



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Aus dem Institut für Systemische Motorikforschung
der Universität zu Lübeck
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Münchau

Zusammenhang zwischen Dranggefühlen und Tics bei Kindern und Jugendlichen mit Tourette Syndrom

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- **Aus der Sektion Medizin** -

vorgelegt von
Jennifer Langelage
aus Ibbenbüren

Lübeck 2025

1. Berichterstatter*in: Prof. Dr. med. Alexander Münchau

Ko-Betreuer*in: PD Dr. rer. nat. Marcus Heldmann

2. Berichterstatter*in: PD Dr. med. Guido Stichtenoth, Ph.D.

Tag der mündlichen Prüfung: 09.09.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 09.09.2025

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen herzlichen Dank all denjenigen entgegen bringen, die mich während der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Zuerst möchte ich mich aufrichtig bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. A. M. für die Betreuung und Begutachtung dieser Arbeit, die hilfreichen Anregungen sowie den konstruktiven Austausch bedanken.

Auch gilt mein Dank PD. Dr. rer. nat. M. H. für die hilfsbereite Zweitbetreuung meiner Dissertation.

Besonders möchte ich mich bei meinem Mentor Dr. rer. nat. J. V. bedanken. Seine unermüdliche Unterstützung bei der Erstellung meiner Dissertation in allen Stadien, der fachlichen Austausch und sein konstruktives Feedback haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein herzlicher Dank gilt auch Dr. med. T. P., die es mir durch Ihre freundliche Unterstützung als Mentorin besonders zu Anfang ermöglicht hat, einen kritischen Zugang zur Thematik und dem wissenschaftlichen Arbeiten zu finden.

Des Weiteren möchte ich der gesamten Forschungsgruppe „TEC4Tic“ für die Bereitstellung der Labore und die Überlassung der bereits erhobenen Daten danken. Der fachlichen Austausch und die gegenseitige Unterstützung innerhalb der Forschungsgruppe werden mir als sehr bereichernde Zusammenarbeit in Erinnerung bleiben. Besonders möchte ich hier A. S., Dr. rer. nat. J. F., L. S., R. S. und A. B. danken.

Außerdem möchte ich J. E. und R. E. für das Korrekturlesen meiner Dissertation danken.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem Partner O. B. und meinen Eltern I. L. und M. L., denen ich diese Arbeit widme. Sie stehen mir jederzeit stützend und verständnisvoll zur Seite und haben mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht.

<i>Literaturverzeichnis</i>	I
<i>Begleitmaterial</i>	VIII
Individuelle Dranggefühl-Tic-Zeitreihen der Kinder und Jugendlichen	VIII
Dranggefühl- und Tic-Parameter der erwachsenen Probanden	XVII
Dranggefühl-Tic-Assoziationen der erwachsenen Probanden	XVIII
Genehmigungsschreiben der Ethikkommission	XIX
<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	
<i>Lebenslauf</i>	

Darstellungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Urge-Monitor-Aufgabe</i>	18
<i>Abbildung 2: Korrelationen der Tic-Parameter aus dem Urge-Monitor und dem RUSH-Protokoll</i>	33
<i>Abbildung 3: Individuelle Dranggefühl-Tic-Zeitreihen, drei repräsentative Beispiele</i>	36
<i>Abbildung 4: Verteilung der Regressions- und Korrelationskoeffizienten</i>	37
<i>Abbildung 5: Korrelationen der Dranggefühl-Parameter mit klinischen Scores</i>	42
<i>Abbildung 6: Korrelationen der Dranggefühl-Parameter mit Tic-Frequenz und Tic-Intensität</i>	43
<i>Abbildung 7: Korrelationen der Tic-Parameter mit den klinischen Scores</i>	45
<i>Abbildung 8: Streudiagramme signifikanter Korrelationen der Dranggefühl-Tic-Parameter</i>	47
<i>Abbildung 9: Balkendiagramm der Verteilung der YGTSS-Werte</i>	47
<i>Abbildung 10: Streudiagramm der YGTSS-Werte aufgetragen gegen das Alter</i>	47
<i>Abbildung 11: Verteilung der YGTSS-Werte in den drei Altersgruppen</i>	48
<i>Abbildung 12: Vergleich der Tic-Parameter zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen</i>	51
<i>Abbildung 13: Boxplots zum Vergleich der Dranggefühl-Tic-Assoziationen zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen</i>	53
<i>Tabelle 1: Fragebögen vor Studienteilnahme</i>	11
<i>Tabelle 2: klinisches Assessment aus dem Interview</i>	14
<i>Tabelle 3: Intensitätsskalen motorischer und vokaler Tics</i>	22
<i>Tabelle 4: Übersicht der Probandeninformationen und der klinischen Scores</i>	31
<i>Tabelle 5: Deskriptive Daten der Tic-Parameter aus dem Urge-Monitor und dem RUSH-Protokoll</i>	33
<i>Tabelle 6: Individuelle Dranggefühl- und Tic-Daten aus dem Urge-Monitor</i>	34
<i>Tabelle 7: Individuelle Daten der Dranggefühl- und Tic-Assoziationen</i>	39
<i>Tabelle 8: Korrelationen der Dranggefühl-Parameter mit klinischen Scores</i>	41
<i>Tabelle 9: Korrelationen der Tic-Parameter aus dem Urge-Monitor mit demographischen Parametern, sowie klinischen Scores</i>	44
<i>Tabelle 10: Korrelationen der Dranggefühl-Tic-Assoziationen aus dem Urge-Monitor mit demographischen Parametern, klinischen Scores und den Parametern für Dranggefühle und Tics</i>	46
<i>Tabelle 11: Korrelationen der demographischen Parameter mit den klinischen Scores sowie den Dranggefühl-Tic-Parametern</i>	49
<i>Tabelle 12: Vergleich der Dranggefühl- und Tic-Parameter aus dem Urge-Monitor zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen</i>	50
<i>Tabelle 13: Vergleich der Dranggefühl-Tic-Assoziationen von Kindern/Jugendlichen mit den Dranggefühl-Tic-Assoziationen der Erwachsenen</i>	52
<i>Tabelle 14: Vergleich klinischer Parameter von Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen</i>	54

Abkürzungsverzeichnis

ADHS Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung

CBIT Comprehensive Behavioral Intervention for Tics

Conners (HA) Conners Skalen zu Aufmerksamkeit und Verhalten, Unterkategorie Hyperaktivität

Conners (UA) Conners Skalen zur Aufmerksamkeit und Verhalten, Unterkategorie Unaufmerksamkeit

Conners-3 Conners Skalen zu Aufmerksamkeit und Verhalten, Kurzform, 3. Edition

CY-BOCS Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Skala

D Dresden

DCI GTS-Diagnostic-Confidence-Index

DIKJ Depressions Inventar Fragebogen für Kinder und Jugendliche

DSM-5 Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, 5. Auflage

FBB-Tic Fremdbeurteilungbogen für Tic-Ausprägung

GABA Gamma-Amino-Buttersäure

GTS Gilles de la Tourette Syndrom

GTS-DCI GTS-Diagnostic-Confidence-Index

GTS-QOL GTS-Lebensqualität-Fragebogen

HAWIK-IV Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Kinder, Kurzform

ICD-10 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision

ILK Inventar zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen

IQ Intelligenzquotient

IRR Inter-Rater-Reliabilität

L Lübeck

m männliches Geschlecht

M Mittelwert

Max Maximum

Min Minimum

MINI Mini-Internationales Neuropsychiatrisches Interview

MINI-KID Mini-Internationales Neuropsychiatrisches Interview für Kinder

n Anzahl der Probanden

OCD Zwangsstörung, Obsessive compulsive Disorder

OCI-R Obsessive-Compulsive Inventory-Revised Fragebogen

OR Odds Ratio

PUTS Premonitory Urge for Tics Skala

RUSH Modified Rush Video-Based Tic Rating Scale

SBB-Tic Selbstbeurteilungsbogen für Tic-Ausprägung

SD Standardabweichung

UKSH Universitätsklinikum Schleswig Holstein

w weibliches Geschlecht

WAIS-IV Wechsler Intelligenz-Skala für Erwachsene

Y-BOCS Yale-Brown Obsessive-Compulsive Skala

YGTSS Yale Global Tic Severity Skala

ZWIK-F Zwangsinventar für Kinder und Jugendliche, Fremdbeurteilungsbogen

ZWIK-S Zwangsinventar für Kinder und Jugendliche, Selbstbeurteilungsbogen

Die in dieser Dissertation gewählte männliche Form bezieht sich immer zugleich auf weibliche und männliche Personen.

1 Einleitung

Das Gilles de la Tourette Syndrom (GTS) gehört zu den Entwicklungsstörungen und ist charakterisiert durch fluktuierend auftretende, rasche und unwillkürliche Bewegungen oder Laute, die sogenannten motorischen oder vokalen Tics (Münchau, 2010; The American Psychiatric Association, 2013). Mit einer Prävalenz von ca. 1% ist GTS eine häufige neuropsychiatrische Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen (Hübl & Ganos, 2020), die diagnostiziert wird, wenn mindestens zwei motorische und ein vokaler Tic auftreten. Diese müssen laut der DSM-5 Kriterien vor dem 18. Lebensjahr beginnen und über die Dauer von einem Jahr anhalten (The American Psychiatric Association, 2013).

Neben den Tics sind Dranggefühle ein weiteres Kardinalsymptom vom GTS. Die Entstehung von Dranggefühlen und Tics und der Zusammenhang dieser beiden Symptome sind Gegenstand zahlreicher Studien zum GTS und werden teilweise kontrovers diskutiert. Neurowissenschaftliche Forschungsansätze versuchen unter anderem auf Basis struktureller oder funktioneller Bilddaten Erklärungen für Tic- und Dranggefühlentstehung anhand beteiligter neuronaler Netzwerke und neurochemischer Prozesse zu finden. Der genaue Pathomechanismus des GTS ist nicht geklärt. Viele Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass die Basalganglien und damit verbundene frontale kortikale Areale sowie striatale Neurotransmitter an der pathophysiologischen Entwicklung des GTS wesentlich beteiligt sind (Bohlhalter et al., 2006; Church et al., 2009; Conceição et al., 2017; Draper et al., 2014; He et al., 2022; Jackson et al., 2015; Tinaz et al., 2015; Wang et al., 2011).

Behaviorale Ansätze versuchen durch Beobachtung verschiedener Verhaltenskorrelate mögliche Ursachen und Einflussfaktoren von Tics zu finden. Es kristallisieren sich dabei zwei gegensätzliche Hypothesen zur Dateninterpretation der Studien heraus. Eine Hypothese ist, dass Tics direkt durch das Vorhandensein von Dranggefühlen verursacht werden, die andere Hypothese geht davon aus, dass Dranggefühle unabhängig von Tics entstehen und sich vielmehr als Anpassungsreaktion auf Tic-Verhalten entwickeln (Brandt, Beck, Sajin, Baaske, et al., 2016; Capriotti et al., 2014; Ganos et al., 2012; Himle et al., 2007; McGuire et al., 2015; Piacentini et al., 2010; Schubert et al., 2021; Specht et al., 2013). Keine der beiden Hypothesen konnte bisher durch eindeutige Ergebnisse widerlegt werden.

Im Rahmen der Forschungsgruppe „TEC4Tic“ (DFG FOR 2698) ergründet die vorliegende Studie die Frage nach dem zeitlichen Zusammenhang zwischen Dranggefühlen und Tics bei Kindern und Jugendlichen mit GTS. Übergeordnetes Ziel der Forschungsgruppe ist es,

Verhaltenskorrelate von Wahrnehmungs- und Handlungsintegration im GTS zu beobachten, um dadurch tiefere Einblicke in neuronale Grundlagen von Tics und damit assoziierten Drangefühlen zu erlangen. Der Fokus liegt auf entwicklungsassoziierten Veränderungen von Mechanismen, die an der Integration von Wahrnehmung und Handlung beteiligt sind (Beste & Münchau, 2018). Deshalb wird in der vorliegenden Studie sowohl das Vorhandensein von Drangefühlen und Tics, als auch der zeitliche Zusammenhang beider Kardinalsymptome bei Kindern und Jugendlichen eruiert und untereinander, sowie mit unterschiedlichen Altersgruppen von GTS Patienten, verglichen. Die Ergebnisse der Studie könnten dazu beitragen, variable klinische Verläufe und unterschiedliches Ansprechen auf Therapiestrategien zu verstehen und somit wertvolle Ansatzpunkte für mögliche individuelle Behandlungsstrategien liefern.

1.1 Tics und Drangefühle

Für die Diagnose GTS ist das Vorhandensein von Tics obligat (The American Psychiatric Association, 2013). Sie werden definiert als sich nicht-rhythmisch wiederholende, rasche Bewegungen einzelner Muskelgruppen. Tics entstehen unwillkürlich und ohne erkennbaren Grund, können aber von vielen Patienten mit GTS für eine gewisse Zeit unterdrückt werden (Mehler-Wex & Warnke, 2004; Münchau, 2010). Tics unterscheiden sich zwischen Individuen und sind variabel in Ausprägung und Erscheinungsbild. Intraindividuell können sich wiederholende Bewegungsmuster von Tics im Verlauf der Zeit verändern (Bloch & Leckman, 2009; Conelea et al., 2011; Leckman, 2002).

Der Symptombeginn ist ebenfalls variabel mit einer Altersspanne zwischen 3-8 Jahren. Das mittlere Alter bei Tic-Beginn ist 6,4 Jahre (Bloch & Leckman, 2009; Freeman et al., 2000). Erste Tics zeigen sich häufig als einfache faziale repetitive Bewegungen wie Augen zwinkern, Nase rümpfen oder grimassieren (Bloch & Leckman, 2009). Vokale Tics entwickeln sich typischerweise einige Jahre nach Beginn der motorischen Symptome als einfache Laute wie schniefen oder räuspern (Bloch & Leckman, 2009; Cavanna et al., 2017; Freeman et al., 2009; Leckman, 2002; Leckman et al., 1993). Im Laufe des Lebens verändern sich motorische und vokale Tics häufig. Nicht selten werden die Ausprägung stärker und der Ablauf komplexer. Neben einfachen motorischen Tics und Lautäußerungen treten dann oft auch komplexe Bewegungen und Wörter auf (Bloch & Leckman, 2009; Freeman et al., 2009; Leckman et al., 1989; Robertson, 2000). Häufig ist die größte Symptomausprägung im Alter von 10 bis 12 Jahren zu beobachten (Bloch & Leckman, 2009; Freeman et al., 2009;

Leckman et al., 1989; Robertson, 2000). Nachfolgend tritt in der Jugend meist eine Verringerung der Tic-Stärke ein, bis hin zur vollständigen Rückbildung von GTS Symptomen bei vielen Erwachsenen (Bloch et al., 2006; Bloch & Leckman, 2009; Leckman, 2002). Bei einigen Patienten persistieren die Symptome über die Adoleszenz hinaus und nehmen in seltenen Fällen extreme Ausprägungen bis hin zu selbstverletzenden motorischen Tics und Koprolalie an (Leckman, 2002).

Neben dem Vorhandensein von Tics beschreiben die meisten erwachsenen Patienten mit GTS das Erleben von sensorischen Wahrnehmungen (68% bis über 90%), welche als Dranggefühle bezeichnet werden (Banaschewski et al., 2003; Kwak et al., 2003; Leckman et al., 1993; Robertson, 2000). Diese Dranggefühle entwickeln sich typischerweise einige Jahre nach Auftreten erster Tic-Symptome (Banaschewski et al., 2003; Cavanna et al., 2017; Leckman et al., 1993). Häufig tritt das Dranggefühl zeitlich unmittelbar vor einem Tic-Ereignis auf (Brandt, Beck, Sajin, Baaske, et al., 2016; Houghton et al., 2014; Niccolai et al., 2019). Patienten beschreiben es als unangenehmen Druck, als Stechen oder Kribbeln in der Körperregion, in welcher sich ein Tic ausbilden wird (Bullen & Hemsley, 1983; Houghton et al., 2014; Kane, 1994; Leckman et al., 1993). Andere nehmen das Dranggefühl als eine generalisierte innere Anspannung, ein Gefühl der Steife oder Ruhelosigkeit wahr, die nicht ignoriert werden kann (Kane, 1994; Müller-Vahl, 2010).

Bei Kindern variieren die Angaben zur Prävalenz von Dranggefühlen im Vorfeld eines Tics stark. Einige Studien berichten, dass insbesondere junge Kinder selten ein Dranggefühl erleben (24% im Alter von 8-10 Jahren), während die Häufigkeit mit zunehmendem Alter ansteigt (Banaschewski et al., 2003; Bloch & Leckman, 2009). Neuere Studien fanden deutlich höhere Prävalenzen des Dranggefühls auch bei jüngeren Kindern (47% der unter 10-Jährigen bis 81% der unter 7-Jährigen (Openneer et al., 2020; Sambrani et al., 2016)). Diese kontroversen Daten zeigen die Notwendigkeit weiterer Studien auf, welche sich mit dem Vorhandensein von Dranggefühlen insbesondere bei jüngeren Kindern beschäftigen.

Nach Ausführung eines Tics verspüren viele Patienten eine Erleichterung des Dranggefühls, während eine Unterdrückung von Tics zum Anstieg der unangenehmen Dranggefühle führt (Brandt, Beck, Sajin, Baaske, et al., 2016; Delorme et al., 2016; Ganos et al., 2012; Kwak et al., 2003; Reese et al., 2014; Woods et al., 2005).

1.2 Der Zusammenhang zwischen Dranggefühlen und Tics: Zwei Sichtweisen

Die enge Verknüpfung von Dranggefühl und Tic-Ausübung hat zur Annahme geführt, dass das Dranggefühl nach dem Konzept der negativen Verstärkung die treibende Kraft für Tics ist. In dieser ersten Sichtweise werden Tic-Bewegungen nach Dranggefühlen verstärkt ausgelöst, da dieses Verhalten die Reduktion des als unangenehm empfundenen Dranggefühls bewirkt (Capriotti et al., 2014; McGuire et al., 2015; Piacentini et al., 2010; Woods et al., 2008).

Dieses Modell wird von experimentellen Studien gestützt, die eine größere Intensität des Dranggefühls zeigten, wenn Patienten angewiesen wurden, Tics zu unterdrücken (Himle et al., 2007). Zudem zeigte sich ein Dranggefühl-verringender Effekt, wenn Probanden sich zwischen Perioden angewiesener Tic-Unterdrückung eine kurze „Auszeit“ nahmen, in der sie ihre Tics ungestört zulassen durften (Capriotti et al., 2014). In einer Studie von Brandt et al. (2016) wurde ein experimentelles Urge-Monitor-Paradigma entwickelt, wie es auch in der vorliegenden Studie verwendet wird (siehe Kapitel 2.5). Es wurde zur Erfassung der zeitlichen Beziehung zwischen den kontinuierlichen Bewertungen des Dranggefühls und gleichzeitigem Tic-Verhalten bei erwachsenen Patienten mit GTS entwickelt. Durch Anwendung des Urge-Monitors bei erwachsenen Probanden mit GTS konnte ein Muster von Zunahme von Dranggefühlen vor Tic-Ausführung und die Abnahme von Dranggefühlen nach Tic-Ausführung aufgezeigt werden (Brandt, Beck, Sajin, Baaske, et al., 2016). Auch zeigte sich ein positiver zeitlicher Zusammenhang zwischen momentaner Dranggefühl-Intensität und Tic-Auftreten (Brandt, Beck, Sajin, Baaske, et al., 2016).

Einige Ergebnisse der experimentellen, epidemiologischen und Entwicklungsstudien sind allerdings mit der These einer direkten kausalen Beziehung von Dranggefühlen als primärem Faktor für Tic-Entstehung nicht vereinbar. Wenn Dranggefühle die Ursache für Tic-Entwicklung sind, sollten die von Brandt et al. (2016) in Gruppenlevel-Analysen gefundenen positiven Dranggefühl-Tic-Assoziationen auch in Individual-Analysen auftreten. Schubert et al. (2021) analysierten den zeitlichen Zusammenhang zwischen Dranggefühlen und Tics unter Verwendung des Urge-Monitors und fanden auf individueller Ebene eine substantielle Heterogenität von Dranggefühl-Tic-Assoziationen bei erwachsenen Patienten mit GTS (Schubert et al., 2021). Sie fanden, ähnlich zur Studie von Brandt et al. (2016), einen positiven Zusammenhang zwischen subjektiv berichtetem Dranggefühl und video-basierten Tic-Zählungen auf Gruppenebene, mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Tics und höheren Tic-Intensitäten zu Zeiten von starken Dranggefühlen (Schubert et al.,

2021). Die Analysen auf Individualebene dagegen ließen bei ungefähr einem Drittel der Patienten keinen solchen Zusammenhang erkennen. Bei einigen Patienten entdeckte man sogar einen negativen Zusammenhang von Dranggefühl und Tics, indem zu Zeiten von starken Dranggefühlen die Tic-Aktivitäten reduziert waren. Diese Ergebnisse deuten auf einen komplexeren Zusammenhang zwischen Dranggefühl und Tics hin und stellen die erste Sichtweise vom Dranggefühl als treibendem Faktor für Tic-Entstehung in Frage (Schubert et al., 2021).

Die Angaben zur Prävalenz von Dranggefühlen in der Kindheit variieren in verschiedenen Studien stark (siehe Kapitel 1.1). Viele Kinder berichten noch kein Dranggefühl wahrgenommen zu haben, während Tic-Symptome schon präsent sind (Banaschewski et al., 2003). Studien zeigen, dass sich Dranggefühle erst über Jahre entwickeln (Banaschewski et al., 2003; Cavanna et al., 2017; Leckman et al., 1993). Wenn Dranggefühle nach erster Hypothese die Ursache für Tic-Entwicklung sind, sollten diese sich nicht erst einige Jahre nach erstmaligem Tic-Auftreten manifestieren (Banaschewski et al., 2003; Cavanna et al., 2017; Leckman et al., 1993). Beide Phänomene müssten sich mindestens gleichzeitig entwickeln, eher noch müssten Dranggefühle vor erstmaliger Tic-Entwicklung in Erscheinung treten. Der Befund, dass Tics früher auftreten als Dranggefühle, hat zur Entwicklung einer weiteren Hypothese geführt. Diese zweite Hypothese nimmt an, dass Dranggefühle möglicherweise durch wachsendes Tic-Bewusstsein entstehen und somit eher eine Adaptation an Tic-Verhalten darstellen, als dass sie ein direkter Grund für eine Tic-Entwicklung sind (Banaschewski et al., 2003; Ganos et al., 2012; Schubert et al., 2021).

Ausgehend von der ersten Hypothese, einer angenommenen kausalen Beziehung zwischen Dranggefühl und Tic, sollte es zu einem Anstieg des Dranggefühls kommen, wenn Tics unterdrückt werden. Dieser positive Zusammenhang konnte zwar, wie oben beschrieben, in einigen Studien aufgezeigt werden (Capriotti et al., 2014; Himle et al., 2007). Jedoch konnten andere Studien, die den Zusammenhang zwischen der Unterdrückung von Tics und dem Dranggefühl bei Erwachsenen untersuchten, einen solchen Zusammenhang nicht reproduzieren (Ganos et al., 2012; Specht et al., 2013). Auch bei der Evaluation des Zusammenhangs von Tic-Unterdrückung und dem Dranggefühl bei Kindern und jungen Erwachsenen konnte keine Korrelation zwischen den beiden Faktoren festgestellt werden (Banaschewski et al., 2003). Probanden, die berichteten kein Dranggefühl wahrzunehmen, waren trotzdem in der Lage, aufkommende Tics zu unterdrücken (Banaschewski et al., 2003). Die Ergebnisse, dass Tics ohne das Vorhandensein von Dranggefühlen auftraten und

Tic-Unterdrückung trotz fehlendem Dranggefühl möglich war, bekräftigen die zweite Hypothese von Dranggefühlen, die sich erst mit wachsendem Tic-Bewusstsein entwickeln.

Des Weiteren zeigte sich, dass Tic-Unterdrückung im Verlauf der Zeit zu einer Entkopplung von Dranggefühlen und Tics führen kann (Brandt, Beck, Sajin, Baaske, et al., 2016). Nach der ersten Hypothese wäre zu erwarten, dass bei Unterdrückung von Tics ausgeprägte Dranggefühle entstehen, stattdessen zeigte sich in der Studie von Brandt et al (2016), dass während der Unterdrückung von Tics die Dranggefühl-Intensität der Probanden teilweise unabhängig von der Tic-Ausführung stieg oder fiel. Abgeleitet von dieser Erkenntnis ist zu vermuten, dass bei Kindern Dranggefühle weniger durch willentliche Unterdrückung von Tics beeinflusst werden, als bei Erwachsenen. Dies könnte damit zusammenhängen, dass ihr Tic-Bewusstsein noch weniger stark ausgeprägt ist als das Erwachsener. Ein geringes Bewusstsein für die Ausführung von Tics sollte eine einflussfreiere Dranggefühl-Tic-Beziehung von externen Faktoren aufzeigen. Beispielsweise könnte bei ausgeprägtem Tic-Bewusstsein ein sekundärer Krankheitsgewinn den ursprünglichen Zusammenhang von Dranggefühlen und Tics beeinflussen. Deshalb erwarten wir bei Kindern eine einflussfreiere Korrelation von Dranggefühlen und Tics, wenn die Hypothese vom Dranggefühl als primärem Grund für Tic-Entstehung zutrifft. Zudem erleben Patienten mit GTS in der Kindheit im Vergleich zu Erwachsenen besonders ausgeprägte Tic-Symptome (Bloch & Leckman, 2009; Leckman et al., 1998; Robertson, 2000). Unter Anwendung der ersten Hypothese sollten ausgeprägte Tic-Symptome zu deutlich positiveren Korrelationen zwischen den Dranggefühlen und Tic-Assoziationen bei Kindern und Jugendlichen führen als bei den Erwachsenen. Unabhängig vom Alter sollte bei allen Patienten eine reliable positive Korrelation zwischen dem Dranggefühl und Tics zu beobachten sein, wenn das Dranggefühl die treibende Kraft für Tics ist. Ein schwächerer Zusammenhang zwischen Dranggefühlen und Tics bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen oder eine große Variabilität der Dranggefühl-Tic-Beziehungen würden die Hypothese bekräftigen, dass Dranggefühle sich mit wachsendem Tic-Bewusstsein entwickeln.

1.3 Studienziele

Ansichts der unterschiedlichen, teils sogar konträren Studienergebnisse zum Vorhandensein von Dranggefühlen bei Kindern und Heranwachsenden ist es nötig, speziell diese Zielgruppe in weitere Studien zu Dranggefühlen im GTS einzuschließen. Beim Auftreten von Tics und deren Ausprägung stimmen die Daten verschiedener Studien

größtenteils überein. Der Symptombeginn wird in früher Kindheit beschrieben (Bloch & Leckman, 2009; Freeman et al., 2000), Tics entwickeln sich mit dem Heranwachsen weiter und haben die höchste Symptomschwere in später Kindheit (Bloch & Leckman, 2009; Cavanna et al., 2017; Freeman et al., 2009; Leckman, 2002; Leckman et al., 1989, 1993; Robertson, 2000). Auch diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass speziell Untersuchungen von Kindern und Jugendlichen mit GTS neue Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Tics und Dranggefühlen liefern könnten. Zudem sollten zu Zeiten größter Ausprägung eines Symptoms auch mögliche nachweisbare Effekte deutlicher zu sehen sein, als wenn die Symptomstärke weniger ausgeprägt ist, wie beispielsweise bei vielen Jugendlichen und Erwachsenen mit GTS (Bloch et al., 2006; Bloch & Leckman, 2009; Leckman, 2002). Des Weiteren bestehen die oben dargestellten zwei unterschiedlichen Hypothesen zum Zusammenhang von Dranggefühl und Tics. Einige Studienergebnisse stützen die Hypothese, dass Dranggefühle eine Ursache für Tic-Entstehung sind (Brandt, Beck, Sajin, Baaske, et al., 2016; Capriotti et al., 2014; Himle et al., 2007), andere widersprechen dieser Hypothese und legen die Schlussfolgerung nahe, dass sich Dranggefühle durch wachsendes Tic-Bewusstsein entwickeln (Banaschewski et al., 2003; Ganos et al., 2012; Schubert et al., 2021). Auch dieser Umstand macht weitere Forschungsarbeit nötig, welche den zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Dranggefühlen und Tics beleuchtet, um Rückschlüsse auf einen möglichen kausalen Zusammenhang ziehen zu können.

Ziel dieser Studie war, den bisher noch nicht erfassten zeitlichen Zusammenhang von Dranggefühlen und Tics bei Kindern und Jugendlichen systematisch zu untersuchen. Hierzu wurden mehrere Hypothesen aus dem oben dargestellten Stand der Forschung abgeleitet, welche in der vorliegenden Studie überprüft werden sollten:

Wenn Dranggefühle die treibende Kraft für Tics sind, wurde erwartet,

- dass Kinder und Jugendliche besonders ausgeprägte Dranggefühle und deshalb auch konsistente positive Dranggefühl-Tic-Assoziationen aufweisen, da sich in der Kindheit auch die stärksten Tic-Symptome zeigen.
- dass die Dranggefühl- und Tic-Assoziationen bei Kindern/Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen einen stärker ausgeprägten Zusammenhang aufzeigen, da die Symptomstärke mit dem Erwachsenwerden abnimmt.

Wenn hingegen Dranggefühle Nebenprodukte der sich entwickelnden Fähigkeit sind, Tics zu antizipieren, wurde erwartet,

- dass Kinder und Jugendliche Dranggefühle sehr schwach wahrnehmen oder sich diese Fähigkeit erst entwickeln muss und deshalb sehr variable Dranggefühl-Tic-Assoziationen bei Kindern und Jugendlichen zu finden sind.
- dass die Dranggefühl- und Tic-Assoziationen bei Kindern/Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen einen schwächer ausgeprägten Zusammenhang aufzeigen.

Abgeleitet von Schubert et al. (2021) wurde die Anwesenheit, Stärke und Heterogenität von Dranggefühl-Tic-Assoziationen bei Kindern und Jugendlichen in drei Schritten untersucht.

Der erste Schritt war eine Analyse der zeitlichen Beziehung von Dranggefühl- und Tic-Verhalten. Mit Verwendung des Urge-Monitors wurde ein etabliertes experimentelles Paradigma erstmalig bei Kindern und Jugendlichen angewendet, um den Abgleich von kontinuierlicher Selbsteinschätzung des Dranggefühls mit synchronisierten Videoaufnahmen von Tic-Verhalten zu ermöglichen (Brandt, Beck, Sajin, Baaske, et al., 2016; Schubert et al., 2021).

Zweitens wurden individuelle Unterschiede im Tic-Verhalten und in der Dranggefühl-Bewertung sowie Dranggefühl-Tic-Assoziationen im Zusammenhang mit klinischen Daten analysiert, um mögliche Wechselbeziehungen und Korrelationen zwischen den Dranggefühl-, und Tic- Parametern und der klinischen Daten aufzudecken.

Im dritten Schritt wurden die Daten der untersuchten Kinder- und Jugendlichen-Stichprobe mit den Daten einer Stichprobe von Erwachsenen verglichen, welche mit gleichem experimentellem und methodischem Vorgehen untersucht wurde (Schubert et al., 2021).

2 Methoden

2.1 Probanden

Die experimentelle Studie wurde klinikübergreifend in der gemeinsamen Forschungsgruppe DFG FOR 2698 TEC4Tic der Universität zu Lübeck (UKSH) und des Universitätsklinikums Dresden durchgeführt.

Die Probandenakquirierung fand in der Tourette-Spezialsprechstunde der Kinder- und Jugendklinik, Schwerpunkt Neuropädiatrie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, und der Ambulanz der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Dresden statt. Alle dort vorstelligen Kinder und Jugendlichen mit GTS und deren Eltern wurden in einem persönlichen Gespräch und mit einem zusätzlichem Informationsflyer über die Studie informiert. Anschließend wurden die Eltern der Kinder von einem wissenschaftlichen Mitarbeiter telefonisch nach Ein- und Ausschlusskriterien befragt. Alle Kinder und Jugendlichen, bei denen anhand der DMS-5 Kriterien (The American Psychiatric Association, 2013) das GTS diagnostiziert wurde und die nicht älter als 18 Jahre waren, sind in die Studie eingeschlossen worden.

Relevante neurologische Nebenerkrankungen, wie beispielsweise Epilepsie oder akute Depression, eine Veränderung der Medikation innerhalb der letzten vier Wochen oder ein Intelligenzquotient (IQ) von unter 80, führten zum Ausschluss der Probanden (siehe Kapitel 3, Tabelle 4) Für Kinder im Alter von 8 bis 15 Jahren wurde der IQ anhand der deutschen Version der Kurzform der Wechsler Intelligenz Skala für Kinder (HAWIK-IV) erhoben (Petermann & Petermann, 2010). Bei Jugendlichen über 15 Jahren wurde die Wechsler Intelligenz Skala für Erwachsene verwendet (WAIS-IV) (Donnell et al., 2007; Wechsler, 2008) (siehe Kapitel 2.3, Tabelle 2). Probanden mit Zwangsstörungen (OCD) oder einer Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) wurden nicht ausgeschlossen, da diese Erkrankungen zu den typische Komorbiditäten des GTS gehören (Freeman et al., 2000; Hirschtritt et al., 2015).

