, K., FISH, D. R. & LEMIEUX, L. 1998. Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *Neuroimage*, 8, 229-39.
- ARON, A. R., ROBBINS, T. W. & POLDRACK, R. A. 2014. Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends Cogn Sci*, 18, 177-85.
- BAYM, C. L., CORBETT, B. A., WRIGHT, S. B. & BUNGE, S. A. 2008. Neural correlates of tic severity and cognitive control in children with Tourette syndrome. *Brain*, 131, 165-79.
- BENDER, S., RESCH, F., WEISBROD, M. & OELKERS-AX, R. 2004. Specific task anticipation versus unspecific orienting reaction during early contingent negative variation. *Clin Neurophysiol*, 115, 1836-45.
- BIRBAUMER, N. & SCHMIDT, R. F. 2010. *Biologische Psychologie*, Berlin, Heidelberg, Springer.
- BLOCH, M. H., LECKMAN, J. F., ZHU, H. & PETERSON, B. S. 2005. Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome. *Neurology*, 65, 1253-8.
- 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, D. J. & LECKMAN, J. F. 1991. Tourette's syndrome. *JAMA*, 265, 1738.
- 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.
- CONELEA, C. A., WOODS, D. W. & BRANDT, B. C. 2011. The impact of a stress induction task on tic frequencies in youth with Tourette Syndrome. *Behav Res Ther*, 49, 492-7.
- GANOS, C., KAHL, U., BRANDT, V., SCHUNKE, O., BAUMER, T., THOMALLA, G., ROESSNER, V., HAGGARD, P., MUNCHAU, A. & KUHN, S. 2014. The neural correlates of tic inhibition in Gilles de la Tourette syndrome. *Neuropsychologia*, 65, 297-301.
- GÓMEZ, C. M., MARCO, J. & GRAU, C. 2003. Preparatory visuo-motor cortical network of the contingent negative variation estimated by current density. *NeuroImage*, 20, 216-224.
- GRATTON, G., COLES, M. G. & DONCHIN, E. 1983. A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 55, 468-84.
- HARRIS, K. & SINGER, H. S. 2006. Tic disorders: neural circuits, neurochemistry, and neuroimmunology. *J Child Neurol*, 21, 678-89.
- LECKMAN, J. F., BLOCH, M. H., SCAHILL, L. & KING, R. A. 2006. Tourette Syndrome: The Self Under Siege. *Journal of Child Neurology*, 21, 642-649.
- LECKMAN, J. F., RIDDLE, M. A., HARDIN, M. T., ORT, S. I., SWARTZ, K. L., STEVENSON, J. & COHEN, D. J. 1989. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 28, 566-73.