In der Studie wurden 25 Kinder und Jugendliche (8 Mädchen, 17 Jungen) mit der Diagnose GTS und einem Alter zwischen 8-18 Jahren eingeschlossen (siehe Kapitel 3, Tabelle 4). Basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien wurden von 11 weiteren Probanden experimentelle Daten erhoben, diese konnten letztendlich nicht in die Datenanalysen eingeschlossen werden. In acht Fällen konnte aufgrund von schlechter Videoqualität keine Datenanalyse durchgeführt werden, in zwei Fällen aufgrund von technischer Probleme mit

der Dranggefühl-Daten Erfassung und in einem Fall konnte der Proband aufgrund inkorrekt er ausgeführter Urge-Monitor Aufgabe nicht in die Datenanalyse eingeschlossen werden.

Anhand der psychiatrischen Beurteilungsbögen MINI/MINI-KID (Sheehan, 1998; Sheehan et al., 2010) wurde bei acht der 25 in die Datenanalyse einbezogenen Probanden die Koexistenz von OCD und bei zwei Probanden die Koexistenz von ADHS erhoben. Zusätzlich wurden anhand der Fragebögen depressive Episoden in der Vergangenheit (n=1), Verhaltens- (n=1), Angststörung (n=1), Agoraphobie (n=1), manische Episoden (n=1) und psychotische Störungen in der Vergangenheit (n=1) festgestellt. Keine dieser Erkrankungen war zum Zeitpunkt der Datenerhebung klinisch relevant. Ein Proband hatte als Nebendiagnose eine Polyneuropathie. Vier Probanden nahmen zum Zeitpunkt der Studie zentral wirkende Medikamente (drei Probanden nahmen Tiaprid ein, von diesen nahm einer zusätzlich Atomoxetin ein, und ein Proband nahm Methylphenidat ein). Ein Proband hat in der Vergangenheit Cannabis konsumiert. Weitere Details zum Klinischen Assessment sind im Kapitel 2.3 und in Tabelle 2 (Kapitel 2.3) dargestellt.

Die Forschungsgruppe „TEC4Tic“ hat unter gleichen Bedingungen eine Studie mit erwachsenen Probanden durchgeführt (Schubert et al., 2021). Die Daten der 21 erwachsenen Probanden mit GTS dienten in der Kinder- und Jugendlichen-Studie als Vergleichsgruppe. In dieser Stichgruppe waren 10 Frauen und 11 Männer im Alter von 18 bis 50 Jahren und einem durchschnittlichen Alter von 30,5 Jahren. Klinisches Assessment und Datenanalyse beider Studien waren identisch, das Tic-Bewertungsschema für erwachsene Probanden enthielt zusätzliche Informationen zu Körperregionen sowie Tic-Beginn und -Ende. Die für die Dranggefühl-Tic-Analyse verwendeten Unterkategorien der Bewertungsschemata beider Studien waren allerdings identisch. Zusätzlich wurden die wissenschaftlichen Mitarbeiter, welche die Tic-Bewertungen der Videosequenzen vornahmen, nachfolgend als Rater bezeichnet, in der aktuellen Studie von den Ratern der kürzlich erhobenen erwachsenen Daten geschult und supervidiert bis eine hohe Inter-Rater-Reliabilität zwischen allen vier Ratern erreicht wurde.

Als Aufwandsentschädigung erhielt jeder Proband 15 Euro pro Stunde und die Reisekosten wurden übernommen. Zusätzlich bekamen die Studienteilnehmer 10 Euro, wenn alle Fragebögen ausgefüllt und an die Forschungsgruppe zurückgesendet wurden.

Die oben genannten klinischen Ein- und Ausschlusskriterien wurden vor der Datenerhebung festgelegt. Die Ausschlusskriterien für die Qualität der Daten wurden nach erster Datensichtung und vor Durchführung jeglicher statistischer Analysen festgelegt. Die Ethikkommission der TU Dresden hat diese Studie geprüft und genehmigt (EK 359092017, 09.10.2017). Alle schriftlichen Einverständniserklärungen der Kinder und ihrer gesetzlichen Vertreter wurden vor Studienteilnahme eingeholt und liegen vor. Die gesamte Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.2 Vorgehensweise

Die Probanden erhielten vor Studienteilnahme eine E-Mail mit mehreren Fragebögen, aus dem Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-5 für Kinder und Jugendliche (Döpfner & Görtz-Dorten, 2017), die bis spätestens sieben Tage vor Studienteilnahme ausgefüllt und an unser Institut zurückgesendet werden sollten (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Fragebögen vor Studienteilnahme

Fragebogen	Abkürzung	Besonderheit	Quelle
Händigkeitsfragebogen			(Oidfield, 1971)
Inventar zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen	ILK		(Mattejat et al., 1998)
Conners Skalen zu Aufmerksamkeit und Verhalten, Kurzform, 3. Edition	Conners-3	Kinder und Elternversion	(Conners et al., 2011; Lidzba et al., 2013)
Depressions Inventar Fragebogen für Kinder und Jugendliche	DIKJ		(Stiensmeier-Pelster et al., 2014)
Zwangsinventar für Kinder und Jugendliche, Fremdbeurteilungsbogen	ZWIK-F	Durch Elternteil erhoben	(Goletz et al., 2011)
Zwangsinventar für Kinder und Jugendliche, Selbstbeurteilungsbogen	ZWIK-S	Ab 11 Jahren zusätzlich	(Goletz et al., 2011)
Obsessive-Compulsive Inventory-Revised Fragebogen, Kinderversion	OCI-R	Ab 11 Jahren zusätzlich	(Foa et al., 2009)
Fremdbeurteilungsbogen für Tic-Ausprägung	FBB-Tic	Durch Elternteil erhoben	(Döpfner & Görtz-Dorten, 2017)
Selbstbeurteilungsbogen für Tic-Ausprägung	SBB-Tic	Ab 11 Jahren zusätzlich	(Döpfner & Görtz-Dorten, 2017)

Diese Fragebögen erfassten die im Kinder- und Jugendalter relevantesten Störungsbereiche und gaben uns erste Auskunft über mögliche Komorbiditäten und die Beeinflussung der Lebensqualität durch GTS. Ein Händigkeitfragebogen erfasste, welche Hand von den Probanden bei motorischen Handlungen bevorzugt wurde (Oldfield, 1971). Im ILK beurteilten die Probanden ihre Lebensqualität mit GTS in der letzten Woche (Mattejat et al., 1998). Die Conners-3 Skalen erfassten die Komorbidität ADHS und wurden sowohl vom Probanden als auch von einem Elternteil ausgefüllt (Conners et al., 2011; Lidzba et al., 2013). Der DIKJ diente zur Einschätzung von Depressionen (Stiensmeier-Pelster et al., 2014). Das Vorhandensein einer Zwangsstörung wurde anhand des ZWIK-F erfasst, der durch ein Elternteil ausgefüllt wurde (Goletz et al., 2011). Zur Beurteilung der Häufigkeit und Schwere von Tics in der Woche vor dem Termin füllte ein Elternteil den FBB-Tic aus (Döpfner & Görtz-Dorten, 2017). Ab einem Alter von 11 Jahren erhielten die Probanden zusätzlich Selbstbeurteilungsbögen. Zur Einschätzung von Zwangsstörungen wurden der ZWIK-S (Döpfner & Görtz-Dorten, 2017; Goletz et al., 2011) und der OCI-R ausgefüllt (Foa et al., 2009). Ab 11 Jahren wurde zudem die Ausprägung von Tics durch den Probanden selbst anhand des SBB-Tic eingeschätzt (Döpfner & Görtz-Dorten, 2017).

Da die Probanden bei Studienteilnahme noch einige experimentellen Aufgaben für weitere Studien der Forschungsgruppe absolvierten, wurde die Studienteilnahme soweit möglich auf zwei Tage verteilt, um die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit der Kinder möglichst hoch zu halten. Das klinische Assessment und die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie waren Elemente des ersten Tages, am zweiten Tag fanden die eigentlichen Untersuchungen statt.

Beim ersten Termin wurde den Eltern und den Probanden der Ablauf der Studie nochmals erklärt und schriftlich vorgelegt. Die schriftliche Einwilligung der Probanden als auch die der gesetzlichen Vertreter wurde vom Versuchsleitenden eingeholt. Zusätzlich wurde das schriftliche Einverständnis zur Datensicherheit und Datenspeicherung eingeholt. Als nächstes wurde den Probanden vom Versuchsleitenden ein Pseudonym zugeordnet. Sowohl die Speicherung der Daten als auch die Identifikation der Probanden wurden in der gesamten Studie ausschließlich über die Verwendung des Pseudonymes vorgenommen. Die Durchführung des klinischen Assessments fand durch ein Interview des Versuchsleiters mit dem Probanden statt, bei dem weitere Fragebögen erhoben und auch die bereits per E-Mail

zugeschickten Fragebögen komplettiert wurden. War der Proband jünger als elf Jahre, hat ein Elternteil dem Interview beigewohnt (genaueres siehe Kapitel 2.3).

Die Datenerhebung fand am zweiten Termin statt. Die Messung begann mit der Aufnahme des modifizierten RUSH-Videos-Protokolls (genaueres siehe Kapitel 2.4), bei dem der Proband mit dem Gesicht zur Kamera saß und 10 Minuten in verschiedenen Kameraeinstellungen gefilmt wurde. Die 10 Minuten waren in vier Teile zu jeweils 2:30 Minuten unterteilt, in denen einmal der ganze Körper, je einmal in Anwesenheit einer anderen Person und einmal alleine gefilmt wurde. Die zweite Kameraeinstellung filmte nur den Oberkörper, inklusive der Hände des Probanden, jeweils 2:30 Minuten mit und 2:30 Minuten ohne andere Person im selben Raum.

Anschließend wurden die Kinder mit einem Abstand von circa 60 Zentimetern vor einen Computerbildschirm gesetzt, an dem der Echtzeit-Urge-Monitor bearbeitet wurde (weitere Details zum Urge-Monitor siehe Kapitel 2.5). Während der fünf-minütigen Bearbeitung des Urge-Monitors wurden Kopf, Gesicht, Oberkörper, Arme und die Hände der Probanden gefilmt. Der Aufnahmewinkel der Kamera in Dresden unterschied sich vom Aufnahmewinkel der Probanden aus Lübeck. Während die Probanden aus Dresden seitlich von oben aufgenommen wurden, fand die Aufnahme der Probanden aus Lübeck frontal über eine Weitwinkelwebcam statt (Lübeck: Logitech c930e, Bildgeschwindigkeit 30Hz, 1920x1080 Pixel, Dresden: Panasonic HC-V757 Camcorder, Bildgeschwindigkeit 30Hz, 1920x1080 Pixel).

Im Anschluss wurden weitere Untersuchungen mit den Probanden durchgeführt, die in anderen Studien der Forschungsgruppe „TEC4Tic“ verwendet wurden.

2.3 Klinisches Assessment

Am ersten Tag der Messung wurden weitere klinisch etablierte Fragebögen und Assessments erhoben, um die Symptomstärke, die Beeinträchtigung der Lebensqualität und mögliche Komorbiditäten einzuschätzen. Die Fragebögen wurden im Rahmen eines Interviews zwischen dem Probanden und einem klinisch erfahrenen, wissenschaftlichen Mitarbeiter erhoben. Waren die Kinder jünger als 11 Jahre, wurde ein Elternteil in das Interview mit einbezogen, bei über 11 Jahren war der Einbezug eines Elternteils beim Interview optional.

Ab dem Alter von 16 Jahren, wurde für das klinische Assessment die jeweilige Skala für Erwachsene verwendet (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Klinisches Assessment aus dem Interview

Fragebogen	Abkürzung	Besonderheit	Quelle
Mini Internationale Neuropsychiatrische Interview für Kinder und Jugendliche	MINI-KID	Bis einschließlich 15 Jahren verwendet	(Sheehan et al., 2010)
Mini Internationale Neuropsychiatrische Interview für Erwachsene	MINI	ab 16 Jahren verwendet	(Sheehan, 1998)
Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Skala	CY-BOCS	Bis einschließlich 15 Jahren verwendet	(Goodmann et al., 1993)
Yale-Brown Obsessive-Compulsive Skala	Y-BOCS	ab 16 Jahren verwendet	(Goodman et al., 1989)
Yale Global Tic Severity Skala	YGTSS		(Leckman et al., 1989)
GTS-Diagnostic-Confidence-Index	DCI		(Robertson et al., 1999)
Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder - IV in Kurzform,	HAWIK-IV	Bis einschließlich 15 Jahren verwendet	(Petermann & Petermann, 2010)
Wechsler Adult Intelligenz Skala - IV	WAIS-IV	ab 16 Jahren verwendet	(Donnell et al., 2007; Wechsler, 2008)
Premonitory Urge for Tics Skala	PUTS	Ab 11 Jahren verwendet	(Woods et al., 2005)
GTS-Lebensqualität-Fragebogen	GTS-QOL		(Cavanna et al., 2008)

Teil des Interviews waren das MINI-KID für Kinder und Jugendliche (Sheehan et al., 2010), beziehungsweise das MINI für Erwachsene (Sheehan, 1998), zur Einschätzung allgemeiner Psychopathologien. Die CY-BOCS (Goodmann et al., 1993), bzw. die Y-BOCS (Goodman et al., 1989) wurden genutzt, zur Beurteilung von Zwangsstörungen bei Kindern bzw. Erwachsenen, und die YGTSS (Leckman et al., 1989) erhoben wir zur Bestimmung der Tic-Stärke. Der GTS-DCI (Robertson, Banerjee, Kurlan, Cohen, Leckman, McMahon, Pauls, Sandor, & Wetering, 1999) wurde verwendet, um den historischen Krankheitsverlauf eines GTS-Patienten zu bewerten. Zudem wurde der Intelligenzquotient nach dem in der Tabelle 2 beschriebenen Vorgehen mit dem HAWIK-IV (Petermann & Petermann, 2010) und der WAIS-IV bestimmt (Donnell et al., 2007; Wechsler, 2008). Diese Bestimmung diente nicht dem Zweck der Diagnostik von Intelligenzminderung, sondern sollte sicherstellen, dass die

Probanden den inhaltlichen und intellektuellen Anforderungen unserer Studie gewachsen waren.

Die PUTS (Woods et al., 2005) wurde im Vorfeld der Studie bei Probanden ab 11 Jahren erhoben. Sie evaluiert das Vorhandensein und die Stärke von Dranggefühlen im Vorfeld von Tics bei Patienten mit GTS. Anhand von neun Elementen werden heterogene Gefühlsregungen und wahrnehmbare Energien abgefragt und in einen Score übertragen, um die Dranggefühl-Intensität zu objektivieren. In Studien zum Dranggefühl-Tic Zusammenhang zeigte sich eine hohe Konvergenzvalidität zwischen dem PUTS-Gesamtscore und der Dranggefühl-Intensität im Urge-Monitor (Brandt, Beck, Sajin, Baaske, et al., 2016; Schubert et al., 2021). Deshalb nutzen auch wir diesen Score, zur Erstellung einer Korrelationsanalyse, um die Validität unserer Urge-Monitor-Aufzeichnung bei Kindern und Jugendlichen überprüfen zu können.

Zur Einschätzung des Schweregrades des GTS bei den Probanden wurden die YGTSS, der DCI, der GTS-QOL und das RUSH-Video-Protokoll erhoben.

Der YGTSS ist ein halbstrukturiertes Interview, welches anhand von fünf Kategorien die Symptomstärke von Tics im GTS und auch anderen Tic-Störungen valide und reliabel bewertet (Leckman et al., 1989). Für die Beurteilung wird klinische Erfahrung des Interviewenden vorausgesetzt. Zunächst wird vom Interviewenden das auf die letzten sieben Tage bezogene Tic-Inventar aufgelistet. Im Anschluss werden die Anzahl der Tics, ihre Frequenz, Intensität, Komplexität und Interferenz erfragt (Leckman et al., 1989). Zusammenfassend wird eine Quantifizierung der einzelnen Kategorien auf Basis der erhobenen Daten und des klinischen Eindrucks vorgenommen und so die Gesamtbeeinträchtigung des Probanden durch motorische und vokale Tics ermittelt (Leckman et al., 1989).

Zur Beurteilung der Ausprägung von Tic-Bewegungen wurde der DCI genutzt. Dabei wird ein Score von null bis hundert anhand multipler Faktoren, wie z.B. dem zeitlichen Verlauf von Symptomen oder der Komplexität von motorischen und vokalen Tics generiert (Robertson et al., 1999). Dieser Index ermöglicht unter anderem die Ableitung der Tic-Intensität über die Lebenszeit.

Der GTS-QOL ermittelt ebenfalls die Symptomstärke von Tic-Bewegungen, eruiert dabei aber explizit die Beeinträchtigung des Wohlbefindens und der Lebensqualität der Probanden durch Tics der letzten vier Wochen. Es werden 27 Fragen gestellt, welche psychologische, physische, obsessiv-zwanghafte und kognitive Einflussfaktoren der Lebensqualität ergründen (Cavanna et al., 2012).

2.4 RUSH-Video-Protokoll

Das RUSH-Video-Protokoll ist eine videobasierte, strukturierte und objektive Tic-Rating-Skala. Die in der Studie verwendete Version von Goetz et al. (1999) beinhaltet fünf Bewertungskriterien für Tic-Bewegungen und ermöglicht am Ende die Berechnung eines Gesamtwertes, welcher die Gesamt-Tic-Intensität der Probanden angibt. Die fünf Kriterien beinhalten die Anzahl der von Tics betroffenen Körperregionen, die Anzahlen der motorischen Tics und vokalen Tics, sowie die Intensitäten der motorischen und vokalen Tics. Jedem dieser Kriterien wird ein Wert von eins bis vier zugeordnet, welcher das jeweilige Kriterium quantifiziert. Die Einzelwerte jeder Kategorie werden dann zu einem RUSH-Gesamtscore zusammengezählt. Von den aufgenommenen Videosequenzen des RUSH-Protokolls wurden nur die zur Auswertung herangezogen, bei denen der Proband sich alleine im Raum befand.

Für die vorliegende Studie beurteilten zwei wissenschaftliche Mitarbeitende, die umfangreiche klinische Erfahrung mit dem Raten von Tics bei GTS-Patienten hatten, unabhängig voneinander die RUSH-Aufnahmen. Bei Aufnahmen mit einer Abweichung der beiden Bewertungen von weniger als 15 Prozent wurde der Mittelwert aus beiden RUSH-Bewertungen gebildet. Wenn diese Expertenbewertungen mehr als 15% voneinander abwichen, wurden die relevanten Videosequenzen erneut beurteilt. Dies führte bei allen reevaluierten Videos zu einer Übereinstimmung von über 85%.

Die Beurteilung der Urge-Videos, deren Beurteilung im nächsten Kapitel genauer erörtert wird, hat ebenfalls durch zwei unabhängige Rater stattgefunden. Es handelte sich bei den Ratern des RUSH-Protokolls und der Urge-Videos um verschiedene Personen. Jeder Rater kannte nur seine eigenen Bewertungsergebnisse, ein Informationsaustausch zwischen den Ratern der Urge-Videos und den Ratern der RUSH-Videos fand nicht statt. Der Austausch bei Abweichung wurde nur innerhalb des gleichen Auswertungsprotokolls durchgeführt.

2.5 Urge-Monitor

Der Urge-Monitor ist ein Computerprogramm, das entwickelt wurde, um das subjektive Dranggefühl, welches viele GTS-Patienten beschreiben, in Echtzeit und kontinuierlich aufzeichnen zu können. Dadurch entsteht aus den subjektiven Momentaufnahmen des Dranggefühls ein Kurvenverlauf der Dranggefühlintensität über die Zeit. Diese Messmethode hat eine hohe Konvergenzvalidität zu anderen etablierten Assessments, welche die Dranggefühlintensität auf Basis von Fragebögen erheben (Brandt, Beck, Sajin, Baaske, et al., 2016). Erstellt wurde der Urge-Monitor in der Programmier-Sprache Python 2.7 unter Verwendung der PsychoPy Toolbox Version 1.83.04 (Peirce et al., 2019).

Die Probanden wurden instruiert, sich in einer entspannten Körperhaltung vor den Computerbildschirm zu setzen, die linke Hand auf den Tisch zu legen und mit der rechten Hand die Maus zu bedienen. Zudem wurden sie gebeten, ihren Tics freien Lauf zu lassen und sie nicht zu unterdrücken. Der Bildschirm zeigte den Probanden eine vertikal ausgerichtete Skala der Tic-Intensität von 0 bis 100 an, auf der sich ein Maus gesteuerter Schieberegler befand. Zum Startzeitpunkt war der Schieberegler auf Level 50 der Intensitätsskala eingestellt. Die Probanden konnten nun durch Verschieben des Reglers die Stärke ihrer aktuellen Dranggefühle zwischen 0 und 100 angeben. Die Probanden erhielten im Vorfeld standardisierte Instruktionen über mögliche Manifestationen von Dranggefühlen, beispielsweise „ähnlich dem Gefühl vor dem Niesen“ oder einer „allgemeinen Anspannung“ als auch die Definition der Skala zwischen 0 („kein Dranggefühl“) und 100 („Stärkster Drang vorstellbar“). Auf dem Bildschirm der Probanden wurde zusätzlich zur Skala die aktuell angegebene Dranggefühl-Intensität der letzten drei Sekunden als Kurvenverlauf dargestellt (siehe Abbildung 1). Vor Beginn der Aufnahme wurde der Urge-Monitor 30 Sekunden lang ohne Aufzeichnung der Urge-Aufgabe abgespielt, um den Probanden die Möglichkeit zu geben, sich mit der Bedienung vertraut zu machen. Zusätzlich startete die Aufnahme der Urge-Daten erst 5 Sekunden nach Beginn der Urge-Aufgabe. Anschließend absolvierten die Probanden 300 Sekunden lang die eigentliche Aufgabe, bei der sie kontinuierlich die Intensität des aktuellen Dranggefühls mit dem Schieberegler angeben sollten.

Das Programm nahm die Daten der Dranggefühl-Intensität mit 10 Hz auf, sodass nach Abschluss der Aufgabe 3000 Datenpunkte vorhanden waren. Der Urge-Monitor-Display war horizontal und vertikal in einem etwa 6° Winkel angebracht und wurde mit einer Frequenz

von 30 Hz aktualisiert. In Lübeck wurde der Bildschirm liyama B2780HSU-B1 mit einer Auflösung von 1920x1080 verwendet, in Dresden kam der Bildschirm ASUS VG248QE mit einer Auflösung von 1920x1080 zum Einsatz.

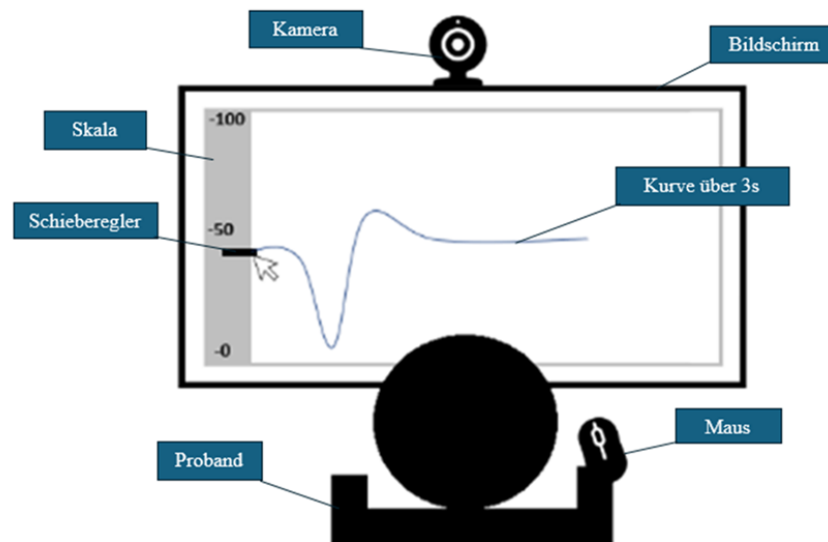


Abbildung 1: Urge-Monitor-Aufgabe

Probanden saßen frontal vor einem Computerbildschirm, und gaben über das Verschieben eines Reglers mit der Computer Maus ihre aktuelle Dranggefühlstärke auf einer vertikalen Skala (0-100) an. Die dabei entstehende Kurve bildet den zeitlichen Verlauf der Dranggefühlstärke über die letzten 3 Sekunden ab. Gleichzeitig wurden die Tic-Bewegungen des Oberkörpers mit einer Kamera aufgezeichnet
Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

2.5.1 Video-basierte Tic-Bewertung

Anhand der während des Urge-Monitors aufgenommenen Videosequenzen wurde eine Bewertung der Tic-Intensität zu jeder der aufgenommenen Sekunde (300s) vorgenommen. Die Bewertung führte die Verfasserin der vorliegenden Arbeit und eine weitere Doktorandin unabhängig voneinander durch. Der dadurch gewonnene Datensatz zur Tic-Intensität über die Zeit konnte geringfügig modifiziert mit den Urge-Monitor Daten der Probanden verglichen werden.

Der Startpunkt und das Ende der 300 Sekunden Urge-Monitor-Erfassung der Probanden wurden durch ein Audiosignal markiert, um die Daten des Urge-Monitors mit den Videoaufnahmen zu synchronisieren. Hierzu visualisierten wir mit dem Sound Editor

Audacity Version 2.3.3 (Muse Group, 2000) die Schallwellen der Synchronisationstöne. Durch Ablesen der Zeitpunkte zu Beginn der Schallwelle konnte ein genauer Start- und Endpunkt für die Videosequenz bestimmt werden. Die Abweichungen betragen zwischen -36 ms und +136 ms, mit Ausnahme einer Abweichung von +620 ms.

Bei neun Videos wurde die Tonspur nicht mit aufgezeichnet, demzufolge fehlen die Synchronisationstöne. Ein Video ohne Tonspur wurde aus der Stichprobe ausgeschlossen, sodass acht Videos ohne Tonspur in die Studiauswertung eingeflossen sind. In diesen acht Fällen bestimmten wir die Zeitpunkte anhand von Dateizeitstempeln des Urge-Monitors. Bei dem ausgeschlossenen Video war eine Rekonstruktion über die Zeitstempel nicht möglich, sodass es ausgeschlossen werden musste. Die Validität dieser Zeitpunkbestimmung wurde durch Abgleich der Zeitstempel von 20 Videos mit aufgezeichneten Synchronisationstönen überprüft. Darüber hinaus wurde die Luminanzänderung des Bildschirms zu Beginn und Ende des Urge-Monitors als visueller Marker für die Zeitbestimmung verwendet. Auf diese Weise wurden Start und Endpunkt des Urge-Monitors mit einer etwas geringeren Genauigkeit bestimmt, als bei den Videos mit Synchronisationston. Die Abweichungen der Start- und Endpunkte der Videos ohne Synchronisationstöne lagen im Mittel bei $-0,10\text{s} \pm 0,59\text{s}$ und hatten eine Spannweite von: $-0,79\text{s} - 1,54\text{s}$. Eine sekundengenaue Bestimmung ist zum einen weniger relevant, da die Tic-Sequenzen für die Auswertung in elf Sekunden-Abschnitten gemittelt werden und daher einzelne Sekunden kaum das Ergebnis verändern. Zum anderen variiert das Dranggefühl normalerweise über wesentlich längere Zeitspannen (5-10s), sodass eine Abweichung von ca. 1 s für die Auswertung toleriert wurde. Dennoch wurde dieser Umstand bei der Auswertung und Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt.

Für die Bewertung vorhandener Tics in den einzelnen Sekunden wurde das frei zugängliche Video-Codierungs-, und Daten-Visualisierungsprogramm Datavyu (stabile Version 1.3.7) verwendet (Datavyu Team, 2014). Das Programm teilte die 300 Sekunden des Videos in 300 Intervalle ein, sodass ein Intervall aus einer Sekunde Videomaterial bestand. Die Rater spielten dann die Intervalle einzeln ab und bestimmten für jede Sekunde eine Tic-Intensität. Die Auswertung der einzelnen Intervalle wurde in zwei Kategorien vorgenommen: die Anwesenheit/ Abwesenheit eines motorischen oder vokalen Tics wurde bestimmt, und für jedes Intervall wurde eine Gesamtintensität der in der Sekunde auftretenden Tics festgelegt.

Um die Bewertung der Tic-Intensität weiter zu objektivieren wurden zwei bereits in der Forschungsgruppe etablierte, leicht an die aktuellen Versuchsbedingungen angepasste Ratingskalen, verwendet (siehe Tabelle 3). Die Intensitätsskala der motorischen Tics beinhaltete die Kategorisierung der Tics von 0 bis 8. Es wurde den Tics der jeweiligen Kategorie das Attribut kein (0), sehr mild (1), mild (2,3), moderat (4,5), moderat bis stark (6), stark (7) und sehr stark (8) zugeordnet. Analog dieser Kategorien wurden die vokalen Tics von 0 bis 7 bestimmt, und dem Attribut kein (0), sehr mild (1), mild (2,3), moderat (4,5), moderat bis schwer (6) und schwer (7) zugeordnet, die Kategorie sehr stark (motorisch 8) wurde nicht vergeben. Die Einordnung der Tic-Aktivität in die einzelnen Kategorien fand anhand der unterschiedlichen Ausprägung von Muskelaktivitäten und Auffälligkeiten von Bewegung und Lautäußerungen für Dritte statt. Der Faktor Zeit wurde in dieser Studie aus den Ratingskalen exkludiert, da sich aus ihm kein wesentlicher Mehrwert in der Studie von Schubert et al. (2021) zeigte, das Rating dadurch aber wesentlich zeitintensiver wurde. Es fand also keine Bewertung der Dauer eines Tics statt. Nur der aktuelle Bewegungsstatus eines jeden Intervalls wurde bewertet.

Motorische Tics der Kategorie 0 bis 3 wurden analog zur Intensitätsskala der motorischen Tics von Schubert et. al. (2021) bestimmt. Danach entsprach die Kategorie 0 der Abwesenheit eines Tics, in Kategorie 1 gehörte ein sehr leichter Tic, welcher von einer physiologischen Bewegung nicht zu unterscheiden war. Als Beispiel wurde in der Skala eine kurze Atembewegung („Short Sniff“) genannt. Die Differenzierung zwischen physiologischem Blinzeln und einem Tic-Blinzeln war nicht möglich, deshalb wurde jedes Augenblinzeln als Kategorie 0 gewertet, es sei denn, die Bewegung ging über den physiologischen Lidschluss hinaus, beispielsweise Augen zusammenkneifen (Kategorie 2). Jede potentielle, jedoch nicht eindeutige Tic-Bewegung wurde mit einer 1 codiert. In die zweite Kategorie war ein milder Tic einzuordnen, der von einem Tic-Experten klar identifiziert werden konnte, aber von einer nicht geschulten Person leicht übersehen wurde, wie das Heben eines Nasenflügels oder das Aufreißen von Augen. Kategorie 3 entspricht einer milden Bewegung, die von jedem Beobachter als Tic erkannt werden konnte, aber noch keine übertriebene Muskelbewegung beinhaltete. Das Zusammenpressen der Lippen oder das Formen eines Schmollemundes wurden als Beispiel genannt. Kategorie 4 bis 8 wurden in Anlehnung an Schubert et al (2021) an das Bewertungsschema der vorliegenden Studie angepasst. In Abgrenzung zur dritten Kategorie wurde die Tic-Intensität der Kategorie 4 durch eine übertriebene Muskelbewegung definiert. Beispiele waren Naserümpfen oder

Grimasse schneiden. Bei Schubert et al. (2021) fand die Unterscheidung zwischen Tic-Intensitäten der Kategorien 4 und 5 über die Dauer der Bewegung statt. Da in der hier durchgeführten Auswertung jede Sekunde für sich bewertet wurde, entfiel der Faktor Zeit. Stattdessen unterschieden sich die beiden Kategorien anhand der Ausprägung übertriebener Muskelbewegungen. Umfassten diese mehrere Körperregionen, wurden die Tics als stark klassifiziert und in die Kategorie 5 eingeordnet. Eine starke ungewöhnliche Bewegung, welche deutlich die Aufmerksamkeit eines Beobachters auf sich zog, wurde analog zu Schubert et al. (2021) der Kategorie 6 zugeordnet. Ein Beispiel war „verkrampft mit den Fäusten auf dem Tisch klopfen“. Auch die Zuordnungen der Tic-Intensitäten 7 und 8 wurden unverändert aus Schubert et al. (2021) übernommen. Die Eingruppierung in Kategorie 7 wurde vorgenommen, wenn eine stark ungewöhnliche Bewegung abschreckend oder ängstigend auf andere wirkte. Ein Tic der Stärke 8 wurde definiert als sehr starke, augenscheinlich schmerzhaft oder potentiell (selbst)gefährdende Bewegung, beispielsweise Selbstverletzung durch Schlagen ins Gesicht (Schubert et al., 2021).

Die Intensitätsskala der vokalen Tics wurde unverändert nach Schubert et al. (2021) angewendet (siehe Tabelle 3). Zur Kategorie 1 gehörten Geräusche, welche ebenso physiologische Geräusch sein könnten, beispielsweise ein einmaliges Räuspern. Ein Geräusch, welches mehrfach erzeugt wurde und sowohl Tic, als auch physiologisch sein könnte (z.B. wiederholtes Räuspern), wurde mit einer 2 kodiert, während für jeden Beobachter eindeutige Tic-Geräusche (z.B. einmaliges Grunzen, Zwitschern) die Kodierung 3 erhielten. Bei Aneinanderreihung dieser Art von Geräuschen (z.B. Bellen) waren sie für den Beobachter noch offensichtlicher wahrnehmbar und somit eine Kategorie höher (4) einzuordnen. Ab Kategorie 5 wurden Worte statt Geräusche ausgestoßen. Zur Differenzierung der einzelnen Intensitätsgruppen wurde die Koprovalie als Merkmal betrachtet. Vokale Tics der Stärke 5 waren einzelne, nicht koprovalische Wörter, wie „Hallo“ oder „Haha“, während einzelne koprovalische Wörter, wie „fuck“ oder „Fotze“ in die Kategorie 6 gehörten. Die stärkste Tic-Intensität (7) war der Verwendung von mehrfachen koprovalischen Wörtern in hoher Lautstärke zugeordnet, beispielsweise „Sieg Heil“ schreien.

Table 3: Intensitätsskalen motorischer und vokaler Tics

Intensität der Kategorie	Motorische Bewegung(en)	Vokale Äußerung(en)
0	Kein Tic	Kein Tic
1	Sehr mild, könnte eine normale Bewegung sein (z.B. kurze Atembewegung)	Sehr mild, könnte ein spontanes, physiologisches Geräusch sein (z.B. einzelnes Räuspern)
2	Milder, aber klar identifizierbarer Tic, unzweifelhaft wahrnehmbar für einen Tic-Experten. Tic, der von Anderen übersehen werden könnte (z.B. Bewegung der Nasenflügel, Öffnung der Augen)	Mild, vermutlich ein Tic (z.B. wiederholtes Räuspern)
3	Milder, aber klar identifizierbarer Tic, unzweifelhaft wahrnehmbar für jeden Beobachter, keine übertriebene Muskelaktivität (z.B. zusammenpressen der Lippen oder Formen eines Schmolmmundes)	Milder, klar identifizierbarer Tic, unzweifelhaft wahrnehmbar für jeden Beobachter (z.B. einzelnes Grunzen oder Zwitschern)
4	Moderate, leicht bemerkbare, übertriebene Muskelaktivität (z.B. Naserümpfen oder Grimasse schneiden)	Moderate, leicht bemerkbare Geräusche, keine Wörter (z.B. Bellen)
5	Moderate bis stark übertriebene Muskelaktivitäten, welche zu unübersehbaren Verzerrungen führen (z.B. Anspannung des gesamten Körpers)	Moderate, leicht bemerkbare, einzelne nicht kopro-lalische Wörter (z.B. „Hallo!“, „haha!“)
6	Stark ungewöhnliche Bewegungen, die eindeutig Aufmerksamkeit erregen (z.B. mit verkrampten Fäusten auf dem Tisch klopfen)	Moderate bis schwere einzelne kopro-lalische Wörter (z.B. „Fuck“)
7	Stark ungewöhnliche Bewegungen, welche abschreckend oder beängstigend sind (z.B. mit weit offenem Mund und Augen starren, den Mittelfinger zeigen)	Schwere multiple kopro-lalische Wörter, laute Geräusche (z.B. Schreien)
8	Sehr starke, scheinbar schmerzhaft oder potentiell gefährliche Bewegungen (z.B. Selbstverletzung, sich ins Gesicht schlagen)	

Die Skala wurde in Anlehnung an Schubert et al.(2021) modifiziert und nach Langelage et al.(2022) aus dem Englischen übersetzt.

Mithilfe dieser so definierten Intensitäten ordneten die Rater anhand der Video- und Tonaufnahmen in Sekundenintervallen das motorische und vokale Verhalten in die genannten Kategorien (Tabelle 3) ein. Um den aktuellen Tic-Status eines jeden Intervalls zu bestimmen wurde, bei Vorkommen mehrerer Tics pro Sekunde eine Gesamtstärke der in diesem Intervall vorkommenden vokalen und motorischen Tics in Datavyu dokumentiert. Die Kodierung (3/2) in einem Intervall, steht beispielsweise für eine Neigung des Kopfes zur Seite mit der Stärke 3 und einer vokalen Äußerung der Intensität 2. Wie bereits oben beschrieben fehlte bei acht Videos die Tonspur, sodass hier nur die motorischen Tics beurteilt werden konnten.

Die Einschätzung der Tic-Stärke durch den Rater ist eine subjektive Bewertung, die dadurch erschwert wird, dass Tics und physiologische Bewegungen teilweise nur schwer voneinander abzugrenzen sind (Münchau, 2010). Um diesem Umstand entgegenzuwirken, werteten zwei Rater unabhängig voneinander die Videos aus. Im Vorfeld wurden die Rater von den Ratern aus dem Vorprojekt an bereits ausgewerteten Videos aus der Vorstudie. (Schubert et al., 2021) trainiert, Tics von physiologischen Bewegungen zu unterscheiden und deren Intensität anhand der Skala zu kategorisieren. Erst als die Inter-Rater-Reliabilität (IRR) zwischen den beiden Ratern auch im Vergleich mit den Ratern aus dem Vorprojekt groß genug war, wurde die Auswertung der Urge-Videos aus der Kinder und Jugendlichen-Studie vorgenommen.

Aufgrund erhöhter Heterogenität der Tics und dem vermehrten Aufkommen von spontanen nicht-Tic-Bewegungen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen, wurden vor der Videoauswertung globale Absprachen zwischen den Ratern getroffen. Dieses waren ausschließlich generelle Absprachen, wie beispielsweise das Schwanken des Drehstuhles oder das Langziehen der Lippe nicht als Tic zu werten. Darüber hinaus wurden alle Videos und Daten des Urge-Monitors vor Durchführung der statistischen Analysen auf Anzeichen für eine nicht ordnungsgemäße Ausführung der Aufgabe seitens der Teilnehmer überprüft. Dies führte zum Ausschluss eines Probanden.

2.6 Statistische Analysen

Die statistische Datenanalyse wurde von Julius Verrel mit dem Programm „R“ (Version 3.6.2) durchgeführt (R Core Team, 2018). Schwellenwert für den Signifikanztest der Nullhypothese war $p < 0,05$. Korrelationsanalysen wurden wie unten angegeben um Mehrfachvergleiche korrigiert. Einige Auswertungen im Programm R wurden zusätzlich von mir in JASP (Version 0.14.1) durchgeführt, ein Altersgruppenvergleich wurde eigenständig vorgenommen (JASP Team, 2022). Abbildungen und Tabellen aus JASP, Microsoft Excel und Word (für 365 MSO, Version 2211) (Microsoft Corporation, 2018) wurden von mir erstellt.

Folgende deskriptive Daten von Dranggefühl und Tic-Verhalten wurden berechnet: der Mittelwert und die Standardabweichung von subjektiver Dranggefühl-Intensität (nachfolgend bezeichnet als M und SD Urge), die Tic-Frequenz in Prozent (%), prozentualer Anteil der Ein-Sekunden-Intervalle mit Tic-Aktivität) und die durchschnittliche Tic-Intensität (M Tic-Intensität, exklusiv für 1s-Intervalle mit Tic-Aktivität).

2.6.1 *Dranggefühl-Tic-Zusammenhang*

Ziel der Datenauswertung war es, aus den ermittelten Tic-Intensitäten der Sekundenintervalle einen kontinuierlich verlaufenden Datensatz zu generieren. Dieses war nötig, um die Datensätze der Tic-Stärken mit dem kontinuierlichen Verlauf der Dranggefühl-Daten vergleichen zu können. Das Ergebnis dieser Berechnung ist eine Kurve, welche den zeitlichen Verlauf der Tic-Intensität abbildet.

Die ersten und letzten 10 Sekunden der Dranggefühl-Tic-Zeitreihen wurden nicht in die Analysen einbezogen um Randeffekte zu vermeiden, und zu Beginn der Messungen den Patienten genügend Zeit zu geben, ihr aktuelles Dranggefühl auf der Skala anzupassen. Deshalb wurden ebenfalls die ersten 5 Sekunden der Urge-Monitor-Aufgabe nicht aufgenommen (siehe Kapitel 2.5). Das Vorhandensein eines Tics wurden gewertet, sobald ihn ein Rater erkannt hat. Wie in der Studie mit erwachsenen Probanden (Schubert et al., 2021) wurden auch in unserer Studie für die Analyse der Sekundenintervalle aus dem Urge-Monitor die Intensität für motorische und vokale Tics zu einem einzigen Intensität-Score je Sekunden-Intervall zusammengefasst, indem die Maximalwerte der beiden Scores verwendet wurden. Aus den von den beiden Ratern ermittelten Tic-Intensitäten in den

Sekundenintervallen wurden die Mittelwerte gebildet. Anschließend berechneten wir den zentral gleitenden Durchschnitt der Tic-Intensitäten. Zur iterativen Bestimmung der Mittelwerte nutzten wir ein Datenfenster von 11 Sekunden und einen zentralen Datenpunkt, an dessen Seiten jeweils die gleiche Anzahl an Datenpunkten in die Berechnung einfließen. So erstellten wir eine neue Datenpunktmenge mit geringerer Gewichtung von Extremwerten. Zudem führte das Berechnen des zentral gleitenden Mittelwertes zur Hervorhebung der zentralen Tendenz des Datensatzes, ohne die zeitliche Struktur der Rohdaten zu verfälschen.

Die individuellen Datensätze zu Dranggefühl-, und Tic-Intensität wurden im Vorfeld der Analyse z-standarisiert (Mittelwert 0, Varianz 1). Der Zusammenhang von Dranggefühlen und Tics wurde anhand von drei statistischen Methoden überprüft. Die logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich anhand des Dranggefühls eine Vorhersage über das Tic-Verhalten ableiten ließ. Die Vorhersagbarkeit von Dranggefühl-Intensitäten anhand des Prädiktors Tic(0,1) wurden überprüft durch Berechnung der linearen Regression. In der Korrelationsanalyse wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen Dranggefühl-Stärke und momentaner Tic-Intensität besteht. Diese Analysen wurden sowohl auf Gruppen-Ebene, als auch separat für jeden Probanden durchgeführt.

Ziel der Datenanalyse auf Gruppen-Ebene war es, ein Maß für den mittleren Zusammenhang und die Gesamtbeziehung über alle Teilnehmer hinweg zu bestimmen. Hierzu nutzen wir linear gemischte Modelle (glmer and lmer aus dem R-Paket lme4) (Bates et al., 2015) mit maximaler Zufalls-Effekt Struktur (Barr, 2013). Die Z-Standardisierung der Dranggefühl- und Tic-Intensität führte zunächst zu nicht-konvergenten oder singulären Modellschätzungen, vermutlich weil die Z-Standardisierung die Zwischensubjekt-Varianz der mittleren Intensität eliminierte. Wie in der vorherigen Studie mit Erwachsenen (Schubert et al., 2021) wurde dieses Problem gelöst, indem die Analyse auf ein kleineres Zeitfenster (50-250s) beschränkt wurde.

Entsprechende Analysen wurden auch separat für jeden einzelnen Probanden unter Verwendung von logistischer und linearer Regression (glm, lmer in R) und Korrelationsanalysen auf Individual-Ebene durchgeführt (jetzt unter Verwendung der gesamten Dranggefühl-/Tic-Aufnahme, bei der nur die ersten und letzten 10s entfernt wurden.). Die Koeffizienten aus der logistischen und linearen Regression, sowie der Korrelationsanalyse wurden berechnet, um individuelle Drang-Tic-Beziehungen zu

quantifizieren, die Korrelation mit klinischen Maßen zu bewerten und mit einer Stichprobe von Erwachsenen zu vergleichen (Schubert et al., 2021).

2.6.2 Inter-Rater-Reliabilität

Wie bereits erwähnt, weisen Tic-Bewegungen eine hohe Ambiguität auf, was eine objektive Beurteilung erschwert. Um die Unabhängigkeit der Daten von den Ratern zu überprüfen und den Grad an Objektivität einschätzen zu können, wurde die IRR zwischen den beiden auswertenden Personen bestimmt. Dazu wurde die Pearson-Korrelation für die Anwesenheit/Abwesenheit eines Tics und für die Tic-Intensität verwendet. Eine IRR von 0 bis 0,2 ist nach Cohen (1960) als gering zu interpretieren, die Werte größer 0,2 bis 0,40 sind einer mäßigen und Werte von größer 0,4 bis 0,6 einer moderaten Übereinstimmung zuzuordnen (Cohen, 1960). Ab Werten von größer 0,6 bis 0,8 ist von einer substantiellen Deckungsgleichheit auszugehen. Bei Werten größer 0,8 ($\geq 0,8$) spricht man von nahezu perfekter Übereinstimmung beider unabhängiger Bewertungen (Cohen, 1960). Daher wurde eine IRR der unabhängigen Ratings von mindestens 0,8 angestrebt. Die Vorstudie mit Erwachsenen (Schubert et al., 2021) zeigte, dass dieses ein realistisches Ziel ist. Allerdings war bei den hier untersuchten Kindern und Jugendlichen mit häufigeren nicht-Tic-assoziierten Bewegungen zu rechnen als bei Erwachsenen (unruhiges Sitzen, Bewegungen aus Langeweile). Deshalb wurde eine Korrelation von mindestens 0,8 nicht als absolute Grenze gesetzt. Lag die IRR unter 0,6 wurde, in Supervision mit einem erfahrenen wissenschaftlichen Mitarbeiter nach systematischen Fehlern in der Tic-Analyse des entsprechenden Videos gesucht. Das Video wurde dabei am Stück beurteilt und nicht wie bei der Auswertung in Sekundenintervallen angesehen. Die Supervision betraf nur generelle, globale Einschätzungen (z.B. Handbewegungen mit der Maus: kein Tic, sondern Langeweile). Einzelne Tics wurden nicht beurteilt sondern ein Gesamteindruck der Tic-Muster erhoben, um die Unabhängigkeit der Videobeurteilung aufrecht zu erhalten. Zusätzlich wählten wir einen zeitlichen Abstand zwischen der primären und erneuten Beurteilung der Tic-Intensitäten mit Supervision.

Zudem wurde berechnet wie, gut die Zuordnung der Tics pro Intervall übereinstimmte (Korrelation Tic) und wie stark sich die Einschätzung der Intensität dieser Tics deckte (Korrelation Tic-Intensität). Eine Abweichung der Rater von zwei Niveaus auf den Intensitäts-Skalen für motorische Tics und für vokale Tics wurde toleriert und nicht als

Unterschied zwischen den Bewertungen gezählt. Es wurden nur Intervalle in die Berechnung inkludiert, bei denen mindestens ein Rater einen Tic angegeben hatte.

2.6.3 Korrelationsanalyse der Tic-Frequenzen: Urge-Monitor und RUSH-Video-Protokoll

Als zusätzlichen Qualitätscheck wurde die Anzahl der 1s-Intervalle, in denen im Urge-Video ein Tic gewertet wurde (%), mit der im RUSH-Video-Protokoll ermittelten Tic-Frequenz (Tics/min) der Probanden korreliert. Eine hohe Korrelation zwischen der im Urge-Monitor erhobenen prozentualen Tic-Frequenz und der Tic-Frequenz aus dem RUSH-Protokoll zeigt eine hohe Auswertungsobjektivität.

2.6.4 Korrelationsanalysen der Urge-Monitor Daten mit klinischen Parametern

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen klinischen Parametern wie z.B. der PUTS oder der YGTSS und den Daten der Urge-Monitor Aufgabe aufzudecken, berechneten wir die Pearsons-Korrelation zwischen den klinischen Scores und den jeweils zugehörigen Parametern von Tics (Tic-Frequenz, mittlere Tic-Intensität), den zugehörigen Parametern von Dranggefühlen (Mittelwert und Standardabweichung der Dranggefühl-Zeitreihen) und den Messwerten der Dranggefühl-Tic-Beziehung (logistische und lineare Regression und Korrelationskoeffizienten). Darüber hinaus wurden Korrelationen zwischen den einzelnen Maßen des Urge-Monitors erhoben. Für jeden klinischen Score wurde die statistische Analyse unter Verwendung der Bonferoni-Holm Korrektur (Holm, 1979) an die Anzahl der jeweiligen Urge-Monitor-Messwerte angepasst (Tic: 2, Urge: 2, Urge-Tic: 3).

2.6.5 Vergleich der Altersgruppen innerhalb der Probandengruppe

Losgelöst von der eigentlichen Fragestellung, des zeitlichen Zusammenhangs von Dranggefühl und Tics, wurde in einer weiteren Analyse nach generellen Zusammenhängen der Dranggefühl und Tic Parameter als auch klinischer Scores mit dem Alter geschaut. Ziel war es, durch Altersgruppenbildung, angepasst an die physiologischen Entwicklungsstadien im Kindes und Jugendalter, den Entwicklungsaspekt im GTS weiter zu ergründen und mögliche Variabilität durch unterschiedliche Alter- und Entwicklungsstufen innerhalb der Kinder und Jugendlichen-Stichprobe aufzudecken. Hierzu berechneten wir die Pearson-Korrelation für normalverteilte Parameter und die Spearman-Rho-Korrelation für nicht

normalverteilte Parameter. Es wurden die Korrelationen zwischen den Dranggefühl-Parametern (M und SD Dranggefühl), den Tic Parametern (Tic-Frequenz, mittlere Tic-Intensität) und der klinischen Scores, jeweils mit dem Alter und der Erkrankungsdauer berechnet. Zeigte sich ein Zusammenhang zweier Parameter mit dem Alter oder der Erkrankungsdauer, wurden drei Altersgruppen gebildet und es wurde der entsprechenden Zusammenhang anhand von deskriptiven Daten und auch mittels Einstichproben t-Test auf mögliche Unterschiede innerhalb der Altersgruppen überprüft. Die Festlegung der Altersgruppen erfolgte orientiert an physiologischen Entwicklungsstufen im Kindes- und Jugendalter und wurde vor Beginn der Korrelationsanalysen vorgenommen (Kahl et al., 2007; Zimmermann et al., 2018; Zumbach-Basu, 2023). Die Gruppe der Probanden im Alter von 8-12 Jahren (n = 7) wurde als „Schulkinder“ bezeichnet, die Gruppe der 13-15 jährigen (n = 10) als „Teenager“ und die der 16-18 jährigen als „junge Erwachsene“.

2.6.6 Vergleich der Urge-Monitor-Daten zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen

Um tiefere Einblicke in Entwicklungsveränderungen beim GTS zu erhalten, wurden die Daten der hier vorliegenden Gruppe von Kindern und Jugendlichen mit den Daten der von Schubert et al. (2021) untersuchten Gruppe von Erwachsenen verglichen. Für die oben beschriebenen, Individualdaten von Dranggefühl, Tic und Dranggefühl-Tic-Beziehung führten wir jeweils einen Welch-t-Test mit zwei Stichproben unter Zulassung einer ungleichen Varianz durch. Basierend auf der Hypothese, dass Dranggefühle sich als eine Anpassung an Tics entwickeln, und der daraus abgeleiteten Vorhersage für stärker ausgeprägte Dranggefühl-Tic-Assoziationen bei Erwachsenen im Vergleich zu Kindern, führten wir für dieses Paradigma eine einseitige Hypothesentestung durch. Gruppenunterschiede in den Dranggefühl-Tic-Assoziationen wurden außerdem durch Random-Effects-Modelle, analog zu den in Abschnitt 2.6.1 beschriebenen Berechnungen analysiert, und mit einem zusätzlichen Interaktionsterm bewertet, der Gruppenunterschiede in der Assoziation zwischen Prädiktor und vorhergesagter Variable berücksichtigt.

2.6.7 Vergleich klinischer Parameter zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen

Um mögliche Gruppenunterschiede zwischen der Kinder/Jugendlichen- und der Erwachsenenstichprobe (Schubert et al., 2021) in Bezug auf klinische Parameter zu untersuchen, verglichen wir die klinischen Daten beider Studien mittels zweiseitiger Welch-t-Tests miteinander.

3 Ergebnisse:

In der vorliegenden Studie wurden 25 an GTS erkrankte Kinder und Jugendliche im Alter von 8-18 Jahren untersucht. Sie waren im Mittel 13,7 Jahre alt (SD 2,7 Jahre). Der mit dem HAWIK-IV/WAIS-IV bestimmte IQ hatte eine Spanne von 88 bis 123 (M 105,8,SD 9,9), sodass kein Proband aufgrund eines IQs von unter 80 ausgeschlossen werden musste. Detaillierte Probandeninformationen und Ergebnisse der klinischen Assessments sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Übersicht der Probandeninformationen und der klinischen Scores

ID ¹	Ge- schlecht ²	Alter ³	RUSH Gesamt ⁴	RUSH (Tics/ min) ⁵	YGTSS ⁶	PUTS ⁷	GTS- QOL ⁸	(C)Y- BOCS ⁹	Conners (UA) ¹⁰	Conners (HA) ¹⁰	HAWIK/ WAIS- IV) ¹¹	GTS- DCI ¹²
D01	m	17	8,5	12,4	22	16	1,9	7*	45	45	118*	41
D02	w	18	8	27,8	29	15	2,8	0*	42	52	88*	51
D03	m	18	10,5	21,4	13	/	/	14*	/	/	98*	40
D04	m	16	9	15,6	9	18	1,85	2*	55	42	108*	36
D06	m	16	13,5	77,2	39	24	12	2*	69	59	123*	48
D09	m	16	7	30,8	4	9**	/	0*	/	/	102*	26
D13	m	11	4	9,4	28	9**	1	0	51	50	101	28
D14	m	16	4	4,4	4	9**	1,9	0*	46	51	112*	23
D15	m	13	11	58,6	24	19	9,6	0	44	52	93	18
D16	w	13	10	62,2	19	/	7,7	0	50	41	97	31
D17	w	15	17,5	63,6	67	34	57,7	17	62	68	121	89
D19	w	13	10,5	38,2	31	9**	0	0	50	52	110	34
D24	m	13	9,5	27,4	15	24	0	0	46	45	106	36
D25	w	14	7,5	31,8	5	9**	1,9	0	48	53	105	36
D26	w	8	4	8,8	37	/	7,7	0	41	62	91	43
L01	w	14	8	30	15	9**	45,2	13	67	44	110	42
L03	m	13	11,5	45	29	9**	/	0	46	57	108	41
L04	m	10	16	104	37	/	59,6	0	73	73	101	85
L06	m	12	16	64,8	59	9**	23,1	18	44	54	114	51
L07	w	11	14	83	44	17	24	7	52	64	113	48
L10	m	14	7	18	5	9**	4,8	8	59	62	117	52
L11	m	12	12	25,4	34	20	1,9	0	51	51	114	56
L12	m	9	12	44	40	/	26,9	0	55	58	97	44
L15	m	13	10	33,6	42	14	8,7	4	39	45	108	45
L16	m	17	9	22	42	18	17,6	0*	/	/	89*	46

¹Probanden ID: Probanden aus Dresden (D) und Lübeck (L)

²Geschlecht: männlich (m) und weiblich (w)

³Alter in Jahren

⁴modifiziertes RUSH-Protokoll (RUSH-Gesamtwert)

⁵modifiziertes RUSH-Protokoll, Tic-Frequenz (Tics/min)

⁶Yale Global Tic-Severity-Skala (YGTSS Gesamtwert)

⁷Premonitory Urge to Tic-Skala (PUTS)

⁸Quality of Life-Skala (GTS-QOL)

⁹Yale-Brown Obsessive-Compulsive Skala für Kinder (CY-BOCS) und Erwachsene (Y-BOCS)

¹⁰Conners ADHS Rating Skala für Kinder, dritte Edition, Unterkategorien für Unaufmerksamkeit (UA) und Hyperaktivität (HA)

¹¹Kurzform der Wechsler Intelligenz-Skala für Kinder, vierte Edition (HAWIK-IV)/ Kurzform der Wechsler Adult Intelligenz-Skala, vierte Edition (WAIS-IV)

¹²GTS Diagnostic Confidence Index (GTS-DCI)

*Erwachsenenskala wurde angewendet (ab einem Alter von 16 Jahren)

**PUTS wurde nur erhoben bei Patienten, die mindestens 10 Jahre alt waren und die Wahrnehmung von Dranggefühlen in einer Screening-Frage angaben. Patienten, welche die Screening-Frage mit „nein“ beantworteten (n = 9), wurde der minimale PUTS-Wert (9, markiert mit **) zugeordnet

Es fehlen die Werte einiger klinischer Skalen: PUTS (n = 5), GTS-QOL (n = 3) und Conners UA und HA (n = 3).

n = Anzahl der Probanden

Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

3.1 Deskriptive Zusammenfassung der Dranggefühl- und Tic-Daten

Wie in Tabelle 5 dargestellt wurde zwischen den Ratern der Urge-Monitor-Aufgabe eine hohe IRR für die Anwesenheit/Abwesenheit eines Tics bei den Probanden mit einem Mittelwert von $r = 0,71$ und einer Spanne von $0,5-0,87$ gefunden. Die IRR für die Tic-Intensität war mit einem Mittelwert von $r = 0,80$ und einer Spanne von $0,63-0,94$ noch höher. Mit diesen Ergebnissen erreichten wir unser Ziel, eine IRR mit nahezu perfekter Übereinstimmung von mindestens $0,8$ nicht immer. Dennoch zeigten die Korrelationen im Mittel eine substantielle Deckungsgleichheit der Bewertungen für Tic-Anwesenheit/Abwesenheit und Tic-Intensität auf, sodass die Bewertungen der Rater dennoch eine hohe Auswertungsobjektivität aufwiesen.

Die Korrelationsanalyse zwischen der Tic-Anzahl pro Minute im RUSH-Protokoll (RUSH Tics/min) und der prozentualen Tic-Aktivität (Tics/min in Prozent: prozentualer Anteil an Tics, welche in allen Ein-Sekunden-Intervallen registriert wurden) aus dem Urge-Monitor zeigte eine signifikant positive Spearman-Rho-Korrelation mit $r = 0,66$ und $p < 0,001$. Auch die Spearman-Rho-Korrelation zwischen dem RUSH-Gesamtwert und der Tic-Frequenz aus der Urge-Monitor-Aufgabe zeigte mit $r = 0,78$ und $p < 0,001$ signifikante Ergebnisse. Diese Korrelationen zeigten somit eine hohe Reliabilität der Tic-Bewertungen der zwei Rater aus dem Urge-Monitor auf. Deskriptive Daten der IRR und des RUSH-Protokolls sind in Tabelle 5 abgebildet, Streudiagramme der signifikanten Korrelationen zwischen den Tic-Parametern aus dem Urge-Monitor und dem RUSH-Protokoll sind in Abbildung 2 zu finden.

Tabelle 5: Deskriptive Daten der Tic-Parameter aus dem Urge-Monitor und dem RUSH-Protokoll

Parameter	Urge-Monitor				RUSH-Protokoll	
	IRR ¹ Tics	IRR ¹ Intensität	Tic-Frequenz (%) ²	M Tic- Intensität ³	Tic-Frequenz (Tics/min) ⁴	RUSH- Gesamt
M	0,71	0,8	61,4	2,3	38,4	10
SD	0,08	0,07	24,4	0,5	25,7	3,6
Min	0,5	0,63	10,7	1,3	4,4	4
Max	0,87	0,94	98,3	3,4	104	17,5

¹IRR: Inter-Rater Reliabilität, Pearson-Korrelation gewerteter Tics und Tic-Intensität zwischen den beiden Ratern der Urge-Monitor-Aufgabe

² Tic-Frequenz: prozentualer Anteil der Ein-Sekunden-Intervalle mit Tic-Aktivität im Urge-Monitor

Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

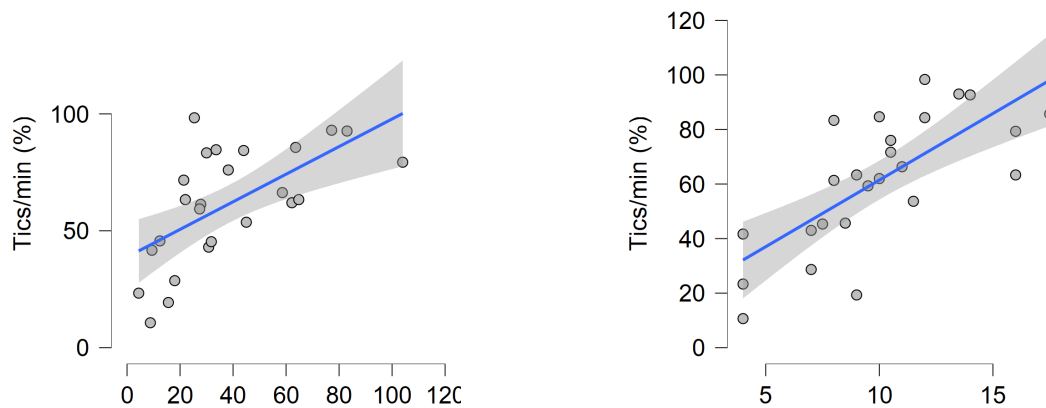


Abbildung 2: Korrelationen der Tic-Parameter aus dem Urge-Monitor und dem RUSH-Protokoll

Die Streudiagramme zeigen die signifikanten Korrelationen zwischen der Tic-Frequenz (%) aus der Urge-Monitor-Aufgabe und den Parametern des RUSH-Protokolls (RUSH Tics/min, RUSH Gesamtwert).

Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

Die subjektiven Bewertungen der Dranggefühle aus der Urge-Monitor-Aufgabe deckten eine substantielle Variabilität zwischen den Individuen auf. Deskriptive Analysen des Dranggefühls (bewertet auf einer Skala von 0 bis 100) aller Probanden ergaben einen Mittelwert von 13,0 und einer Spanne von 0,03 bis 58,3. Detaillierte individuelle Dranggefühl- und Tic-Daten der Urge-Monitor-Aufgabe sind in Tabelle 6 zu finden, eine Übersicht der deskriptiven Dranggefühl- und Tic-Daten über die Probanden hinweg ist in Tabelle 12 abgebildet. Die Standardabweichung des Dranggefühls lag im Mittel bei 14,9 und

hatte eine Spanne von 0,3 bis 45,8. In den Video-Aufzeichnungen der Urge-Monitor-Aufgabe wurden Tics im Durchschnitt in 61,4% der Ein-Sekunden-Intervalle und einer Spanne von 10,7% bis 98,3% gewertet. Die durchschnittliche Tic-Intensität lag bei 2,3 und die Spanne betrug 1,3 bis 3,4 auf der Intensitätsskala. Generell traten vokale Tics mit einer deutlich geringeren Häufigkeit auf, als motorische Tics. Bei den 17 Videos mit Tonspur wurden 151 vokale Tics und 2818 motorische Tics identifiziert.

Tabelle 6: Individuelle Dranggeföhl- und Tic-Daten aus dem Urge-Monitor

ID*	Tic-Frequenz (%)¹	M Tic-Intensität²	M Dranggeföhl³	SD Dranggeföhl⁴	Spanne Dranggeföhl
D01	45,7	1,8	1,6	6,0	0 - 50
D02	61,3	2,3	1,7	7,5	0 - 50
D03	71,7	2,3	18,8	20,8	0 - 83,8
D04	19,3	1,5	1,5	6,5	0 - 50
D06	93,0	3,4	58,2	45,8	0 - 100
D09	43,0	1,3	1,4	3,2	0 - 33,6
D13	41,7	2,0	0,1	0,8	0 - 12,7
D14	23,3	1,7	0,03	0,3	0 - 6,7
D15	66,3	2,3	21,4	23,1	0 - 100
D16	62,0	2,3	1,9	6,2	0 - 44
D17	85,7	2,9	39,7	36,6	0 - 100
D19	76,0	2,3	35,6	38,0	0 - 100
D24	59,3	2,1	6,3	15,4	0 - 76,1
D25	45,3	2,2	2,3	5,1	0 - 50
D26	10,7	2,2	0,5	3,2	0 - 48,5
L01	83,3	2,3	7,7	0,9	6 - 12
L03	53,7	2,4	0,1	0,6	0 - 8,2
L04	79,3	2,2	39,8	33,5	0 - 100
L06	63,3	2,8	0,2	1,4	0 - 24,4
L07	92,7	3,0	23,9	24,8	0 - 100
L10	28,7	1,8	0,1	0,6	0 - 5,5
L11	98,3	2,5	2,0	6,7	0 - 33,1
L12	84,3	2,7	28,7	33,2	0 - 100
L15	84,7	2,3	21,2	30,1	0 - 100
L16	63,3	1,9	9,6	21,9	0 - 89,3

*ID: Probanden aus Dresden (D) und Lübeck (L)

¹ Tic-Frequenz: prozentualer Anteil der Ein-Sekunden-Intervalle, in denen ein Tic gewertet wurde

² M Tic-Intensität: mittlere Tic-Intensität eines Probanden, bestimmt durch Auswertung der Rater

³ M Dranggeföhl: mittlere Dranggeföhlstärke, bewertet durch Probanden im Urge-Monitor

⁴SD Dranggeföhl und Spanne Dranggeföhl: Standardabweichung und Spanne des Dranggeföhl
Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

3.2 Dranggefühl-Tic-Assoziationen bei Kindern und Jugendlichen mit GTS

In jeder der drei Random-Effects-Analysen auf Gruppenebene (über alle Patienten hinaus) fanden wir einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen der Dranggefühl-Intensität und der Tic-Anwesenheit, als auch der Tic-Intensität. Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass die Dranggefühl-Intensität einen positiven Effekt ($\beta = 0,44$; Odds Ratio (OR) = $\exp(\beta) = 1,55$) auf die Tic-Anwesenheit hat ($\chi^2(1) = 7,029$; $p = 0,008$). Dies bedeutet, dass es über den Prädiktor der Dranggefühl-Intensität möglich war, eine Vorhersage über das Auftreten eines Tics zu machen. War die Intensität des Dranggefühls hoch, zeigte sich eine hohe Wahrscheinlichkeit dafür, dass gleichzeitig Tics vorhanden waren. In der linearen Regressionsanalyse war es möglich, über den Prädiktor Anwesenheit/Abwesenheit eines Tics Rückschlüsse über die Dranggefühl-Intensität zu ziehen. Der positive Zusammenhang beider Parameter zeigte erhöhte Dranggefühl-Angaben um etwa 0,20 SD bei Anwesenheit von Tics ($\beta = 0,20$; $\chi^2(1) = 7,39$; $p = 0,007$). Schließlich zeigte die lineare Regressionsanalyse einen positiven Zusammenhang zwischen der Dranggefühl-Intensität und der momentanen Tic-Intensität ($\beta = 0,17$, $\chi^2(1) = 6,64$, $p = 0,01$). Dies bedeutet, dass hohe Intensitäten des Dranggefühls mit hohen Tic-Intensitäten einhergingen und andersherum, hohe Tic-Intensitäten mit einer hohen Dranggefühl-Intensität korrelierten.