- MULLER-VAHL, K., DODEL, I., MULLER, N., MUNCHAU, A., REESE, J. P., BALZER-GELDSETZER, M., DODEL, R. & OERTEL, W. H. 2010. Health-related quality of life in patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *Mov Disord*, 25, 309-14.
- NEUNER, I. & LUDOLPH, A. 2009. [Tics and Tourette's syndrome throughout the life span]. *Nervenarzt*, 80, 1377-87; quiz 1388.
- PETERSON, B. S. & LECKMAN, J. F. 1998. The temporal dynamics of tics in Gilles de la Tourette syndrome. *Biol Psychiatry*, 44, 1337-48.
- PETERSON, B. S., STAIB, L., SCAHILL, L., ZHANG, H., ANDERSON, C., LECKMAN, J. F., COHEN, D. J., GORE, J. C., ALBERT, J. & WEBSTER, R. 2001. Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 427-40.
- PETERSON, B. S., THOMAS, P., KANE, M. J., SCAHILL, L., ZHANG, H., BRONEN, R., KING, R. A., LECKMAN, J. F. & STAIB, L. 2003. Basal Ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 415-24.
- ROBERTSON, M. M. & STERN, J. S. 2000. Gilles de la Tourette syndrome: symptomatic treatment based on evidence. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 9 Suppl 1, I60-75.
- ROESSNER, V., OVERLACK, S., SCHMIDT-SAMOA, C., BAUDEWIG, J., DECHENT, P., ROTHENBERGER, A. & HELMS, G. 2011. Increased putamen and callosal motor subregion in treatment-naive boys with Tourette syndrome indicates changes in the bihemispheric motor network. *J Child Psychol Psychiatry*, 52, 306-14.
- ROTHENBERGER, A., BANASCHEWSKI, T. & ROESSNER, V. 2008. Tic-Störungen. In: HERPERTZ-DAHLMANN, B., RESCH, F., SCHULTE-MARKWORT, M. & WARNKE, A. (eds.) *Entwicklungspsychiatrie: biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen*. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Stuttgart: Schattauer, 694-719.
- SINGER, H. S. 2005. Tourette's syndrome: from behaviour to biology. *The Lancet Neurology*, 4, 149-159.
- SINIATCHKIN, M., GERBER-VON MULLER, G., DARABANEANU, S., PETERMANN, F., STEPHANI, U. & GERBER, W. D. 2011. Behavioural treatment programme contributes to normalization of contingent negative variation in children with migraine. *Cephalalgia*, 31, 562-72.
- SINIATCHKIN, M., AVERKINA, N., ANDRASIK, F., STEPHANI, U. & GERBER, W. D. 2006. Neurophysiological reactivity before a migraine attack. *Neuroscience Letters*, 400(1-2), 121-4.
- SINIATCHKIN, M. & KUPPE, A. 2011. Neurophysiological determinants of tic severity in children with chronic motor tic disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 36, 121-7.
- VAN WOERKOM, T. C., FORTGENS, C., VAN DE WETERING, B. J. & MARTENS, C. M. 1988. Contingent negative variation in adults with Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51, 630-4.
- WANG, Z., MAIA, T. V., MARSH, R., COLIBAZZI, T., GERBER, A. & PETERSON, B. S. 2011. The neural circuits that generate tics in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*, 168, 1326-37.
- WEATE, S. J., NEWELL, S. A., BOGNER, J. E., ANDREWS, J. M. & DRAKE, M. E., JR. 1993. Contingent negative variation in Gilles de la Tourette syndrome. *Clin Electroencephalogr*, 24, 188-91.
- WORBE, Y., MALHERBE, C., HARTMANN, A., PELEGRINI-ISSAC, M., MESSE, A., VIDAILHET, M., LEHERICY, S. & BENALI, H. 2012. Functional immaturity of

- cortico-basal ganglia networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 135, 1937-46.
- WRIGHT, A., RICKARDS, H. & CAVANNA, A. E. 2012. Impulse-control disorders in gilles de la tourette syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 24, 16-27.
- YORDANOVA, J., DUMAIS-HUBER, C., ROTHENBERGER, A. & WOERNER, W. 1997. Frontocortical activity in children with comorbidity of tic disorder and attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 41, 585-94.

7 Anhang

7.1 fMRT-Ergebnisse

Tabelle 8: Kontrast „Kontrollen Baseline“

Dargestellt sind die Maxima der Signalanhebungen der jeweiligen Hirnregionen mit entsprechenden Koordinaten (x,y,z), Anzahl der aktivierten Voxel (Cluster size) und dazugehörigen t- sowie Z- Werten.

Anatomical region	Hemi- sphere	MNI coordinates			Cluster size	Voxel t value	Z value
		x	y	z			
M1*		-30	-28	55	26	9,71	5,27
ACC		-6	-8	49	1958	6,54	4,36
Cerebellum		6	-49	-17	14	4,18	3,31
Thalamus	R	9	-10	1	1165	5,71	4,42
Thalamus	L	9	-25	4	1165	5,65	4,40
Insula	R	33	14	7	507	5,89	4,11
Insula	L	-33	17	7	1165	5,06	3,75
Putamen	R	24	11	-5	507	5,60	3,99
Putamen	L	-15	8	-11	1165	5,29	4,27
Globus pallidus	R	15	5	1	507	4,03	3,23
Globus pallidus	L	-18	5	-5	1165	5,11	3,78

T > 3,1; p < 0,001 (unkorrigiert), * FWE corrected

Tabelle 9: Kontrast „Patienten „Baseline“

Dargestellt sind die Maxima der Signalanhebungen der jeweiligen Hirnregionen mit entsprechenden Koordinaten (x,y,z), Anzahl der aktivierten Voxel (Cluster size) und dazugehörigen t- sowie Z- Werten.

Anatomical region	Hemi- sphere	MNI coordinates			Cluster size	Voxel t value	Z value
		x	y	z			
M1		-36	-25	49	344	8,63	4,53
ACC		12	8	52	453	5,97	3,81
Cerebellum		9	-58	-23	17	7,16	4,17

T > 3,1; p < 0,001 (unkorrigiert)

Tabelle 10: Kontrast „Kontrollen Stress“

Dargestellt sind die Maxima der Signalanhebungen der jeweiligen Hirnregionen mit entsprechenden Koordinaten (x,y,z), Anzahl der aktivierten Voxel (Cluster size) und dazugehörigen t- sowie Z- Werten.

Anatomical region	Hemisphere	MNI coordinates			Cluster size	Voxel t value	Z value
		x	y	z			
M1*		-45	-13	55	533	11,95	5,73
ACC*		6	5	46	533	10,46	5,44
OFC		12	44	-5	11	4,33	3,39
Cerebellum*		3	-49	-20	9	8,37	4,39
Thalamus*	R	12	-16	-2	244	14,92	6,21
Thalamus *	L	-15	-22	-2	244	12,36	5,81
Insula *	R	45	5	13	41	12,92	5,90
Insula *	L	-45	-1	4	1	7,94	4,81
Putamen*	R	15	11	-5	244	12,22	5,78
Putamen*	L	-21	11	-8	55	13,47	5,99
Globus pallidus	R	15	8	-5	15902	9,24	5,16
Globus pallidus*	L	-12	2	-2	55	8,87	5,07
Amygdala	R	25	5	-17	15902	5,43	3,92
Amygdala	L	-21	-1	-11	15902	6,18	4,22

T > 3,1; p < 0,001 (unkorrigiert), * FWE corrected

Tabelle 11: Kontrast „Patienten Stress“

Dargestellt sind die Maxima der Signalanhebungen der jeweiligen Hirnregionen mit entsprechenden Koordinaten (x,y,z), Anzahl der aktivierten Voxel (Cluster size) und dazugehörigen t- sowie Z- Werten.

Anatomical region	Hemi- sphere	MNI coordinates			Cluster size	Voxel t value	Z value
		x	y	z			
M1		42	-28	58	7780	11,08	4,99
ACC		-6	-1	58	7780	7,92	4,36
OFC		9	47	-5	7780	7,17	4,17
Cerebellum		0	-61	-23	976	5,25	3,56
Thalamus	R	12	17	-2	7780	9,80	4,76
Thalamus*	L	-18	-22	-2	7780	7,41	4,23
Insula	R	45	5	-2	7780	7,41	4,24
Insula	L	-45	5	-8	7780	6,87	4,09
Putamen	R	33	2	-5	7780	7,65	4,3
Putamen	L	-27	2	-8	7780	7,31	4,21
Globus pallidus	R	15	2	-5	7780	7,59	4,28
Globus pallidus*	L	-18	5	-2	5	12,77	5,24
Amygdala	R	30	-4	-14	7780	8,38	4,47
Amygdala	L						

T > 3,1; p < 0,001 (unkorrigiert), * FWE corrected

Tabelle 12: Kontrast „Kontrollen Stress > Baseline“

Dargestellt sind die Maxima der Signalanhebungen der jeweiligen Hirnregionen mit entsprechenden Koordinaten (x,y,z), Anzahl der aktivierten Voxel (Cluster size) und dazugehörigen t- sowie Z- Werten.