Neun Probanden gaben im klinischen Assessment an, kein Dranggefühl im Vorfeld von Tics zu verspüren. Diese Patienten wurden dennoch nicht von der Studie ausgeschlossen, da die Instruktionen der Urge-Monitor-Aufgabe jedem der Probanden verständlich erschien. Wir zogen die Möglichkeit in Betracht, dass der Urge-Monitor möglicherweise feinere Informationen über das Dranggefühl von Patienten mit GTS liefern könnte, als ein klinischer Fragebogen wie die PUTS. Eine separate Gruppen-Level-Analyse, beschränkt auf die neun Probanden ohne Dranggefühl im PUTS, zeigte ebenfalls signifikante Dranggefühl-Tic-Assoziationen im Urge-Monitor für die logistische Regression ($\beta = 0,32$; OR = $\exp(\beta) = 1,38$; $\chi^2(1) = 8,11$; $p = 0,004$) und für die lineare Regressionsanalyse ($\beta = 0,21$; $\chi^2(1) = 18,29$; $p < 0,001$). Die Korrelationsanalyse zwischen dem Dranggefühl und der Tic-Intensität ergab keinen signifikanten Zusammenhang in dieser Stichprobe ($p > 0,2$).

Die Analysen auf individueller Ebene zeigten, wie in Abbildung 3 dargestellt, eine große Heterogenität der Dranggefühl-Tic-Beziehungen innerhalb der Probandengruppe.

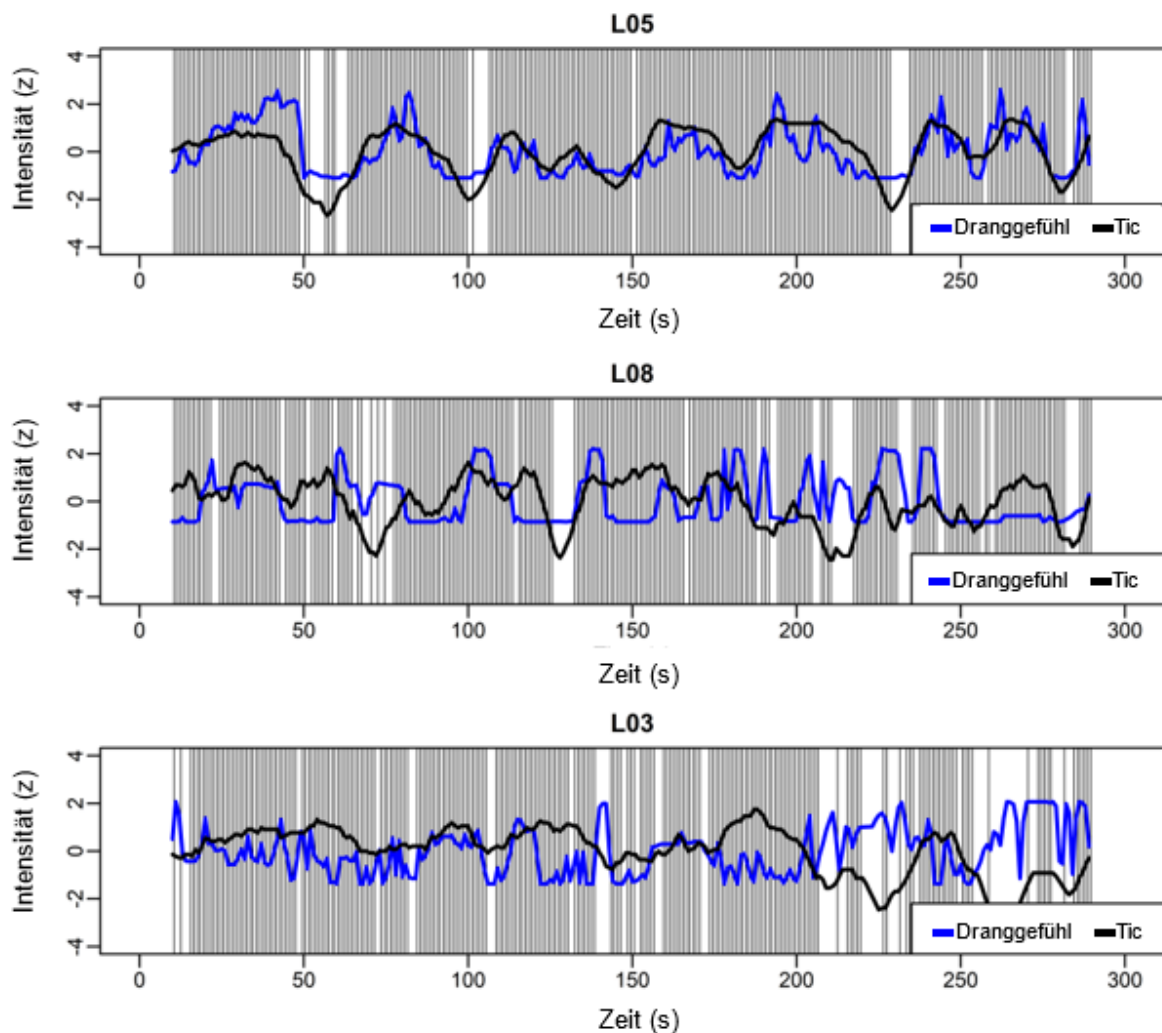


Abbildung 3: Individuelle Dranggefühl-Tic-Zeitreihen, drei repräsentative Beispiele

Die Graphen zeigen das subjektive Dranggefühl als blaue Linie, die momentane Tic-Intensität als schwarze Linie (zentral gleitender Mittelwert von 11 s) und Zeitpunkte, in denen Tics ausgeführt wurden, sind durch vertikale graue Linien gekennzeichnet. Proband L05 weist eine klare positive Dranggefühl-Tic-Beziehung auf, bei Proband L08 zeigt sich keine systematische Beziehung zwischen Dranggefühlen und Tics und Proband L03 weist eine negative Dranggefühl-Tic-Beziehung auf.

Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

Abbildung 3 illustriert die inter-individuelle Heterogenität der Dranggefühl-Tic-Assoziationen an Hand der Daten von drei repräsentativen Probanden. Bei Patient L05 zeigte sich eine ausgeprägte positive Assoziation zwischen Dranggefühlen und Tics, bei der sowohl die Anzahl an Tics, als auch die momentane Tic-Intensität parallel mit dem kontinuierlich berichteten Dranggefühl anstiegen und abfielen. Ein solcher Zusammenhang wurde bei Proband L08 nicht gefunden, während bei Proband L03 eine negative Assoziation zwischen

Dranggefühlen und Tics zu erkennen war. Gegenläufig zu Proband L05 zeigte sich bei Proband L03 eine Reduzierung der Tic-Aktivität und Tic-Intensität zu Zeiten von erhöhten Dranggefühlen und ein Anstieg der Tic-Aktivität und Intensität bei geringerem Dranggefühl. Die Verteilungen der einzelnen Koeffizienten der Dranggefühl-Tic-Parameter (Logistische und lineare Regressions-Koeffizienten, Korrelationskoeffizienten) sind in Abbildung 4 dargestellt. Diese zeigen ähnlich der Gruppen-Level Analysen, dass bei 40 bis 48% der Probanden ein positiver Zusammenhang zwischen Dranggefühlen und Tics auf individueller Ebene auftrat.

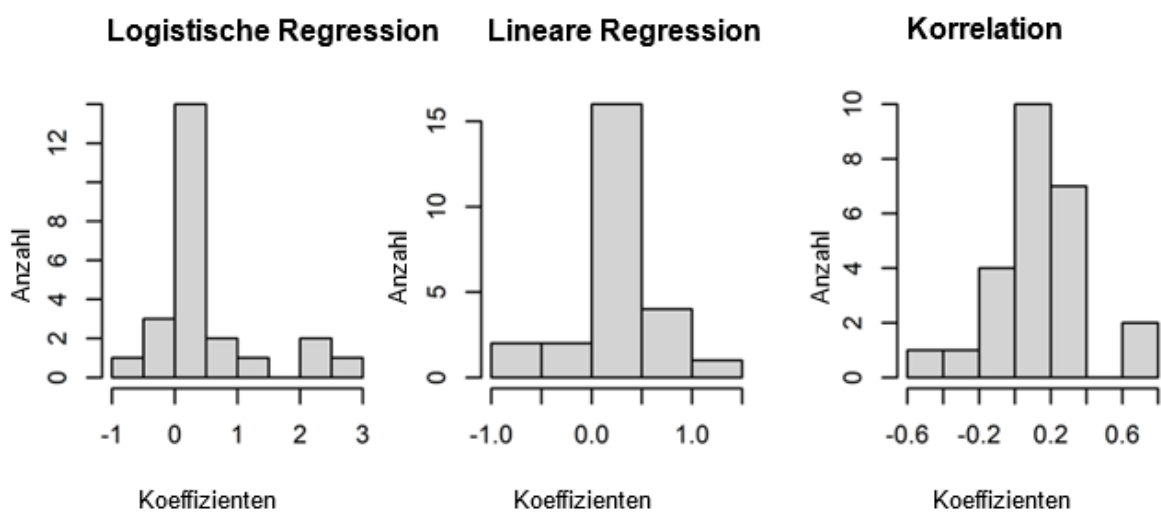


Abbildung 4: Verteilung der Regressions- und Korrelationskoeffizienten

Verteilung der einzelnen Regressions- und Korrelationskoeffizienten der Dranggefühl-Tic-Parameter bei Kindern und Jugendlichen. Höher positive Werte, sprechen für eine stärkere Dranggefühl-Tic-Beziehung, mit häufigeren und ausgeprägteren Tics zu Zeiten von starken Dranggefühlen. Negative Werte zeigen einen umgekehrten Zusammenhang auf und Werte nahe der 0 weisen auf keine oder eine nur geringe Beziehung von Dranggefühlen und Tics hin. Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

Die Ergebnisse der individuellen Dranggefühl- und Tic-Analysen sind in Tabelle 7 zu finden. Die dort dargestellten Parameter der logistischen Regressionsanalyse, welche die Wahrscheinlichkeit für die Anwesenheit eines Tics anhand der Intensität des Dranggefühls vorhersagten, reichten von $\beta = -0,68$ und einer OR von 0,51 bis $\beta = 2,57$ und einer OR von 13,1. Bei 11 Probanden zeigte sich in dieser Analyse ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen Dranggefühlen und Tics, bei 11 Probanden war kein signifikanter Zusammenhang zu erkennen und bei zwei Probanden zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen der Dranggefühl-Intensität und dem Tic-Geschehen.

In der linearen Regressionsanalyse wurde die Dranggefühl-Intensität zum Zeitpunkt eines anwesenden Tics und zu den Zeitpunkten, in denen Tics abwesend waren, analysiert. Die Koeffizienten dieser Analyse hatten eine Spanne von $\beta = -0,67$ bis $\beta = 1,29$. Bei 10 Patienten zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Anwesenheit eines Tics und der Intensität des Dranggefühls, 13 Patienten wiesen keinen Zusammenhang auf und bei zwei Patienten wurde eine negative Assoziation aufgedeckt.

Die Korrelationsanalyse zwischen dem Dranggefühl und der momentanen Tic-Intensität ergab eine Spanne der Korrelationskoeffizienten von $r = -0,45$ bis $r = 0,68$. Es zeigten sich 12 positive Zusammenhänge, 11 nicht signifikanter Zusammenhänge und zwei negative Assoziationen zwischen dem Dranggefühl und der momentanen Tic-Intensität.

Tabelle 7: Individuelle Daten der Dranggefühl- und Tic-Assoziationen

ID	Logistische Regression ¹			Lineare Regression ²			Korrelation ³	
	β	$\chi^2(1)$	p	β	t (278)	p	r	p
D01	0,49	9,74	0,002	0,34	2,91	0,004	0,36	< 0,001
D02	1,39	20,45	< 0,001	0,42	3,50	0,001	0,25	< 0,001
D03	0,07	0,26	0,611	0,07	0,50	0,615	0,16	0,008
D04	-0,28	1,69	0,193	-0,17	-1,13	0,260	0,07	0,228
D06	2,57	39,38	< 0,001	1,29	6,06	< 0,001	0,68	< 0,001
D09*	-0,13	1,04	0,309	-0,12	-1,00	0,320	-0,26	< 0,001
D13*	0,16	1,68	0,195	0,16	1,29	0,197	0,05	0,435
D14*	0,42	8,23	0,004	0,43	3,10	0,002	0,11	0,062
D15	0,18	1,95	0,162	0,17	1,38	0,169	0,09	0,130
D16	0,36	5,36	0,021	0,26	2,14	0,033	0,13	0,026
D17	0,17	0,89	0,346	0,16	0,93	0,354	0,33	< 0,001
D19*	0,61	14,80	< 0,001	0,52	3,76	< 0,001	0,27	< 0,001
D24	0,12	0,85	0,355	0,11	0,91	0,366	-0,03	0,593
D25*	0,40	7,70	0,006	0,31	2,63	0,009	0,23	< 0,001
D26	0,30	4,56	0,033	0,61	3,02	0,003	-0,01	0,900
L01*	0,20	1,56	0,211	0,19	1,23	0,220	0,10	0,090
L03*	0,17	1,83	0,176	0,16	1,32	0,189	0,13	0,030
L04	-0,68	21,53	< 0,001	-0,67	-4,84	< 0,001	-0,45	< 0,001
L06*	2,01	12,29	< 0,001	0,24	1,91	0,057	0,25	< 0,001
L07	2,34	29,17	< 0,001	0,95	4,43	< 0,001	0,63	< 0,001
L10*	0,24	3,39	0,066	0,25	1,94	0,054	-0,04	0,495
L11 [#]				0,33	0,73	0,464	0,05	0,448
L12	0,11	0,39	0,531	0,10	0,62	0,537	0,06	0,325
L15	-0,48	9,99	0,002	-0,55	-3,40	0,001	-0,002	0,976
L16	0,99	30,58	< 0,001	0,60	5,09	< 0,001	0,22	< 0,001

¹Logistische Regression: Vorhersage von Tic-Anwesenheit/Abwesenheit über das Dranggefühl

²Lineare Regression: Vorhersage von Dranggefühl-Intensität über Tic-Anwesenheit/Abwesenheit

³Pearson-Korrelation: Korrelation zwischen Dranggefühl und momentaner Tic-Intensität

*Probanden, die in der PUTS kein Dranggefühl angaben

[#]Die logistische Regression konnte bei Proband L11 aufgrund von fehlender Konvergenz nicht angewendet werden.

Ergebnisse mit $p < 0,05$ (unkorrigiert) sind fett gedruckt, positive Zusammenhänge zwischen Dranggefühlen und Tics sind grau hinterlegt, negative Zusammenhänge sind gelb hinterlegt. Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

3.3 Korrelationsanalysen der Urge-Monitor-Daten mit klinischen Scores und dem Alter der Probanden

Die deskriptiven Urge-Monitor-Daten Dranggefühl, Tic-Frequenz und Tic-Intensität zeigten positive Korrelationen mit verschiedenen klinischen Scores. Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen sind in den Abbildungen 5, 6, 7,8 und den Tabellen 8, 9 und 10 dargestellt.

Die Korrelationen der von den Probanden im Urge-Monitor bestimmten mittleren Dranggefühlintensitäten (M Dranggefühl) und deren Standardabweichung (SD Dranggefühl) mit den klinischen Parametern zeigten einen positiven Zusammenhang zwischen den Dranggefühl-Parametern und dem RUSH-Gesamtwert, der RUSH Tic-Frequenz, der YGTSS und der PUTS (Tabelle 8). Die GTS-QOL-Skala und die Conner-Skala (Unterkategorie Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität) korrelierten mit der mittleren Dranggefühlintensität, während sich keine signifikante Korrelation mit der Standardabweichung der Dranggefühlintensität zeigte. Die Korrelationskoeffizienten der signifikanten Korrelationen lagen zwischen $r = 0,48$ und $r = 0,66$ (Tabelle 8). Die Korrelationen der klinischen Scores GTS-DCI, CY-BOCS/Y-BOCS, als auch der demographischen Parameter Alter und Erkrankungsdauer mit den Dranggefühl-Parametern waren nicht signifikant. Streudiagramme aller signifikanten Korrelationen zwischen klinischen Scores und den Parametern des Dranggefühls sind in Abbildung 5 zu finden.

Des Weiteren wurde eine Korrelationsanalyse der Dranggefühl-Parameter aus der Urge-Monitor-Aufgabe mit den von den Ratern bestimmten Tic-Parametern durchgeführt. Wie in Abbildung 7 und Tabelle 8 dargestellt wurde eine positive Korrelation zwischen den Dranggefühl-Parametern mit der Tic-Frequenz und der Tic-Intensität gefunden.

Table 8: Korrelationen der Dranggefühl-Parameter mit klinischen Scores und dem Alter

Parameter	M Dranggefühl	SD Dranggefühl
Alter	$r = -0,08$; $p_{\text{adj}} = 1,000$	$r = -0,07$; $p_{\text{adj}} = 1,000$
Erkrankungsdauer	$r = -0,07$; $p_{\text{adj}} = 1,000$	$r = -0,06$; $p_{\text{adj}} = 1,000$
RUSH-Gesamtwert	$r = 0,63$; $p_{\text{adj}} = 0,001$	$r = 0,61$; $p_{\text{adj}} = 0,001$
RUSH (Tics/min)¹	$r = 0,66$; $p_{\text{adj}} = 0,001$	$r = 0,58$; $p_{\text{adj}} = 0,003$
YGTSS	$r = 0,48$; $p_{\text{adj}} = 0,016$	$r = 0,52$; $p_{\text{adj}} = 0,016$
PUTS	$r = 0,56$; $p_{\text{adj}} = 0,011$	$r = 0,61$; $p_{\text{adj}} = 0,009$
GTS-QOL	$r = 0,50$; $p_{\text{adj}} = 0,036$	$r = 0,39$; $p_{\text{adj}} = 0,074$
GTS-DCI	$r = 0,32$; $p = 0,125$	$r = 0,31$; $p = 0,135$
CY-BOCS/YBOCS	$r = 0,10$; $p_{\text{adj}} = 1,000$	$r = 0,01$; $p_{\text{adj}} = 1,000$
Conners (UA)	$r = 0,57$; $p_{\text{adj}} = 0,010$	$r = 0,39$; $p_{\text{adj}} = 0,071$
Conners (HA)	$r = 0,50$; $p_{\text{adj}} = 0,035$	$r = 0,41$; $p_{\text{adj}} = 0,059$
Tic-Frequenz (%)²	$r = 0,65$; $p_{\text{adj}} = 0,001$	$r = 0,66$; $p_{\text{adj}} = 0,001$
M Tic-Intensität	$r = 0,62$; $p_{\text{adj}} = 0,002$	$r = 0,56$; $p_{\text{adj}} = 0,004$

¹Tic-Frequenz aus dem RUSH-Protokoll: Tics pro Minute

²Tic-Frequenz aus dem Urge-Monitor: prozentualer Anteil der Ein-Sekunden-Intervalle, in denen ein Tic gewertet wurde

Die p-Werte wurden um die Anzahl der Vergleiche pro Zeile korrigiert (zwei).

Ergebnisse mit $p < 0,05$ sind fett gedruckt.

Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

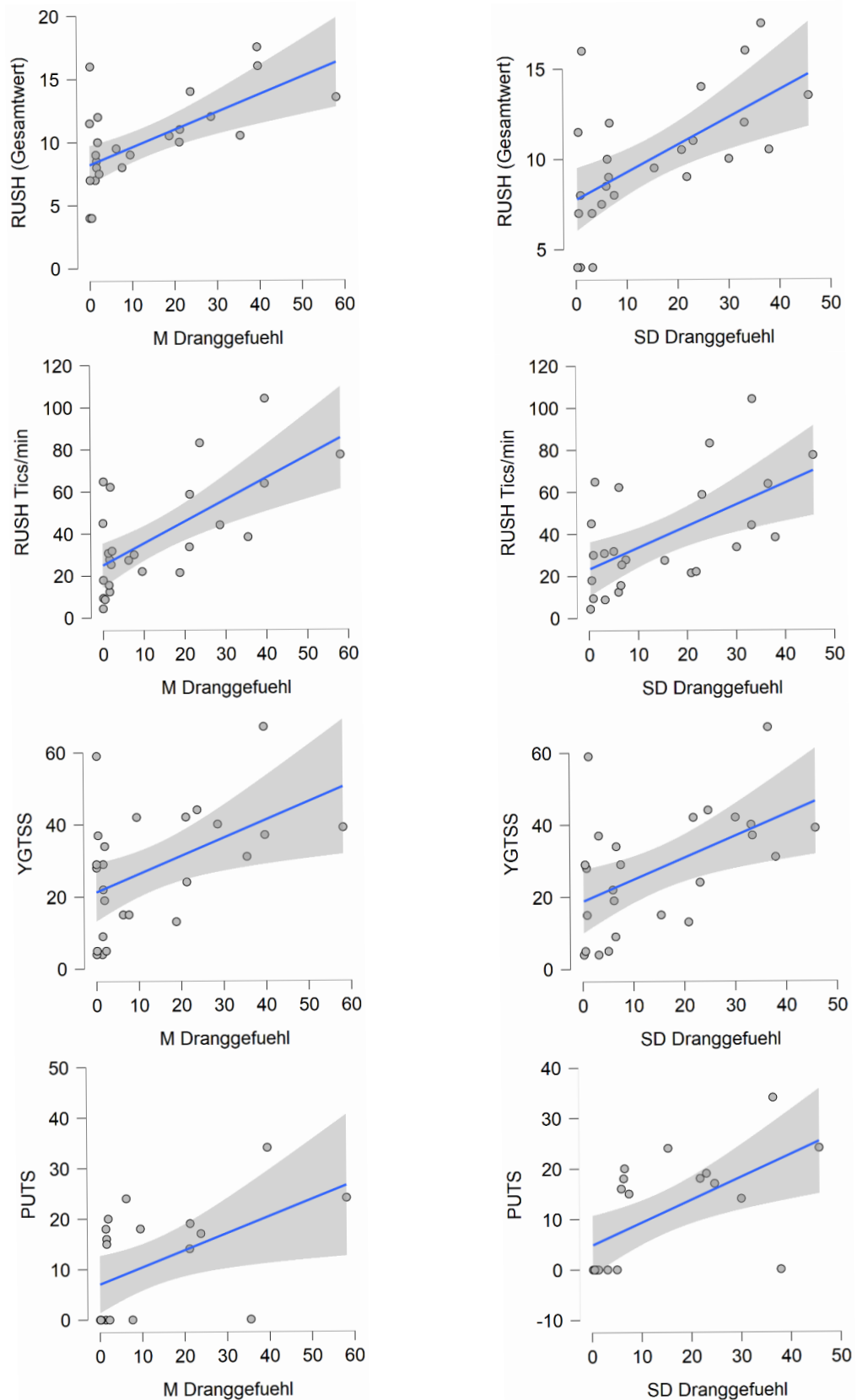


Abbildung 5: Korrelationen der Dranggefuehl-Parameter mit klinischen Scores

Streudiagramme der signifikanten Korrelationen aus Tabelle 8 zwischen den Dranggefuehl-Parametern aus der Urge-Monitor-Aufgabe mit klinischen Scores. Abbildung wird auf naechster Seite Fortgesetzt.
Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

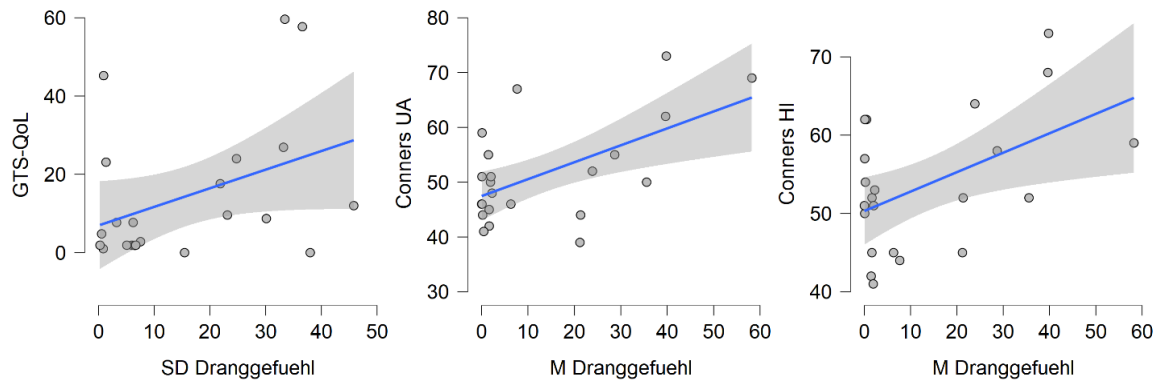


Abbildung 5 (Fortsetzung): Korrelationen der Dranggefühl-Parameter mit klinischen Scores

Streudiagramme der signifikanten Korrelationen aus Tabelle 8 zwischen den Dranggefühl-Parametern aus der Urge-Monitor-Aufgabe mit klinischen Scores. Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

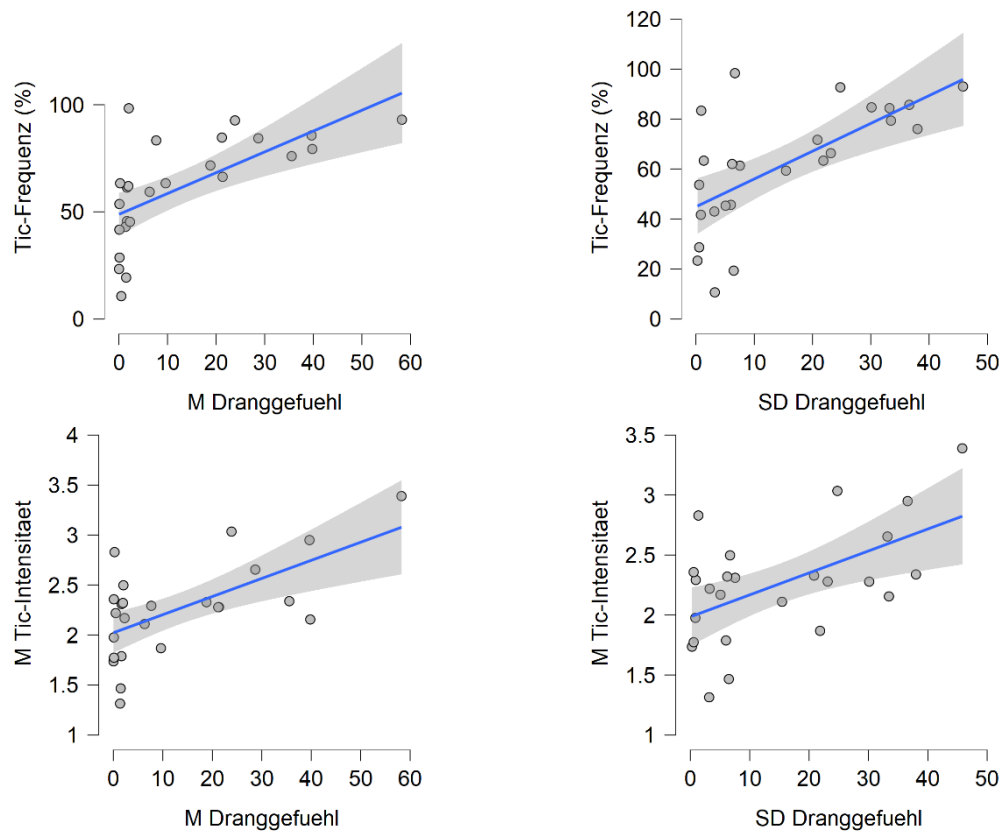


Abbildung 6: Korrelationen der Dranggefühl-Parameter mit Tic-Frequenz und Tic-Intensität

Streudiagramme der signifikanten Korrelationen aus Tabelle 8 zwischen den Dranggefühl-Parametern aus der Urge-Monitor-Aufgabe mit den von den Ratern bestimmten Tic-Frequenzen und mittleren Tic-Intensitäten. Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

Analog zu den Korrelationen der Dranggefühl-Parameter wurden Korrelationen der Tic-Parameter aus dem Urge-Monitor mit demographischen Parameter und klinischen Scores durchgeführt und in Tabelle 9 dargestellt. Es zeigten sich positive Korrelationen der Tic-Frequenz und der Tic-Intensität mit dem RUSH-Gesamtscore, der RUSH-Tic-Frequenz und der YGTSS. Die Koeffizienten signifikanter Korrelationen lagen zwischen $r = 0,54$ und $r = 0,72$. Zwischen den klinischen Scores PUTS, GTS-QOL, GTS-DCI, CY-BOCS/Y-BOCS, der Conner Skala sowie Alter und Erkrankungsdauer zeigten keine signifikanten Korrelationen mit den Tic-Daten. Streudiagramme der signifikanten Korrelationen sind Abbildung 7 zu finden.

Tabelle 9: Korrelationen der Tic-Parameter aus dem Urge-Monitor mit demographischen Parametern, sowie klinischen Scores

Parameter/klinischer Score	Tic-Frequenz (%) ¹	M Tic-Intensität
Alter	$r = -0,09$; $p_{\text{adj}} = 0,678$	$r = -0,27$; $p_{\text{adj}} = 0,391$
Erkrankungsdauer	$r = -0,04$; $p_{\text{adj}} = 0,851$	$r = -0,17$; $p_{\text{adj}} = 0,851$
RUSH-Gesamtwert	$r = 0,72$; $p_{\text{adj}} < 0,001$	$r = 0,68$; $p_{\text{adj}} < 0,001$
RUSH (Tics/min.)²	$r = 0,62$; $p_{\text{adj}} = 0,001$	$r = 0,64$; $p_{\text{adj}} = 0,001$
YGTSS	$r = 0,54$; $p_{\text{adj}} = 0,005$	$r = 0,70$; $p_{\text{adj}} < 0,001$
PUTS	$r = 0,45$; $p_{\text{adj}} = 0,097$	$r = 0,43$; $p_{\text{adj}} = 0,097$
GTS-QOL	$r = 0,47$; $p_{\text{adj}} = 0,056$	$r = 0,39$; $p_{\text{adj}} = 0,075$
GTS-DCI	$r = 0,5$; $p_{\text{adj}} = 0,011$	$r = 0,44$; $p = 0,029$
CY-BOCS/YBOCS	$r = 0,23$; $p_{\text{adj}} = 0,268$	$r = 0,34$; $p_{\text{adj}} = 0,200$
Conners (UA)	$r = 0,36$; $p_{\text{adj}} = 0,196$	$r = 0,25$; $p_{\text{adj}} = 0,262$
Conners (HA)	$r = 0,18$; $p_{\text{adj}} = 0,416$	$r = 0,43$; $p_{\text{adj}} = 0,095$

¹ Tic-Frequenz aus dem Urge-Monitor: prozentualer Anteil der Ein-Sekunden Intervalle, in denen ein Tic gewertet wurde

²Tic-Frequenz aus dem RUSH-Protokoll: Tics pro Minute

Die p-Werte wurden um die Anzahl der Vergleiche pro Zeile korrigiert (zwei).

Ergebnisse mit $p < 0,05$ sind fett gedruckt.

Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

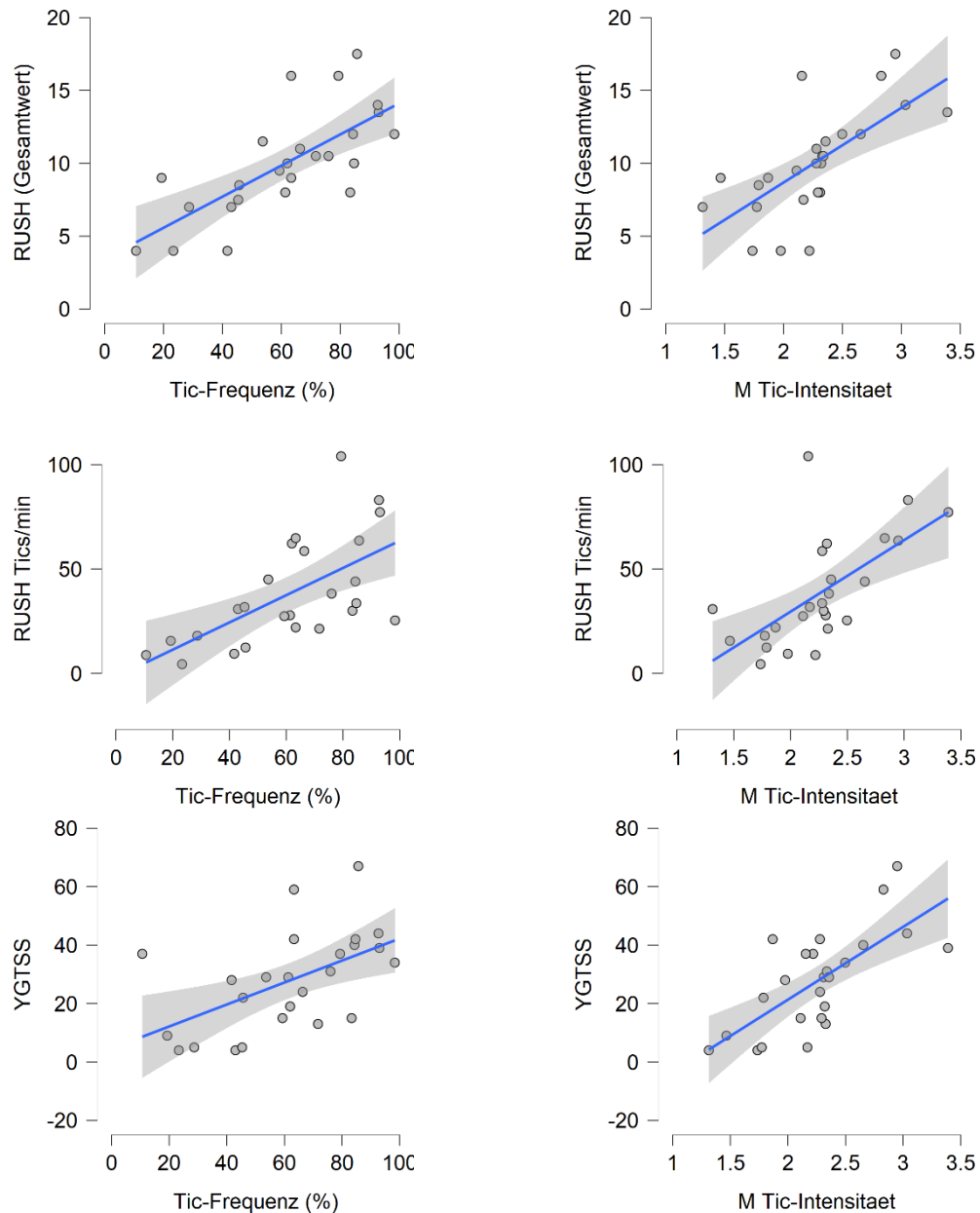


Abbildung 7: Korrelationen der Tic-Parameter mit den klinischen Scores

Streudiagramme der signifikanten Korrelationen aus Tabelle 9 zwischen den Tic-Parametern aus der Urge-Monitor-Aufgabe mit klinischen Scores. Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

Auch für die drei Analysen der Dranggefühl-Tic-Beziehungen (logistische und lineare Regression, Korrelationsanalyse) wurden Korrelationsanalysen mit den demographischen Parametern und klinischen Scores durchgeführt. Des Weiteren wurden die Parameter der Dranggefühl-Tic-Beziehungen mit den Parametern der jeweiligen Dranggefühl- und Tic-Parameter aus dem Urge-Monitor korreliert. Die Ergebnisse in Tabelle 10 zeigten eine

signifikante Korrelation der drei Analysen mit der mittleren Tic-Intensität aus dem Urge-Monitor. Die signifikanten Korrelationskoeffizienten lagen zwischen $r = 0,46$ und $r = 0,61$. Der Fakt, dass weder die Dranggefühl-Intensität und die Dranggefühl-Standardabweichung, noch die Tic-Frequenz (%) mit den Parametern der Dranggefühl-Tic-Assoziationen korrelierten, steht in Übereinstimmung mit entsprechenden Analysen aus der Erwachsenenstichprobe (Schubert et al., 2021). Dies weist darauf hin, dass die hier berichteten Dranggefühl-Tic Beziehungen nicht mit inter-individuellen Unterschieden in Tic-Verhalten oder der Interpretation der Dranggefühl-Skala konfundierten. Streudiagramme der signifikanten Korrelationen sind in Abbildung 8 zu finden.

Tabelle 10: Korrelationen der Dranggefühl-Tic-Assoziationen aus dem Urge-Monitor mit demographischen Parametern, klinischen Scores und den Parametern für Dranggefühle und Tics

Parameter/ klinischer Score	Logistische Regression ¹	Lineare Regression ²	Korrelation ³
Alter	$r = 0,13$; $p_{adj} = 1,000$	$r = 0,12$; $p_{adj} = 1,000$	$r = 0,29$; $p_{adj} = 0,483$
Erkrankungsdauer	$r = 0,03$; $p_{adj} = 1,000$	$r = 0,02$; $p_{adj} = 1,000$	$r = -0,11$; $p_{adj} = 1,000$
RUSH-Gesamtwert	$r = 0,26$; $p_{adj} = 0,640$	$r = -0,06$; $p_{adj} = 0,779$	$r = 0,23$; $p_{adj} = 0,640$
RUSH (Tics/min) ⁴	$r = 0,31$; $p_{adj} = 0,438$	$r = 0,01$; $p_{adj} = 0,987$	$r = 0,14$; $p_{adj} = 0,987$
YGTSS	$r = 0,37$; $p_{adj} = 0,220$	$r = 0,14$; $p_{adj} = 0,499$	$r = 0,33$; $p_{adj} = 0,225$
PUTS	$r = 0,13$; $p_{adj} = 0,875$	$r = 0,18$; $p_{adj} = 0,875$	$r = 0,35$; $p_{adj} = 0,381$
GTS-QOL	$r = -0,10$; $p_{adj} = 1,000$	$r = -0,27$; $p_{adj} = 0,652$	$r = -0,15$; $p_{adj} = 1,000$
GTS-DCI	$r = 0,14$; $p_{adj} = 1,000$	$r = 0,07$; $p_{adj} = 0,745$	$r = 0,12$; $p_{adj} = 1,000$
CY-BOCS/YBOCS	$r = 0,20$; $p_{adj} = 0,715$	$r = -0,02$; $p_{adj} = 0,928$	$r = 0,28$; $p_{adj} = 0,520$
Conners (UA)	$r = -0,00$; $p_{adj} = 1,000$	$r = -0,01$; $p_{adj} = 1,000$	$r = -0,05$; $p_{adj} = 1,000$
Conners (HA)	$r = 0,15$; $p_{adj} = 1,000$	$r = 0,10$; $p_{adj} = 1,000$	$r = -0,04$; $p_{adj} = 1,000$
M Dranggefühl	$r = 0,20$; $p_{adj} = 0,678$	$r = 0,15$; $p_{adj} = 0,678$	$r = 0,29$; $p_{adj} = 0,491$
SD Dranggefühl	$r = 0,15$; $p_{adj} = 0,968$	$r = 0,09$; $p_{adj} = 0,968$	$r = 0,27$; $p_{adj} = 0,578$
Tic-Frequenz (%) ⁵	$r = 0,30$; $p_{adj} = 0,441$	$r = 0,08$; $p_{adj} = 0,720$	$r = 0,30$; $p_{adj} = 0,441$
M Tic-Intensität	$r = 0,62$; $p_{adj} = 0,003$	$r = 0,46$; $p_{adj} = 0,020$	$r = 0,61$; $p_{adj} = 0,003$

¹ Logistische Regression: Vorhersage von Tic-Anwesenheit/Abwesenheit über das Dranggefühl

² Lineare Regression: Vorhersage von Dranggefühl-Intensität über Tic-Anwesenheit/Abwesenheit

³ Pearson-Korrelation: zwischen Dranggefühl und momentaner Tic-Intensität

⁴ Tic-Frequenz aus dem RUSH-Protokoll: Tics pro Minute

⁵ Tics: Tic-Frequenz aus dem Urge-Monitor: prozentualer Anteil der Ein-Sekunden Intervalle, in denen ein Tic gewertet wurde

Die p-Werte wurden um die Anzahl der Vergleiche pro Zeile korrigiert (drei).

Ergebnisse mit $p < 0,05$ sind fett gedruckt.

Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

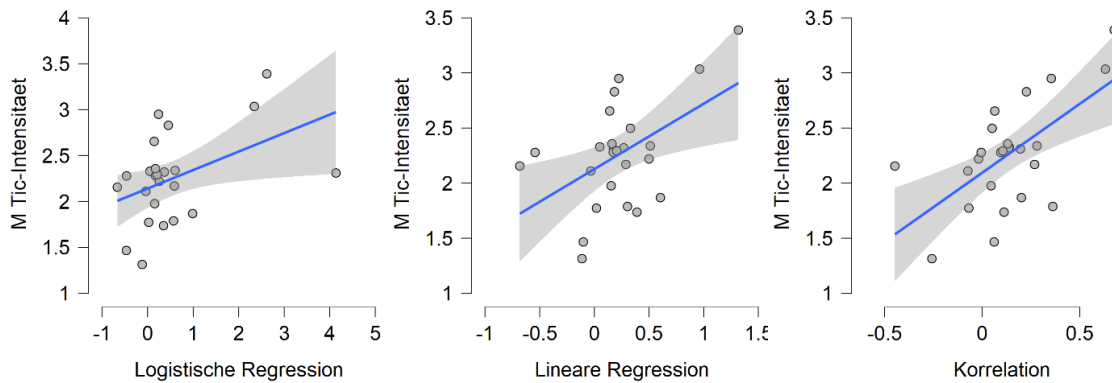


Abbildung 8: Streudiagramme signifikanter Korrelationen der Dranggefühl-Tic-Parameter

Streudiagramme der signifikanten Korrelationen der Dranggefühl-Tic-Assoziationen mit der mittleren Tic-Intensität

Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

3.4 Vergleich der Altersgruppen innerhalb der Probandengruppe

Analysen des Zusammenhangs von Alter und Erkrankungsdauer mit Dranggefühl- und Tic-Parametern sowie klinischen Scores ergaben mit $r = -0,41$ und $p = 0,04$ eine signifikant negative Spearman-Rho-Korrelation zwischen den YGTSS-Werten und dem Alter. Die Pearson-Korrelation zwischen dem Alter und den YGTSS-Werten war mit $r = -0,34$, $p = 0,09$ nicht signifikant. Wir verwendeten die Spearman Rho-Korrelation, da sich die YGTSS-Werte im Balkendiagramm (Abbildung 9) nicht normalverteilt darstellten, obwohl der Shapiro-Wilk-Test eine Normalverteilung berechnete. Das entsprechende Streudiagramm ist in Abbildung 10 dargestellt.

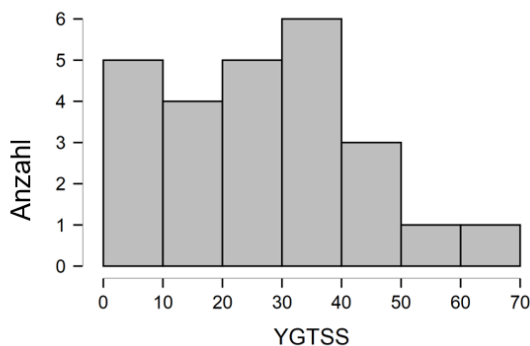


Abbildung 9: Balkendiagramm der Verteilung der YGTSS-Werte der Probanden

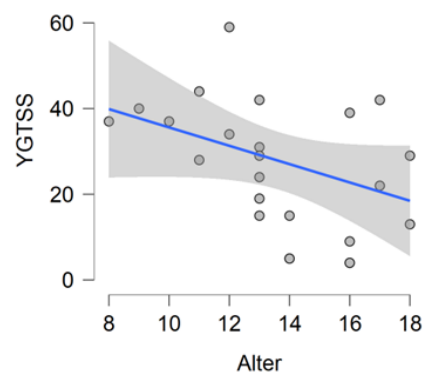


Abbildung 10: Streudiagramm der YGTSS-Werte aufgetragen gegen das Alter

Wie in Abbildung 11 dargestellt waren die YGTSS-Werte der Schulkinder (8-12 Jahre) im Durchschnitt höher als die Werte der anderen beiden Altersgruppen (Teenager: 13-15 Jahre und Junge Erwachsene: 16-18 Jahre). Die negative Korrelation zwischen Alter und YGTSS-Werten deutet auf eine geringere Tic-Stärke mit ansteigendem Alter hin. Mittels Welch t-Test prüften wir die beobachteten Unterschiede auf Signifikanz und fanden signifikant höhere YGTSS-Werte bei Schulkindern im Vergleich zu jungen Erwachsenen ($t = 3.0$, $p = 0.011$). Zwischen den Schulkindern und den Teenagern ist eine Tendenz von niedrigeren YGTSS-Werten bei älteren Kindern zu erkennen, der t-Test zeigt allerdings, dass die Gruppenunterschiede der YGTSS-Werte knapp nicht signifikant waren ($t = 2,1$; $p = 0,054$). Ebenfalls nicht signifikant erwies sich im t-Test der Unterschied zwischen den YGTSS-Werten der Teenager und Jungen Erwachsenen ($t = 0,62$; $p = 0,544$). Weitere Zusammenhänge zwischen den Dranggefühl-Tic-Parametern und dem Alter oder der Erkrankungsdauer wurden nicht gefunden. Wie aus Tabelle 11 zu entnehmen, zeigten sich keine weiteren Korrelationen signifikant (alle p-Werte ≥ 0.08). Insgesamt müssen die Ergebnisse der Altersgruppenunterschiede mit Vorsicht interpretiert werden, da durch die Bildung von drei Gruppen jeweils eine sehr kleine Stichprobe entstand (Schulkinder: $n = 7$; Teenager: $n = 10$; Junge Erwachsene: $n = 8$).

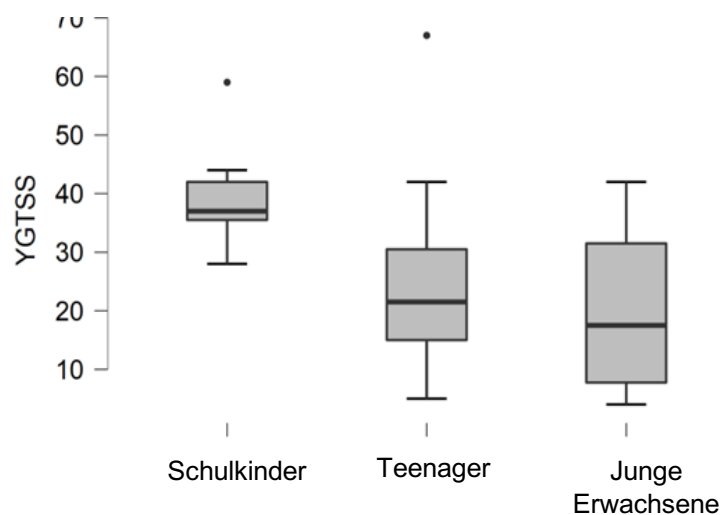


Abbildung 10: Verteilung der YGTSS-Werte in den drei Altersgruppen

Die drei Boxplots zeigen die Verteilung der YGTSS-Werte in den drei Altersgruppen, Schulkinder: 8-12 Jahre, $n = 7$; Teenager: 13-15 Jahre, $n = 10$; und Junge Erwachsene: 16-18 Jahre, $n = 8$. Der Boxplot zeigt die Inter-Quartil-Spanne und den Median an. Die Whiskers enden bei dem letzten Wert, der die 1,5-fache Länge des ersten und dritten Quartils überschreitet. Werte außerhalb dieses Bereiches sind als Einzelpunkte gezeigt. $n =$ Anzahl der Probanden

Tabelle 11: Korrelationen der demographischen Parameter mit den klinischen Scores und Dranggefühl-Tic-Parametern

Parameter/klinischer Score	Alter	Erkrankungsdauer
RUSH-Gesamtwert	$r = -0,13; p = 0,55$	$r = -0,10; p = 0,64$
RUSH (Tics/min.) ¹	$r = -0,29; p = 0,16$	$r = -0,11; p = 0,60$
YGTSS	$r = -0,41; p = 0,04$	$r = -0,09; p = 0,69$
PUTS	$r = 0,13; p = 0,58$	$r = -0,04; p = 0,87$
GTS-QOL	$r = -0,19; p = 0,40$	$r = -0,11; p = 0,64$
GTS-DCI	$r = -0,12; p = 0,57$	$r = -0,08; p = 0,71$
CY-BOCS/YBOCS	$r = 0,24; p = 0,24$	$r = -0,05; p = 0,83$
Conners (UA)	$r = -0,01; p = 0,97$	$r = 0,15; p = 0,50$
Conners (HA)	$r = -0,38; p = 0,08$	$r = -0,32; p = 0,14$
M Dranggefühl	$r = -0,07; p = 0,75$	$r = -0,04; p = 0,86$
SD Dranggefühl	$r = -0,06; p = 0,78$	$r = -0,03; p = 0,90$
Tic-Frequenz (%) ²	$r = -0,09; p = 0,68$	$r = -0,04; p = 0,84$
M Tic-Intensität	$r = -0,27; p = 0,20$	$r = -0,17; p = 0,43$
Lineare Regression	$r = 0,10; p = 0,62$	$r = 0,02; p = 0,93$
Logistische Regression	$r = 0,22; p = 0,30$	$r = -0,04; p = 0,86$
Korrelation	$r = 0,27; p = 0,20$	$r = -0,14; p = 0,50$

¹ Tic-Frequenz aus dem RUSH-Protokoll: Tics pro Minute

²Tic-Frequenz aus dem Urge-Monitor: prozentualer Anteil der Ein-Sekunden-Intervalle, in denen ein Tic gewertet wurde

Das Ergebnis mit $p < 0,05$ ist fett gedruckt

3.5 Vergleich zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen mit GTS

3.5.1 Vergleich der deskriptiven Dranggefühl- und Tic-Daten

Wie aus Tabelle 12 zu entnehmen, hatten Kinder und Jugendliche im Vergleich mit den kürzlich publizierten Daten einer Erwachsenenstichprobe (Schubert et al., 2021) höhere Tic-Frequenzen ($t(43,6) = 2,18; p = 0,035$), aber im Durchschnitt geringere Tic-Intensitäten ($t(39,1) = -2,95; p = 0,005$). In Abbildung 12 ist dieser Unterschied der Tic-Parameter zwischen den Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen mittels Boxplots graphisch dargestellt. Bei der Dranggefühl-Intensität und ihrer Standardabweichung (M, SD) wurden keine systematischen Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen gefunden ($p > 0,28$). Vollständige Individualdaten der Erwachsenenstichprobe sind im Begleitmaterial zu finden.

Im Vergleich der Tic-Bewertungen aus der Urge-Monitor-Aufgabe von Kindern und Jugendlichen mit denen von Erwachsenen (Schubert et al., 2021) wurde auf deskriptiver Ebene eine im Mittel höhere IRR in der Erwachsenenstichprobe gefunden als in der Kinder- und Jugendlichen-Stichprobe. Der Vergleich Die IRR der Erwachsenenstichprobe für Anwesenheit/Abwesenheit eines Tics lag im Mittel bei $r = 0,84$ und hatte eine Spanne von 0,67 bis 0,94 (IRR Kinder/Jugendliche: $r = 0,71$), die IRR für die mittlere Tic-Intensität lag bei $r = 0,84$ und hatte eine Spanne von 0,56 bis 0,93 (IRR Kinder/Jugendliche: $r = 0,8$). Die ausführlichen Daten zur IRR bei der Beobachtung von Tics der Kinder und Jugendlichen wurden bereits in Kapitel 3.1 dargestellt.

Tabelle 12: Vergleich der Dranggefühl- und Tic-Parameter aus dem Urge-Monitor zwischen Kindern/ Jugendlichen und Erwachsenen

Parameter	Kinder/Jugendliche n = 25				Erwachsene n = 21				Welch unabhängiger t-Test
	M	SD	Min	Max	M	SD	Min	Max	
Alter ¹	13,7	2,7	8	18	30,5	10,6	18	50	
M Dranggefühl	13,0	16,4	0,03	58,2	11,3	12,7	0,1	48,7	$t(43,7) = 0,38; p = 0,706$
SD Dranggefühl	14,9	14,5	0,3	45,8	11,1	9,2	0,8	29,0	$t(41,2) = 1,07; p = 0,289$
Tics/min (%)²	61,4	24,4	10,7	98,3	47,6	18,7	12,7	76,7	$t(43,7) = 2,18; p = 0,035$
M Tic-Intensität	2,3	0,5	1,3	3,4	2,7	0,6	1,7	4,1	$t(39,1) = -2,95; p = 0,005$

¹Alter in Jahren

² Tic-Frequenz (%): prozentualer Anteil der Ein-Sekunden Intervalle, in denen ein Tic gewertet wurde
n = Anzahl der Probanden

Ergebnisse mit $p < 0,05$ sind fett gedruckt.

Darstellung in Anlehnung an Langelage et al.(2022)

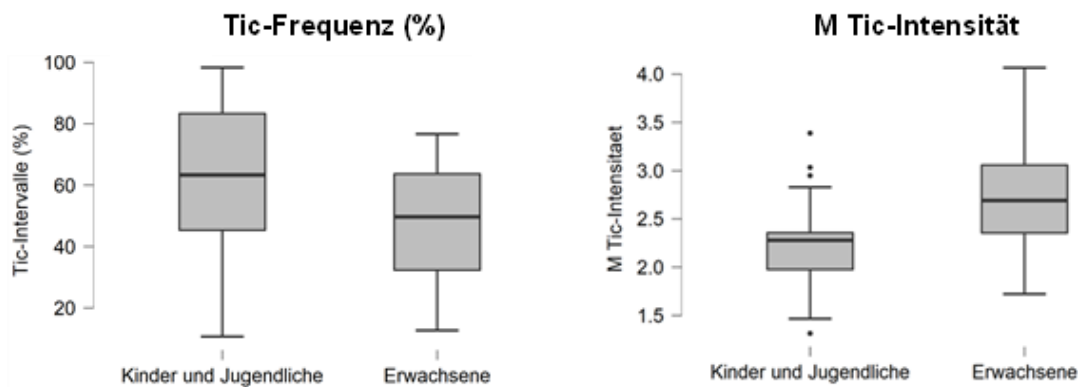


Abbildung 11: Vergleich der Tic-Parameter zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen

Vergleich der Tic-Parameter aus dem Urge-Monitor (Tic-Frequenz und mittlere Tic-Intensität) zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen. Der Boxplot zeigt die Inter-Quartil-Spanne und den Median an. Die Whiskers enden bei dem letzten Wert, der die 1,5-fache Länge des ersten und dritten Quartils überschreitet. Werte außerhalb dieses Bereiches sind als Einzelpunkte gezeigt. Darstellung nach Langelage et al. (2022)

3.5.2 Vergleich der Dranggefühl-Tic-Assoziationen

Auf Individualebene betrachtet war die Anzahl der signifikant positiven Assoziationen zwischen Dranggefühlen und Tics bei Erwachsenen höher als bei den Kindern und Jugendlichen. Bei 14 der 21 (67%) erwachsenen Probanden von Schubert et al. (2021) zeigten sich positive Assoziationen zwischen Dranggefühlen und Tics (67%), während sich bei den Kindern und Jugendlichen der vorliegenden Studie ein solcher Zusammenhang nur bei 12 von 25 (48%) Probanden zeigte. Bei fünf von 21 (24%) erwachsenen Probanden konnte kein Zusammenhang zwischen Dranggefühlen und Tics gefunden werden, während dieser Zusammenhang bei 11 von 25 (44%) Kindern/Jugendlichen fehlte. In beiden Stichproben zeigten sich bei je zwei Probanden signifikant negative Korrelationen zwischen Dranggefühlen und Tics.

Im Vergleich der drei Analysen der Dranggefühl- und Tic-Assoziationen zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen konnte über die logistischen und linearen Regressionskoeffizienten kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen gefunden werden. Wie aus Tabelle 13 zu entnehmen, waren sowohl der zweiseitige t-Test mit $p > 0,4$, als auch der einseitige t-Tests mit $p > 0,2$ nicht signifikant. Die Koeffizienten der Korrelationsanalyse dagegen ergaben einen marginal signifikanten Unterschied zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen.

Wie in Tabelle 13 dargestellt, war der zweiseitige t-Test mit $p = 0,10$ nicht signifikant. Die einseitige Testung der favorisierten Hypothese, dass es bei Erwachsenen einen größeren Zusammenhang zwischen Dranggefühlen und Tics als bei Kindern und Jugendlichen gäbe, erwies sich mit $p = 0,05$ als signifikant. Wie in Abbildung 13 graphisch veranschaulicht deutet dies darauf hin, dass Kinder und Jugendliche schwächere Dranggefühl-Tic-Assoziation aufweisen als Erwachsene. Diese Ergebnisse müssen allerdings mit Vorsicht interpretiert werden, da die Unterschiede zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen nur in einer von drei Analysen der Dranggefühl-Tic-Beziehungen nachzuweisen waren.

Tabelle 13: Vergleich der Dranggefühl-Tic-Assoziationen von Kindern/Jugendlichen mit den Dranggefühl-Tic-Assoziationen der Erwachsenen

Parameter	Kinder/Jugendliche n = 25				Erwachsene n = 21				Welch zweiseitiger t-Test	Welch Einseitiger t-Test*
	M	SD	Min	Max	M	SD	Min	Max		
Log. Reg. ¹	0,49	0,82	-0,68	2,57	0,43	0,59	-0,99	2,14	t(41,5) = 0,28; p = 0,779	t(41,5) = 0,28; p = 0,608
Lin. Reg. ²	0,25	0,40	-0,67	1,29	0,35	0,40	-0,62	1,13	t(42,8) = -0,84; p = 0,404	t(42,8) = -0,84; p = 0,198
Korrelation ³	0,13	0,23	-0,45	0,68	0,27	0,29	-0,36	0,82	t(38,23) = -1,69; p = 0,1*	t(38,23) = -1,69; p = 0,05

n = Anzahl der Probanden

¹Logistische Regression: Vorhersage von Tic-Anwesenheit/Abwesenheit über das Dranggefühl

²Lineare Regression: Vorhersage von Dranggefühl-Intensität über Tic-Anwesenheit/Abwesenheit

³Pearson-Korrelation: zwischen Dranggefühl und momentaner Tic-Intensität

*einseitiger Welch-t-Test: Erwachsene > Kinder/Jugendliche

Ergebnis mit $p < 0,05$ ist fett gedruckt.

Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

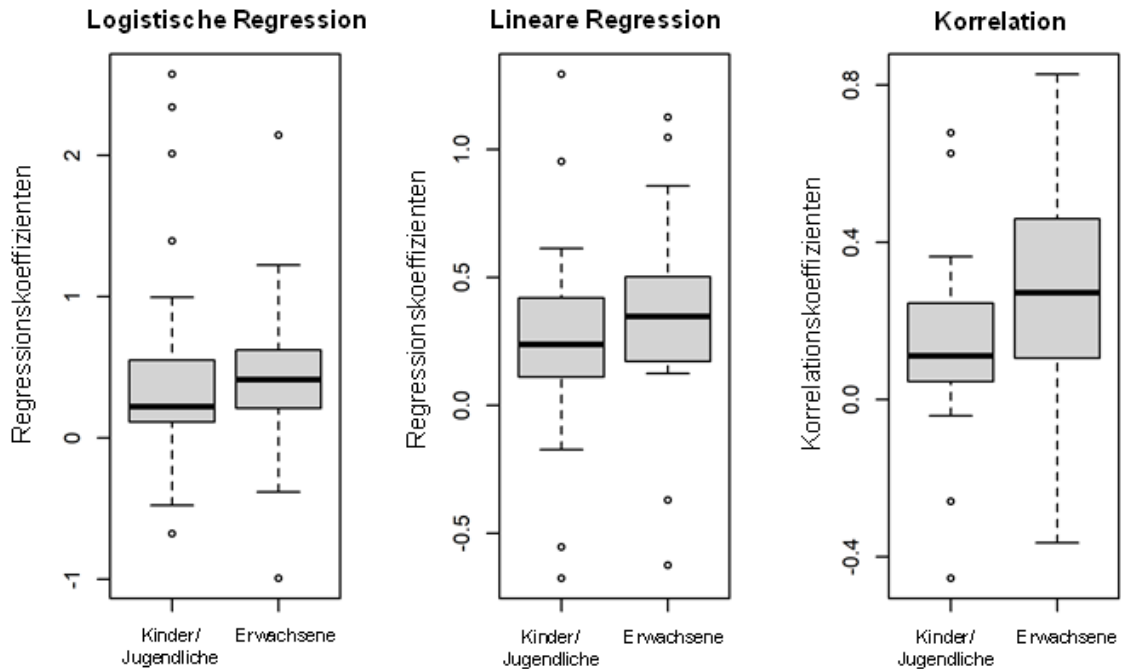


Abbildung 12: Boxplots zum Vergleich der Dranggefühl-Tic-Assoziationen zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen

Der Boxplot zeigt die Inter-Quartil-Spanne und den Median an. Die Whiskers enden bei dem letzten Wert, der die 1,5-fache Länge des ersten und dritten Quartils überschreitet. Werte außerhalb dieses Bereiches sind als Einzelpunkte gezeigt. Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

Wie bereits erwähnt, konnte wegen technischer Probleme bei acht Probanden die Audiospur nicht aufgezeichnet werden, mit der Folge, dass vokale Tics bei diesen Probanden nicht ins Rating mit einbezogen werden konnten. Nach Angaben des RUSH-Protokoll-Ratings waren bei diesen acht Probanden durchschnittlich 4,3% (SD 2,8%) der Tics vokaler Genese (über alle Probanden: 6,0%, SD 6,6%). Eine solche Abweichung kann einen systematischen Einfluss auf die Dranggefühl-Tic-Assoziationen der Kinder/Jugendlichen-Stichprobe haben und zur Verzerrung des Vergleiches mit der Erwachsenen-Stichprobe führen. Um diesen Bias auszuschließen, wurden alle oben dargestellten Gruppenvergleiche erneut berechnet, indem nur motorische Tics für alle Probanden beider Stichproben berücksichtigt wurden. Die Beschränkung der Analysen auf ausschließlich non-vokale Tics hatte einen minimalen Effekt auf den Vergleich der beiden Probandengruppen. Es zeigten sich, wie in den vorherigen Berechnungen mit vokalen Tics, keine Gruppenunterschiede für die logistische und lineare Regressionsanalysen ($p > 0,4$). In der Korrelationsanalyse zwischen dem

Dranggefühl und der Tic-Intensität zeigte sich ein nur marginaler Unterschied zu der Berechnung inklusive der vokalen Tics. Der Vergleich beider Stichgruppen ergab mit $t(38,25) = -1,68$ im zweiseitigem t-Test ein $p = 0,10$. Der einseitige t-Test "Erwachsene > Kinder/Jugendliche" ergab mit $p = 0,05$ einen schwächeren Zusammenhang zwischen Dranggefühlen und Tics bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen. Die Ergebnisse der Berechnungen ohne vokale Tics waren somit in Übereinstimmung mit den Ergebnissen inklusive der vokalen Tics.

3.5.3 Vergleich der klinischen Scores zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen

Mittels zweiseitiger Welch t-Tests wurden die klinischen Parameter zwischen den untersuchten Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen verglichen. Die Ergebnisse zeigten signifikante Unterschiede bei den klinischen Scores auf, welche die Symptomschwere und Lebensqualitätseinschränkungen durch GTS bewerteten. Wie aus Tabelle 14 zu entnehmen, waren die Werte der YGTSS, PUTS und GTS-QOL-Skala sowie des GTS-DCI in der Erwachsenenstichprobe signifikant höher, als bei den Kindern und Jugendlichen.