Anatomical region	Hemisphere	MNI coordinates			Cluster size	Voxel t value	Z value
		x	y	z			
M1*		-21	8	67	1	6,71	5,14
ACC		6	5	46	539	4,44	3,83
Cerebellum		-3	-61	-11	158	4,84	4,09
Thalamus	R	21	-25	1	23	4,33	3,75
Insula	R	-51	-4	1	5	3,59	3,23
Insula	L	45	5	13	41	5,36	4,41
Globus pallidus	R	15	-1	-2	3	4,27	3,71

T > 3,1; p < 0,001 (unkorrigiert), * FWE corrected

Tabelle 13: Kontrast „Patienten Stress > Baseline“

Dargestellt sind die Maxima der Signalanhebungen der jeweiligen Hirnregionen mit entsprechenden Koordinaten (x,y,z), Anzahl der aktivierten Voxel (Cluster size) und dazugehörigen t- sowie Z- Werten.

Anatomical region	Hemisphere	MNI coordinates			Cluster size	Voxel t value	Z value
		x	y	z			
M1		-12	-13	49	165	5,83	4,4
OFC		0	44	-5	74	5,3	4,14
Cerebellum		18	-52	-26	148	4,06	3,43
Thalamus	R	12	-7	1	12	4,97	3,96
Insula	L	-57	2	10	309	5,65	4,32
Putamen	R	30	8	-8	144	5,13	4,05
Putamen	L	-27	2	-8	109	5,24	4,11
Globus pallidus	R	-15	2	-5	17	4,32	3,59
Globus pallidus	L	-24	-4	-2	5	3,9	3,33
Amygdala	R	30	-1	-14	144	4,8	3,87
Amygdala	L	-27	-4	-14	109	4,67	3,8

T > 3,1; p < 0,001 (unkorrigiert)

8 Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Michael Siniatchkin, Direktor des Institutes für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie des UKSH Campus Kiel, ganz herzlich für die exzellente und umfassende Betreuung meiner Dissertation bedanken.

Herrn Prof. Dr. Ulrich Stephani, Direktor der Klinik für Neuropädiatrie des UKSH Campus Kiel, danke ich für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung sowie für die finanzielle Unterstützung unserer Studie.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau Dipl.-Psych. Elisabeth Steinmann (Institut für Neurochirurgie UKSH, Campus Kiel), die viel Zeit und Mühe in die Vorbereitungen der Studie investiert hat und uns bei Durchführung sowie Auswertung der Untersuchungen stets zur Seite stand.

Herrn Dipl.-Phys. Stephan Wolff (Klinik für Radiologie und Neuroradiologie UKSH, Campus Kiel) danke ich besonders für die hervorragende technische Leitung der fMRT-Datenerfassung.

Selbstverständlich bedanke ich mich ebenfalls ganz herzlich bei allen Versuchsteilnehmern und deren Eltern.

Und ein besonderer Dank gilt natürlich meinen Eltern, die mich in allem unterstützt und mir mein Studium ermöglicht haben, sowie meinen Freunden für Motivation wie auch Ablenkung zur rechten Zeit.

9 Akademischer Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Hilke Koers
Geburtstag: 02.06.1988
Geburtsort: Nordhorn

Hochschulbildung:

10/2007 - 05/2014 Studium der Humanmedizin an der CAU Kiel
08/2009 Ablegen des Ersten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
05/2014 Ablegen des Zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung,
Approbation als Ärztin
seit 10/2014 Promotionsstudentin an der CAU Kiel

Promotion:

seit 06/2011 Doktorandin in der Klinik für Neuropädiatrie des UKSH, Campus Kiel

Berufliche Tätigkeit:

seit 06/2015 Assistenzärztin der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Hamburg, den 09.05.17