Tabelle 14: Vergleich klinischer Parameter von Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen

Parameter	Kinder/Jugendliche n = 25				Erwachsene n = 21				Welch zweiseitiger t-Test
	M	SD	Min	Max	M	SD	Min	Max	
RUSH-Gesamtwert	10	3,6	4	17,5	11,5	2,3	4	15	t(41,4) = -1,73; p = 0,091
RUSH Tics/min ¹	38,4	25,7	4,4	104	33,9	20,2	4,5	76	t(43,8) = 0,66; p = 0,515
YGTSS	27,7	16,9	4	67	42,2	15,3	17	67	t(43,7) = -3,05; p = 0,004
PUTS	15	6,9	9*	34	21,2	5,4	13	32	t(35,8) = -3,19; p = 0,003
GTS-QOL	14,5	18,2	0	59,6	41,4	30,6	0	100	t(32,3) = -3,49; p = 0,001
GTS-DCI	43,6	16,1	18	89	59,6	19,5	35	100	t(38,9) = -3,00; p = 0,005
CY-BOCS/YBOCS	3,7	5,9	0	18	6,9	7,2	0	23	t(38,5) = -1,64; p = 0,108

n = Anzahl der Probanden

¹Tic-Frequenz aus dem RUSH-Protokoll: Tics pro Minute

*PUTS wurde nur erhoben bei Probanden, die mindestens 10 Jahre alt waren und die Wahrnehmung von Dranggefühlen in einer Screening-Frage angaben. Patienten, welche die Screening-Frage mit „nein“ beantworteten, wurde der minimale PUTS-Wert (9, markiert mit *) zugeordnet.

Ergebnisse mit $p < 0,05$ sind fett gedruckt.

Darstellung in Anlehnung an Langelage et al. (2022)

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Erstmalig wurden in dieser Studie anhand des Urge-Monitors die Dranggefühle von Kindern und Jugendlichen in Echtzeit erfasst und mit dem gleichzeitigen Tic-Geschehen abgeglichen werden. Dadurch war es möglich, Beziehungen zwischen Dranggefühl und Tics bei Kindern und Jugendlichen mit GTS zu untersuchen. Insbesondere wurde die inter-individuelle Variabilität der Dranggefühl-Tic-Beziehung, als auch der Dranggefühl- und Tic-bezogenen Parameter und deren Korrelationen mit klinischen Scores analysiert. Der Vergleich der Ergebnisse aus vorliegender Studie mit den Daten einer bereits publizierten Studie, welche mit dem gleichem Paradigma und Studiendesign erwachsene Patienten mit GTS untersuchte (Schubert et al., 2021), lieferte Erkenntnisse zur verbreiteten Annahme, dass Dranggefühle die treibende Kraft für die Entstehung von Tics sind.

Die Bewertungen der Dranggefühle durch die Probanden im Urge-Monitor zeigten eine substantielle Variabilität der individuellen Dranggefühle bei Kindern und Jugendlichen. Eine ähnliche Dranggefühlvariabilität wurde auch bei den erwachsenen Probanden in der Studie von Schubert et al. (2021) gefunden. Diese Ergebnisse zeigen in Übereinstimmung mit weiteren Studien, dass Dranggefühle individuelle Phänomene sind, die sehr unterschiedlich von den Probanden wahrgenommen und beschrieben werden (Bullen & Hemsley, 1983; Houghton et al., 2014; Kane, 1994; Leckman et al., 1993; Müller-Vahl, 2010). Dies könnte möglicherweise ein Grund für die in der Einleitung beschriebenen unterschiedlichen Prävalenzen für Dranggefühle in verschiedenen Studien sein (Banaschewski et al., 2003; Bloch & Leckman, 2009; Openneer et al., 2020; Sambrani et al., 2016).

Während die Kinder und Jugendlichen ihre individuellen Dranggefühle im Urge-Monitor angaben, wurden Tics mittels Video erfasst und anschließend von zwei Ratern bewertet. Mit dieser Methode wurde bei Kindern und Jugendlichen ein erhöhtes Tic-Geschehen im Vergleich zur Erwachsenenstichprobe gefunden. Im Einklang mit früheren Studien zeigten die Ergebnisse, dass die größte Symptomstärke von Tics in der Kindheit auftrat (Bloch & Leckman, 2009; Freeman et al., 2009; Leckman et al., 1998; Robertson, 2000). Allerdings wurde in der vorliegenden Studie gleichzeitig eine geringere Tic-Intensität bei Kindern und Jugendlichen, im Vergleich zur Erwachsenenstichprobe gefunden.

Die geringere Tic-Intensität bei gleichzeitig häufigerem Auftreten von Tics in der Kinder- und Jugendlichen-Stichprobe könnte möglicherweise dadurch erklärt werden, dass besorgte Eltern mit ihren Kindern früh einen Arzt aufsuchen, wenn die Tics noch relativ schwach ausgeprägt sind. Erwachsene mit lange bekannten GTS dagegen kontaktieren den Arzt eher bei anhaltend schwerwiegenden Tics. Dies könnte dazu geführt haben, dass in vorliegender Studie eher Kinder und Jugendliche mit gering und Erwachsene mit stärker ausgeprägten Tics eingeschlossen wurden. Dass in der vorliegenden Studie bei den erwachsenen Probanden höhere Scores in den klinischen Assessments gefunden wurden, welche die Symptomstärke und Lebensqualitätseinschränkungen durch GTS erfassen, als bei Kindern und Jugendlichen, unterstützt diese Annahme. Sie löst den augenscheinlichen Widerspruch von höheren Symptomen und Lebensqualitätseinschränkungen im Erwachsenenalter trotz größter Symptomstärke im Kindesalter auf.

Dass Tic-Symptome des GTS in der Kindheit besonders stark ausgeprägt sind, war ein Grund für die erste Hypothese, dass bei Kindern und Jugendlichen auch die Dranggefühl-Tic-Beziehungen besonders stark ausgeprägt sein müssten, sofern Dranggefühle die treibende Kraft für Tics sind. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden die Dranggefühl-Tic-Assoziationen bei Kinder und Jugendlichen bestimmt und mit denen einer Erwachsenenstichprobe verglichen. Auf Gruppenebene zeigte sich bei den Kindern und Jugendlichen ein positiver Zusammenhang zwischen Dranggefühlen und Tics. Zu Zeiten von starken Dranggefühlen bestand eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass Probanden Tics ausführten. In Zeiten von Tic-Ausführungen kam es zu höheren Dranggefühl-Intensitäten, und hohe Intensitäten von Dranggefühlen gingen mit hohen Tic-Intensitäten einher. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit vorherigen Ergebnissen bei Erwachsenen Probanden mit GTS (Brandt, Beck, Sajin, Baaske, et al., 2016; Schubert et al., 2021) und passen zu der klinischen Phänomenologie vom negativ assoziierten Dranggefühl, welches im Vorfeld eines Tics entsteht und nach Tic-Ausführung wieder abflacht.(Brandt, Beck, Sajin, Baaske, et al., 2016; Delorme et al., 2016; Ganos et al., 2012; Houghton et al., 2014; Kwak et al., 2003; Reese et al., 2014; Woods et al., 2008) Nach der Hypothese, dass Dranggefühle ursächlich für die Entstehung von Tics sind, wird das Abflachen der Dranggefühle wiederum positiv wahrgenommen und wäre somit Verstärker für zukünftige Tics (Banaschewski et al., 2003; Capriotti et al., 2014; Cohen, 1960; Delorme et al., 2016; Ganos et al., 2012; Himle et al., 2007; Houghton et al., 2014; McGuire et al., 2015, S. 2; Miguel et al., 1995). Die Ergebnisse eines positiven zeitlichen Zusammenhangs von

Dranggefühlen und Tics auf Gruppenebene könnten folglich dahingehend interpretiert werden, dass Dranggefühle nach dem Konzept der negativen Verstärkung die treibende Kraft für die Tic-Entstehung sind.

Die Individualdaten der drei Analysen zum Dranggefühl-Tic-Zusammenhang zeigten dagegen eine große Variabilität der Dranggefühl-Tic-Beziehungen unter den Probanden. In der Kinder- und Jugendlichen-Stichprobe wiesen weniger als die Hälfte der Probanden ein positives Dranggefühl-Tic-Assoziations-Muster auf. Bei diesen korrelierten höhere Tic-Intensitäten mit stärker ausgeprägten Dranggefühl-Tic-Beziehungen. Der positive Zusammenhang könnte als Bestätigung der ersten Hypothese von Dranggefühlen als negativer Verstärker für Tics interpretiert werden. Allerdings sollte sich bei einem direkten kausalen Zusammenhang von Dranggefühlen und Tics eine konsistente positive Assoziation von Dranggefühlen und Tics bei allen Kindern und Jugendlichen zeigen. Jedoch zeigten in dieser Studie nur 40-48% der Kinder und Jugendlichen einen positiven Zusammenhang zwischen Dranggefühlen und Tics, während 44-52% keine erkennliche Assoziation von Dranggefühlen und Tics hatten und bei zwei Kindern (8%) sogar ein negativer Zusammenhang gefunden wurde. Eine ähnliche Heterogenität der inter-individuellen Beziehungen zwischen Dranggefühlen und Tics wurde auch bei den erwachsenen Probanden mit GTS gefunden (Schubert et al., 2021). Die hier aufgezeigte Variabilität der Dranggefühl-Tic-Assoziationen und insbesondere das Fehlen konsistenter positiver Assoziation von Dranggefühlen und Tics bei einigen Probanden steht im Widerspruch zu der ersten Annahme, dass Dranggefühle direkt für die Entstehung von Tics verantwortlich sind.

Die positiven Assoziationen von Dranggefühlen und Tics könnten anhand der zweiten Hypothese auch dahingehend interpretiert werden, dass Dranggefühle ein Nebenprodukt der sich im Laufe der Erkrankung entwickelnden Fähigkeiten sind, Tics zu antizipieren. Dranggefühle wären demnach physische Korrelate einer Vorahnung, dass sich zeitnah ein Tic abspielen wird. Diese Vorahnung entwickelt sich erst im Laufe der Erkrankung. Durch wiederholtes Ausführen von Tics wird es für den Patienten einfacher, mögliche Dranggefühle im Vorfeld eines Tics wahrzunehmen und auch als solche einzuordnen. Die Korrelation von höheren Tic-Intensitäten mit stärker ausgeprägten Dranggefühl-Tic-Beziehungen könnte also dadurch erklärt werden, dass die Antizipation von Tics durch stärkeres Tic-Erleben erleichtert wird und so zu ausgeprägteren Dranggefühlen führt.

Der Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit denen aus der Studie an erwachsenen Probanden stützt diese zweite Hypothese. In einem der drei Parameter der

Dranggefühl-Tic-Beziehung zeigten sich schwächere Assoziationen zwischen Dranggefühlen und Tics bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen. Konkret erwies sich die zeitliche Beziehung zwischen dem Dranggefühl und der momentanen Tic-Intensität bei den Kindern und Jugendlichen als weniger stark ausgeprägt. Die statistische Stärke dieses Ergebnisses ist limitiert, da der Gruppenunterschied nur bei einseitigem Test und nur in einem von drei Parametern der Dranggefühl-Tic Assoziation nachzuweisen war.

Der aufgedeckte Unterschied in den klinischen Assessments zur Symptomschwere und zu den Lebensqualitätseinschränkungen zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen könnte ebenfalls Einfluss auf die schwächeren Dranggefühl-Tic-Assoziationen von Kindern/Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen haben. Dennoch zeigt das Ergebnis, analog zu den vorherigen Ergebnissen das Fehlen einer starken und konsistenten Beziehung zwischen Dranggefühlen und Tics bei Kindern und Jugendlichen auf und stärkt die zweite Hypothese von Tics als primärem klinischen Phänomen und dem Dranggefühl als Anpassung an Tics. Wenn Dranggefühle und das Bewusstsein über Dranggefühle sich im Laufe der Zeit entwickeln, um Tics zu antizipieren und möglicherweise auch zu kontrollieren, sollte sich die Beziehung von Dranggefühlen und Tics im Laufe der Entwicklung vom Kind zum Erwachsenen verstärken. Eine solche Verstärkung wurde in der vorliegenden Studie gezeigt, indem eine stärkere Dranggefühl-Tic-Beziehung bei Erwachsenen nachgewiesen wurde, als bei Kindern und Jugendlichen.

Auch in den Korrelationsanalysen der Dranggefühl- und Tic-Parameter mit den demographischen Parametern und der klinischen Scores zeigten sich Ergebnisse, welche die zweite Hypothese von Dranggefühlen als Nebenprodukt der Tic-Ausführung bekräftigen. Alle drei Analysen der Dranggefühl-Tic-Beziehungen bei Kindern und Jugendlichen zeigten eine signifikant positive Korrelation mit der mittleren Tic-Intensität während des Urge-Monitors. Übereinstimmend mit der zweiten Hypothese, dass sich das Dranggefühl als Adaptation an Tics entwickelt, wurden höhere Tic-Intensitäten in Assoziation mit stärker ausgeprägten positiven Dranggefühl-Tic-Beziehungen gefunden. Dies legt nahe, dass sich die Fähigkeit zur Antizipation von Tics stärker entwickelt, wenn Tics ausgeprägter verlaufen. Patienten mit stärkeren Tics erleben diese möglicherweise intensiver und entwickeln dadurch mit höherer Wahrscheinlichkeit ein Bewusstsein für Tics und ein Tic-Antizipationsverhalten als Patienten mit geringerer Tic-Intensität. Ein starkes Bewusstsein für Tics könnte zu erhöhter Körperwahrnehmung und somit zur Entwicklung von

Dranggefühlen führen, sodass sich bei ausgeprägteren Tics intensivere Dranggefühl-Tic-Beziehungen ausbilden.

Weitere Korrelationen der Dranggefühl-Tic-Assoziationen mit klinischen Scores wurden in dieser Studie nicht gefunden. Insbesondere gab es keine Korrelation der Dranggefühl-Tic-Assoziationen mit dem Mittelwert oder der Standardabweichung des Dranggefühls während der Urge-Monitor-Aufgabe. Ein systematischer Fehler in der Erhebung der Dranggefühl-Tic-Assoziationen durch unterschiedlichen Gebrauch der verwendeten Dranggefühl-Skala durch die Probanden ist somit sehr unwahrscheinlich.

Bei Analyse der klinischen Parameter in Abhängigkeit vom Alter der Kinder und Jugendlichen fanden wir eine negative Korrelation zwischen der YGTSS und dem Alter. (Schulkinder: 8-12 Jahre, Teenager: 13-15 Jahre, Junge Erwachsene: 16-18 Jahre). Werte auf der YGTSS welche die Tic-Stärke der letzten Woche angaben, sanken mit steigendem Alter der Probanden. So hatten Schulkinder (8-12 Jahre) höhere YGTSS-Werte als Teenager (13-15 Jahre) und Junge Erwachsene (16-18 Jahre). Im t-Test zeigten sich signifikant höhere YGTSS-Werte bei den Schulkindern im Vergleich zu den jungen Erwachsenen. Diese Ergebnisse deuten auf das die Ausbildung stärkerer Tic-Symptome im Schulkindalter hin, während die Symptomstärke bei jungen Erwachsenen langsam zurückgeht und stimmen mit dem in der Einleitung beschriebenen physiologischen Entwicklungsprozess von Tic-Verhalten überein. Die stärkste Symptomausprägung ist demnach übereinstimmend mit den vorliegenden Ergebnissen im Alter von 10 bis 12 Jahren zu finden und verringert sich während des Erwachsenwerdens (Bloch et al., 2006; Bloch & Leckman, 2009; Freeman et al., 2009; Leckman, 2002; Leckman et al., 1989; Robertson, 2000). Weitere Korrelationsanalysen zwischen den Dranggefühl- und Tic-Parametern und dem Alter sowie der Erkrankungsdauer der Kinder und Jugendlichen zeigten keine Zusammenhänge zwischen Alter oder Erkrankungsdauer und den Dranggefühl-Tic-Variablen.

Neun der 25 untersuchten Kinder und Jugendliche gaben im PUTS an, kein Dranggefühl im Vorfeld eines Tics zu verspüren. Diese Probanden wurden nicht von der Urge-Monitor-Aufgabe ausgeschlossen, um zu überprüfen, ob sie tatsächlich kein Dranggefühl wahrnahmen. Es erschien uns möglich, dass der Urge-Monitor Informationen über das Dranggefühl von Probanden liefern könnte, die ein klinischer Fragebogen wie die PUTS nicht erfassen konnte. Diese Annahme wird gestützt durch die Befunde stark variierenden Prävalenz und großen Variabilität von Dranggefühlen bei Kindern und Jugendlichen (Banaschewski et al., 2003; Raines et al., 2018; Sambrani et al., 2016; Woods et al., 2005).

Alle neun Probanden gaben im Urge-Monitor variierende Dranggefühl-Intensitäten an und bei den meisten von ihnen zeigten sich signifikante Dranggefühl-Tic-Assoziationen in wenigstens einem der Dranggefühl-Tic-Parameter. Dies deutet darauf hin, dass diese neun Probanden Dranggefühle wahrnahmen, sie aber nicht benennen oder in einem Fragebogen angeben konnten. Zur Qualitätsüberprüfung der Urge-Monitor-Datenerhebung analysierten wir die Korrelation zwischen der Tic Frequenz aus dem Urge-Monitor und der Tic-Frequenz aus dem RUSH-Video-Protokoll. Diese Korrelationsanalyse ergab eine gute Konvergenzvalidität der Tic-Ratings aus dem Urge-Monitor. Konsistent zur Erwachsenenstichprobe (Schubert et al., 2021) wurde auch eine positive Korrelation zwischen dem berichteten Dranggefühl im Urge-Monitor und dem korrespondierendem klinischen Assessment der PUTS (Gesamtwert) gefunden, was für eine gute Konvergenzvalidität auch der Dranggefühlparameter aus dem Urge-Monitor sprach (Brandt, Beck, Sajin, Anders, et al., 2016; Brandt, Beck, Sajin, Baaske, et al., 2016).

Um die Diskrepanz zwischen dem verbal berichteten Dranggefühlen im PUTS und den non-verbal bewerteten Dranggefühlen aus dem Urge-Monitor zu überprüfen, führten wir eine separate Analyse auf Gruppenebene durch, in der ausschließlich die Dranggefühl-Tic-Assoziationen der betreffenden neun Patienten untersucht wurden. Die Resultate wiesen signifikante Dranggefühl-Tic-Beziehungen für die logistische Regression und die lineare Korrelation sowie einen marginal signifikanten Trend für die Korrelationsanalyse auf. Daraus ist zu schließen, dass Probanden in der Lage waren, reliable Dranggefühl-Angaben über den Urge-Monitor zu berichten, obwohl sie im PUTS kein Dranggefühl benannt hatten. Die Verwendung des Urge-Monitors als non-verbalem Instrument zur Erfassung des Dranggefühls erleichtert es Kindern und Jugendlichen möglicherweise subtile oder vage Dranggefühle vor Tic-Verhalten auszudrücken. Dieser Befund legt nahe, zukünftig in epidemiologischen Studien und besonders in Entwicklungsstudien zum Assessment von Dranggefühlen Messinstrumente zu verwenden, die nicht von der verbalen Expression von Gefühlen abhängen.

Nicht nur verhaltenspsychologische Studien, wie die vorliegende Studie, liefern immer mehr Hinweise darauf, dass Dranggefühle nicht ursächlich für die Tic-Entstehung sind. Auch Studien auf neuronaler Ebene deuten darauf hin, dass Dranggefühle sich im Laufe der Zeit ausbilden und ein Nebenprodukt der sich entwickelnden Fähigkeit Tics zu antizipieren sind. Bei Exploration neuronaler Mechanismen im GTS zeigte sich, dass zwei verschiedene funktionale Systeme an der Entstehung von Dranggefühlen und Tics maßgeblich beteiligt

sind (Church et al., 2009; Ganos et al., 2012). Eine wichtige Rolle in der Tic-Ausführung spielen die Basalganglienschleife (Cortico-basale ganglio-thalamo-cortikal loop) und damit verbundene Regionen, insbesondere die Basalganglien, der primär motorische Kortex und medial frontale Regionen (Conceição et al., 2017; Ganos et al., 2012; He et al., 2022; Jackson et al., 2015; Wang et al., 2011). Des Weiteren modulieren striatale Neurotransmitter wie Dopamin oder GABA die Basalganglienschleife und beeinflussen so die Tic-Ausführung im GTS (Conceição et al., 2017; He et al., 2022; Jackson et al., 2015). Dranggefühle im Vorfeld eines Tics werden sensorischen Regionen zugeordnet wie den primär und sekundär somatosensorischen Kortizes (Bohlhalter et al., 2006; Church et al., 2009; Conceição et al., 2017; Ganos et al., 2012; Tinaz et al., 2015; Wang et al., 2011). Diese Regionen stehen in enger Verbindung mit der Insula, welche eine maßgebliche Rolle in der Integration von somatosensorischen, viszeralen und emotionalen Informationen spielt und an der Interozeption beteiligt ist (Conceição et al., 2017; Tinaz et al., 2015). Beide Netzwerke, die frontoparietale prämotorische Schleife, welche Tics induziert, und die cingulo operkulär sensorische Schleife, welche an der Dranggefühl-Entstehung beteiligt ist, scheint über ein weiteres Netzwerk verbunden zu sein. Dieses besteht aus der Insula, supplementär motorischen Arealen und cingulär motorischen Arealen, die wiederum in den primären motorischen Kortex und in absteigende motorische Bahnen projizieren (Conceição et al., 2017; He et al., 2022; Tinaz et al., 2015). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Dranggefühle und Tics im Gehirn an unterschiedlichen Ursprungsorten entstehen, die jedoch über verschiedene neuronale Netzwerke verbunden sind.

Eine funktionale Ruhe-MRT-Studie zur Konnektivität bestimmter Gehirnregionen hat Hinweise darauf gefunden, dass einige der neuronalen Verbindungen in den Dranggefühl- und Tic-Netzwerken dem natürlichen Reifeprozess unterliegen und sich während des Heranwachsens zurückbildeten. Bei GTS-Patienten scheint die Rückbildung dieser Verbindungen verzögert zu sein, was einen gewissen Grad an Unreife dieser neuronalen Verbindungen bei GTS Patienten nahelegt (Church et al., 2009).

Studienergebnisse zeigen, dass die Insula zentral in der Entwicklung von Dranggefühlen involviert ist, da die Interozeption von Körperwahrnehmungen in diesen Arealen moduliert wird (Bohlhalter et al., 2006; Tinaz et al., 2015). Teile der Insula bilden abnormale neuronale Verbindungen in „GTS-Netzwerken“, die zu einem erhöhtem Bewusstsein für Körperwahrnehmungen und Dranggefühlen führen (Bohlhalter et al., 2006; Tinaz et al., 2015). Das Bewusstsein für diese Körperwahrnehmungen wurde zusätzlich von tonischen

GABA-Konzentrationen in supplementär motorischen Arealen beeinflusst. Niedrigere GABA-Konzentrationen bei Kindern mit GTS führten zu stärkeren und häufigeren Dranggefühlen (Draper et al., 2014; He et al., 2022; Jackson et al., 2015).

Die dargelegten Ergebnisse zu den neuronalen Grundlagen könnten dahingehend interpretiert werden, dass Verbindungen zwischen Dranggefühl- und Tic-Netzwerken zu einer erhöhten Körperwahrnehmung und Interozeption führen und so die Entwicklung von Dranggefühlen als ein Nebenprodukt der Tic-Antizipation auslösen.

4.2 Einschränkungen

Einschränkungen die sich aus der Durchführung dieser Studie ergaben, waren die begrenzte Stichprobengröße, die Beschränkung der Videoaufnahmen auf den Oberkörper der Probanden und das Fehlen einiger Tonaufnahmen der Urge-Monitor-Aufzeichnung. Eine weitere Einschränkung, die sich aus der Durchführung der Studie ergab, war der Vergleich der Tic-Bewertungen der Kinder- und Jugendlichenstichprobe mit denen einer Erwachsenenstichprobe, die durch unterschiedliche Rater vorgenommen wurden.

Die Stichprobengröße von 25 Probanden eignete sich zum Nachweis von moderaten bis starken Korrelationen bei Kindern und Jugendlichen. Im Vergleich der Kinder und Jugendlichen mit den erwachsenen Probanden konnten nur große Effektstärken gefunden werden. Eine größere Stichprobe hätte möglicherweise schwächere und multifaktorielle Assoziationen zwischen Dranggefühlen und Tics finden sowie mögliche Gruppenunterschiede aufdecken können. Trotzdem konnten die Daten der vorliegenden Studie eine Heterogenität von Dranggefühl-Tic-Assoziationen aufdecken, welche im Widerspruch zu der Hypothese steht, dass Tics in direkter Konsequenz auf ansteigende Dranggefühle entstehen.

Im Urge-Monitor wurden ausschließlich Tics aufgezeichnet und bewertet, die in Regionen des Oberkörpers vorhanden waren, während die Bewertung des Dranggefühls sich auf den gesamten Körper bezog. Dies könnte zu niedrigeren Scores der Dranggefühl-Tic-Assoziationen führen (Brandt, Beck, Sajin, Baaske, et al., 2016), da die Bewertung von Dranggefühlen auch Tics umfasste, die am Unterkörper stattfanden.

Das Fehlen von Tonaufnahmen bei neun Videos aus dem Urge-Monitor hatte zur Folge, dass weder die Signaltöne zum Start und Ende der Urge-Monitor-Aufnahme noch die vokalen Tics aufgezeichnet wurden. Deshalb wurden, wie im Kapitel zur Video-basierten Tic-

Bewertung (2.51) und den Ergebnissen im Kapitel 3.5.2 beschrieben, eine Vielzahl von Kontrollberechnungen durchgeführt, um eine Verzerrung der Ergebnisse auszuschließen. Das Fehlen von vokalen Tics bei einigen Probanden der Kinder- und Jugendlichen-Stichprobe könnte im Vergleich mit der Erwachsenenstichprobe, bei der die vokale Tics aller Probanden gewertet wurden, zu schwächeren Zusammenhängen zwischen Dranggefühlen und Tics bei Kindern und Jugendlichen führen. Daher führten wir separate Berechnungen durch, bei denen ausschließlich motorische Tics bei allen Probanden beider Stichproben gewertet wurden. Dies hatte einen minimalen Effekt auf den Vergleich der Dranggefühl-Tic-Assoziationen zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen und veränderte die Ergebnisse, eines schwächeren Zusammenhangs zwischen Dranggefühlen und Tics bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen nicht.

Um mögliche systematische Unterschiede zwischen dem Rating der Erwachsenstichprobe und der Kinder-, und Jugendlichenstichprobe zu minimieren, fand im Vorfeld der Tic-Bewertungen eine Trainingsauswertung von Tic-Videos aus anderen Studien durch alle vier Rater beider Stichproben statt. Unter Supervision der Rater aus der Erwachsenenstichprobe (Schubert et al., 2021) wurden die Rater der aktuellen Studie angeleitet, Tics von „Nicht-Tic-Bewegungen“ zu unterscheiden und deren Intensität anhand des Bewertungsschemas einordnen zu können. Erst als eine hohe IRR zwischen allen vier Ratern erreicht war, wurden die Tic-Bewertungen der Kinder-, und Jugendlichenstichprobe durchgeführt. Die Bewertungsskala der Kinder-, und Jugendlichenstichprobe unterschied sich in manchen Punkten von der, die bei den Erwachsenen verwendet wurde. Die Bewertungsskala für die erwachsenen Probanden beinhaltete zusätzlich Markierungen von Beginn und Ende eines Tics und Informationen über die Körperregionen, in der ein Tic ausgeführt wurde. Die für die Auswertung der vorliegenden Studie relevanten Informationen, wie die Anwesenheit bzw. Abwesenheit eines Tics und dessen Intensität, waren allerdings in beiden Skalen identisch.

Weitere Einschränkungen dieser Studie ergaben sich aus der Untersuchung speziell von Kindern und Jugendlichen sowie den Eigenschaften von Dranggefühlen und Tics. Zu nennen sind hier die Unterschiede zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen, die Subjektivität des Dranggefühls und die Ambiguität von Tics, welche die Abgrenzung zu normalen Bewegungen durch die Beobachter erschwert.

Die Ausführung der Urge-Monitor-Aufgabe hängt von den individuellen Fähigkeiten der Probanden ab, ihre momentane Dranggefühlstärke wahrzunehmen und über die

Wahrnehmung zu berichten. Deshalb könnte die gefundene inter-individuelle Variabilität der Dranggefühl- und Tic-Beziehungen zu einem Teil durch die unterschiedlichen Fähigkeiten der Kinder und Jugendlichen erklärt werden, ihre Dranggefühle und deren Intensität zu verspüren und zu bewerten. Die Validität der Parameter aus der Urge-Monitor-Aufgabe könnte sich zudem zwischen Erwachsenen und Kindern unterscheiden. Die subjektive Wahrnehmung und Bewertung von Dranggefühlen ist bei Kindern und Jugendlichen möglicherweise anders als bei Erwachsenen. Zusätzlich könnte die geringere Aufmerksamkeitsspanne bei Kindern Einfluss auf die Validität der Dranggefühl-Tic-Parameter genommen haben. Um dieser Fehlerquelle vorzubeugen wurden die Probanden vor Ausführung der Urge-Monitor-Aufgabe standardisiert und altersgerecht angewiesen, wie sie ihr aktuelles Dranggefühl im Urge-Monitor anzugeben hatten. Dabei wurde besonders bei den Kindern die Wichtigkeit betont, nur die aktuellen Gefühle vom Dranggefühl anzugeben und nicht mit der Maus zu „spielen“. Alle Videos und Daten der Urge-Monitor-Aufgabe wurden vor Durchführung der statistischen Analysen auf Hinweise darauf überprüft, dass Probanden die instruierte Aufgabe nicht ordnungsgemäß bearbeitet hatten. Hinweise darauf konnten eindeutige Beschäftigungen mit anderen Dingen als der Aufgabe sein, wie beispielsweise dem Spielen mit der Maus, dem Stuhl oder die Erkundung des Versuchsraumes über einen langen Zeitraum. Dies führte zum Ausschluss eines Kindes, bei allen anderen Probanden gab es keine Hinweise darauf, dass die Urge-Monitor-Aufgabe nicht gewissenhaft durchgeführt worden war.

Mit Hinblick auf das Tic-Rating war die geringere Aufmerksamkeitsspanne von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen eine zusätzliche Erschwerung, Tics eindeutig zu erkennen. Aufgrund der Ähnlichkeit eines Tics mit physiologischen Bewegungen (Paszek et al., 2010) ist die eindeutige Identifizierung von Tics bei Erwachsenen bereits anspruchsvoll, die geringere Aufmerksamkeitsspanne von Kindern und Jugendlichen führte in der Urge-Monitor-Aufgabe häufiger zur Ablenkung. Die Kinder und Jugendlichen spielten beispielsweise mit der Lippe oder führten andere Bewegungen, wie beispielsweise mit dem Stuhl wackeln aus. Diese Bewegungen hätten fälschlicherweise als Tics gewertet werden können. Dadurch wurde die Unterscheidung zwischen Tic und „Nicht-Tic-Bewegungen“ bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich erschwert. Deshalb wurden die Videos einer Vorsichtung unterzogen, bei der die beiden Rater sich über die Einordnung von „nicht-Tic-Bewegungen“ abstimmten, bevor die Videos sekundenweise bewertet wurden. Die Kontrollanalysen zur Objektivitätsüberprüfung der Tic-Bewertungen bei Kindern und

Jugendlichen zeigten in der vorliegenden Studie etwas geringere IRRs, als bei den Erwachsenen aus Schubert et al. (2021). Im Mittel bestand aber eine substantielle Deckungsgleichheit der Tic-Bewertungen durch die Rater der Kinder- und Jugendlichen-Stichprobe, sodass trotz dieser Schwierigkeiten von einer objektiven Bewertung der Tics auszugehen ist.

4.3 Fazit und Ausblick

Um den zeitlichen Zusammenhang von Dranggefühlen und Tics bei Kindern und Jugendlichen mit GTS zu analysieren, wurde der hierfür bereits etablierte Urge-Monitor verwendet. Es wurde eine hohe Variabilität von individuellen Dranggefühlen gefunden. Auf Gruppenebene zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen Dranggefühlen und dem Tic-Geschehen. Innerhalb der Probandengruppe wurde eine substantielle Variabilität der Dranggefühl-Tic-Beziehungen aufgedeckt. Eine konsistente Dranggefühl-Tic-Beziehung bei allen Kindern/Jugendlichen war anhand unserer Daten nicht nachzuweisen. Im Vergleich zu erwachsenen Probanden mit GTS (Schubert et al., 2021) wurde bei den untersuchten Kindern und Jugendlichen ein schwächer ausgeprägter Zusammenhang zwischen Dranggefühlen und Tics belegt.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu der Hypothese, dass Dranggefühle die treibende Kraft für Tics sind, und deuten vielmehr darauf hin, dass sich Dranggefühle als eine Anpassungsreaktion auf Tic-Verhalten entwickeln. Durch eine gesteigerte Körperwahrnehmung können GTS Patienten möglicherweise Tics antizipieren, verspüren physische Korrelate (Dranggefühle) im Vorfeld von Tics und haben dadurch womöglich einen Mechanismus zur Beeinflussung der Tics.

Unsere Studienergebnisse leisten einen wichtigen Beitrag zum Verständnis von GTS und der Entwicklung von Dranggefühlen und Tics. Gleichzeitig liefern sie wertvolle Informationen für zukünftige Studien und Therapien des GTS. Sehr unterschiedliche Angaben zur Prävalenz von Dranggefühlen bei Kindern als auch die von uns gefundene Diskrepanz zwischen verbal berichtetem und non-verbal bewertetem Dranggefühl zeigen auf, dass bisherige Methoden zur Evaluation des Dranggefühls, wie beispielsweise die PUTS, nicht optimal sind. In zukünftigen Studien sollte die Erfassung von Dranggefühlen besonders bei Kindern und Jugendlichen durch Methoden erweitert werden, welche unabhängig von der Fähigkeit zur Artikulation von Gefühlen sind, um so vorhandene

Dranggefühle sicher erfassen zu können. Denkbar wären Methoden, wie der Urge-Monitor oder das Einbeziehen von zusätzlichen physiologischen Markern z.B. durch Pupillometrie. Behaviorale Behandlungsansätze des GTS, wie beispielsweise die umfassende Verhaltensinterventionen für Tics (CBIT: Comprehensive Behavioral Intervention for Tics) leiten den Patienten unter anderem an, auf den Drang einen Tic auszuüben mit einer konkurrierenden „nicht-Tic-Bewegung“ zu reagieren (Wile & Pringsheim, 2013). Bei Kindern und Jugendlichen ohne Dranggefühl oder mit nur geringen Dranggefühl-Tic-Assoziationen könnten andere Behandlungsansätze, wie beispielsweise Techniken zum Aufmerksamkeits-Training angemessener sein (Schaich et al., 2020), während die CBIT bei Kindern und Jugendlichen mit starken Dranggefühl-Tic-Assoziationen eine besonders vielversprechende Behandlungsmethode sein könnte. Die Analyse von individuellen Dranggefühl-Tic-Beziehungen kann einen wichtigen Beitrag zur personalisierten Behandlung von GTS leisten, um so die Behandlung optimal an den Bedarf des einzelnen Patienten anzupassen.

5 Kontribution der Doktorandin

Unterstützung bei der Datenerhebung in Lübeck, Durchführung der Video-basierten Tic-Bewertung als einer der zwei Rater im Urge-Monitor, Beteiligung an statistischen Analysen und Auswertung der Ergebnisse, selbständige Durchführung von Nebenanalysen, Darstellung der Ergebnisse in Word, Excel und JASP, Ko-Erstautorin des Manuskripts „Urge-tic associations in children and adolescents with Tourette syndrome“ (Langelage et al., 2022), Poster-Vorstellung der Forschungsergebnisse beim Young Researchers Day des CBBM 2022, das Poster selbst wurde von Tina Rawish erstellt.

6 Zusammenfassung

Kardinalsymptome des GTS sind Tics und Dranggefühle, welche im Vorfeld von Tics auftreten. Obwohl diese Symptome häufig bereits im frühen Kindesalter beginnen, wurde der zeitliche Zusammenhang zwischen Dranggefühlen und Tics bisher nur bei Erwachsenen untersucht. Das Ziel dieser Studie war, den zeitlichen Zusammenhang von Dranggefühlen und Tics bei Kindern zu untersuchen und mit einer Stichprobe von erwachsenen Probanden zu vergleichen, um die Hypothese zu überprüfen, dass Dranggefühle die treibende Kraft für die Entstehung von Tics sind.

In einer Stichprobe von 25 Kindern und Jugendlichen im Alter von 8-18 Jahren mit GTS wurde die zeitliche Beziehung von Dranggefühlen und Tics in drei Schritten untersucht. Im ersten Schritt wurden unter Verwendung des Urge-Monitors die Selbsteinschätzungen des Dranggefühls durch die Probanden mit synchronisierten Videoaufnahmen kontinuierlich aufgezeichnet. Anhand der Videoaufnahmen bewerteten zwei voneinander unabhängige Rater das Tic-Verhalten der Probanden. Anschließend wurde der zeitliche Verlauf der Dranggefühlangaben mit dem Tic-Geschehen abgeglichen, um individuelle Dranggefühl-Tic Assoziationen zu identifizieren und deren Ausprägung zu quantifizieren. Zweitens wurden mögliche Zusammenhänge von Dranggefühlen und Tic-Verhalten mit klinischen Assessments untersucht. Im letzten Schritt wurden die Ergebnisse mit denen einer nach selbigem methodischen Vorgehen erhobenen Stichprobe von erwachsenen Probanden mit GTS (Schubert et al., 2021) verglichen.

Analysen auf Gruppenebene ergaben positive Assoziationen von Dranggefühlen und Tics, während Analysen auf individueller Ebene eine große Heterogenität der Dranggefühl-Tic-Beziehungen unter den Probanden aufzeigten. Es wurden sowohl positive und negative Assoziationen, als auch das Fehlen des Zusammenhangs zwischen Dranggefühlen und Tics nachgewiesen. Tic-Geschehen und subjektive Dranggefühle korrelierten mit klinischen Scores. Bei Probanden mit stärkeren Tics während der Urge-Monitor Aufgabe fanden wir ausgeprägtere Dranggefühl-Tic-Beziehungen. Kinder wiesen im Vergleich zu Erwachsenen schwächer ausgeprägte Assoziationen zwischen Tic-Intensität und Dranggefühl auf.

Die Ergebnisse dieser Studie liefern keine Hinweise für einen konsistenten und ausgeprägten positiven Zusammenhang zwischen Dranggefühlen und Tics bei Kindern. Die Variabilität der individuellen Dranggefühl-Tic-Beziehungen steht im Kontrast zur Hypothese, dass Dranggefühle direkte Auslöser für Tics sind. Stattdessen sprechen schwächere Dranggefühl-

Tic-Assoziationen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen und ausgeprägtere Dranggefühl-Tic-Beziehungen bei stärkeren Tics eher für die Hypothese, dass sich Dranggefühle als Folge von Tics entwickeln.

Literaturverzeichnis

- Banaschewski, T., Woerner, W., & Rothenberger, A. (2003). Premonitory sensory phenomena and suppressibility of tics in Tourette syndrome: Developmental aspects in children and adolescents. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *45*, 700–703. <https://doi.org/10.1017/S0012162203001294>
- Barr, D. J. (2013). Random effects structure for testing interactions in linear mixed-effects models. *Frontiers in Psychology*, *4*, Article 328. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00328>
- Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., & Walker, S. (2015). Fitting Linear Mixed-Effects Models using lme4. *Journal of Statistical Software*, *67*, 1–48. <https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>
- Beste, C., & Münchau, A. (2018). Tics and Tourette syndrome—Surplus of actions rather than disorder? *Movement Disorders*, *33*, 238–242. <https://doi.org/10.1002/mds.27244>
- Bloch, M. H., & Leckman, J. F. (2009). Clinical course of Tourette syndrome. *Journal of psychosomatic research*, *67*, 497–501. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.09.002>
- Bloch, M. H., Peterson, B. S., Scahill, L., Otko, J., Katsovich, L., Zhang, H., & Leckman, J. F. (2006). Adulthood Outcome of Tic and Obsessive-Compulsive Symptom Severity in Children With Tourette Syndrome. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, *160*, 65–69. <https://doi.org/10.1001/archpedi.160.1.65>
- Bohlhalter, S., Goldfine, A., Matteson, S., Garraux, G., Hanakawa, T., Kansaku, K., Wurzman, R., & Hallett, M. (2006). Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: An event-related functional MRI study. *Brain*, *129*, 2029–2037. <https://doi.org/10.1093/brain/awl050>
- Brandt, V., Beck, C., Sajin, V., Anders, S., & Münchau, A. (2016). Convergent Validity of the PUTS. *Frontiers in Psychiatry*, *7*, Article 51. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00051>
- Brandt, V., Beck, C., Sajin, V., Baaske, M., Bäumer, T., Beste, C., Anders, S., & Münchau, A. (2016). Temporal relationship between premonitory urges and tics in Gilles de la Tourette syndrome. *Cortex*, *77*, 24–37. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.01.008>
- Bullen, J., & Hemsley, D. (1983). Sensory experience as a trigger in Gilles de la Tourette's syndrome. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *14*, 197–201. [https://doi.org/10.1016/0005-7916\(83\)90048-4](https://doi.org/10.1016/0005-7916(83)90048-4)
- Capriotti, M., Brandt, B., Turkel, J., Lee, H., & Woods, D. (2014). Negative Reinforcement and Premonitory Urges in Youth With Tourette Syndrome: An Experimental Evaluation. *Behavior Modification*, *38*, 276–296. <https://doi.org/10.1177/0145445514531015>
- Cavanna, A., Black, K., Hallett, M., & Voon, V. (2017). Neurobiology of the Premonitory Urge in Tourette's Syndrome: Pathophysiology and Treatment Implications. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *29*, 95–104. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16070141>
- Cavanna, A., Luoni, C., Selvini, C., Blangiardo, R., Eddy, C., Silvestri, P., Cali, P., Seri, S., Balottin, U., Cardona, F., Rizzo, R., & Termine, C. (2012). The Gilles De La Tourette Syndrome-Quality of Life Scale for Children and Adolescents (C&A-GTS-QOL): Development and Validation of the Italian Version. *Behavioural neurology*, *27*, 95–103. <https://doi.org/10.3233/BEN-2012-120274>

- Cavanna, A., Schrag, A., Morley, D., Orth, M., Robertson, M., Joyce, E., Critchley, H., & Selai, C. (2008). The Gilles de la Tourette Syndrome–Quality of Life Scale (GTS-QOL): Development and validation. *Neurology*, *71*, 1410–1416. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000327890.02893.61>
- Church, J. A., Fair, D. A., Dosenbach, N. U. F., Cohen, A. L., Miezin, F. M., Petersen, S. E., & Schlaggar, B. L. (2009). Control networks in paediatric Tourette syndrome show immature and anomalous patterns of functional connectivity. *Brain*, *132*, 225–238. <https://doi.org/10.1093/brain/awn223>
- Cohen, J. (1960). A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and Psychological Measurement*, *20*, 37–46. <https://doi.org/10.1177/001316446002000104>
- Conceição, V. A., Dias, Â., Farinha, A. C., & Maia, T. V. (2017). Premonitory urges and tics in Tourette syndrome: Computational mechanisms and neural correlates. *Current Opinion in Neurobiology*, *46*, 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.08.009>
- 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. *Behaviour Research and Therapy*, *49*, 492–497.
- Conners, C. K., Pitkanen, J., & Rzepa, S. R. (2011). Conners 3rd Edition (Conners 3; Conners 2008). In J. S. Kreutzer, J. DeLuca, & B. Caplan (Hrsg.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (S. 675–678). Springer. https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1534
- Datavyu Team. (2014). *Datavyu: Video coding and data visualization tool* (Version 1.3.7) [Software]. <https://datavyu.org>
- Delorme, C., Salvador, A., Voon, V., Roze, E., Vidailhet, M., Hartmann, A., & Worbe, Y. (2016). Illusion of agency in patients with Gilles de la Tourette Syndrome. *Cortex*, *77*, 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.02.003>
- Donnell, A. J., Pliskin, N., Holdnack, J., Axelrod, B., & Randolph, C. (2007). Rapidly-administered short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale—3rd edition. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *22*, 917–924. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.06.007>
- Döpfner, M., & Görtz-Dorten, A. (2017). *DISYPS-III: Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-5 für Kinder und Jugendliche-III: Manual* [Tests/Assessments]. Hogrefe (2017). <https://www.testzentrale.de/shop/diagnostik-system-fuer-psychische-stoerungen-nach-icd-10-dsm-5-fuer-kinder-und-jugendliche-iii-disyps-iii.html>
- Draper, A., Stephenson, M. C., Jackson, G. M., Pépés, S., Morgan, P. S., Morris, P. G., & Jackson, S. R. (2014). Increased GABA Contributes to Enhanced Control over Motor Excitability in Tourette Syndrome. *Current Biology*, *24*, 2343–2347. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.08.038>
- Foa, E. B., Huppert, J. D., Leiberg, S., Langner, R., Kichic, R., Hajcak, G., & Salkoviskis, P. M. (2009). *OCI-R - Obsessive-Compulsive Inventory-Revised* | *Testzentrale* [Tests/Assessments]. Pearson (2009). <https://www.testzentrale.de/shop/obsessive-compulsive-inventory-revised.html>
- Freeman, R. D., Fast, D. K., Burd, L., Kerbeshian, J., Robertson, M. M., & Sandor, P. (2000). An international perspective on Tourette syndrome: Selected findings from 3500 individuals in 22 countries. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *42*, 436–447. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2000.tb00346.x>
- Freeman, R. D., Zinner, S. H., Müller-Vahl, K. R., Fast, D. K., Burd, L., Kano, Y., Rothenberger, A., Roessner, V., Kerbeshian, J., & Stern, J. S. (2009). Coprophenomena in Tourette syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *51*, 218–227. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03135.x>

- Ganos, C., Kahl, U., Schunke, O., Kühn, S., Haggard, P., Gerloff, C., Roessner, V., Thomalla, G., & Münchau, A. (2012). Are premonitory urges a prerequisite of tic inhibition in Gilles de la Tourette syndrome? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *83*, 975–978. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303033>
- Goletz, H., Döpfner, M., & Adam, J. (2011). *ZWIK, Zwangsinventar für Kinder und Jugendliche* [Tests/Assessments]. Diagnostikum für Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter; Hogrefe (2020). <https://www.testzentrale.de/shop/diagnostikum-fuer-zwangsstoerungen-im-kindes-und-jugendalter-91943.html>
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: I. Development, Use, and Reliability. *Archives of General Psychiatry*, *46*, 1006–1011. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110048007>
- Goodmann, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Riddle, M. A., & Rapoport, J. L. (1993). *CY-BOCS Beurteilungsskala für Zwangsstörungen bei Kindern* [Tests/Assessments]. H.-C. Steinhausen (2007). www.kjpd.uzh.ch/pdf/praxis
- He, J. L., Mikkelsen, M., Huddleston, D. A., Crocetti, D., Cecil, K. M., Singer, H. S., Edden, R. A. E., Gilbert, D. L., Mostofsky, S. H., & Puts, N. A. J. (2022). Frequency and Intensity of Premonitory Urges-to-Tic in Tourette Syndrome Is Associated With Supplementary Motor Area GABA+ Levels. *Movement Disorders*, *37*, 563–573. <https://doi.org/10.1002/mds.28868>
- Himle, M. B., Woods, D. W., Conelea, C. A., Bauer, C. Christopher, & Rice, A. Kevin. (2007). Investigating the effects of tic suppression on premonitory urge ratings in children and adolescents with Tourette’s syndrome. *Behaviour Research and Therapy*, *45*, 2964–2976.
- Hirschtritt, M. E., Lee, P. C., Pauls, D. L., Dion, Y., Grados, M. A., Illmann, C., King, R. A., Sandor, P., McMahon, W. M., Lyon, G. J., Cath, D. C., Kurlan, R., Robertson, M. M., Osiecki, L., Scharf, J. M., & Mathews, C. A. (2015). Lifetime Prevalence, Age of Risk, and Genetic Relationships of Comorbid Psychiatric Disorders in Tourette Syndrome. *JAMA Psychiatry*, *72*, 325–333. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2650>
- Holm, S. (1979). A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, *6*, 65–70.
- Houghton, D. C., Capriotti, M. R., Conelea, C. A., & Woods, D. W. (2014). Sensory Phenomena in Tourette Syndrome: Their Role in Symptom Formation and Treatment. *Current Developmental Disorders Reports*, *1*, 245–251. <https://doi.org/10.1007/s40474-014-0026-2>
- Hübl, J., & Ganos, C. (2020). Gilles-de-la-Tourette-Syndrom. *Nervenheilkunde*, *39*, 284–290. <https://doi.org/10.1055/a-1094-9474>
- Jackson, G. M., Draper, A., Dyke, K., Pépés, S. E., & Jackson, S. R. (2015). Inhibition, Disinhibition, and the Control of Action in Tourette Syndrome. *Trends in Cognitive Sciences*, *19*, 655–665. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.08.006>
- JASP Team. (2022). *JASP* (Version 0.14.1) [Software]. Department of Psychological Methods University of Amsterdam. <https://jasp-stats.org/>
- Kahl, H., Schaffrath Rosario, A., & Schlaud, M. (2007). Sexuelle Reifung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, *50*, 677–685. <https://doi.org/10.1007/s00103-007-0229-3>

- Kane, M. J. (1994). Premonitory Urges as “Attentional Tics” in Tourette’s Syndrome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 33, 805–808.
<https://doi.org/10.1097/00004583-199407000-00005>
- Kwak, C., Vuong, K. D., & Jankovic, J. (2003). Premonitory sensory phenomenon in Tourette’s syndrome. *Movement Disorders*, 18, 1530–1533. <https://doi.org/10.1002/mds.10618>
- Langelage, J., Verrel, J., Friedrich, J., Siekmann, A., Schappert, R., Bluschke, A., Roessner, V., Paulus, T., Bäumer, T., Frings, C., Beste, C., & Münchau, A. (2022). Urge-tic associations in children and adolescents with Tourette syndrome. *Scientific Reports*, 12, Article 1.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-19685-5>
- Leckman, J. F. (2002). Tourette’s syndrome. *The Lancet*, 360, 1577–1586.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11526-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11526-1)
- 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. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 566–573.
<https://doi.org/10.1097/00004583-198907000-00015>
- Leckman, J. F., Walker, D. E., & Cohen, D. J. (1993). Premonitory urges in Tourette’s syndrome. *The American Journal of Psychiatry*, 150, 98–102. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.1.98>
- Leckman, J. F., Zhang, H., Vitale, A., Lahnin, F., Lynch, K., Bondi, C., Kim, Y.-S., & Peterson, B. S. (1998). Course of Tic Severity in Tourette Syndrome: The First Two Decades. *Pediatrics*, 102, 14–19. <https://doi.org/10.1542/peds.102.1.14>
- Lidzba, K., Christiansen, H., & Drechsler, R. (2013). *Conners-3. Conners Skalen zu Aufmerksamkeit und Verhalten – 3. Deutschsprachige Adaptation der Conners 3rd Edition™ (Conners 3™) von C. Keith Conners* [Tests/Assessments]. Hogrefe (2013).
<http://www.testzentrale.de/programm/conners-skalen-zu-aufmerksamkeit-und-verhalten-3.html>
- Mattejat, F., Jungmann, J., Meusers, M., Moik, C., Schaff, C., Schmidt, M. H., Scholz, M., & Renschmidt, H. (1998). *Das Inventar zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen (ILK)* [Tests/Assessments]. Hogrefe (2006).
<http://www.mentalhealthpromotion.net/resources/lq-art-2.pdf>
- McGuire, J. F., Piacentini, J., Scahill, L., Woods, D. W., Villarreal, R., Wilhelm, S., Walkup, J. T., & Peterson, A. L. (2015). Bothering Tics in Patients with Chronic Tic Disorders: Characteristics and Individualized Treatment Response to Behavior Therapy. *Behaviour research and therapy*, 70, 56–63. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2015.05.006>
- Mehler-Wex, C., & Warnke, A. (2004). Tic-Störungen. In M. Gerlach, A. Warnke, & C. Wewetzer (Hrsg.), *Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter: Grundlagen und Therapie* (S. 297–303). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-3791-8_25
- Microsoft Corporation. (2018). *Microsoft 365 – Microsoft Excel* | (Version 2408) [Software].
<https://www.microsoft.com/de-de/microsoft-365>
- Miguel, E. C., Coffey, B. J., Baer, L., Savage, C. R., Rauch, S. L., & Jenike, M. A. (1995). Phenomenology of intentional repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder and Tourette’s disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 246–255.
- Müller-Vahl, K. (2010). In *Tourette-Syndrom und andere Tic-Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter* (1., S. 37–40). Med.-Wiss. Verlag-Ges.

- Münchau, A. (2010). Tics: Klinik und Neurophysiologie. *Das Neurophysiologie-Labor*, 32, 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.neulab.2010.04.001>
- Muse Group. (2000). *Audacity* (Version 2.3.3) [Software]. <https://www.audacityteam.org>
- Niccolai, V., Korczok, S., Finis, J., Jonas, M., Thomalla, G., Siebner, H. R., Müller-Vahl, K., Münchau, A., Schnitzler, A., & Biermann-Rubén, K. (2019). A peek into premonitory urges in Tourette syndrome: Temporal evolution of neurophysiological oscillatory signatures. *Parkinsonism & Related Disorders*, 65, 153–158. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.05.039>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4) Get rights and content
- Openner, T. J. C., Tárnok, Z., Bognar, E., Benaroya-Milshtein, N., Garcia-Delgar, B., Morer, A., Steinberg, T., Hoekstra, P. J., & Dietrich, A. (2020). The Premonitory Urge for Tics Scale in a large sample of children and adolescents: Psychometric properties in a developmental context. An EMTICS study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 29, 1411–1424. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01450-1>
- Paszek, J., Pollok, B., Biermann-Rubén, K., Müller-Vahl, K., Roessner, V., Thomalla, G., Robertson, M. M., Orth, M., Schnitzler, A., & Münchau, A. (2010). Is it a tic?—Twenty seconds to make a diagnosis. *Movement Disorders*, 25, 1106–1108. <https://doi.org/10.1002/mds.23053>
- Peirce, J., Gray, J. R., Simpson, S., MacAskill, M., Höchenberger, R., Sogo, H., Kastman, E., & Lindeløv, J. K. (2019). PsychoPy2: Experiments in behavior made easy. *Behavior Research Methods*, 51, 195–203. <https://doi.org/10.3758/s13428-018-01193-y>
- Petermann, F., & Petermann, U. (2010). *Intelligenztest HAWIK-IV - Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder—IV (3.)*. [Tests/Assessments]. Huber (2010). <https://www.fachportal-hochbegabung.de/intelligenz-tests/hawik-iv-hamburg-wechsler-intelligenztest-fuer-kinder-iv/>
- Piacentini, J., Woods, D. W., Scahill, L., Wilhelm, S., Peterson, A. L., Chang, S., Ginsburg, G. S., Deckersbach, T., Dziura, J., & Levi-Pearl, S. (2010). Behavior therapy for children with Tourette disorder: A randomized controlled trial. *Jama*, 303, 1929–1937.
- R Core Team. (2018). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. (Version 3.6.2) [Software]. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org>
- Raines, J. M., Edwards, K. R., Sherman, M. F., Higginson, C. I., Winnick, J. B., Navin, K., Gettings, J. M., Conteh, F., Bennett, S. M., & Specht, M. W. (2018). Premonitory Urge for Tics Scale (PUTS): Replication and extension of psychometric properties in youth with chronic tic disorders (CTDs). *Journal of Neural Transmission*, 125, 727–734. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1818-4>
- Reese, H. E., Scahill, L., Peterson, A. L., Crowe, K., Woods, D. W., Piacentini, J., Walkup, J. T., & Wilhelm, S. (2014). The Premonitory Urge to Tic: Measurement, Characteristics, and Correlates in Older Adolescents and Adults. *Behavior therapy*, 45, 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2013.09.002>
- Robertson, M. M. (2000). Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain*, 123, 425–462. <https://doi.org/10.1093/brain/123.3.425>
- Robertson, M. M., Banerjee, S., Kurlan, R., Cohen, D. J., Leckman, J. F., McMahon, W., Pauls, D. L., Sandor, P., & van de Wetering, B. J. (1999). The Tourette syndrome diagnostic confidence

index: Development and clinical associations. *Neurology*, 53, 2108–2112.
<https://doi.org/10.1212/wnl.53.9.2108>

Sambrani, T., Jakubovski, E., & Müller-Vahl, K. R. (2016). New Insights into Clinical Characteristics of Gilles de la Tourette Syndrome: Findings in 1032 Patients from a Single German Center. *Frontiers in Neuroscience*, 10, Article 415. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00415>

Schaich, A., Brandt, V., Senft, A., Schiemenz, C., Klein, J.-P., Faßbinder, E., Münchau, A., & Alvarez-Fischer, D. (2020). Treatment of Tourette Syndrome With Attention Training Technique—A Case Series. *Frontiers in Psychiatry*, 11, Article 519931. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2020.519931>

Schubert, L., Verrel, J., Behm, A., Bäumer, T., Beste, C., & Münchau, A. (2021). Inter-individual differences in urge-tic associations in Tourette syndrome. *Cortex*, 143, 80–91. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.06.017>

Sheehan, D. V. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59, 22–39.

Sheehan, D. V., Sheehan, K. H., Shytle, R. D., Janavs, J., Bannon, Y., Rogers, J. E., Milo, K. M., Stock, S. L., & Wilkinson, B. (2010). Reliability and Validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 313–326. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05305whi>

Specht, M. W., Woods, D. W., Nicotra, C. M., Kelly, L. M., Ricketts, E. J., Conelea, C. A., Grados, M. A., Ostrander, R. S., & Walkup, J. T. (2013). Effects of tic suppression: Ability to suppress, rebound, negative reinforcement, and habituation to the premonitory urge. *Behaviour Research and Therapy*, 51, 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2012.09.009>

Stiensmeier-Pelster, J., Braune-Krickau, M., Schürmann, M., & Duda, K. (2014). *DIKJ. Depressions-Inventar für Kinder und Jugendliche. 3. Überarbeitete und neu normierte Auflage* [Tests/Assessments]. Hogrefe (2014). <https://www.testzentrale.de/shop/depressionsinventar-fuer-kinder-und-jugendliche.html>

The American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5TM*, (5.). American Psychiatric Publishing, Inc.

Tinaz, S., Malone, P., Hallett, M., & Horovitz, S. G. (2015). Role of the right dorsal anterior insula in the urge to tic in tourette syndrome. *Movement Disorders*, 30, 1190–1197. <https://doi.org/10.1002/mds.26230>

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. *American Journal of Psychiatry*, 168, 1326–1337. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.09111692>

Wechsler, D. (2008). *WAIS-IV - Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition (WAIS-IV)* [Tests/Assessments]. Pearson (2012). <https://www.testzentrale.de/shop/wechsler-adult-intelligence-scale-fourth-edition.html>

Wile, D. J., & Pringsheim, T. M. (2013). Behavior therapy for Tourette syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Curr Treat Options Neurol.*, 15, 385–395. <https://doi.org/doi:10.1007/s11940-013-0238-5>.

Woods, D. W., Piacentini, J., Chang, S. W., Deckersbach, T., Ginsburg, G., Peterson, A. L., Scahill, L. D., Walkup, J. T., & Wilhelm, S. (2008). In *Managing Tourette syndrome: A behavioral intervention for children and adults therapist guide* (1., S. 3). Oxford University Press.

Woods, D. W., Piacentini, J., Himle, M. B., & Chang, S. (2005). Premonitory Urge for Tics Scale (PUTS): Initial psychometric results and examination of the premonitory urge phenomenon in youths with Tic disorders. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 26, 397–403. <https://doi.org/10.1097/00004703-200512000-00001>

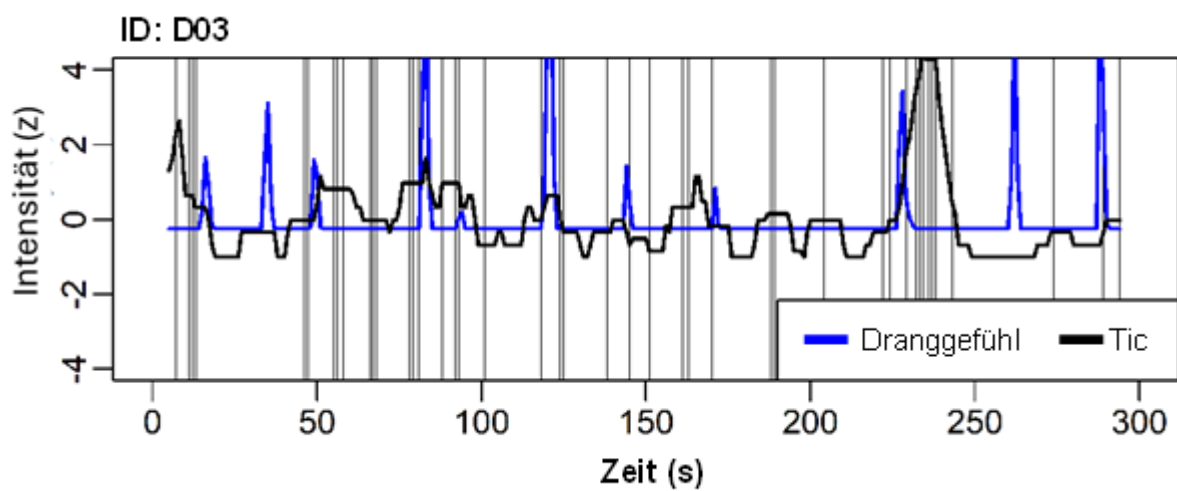
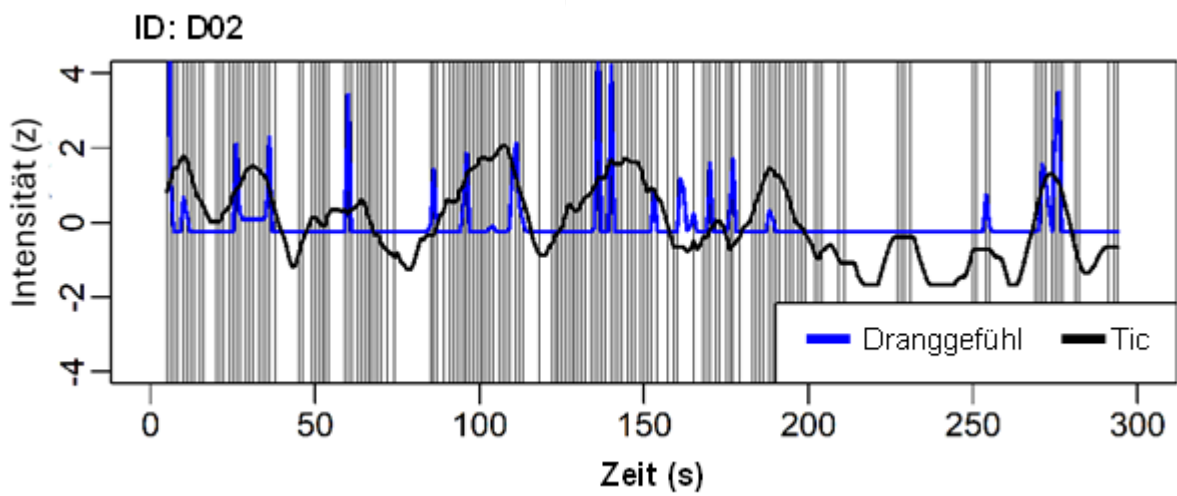
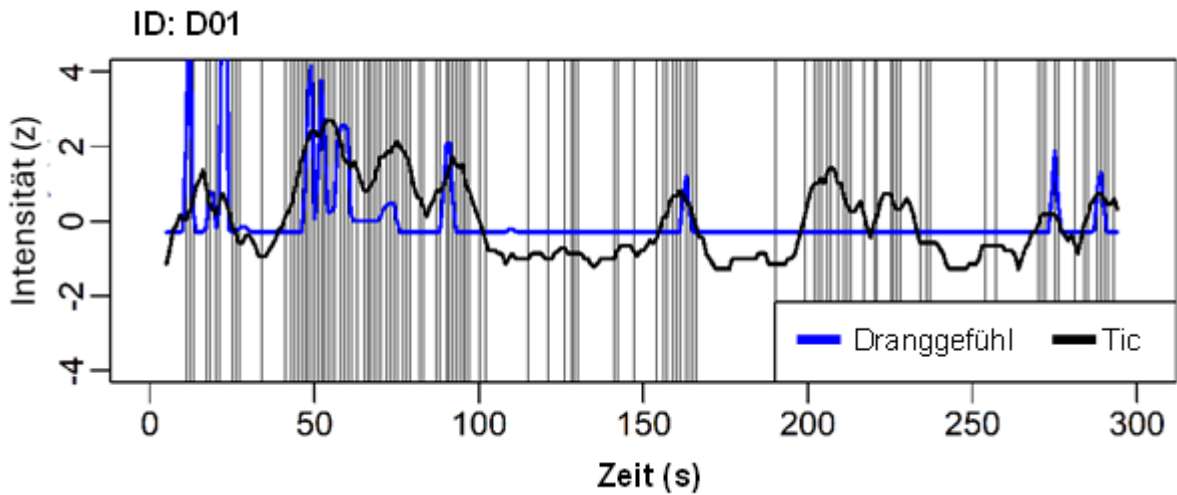
Zimmermann, P., Podewski, F., Çelik, F., & Iwanski, A. (2018). Emotionale Entwicklung. In A. Lohaus (Hrsg.), *Entwicklungspsychologie des Jugendalters* (S. 75–90). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-55792-1_4

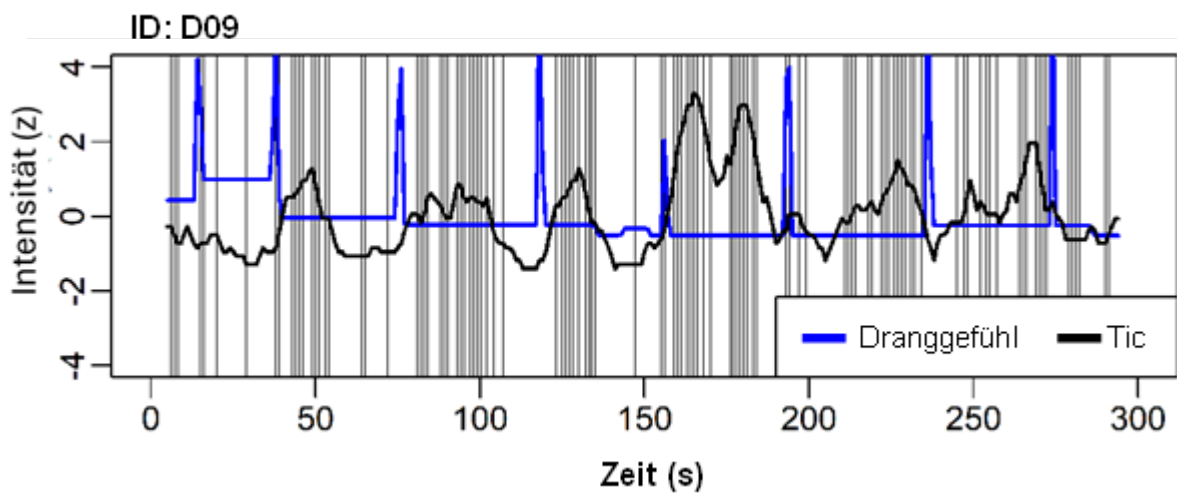
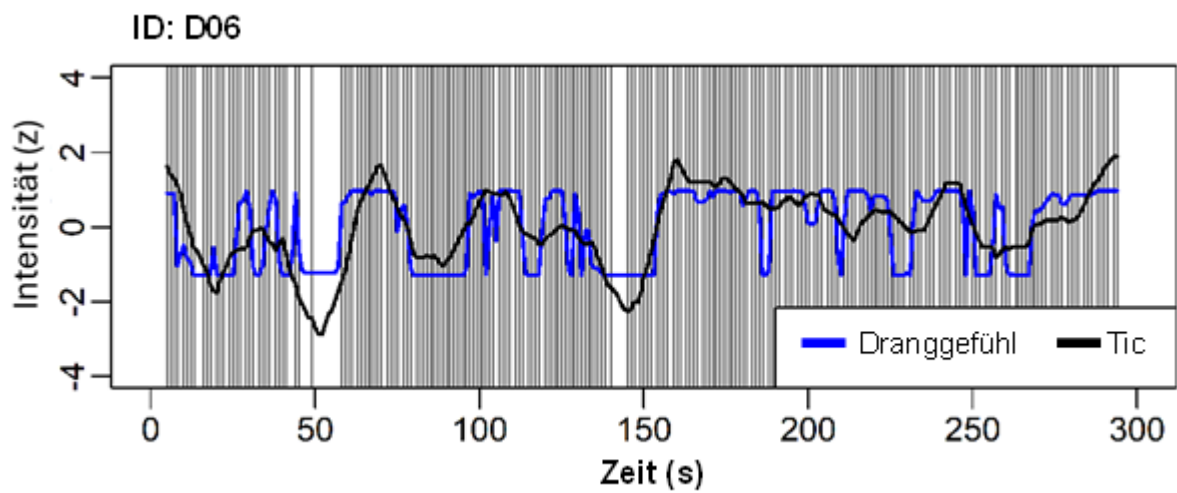
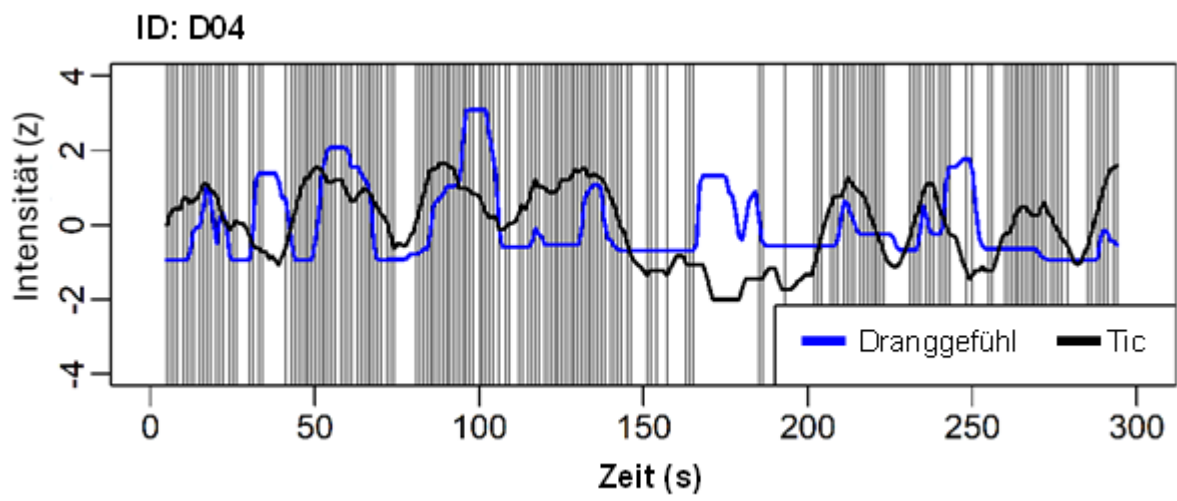
Zumbach-Basu, J. (2023). Bereiche und Phasen der kindlichen Entwicklung. In J. M. Fegert, T. Meysen, H. Kindler, K. Chauviré-Geib, U. Hoffmann, & E. Schumann (Hrsg.), *Gute Kinderschutzverfahren: Tatsachenwissenschaftliche Grundlagen, rechtlicher Rahmen und Kooperation im familiengerichtlichen Verfahren* (S. 137–159). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-66900-6_9

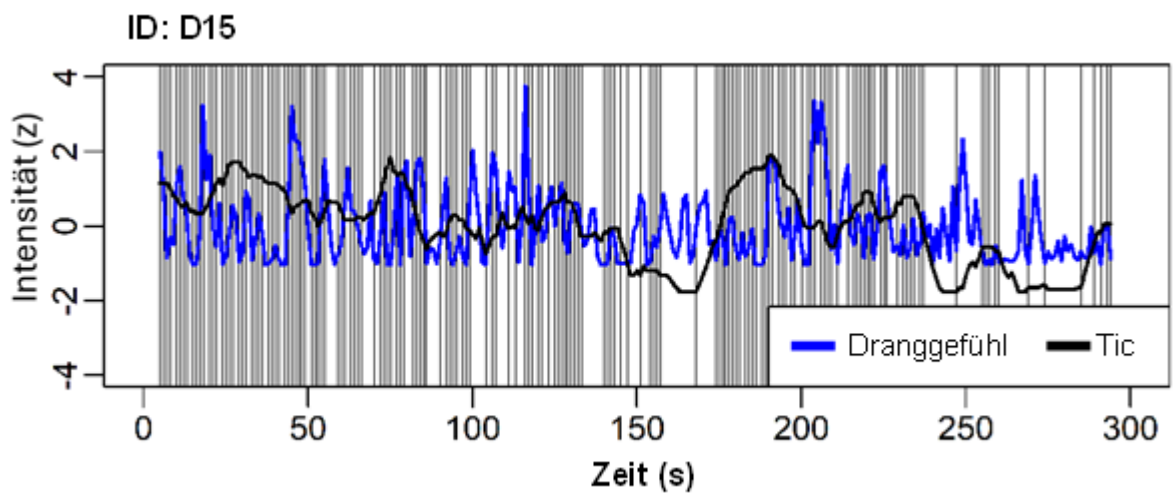
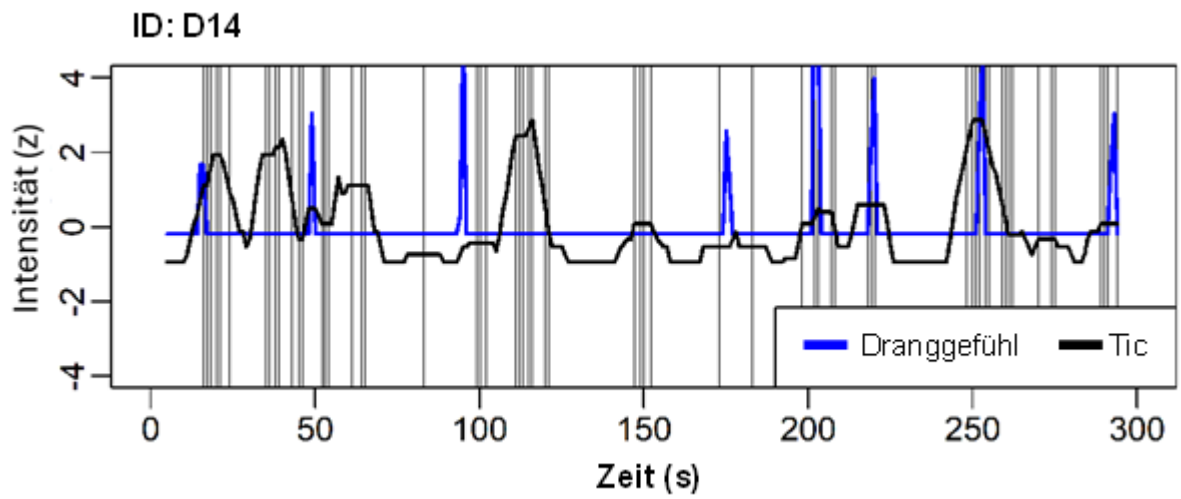
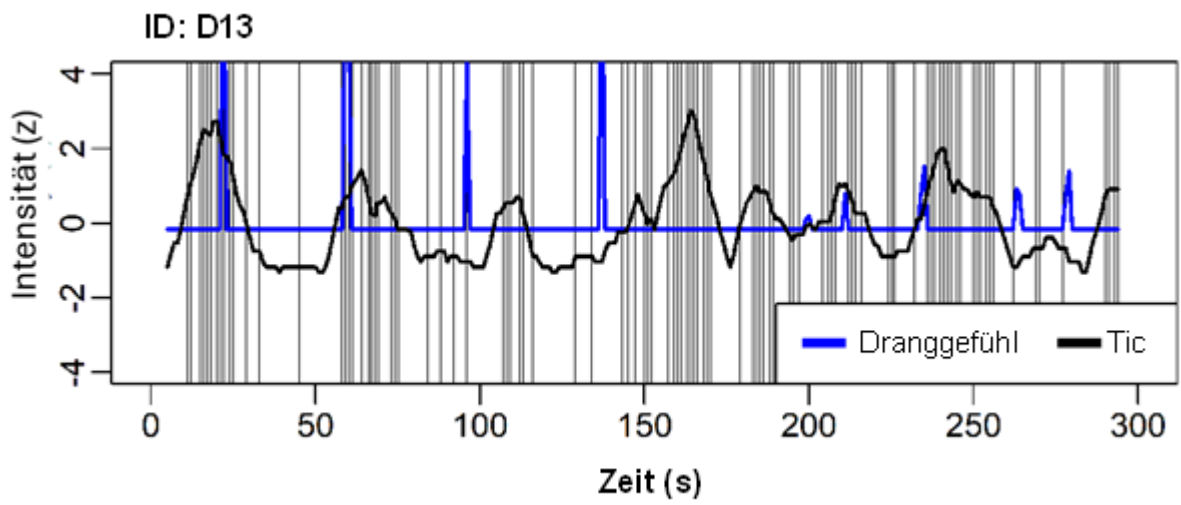
Begleitmaterial

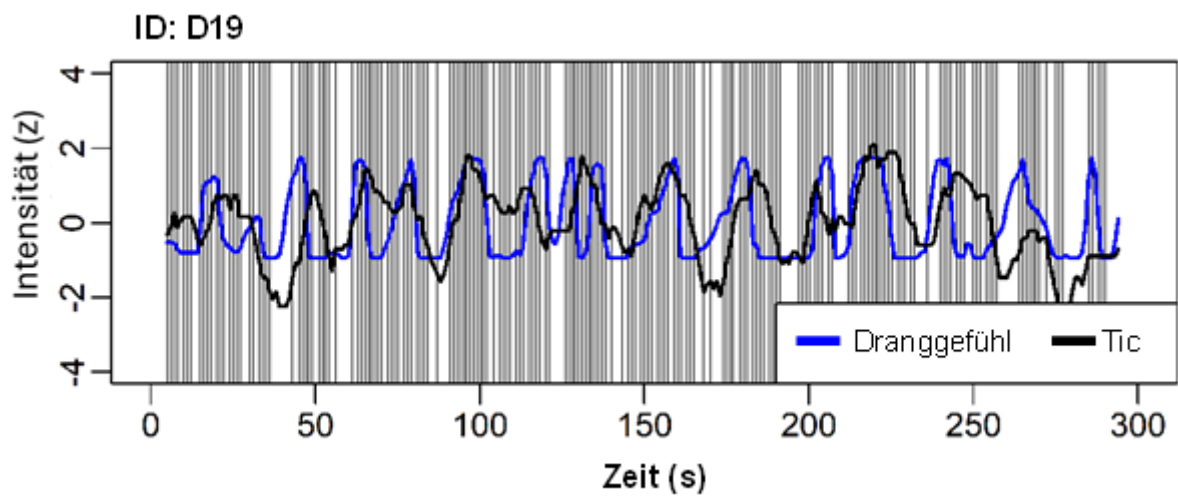
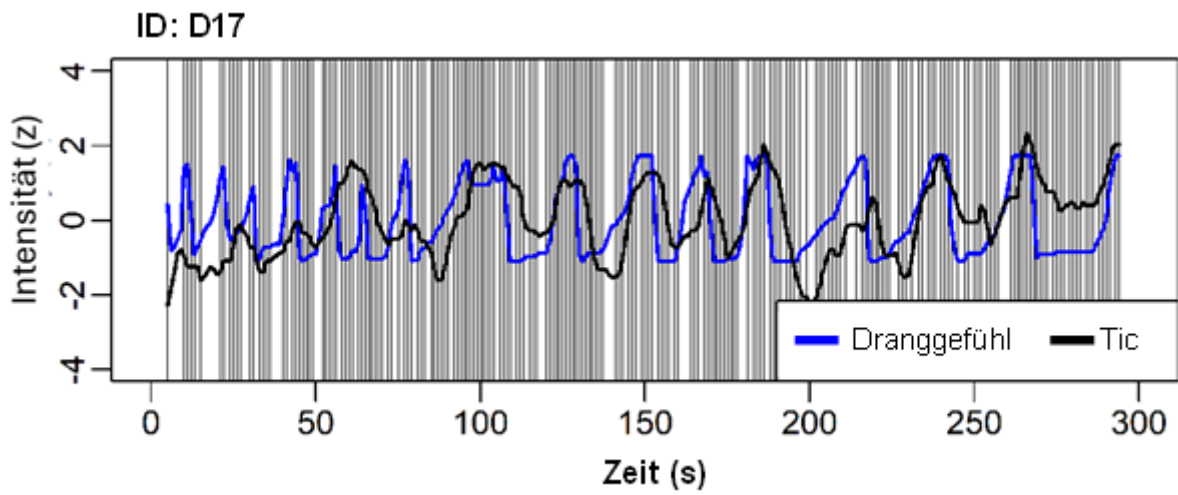
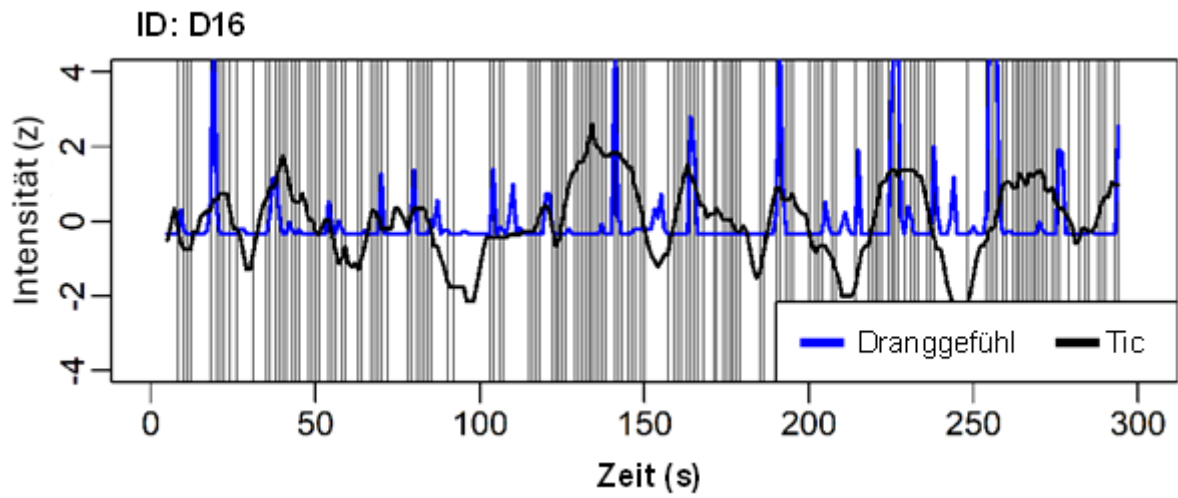
Individuelle Dranggefühl-Tic-Zeitreihen der Kinder und Jugendlichen

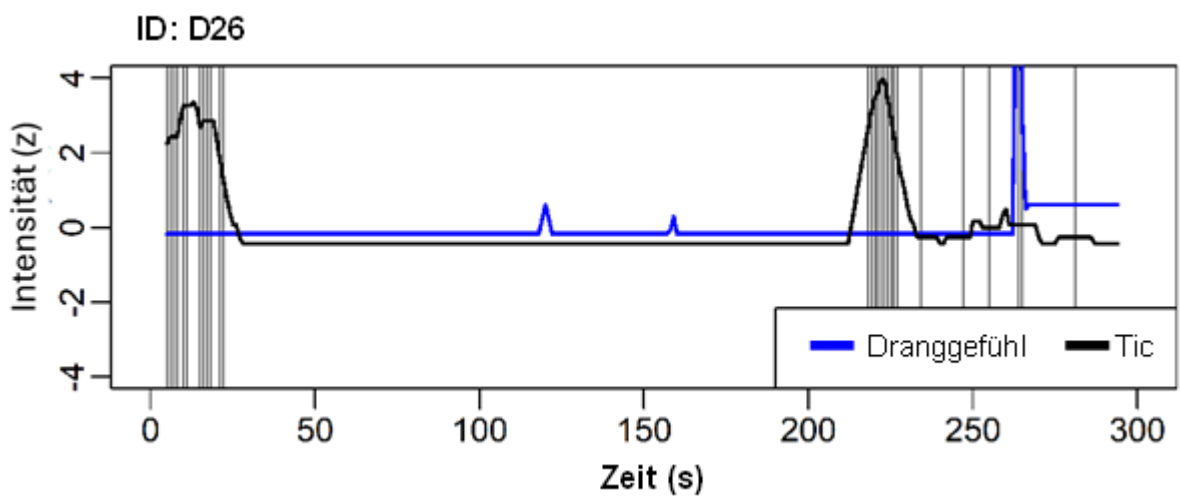
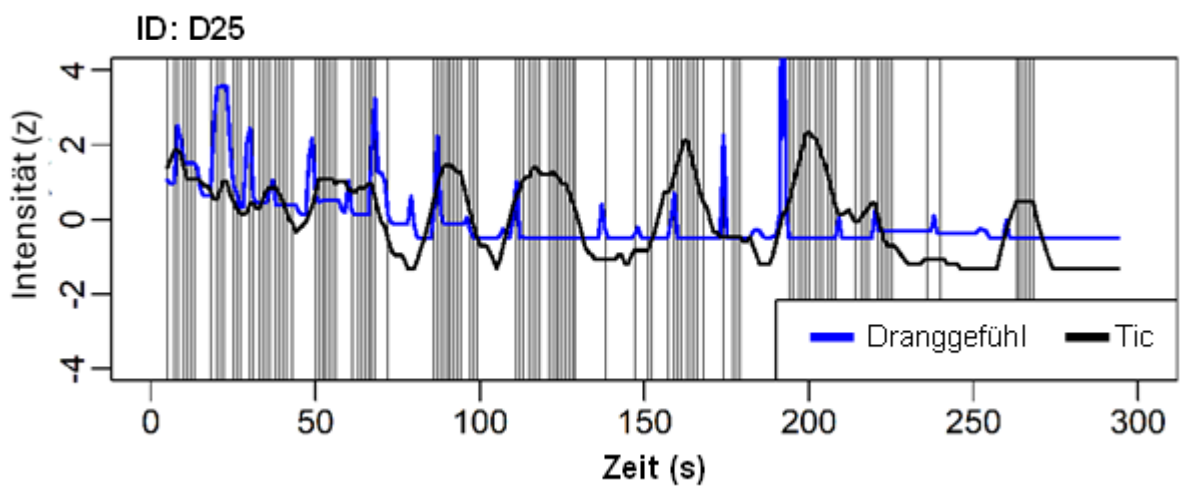
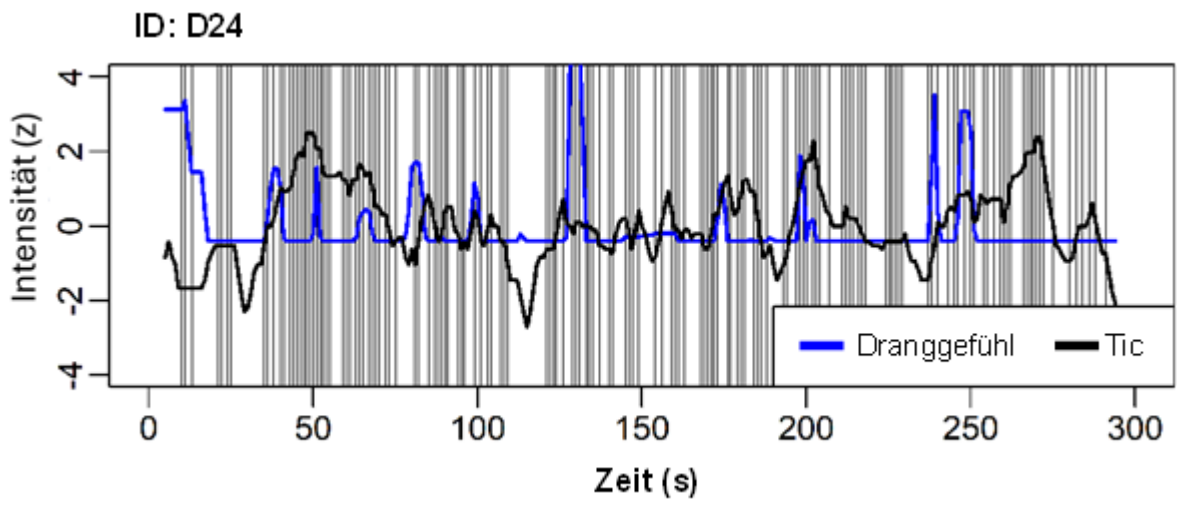
Alle unten dargestellten individuellen Dranggefühl-Tic-Zeitreihen der Kinder und Jugendlichen wurden in Anlehnung an Langelage et al. (2022) erstellt.



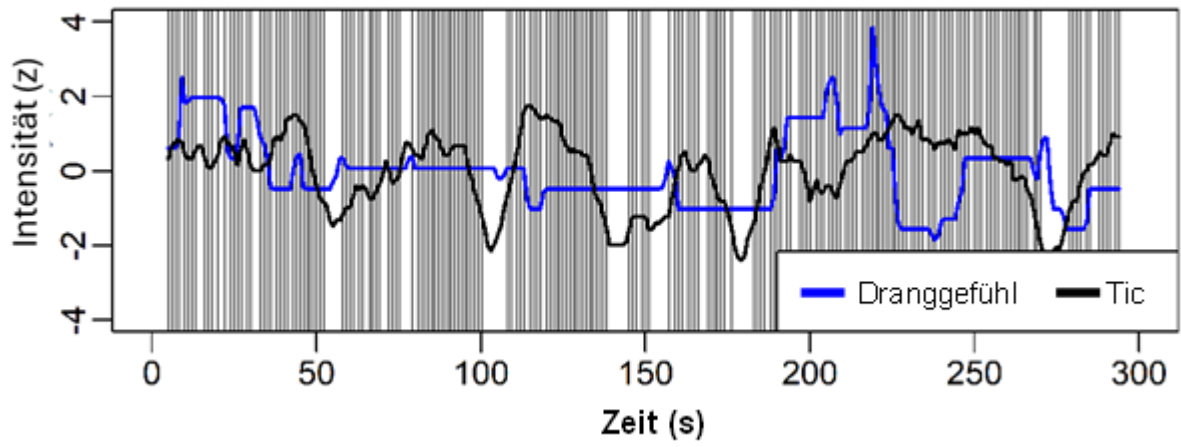




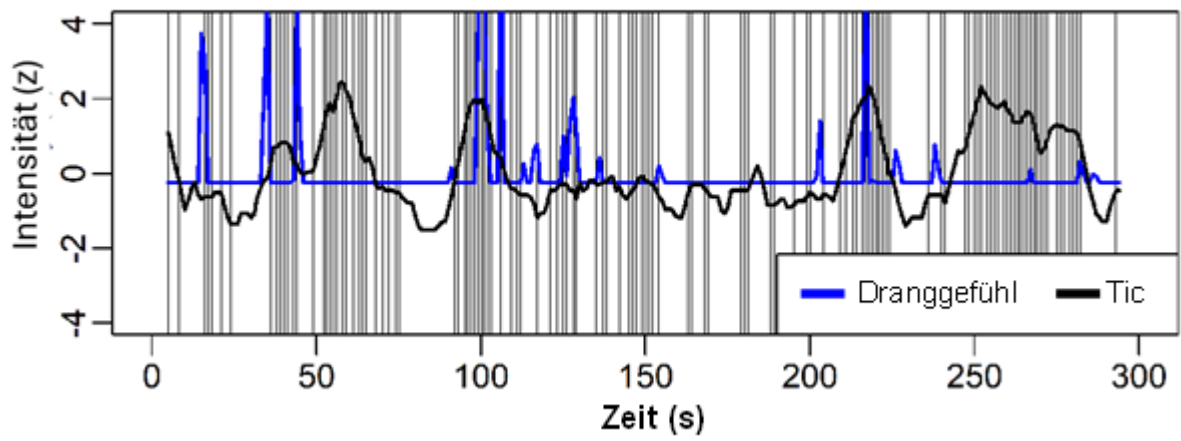




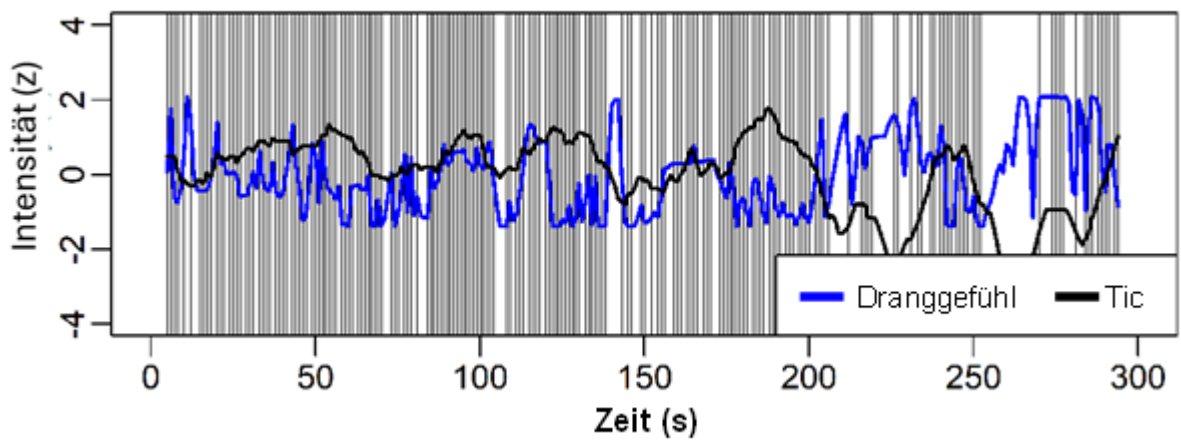
ID: L01

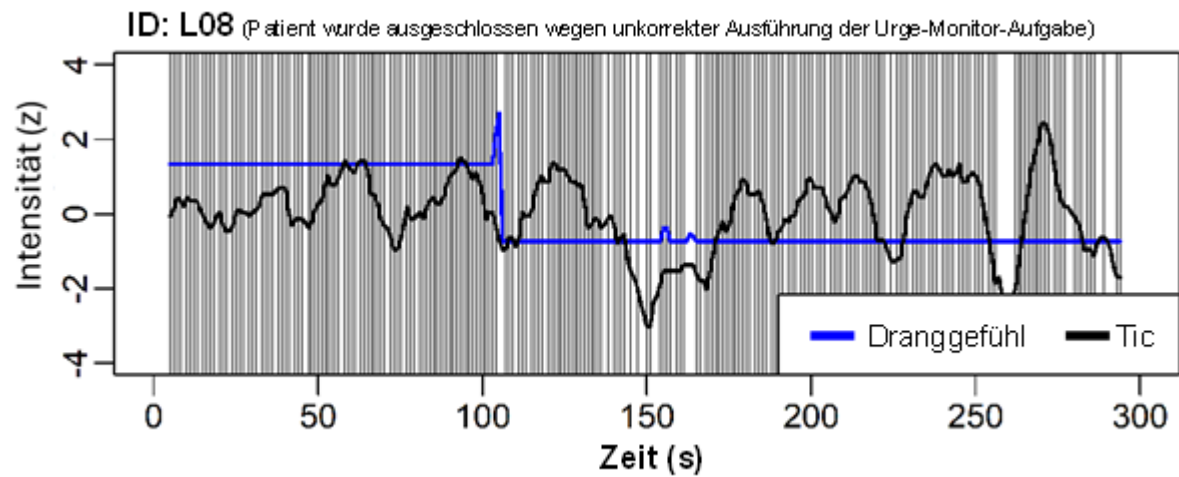
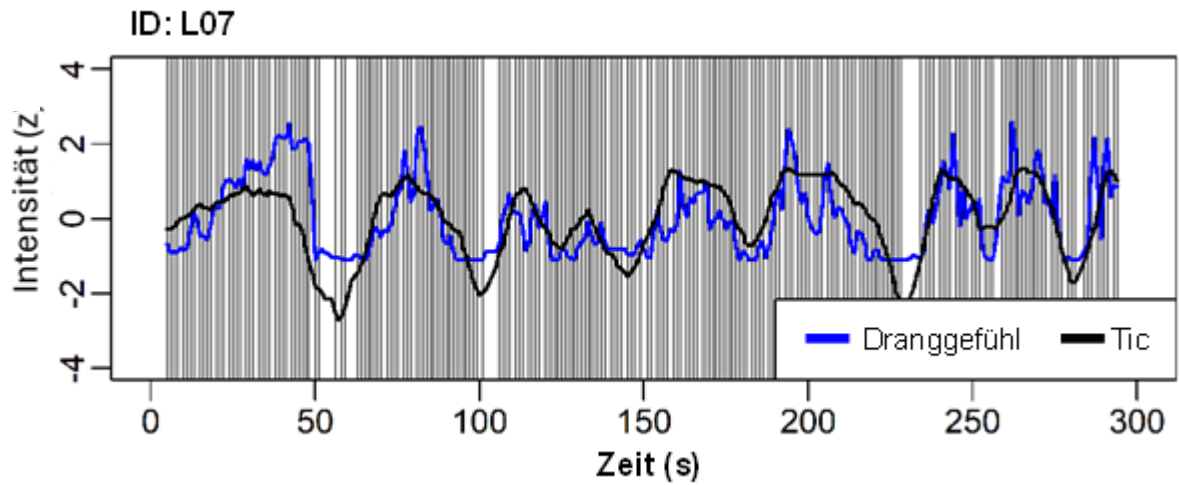
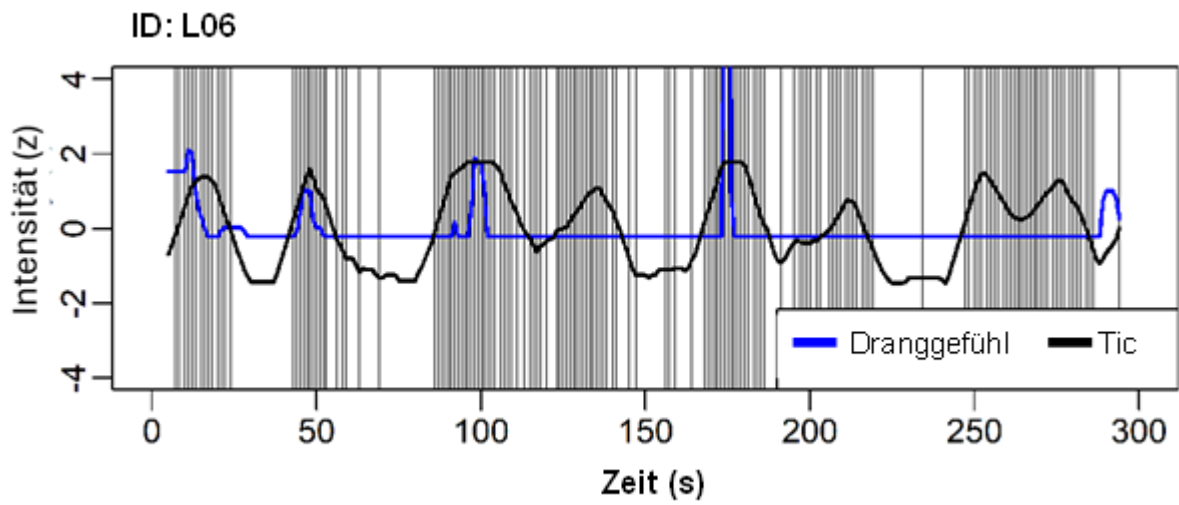


ID: L03

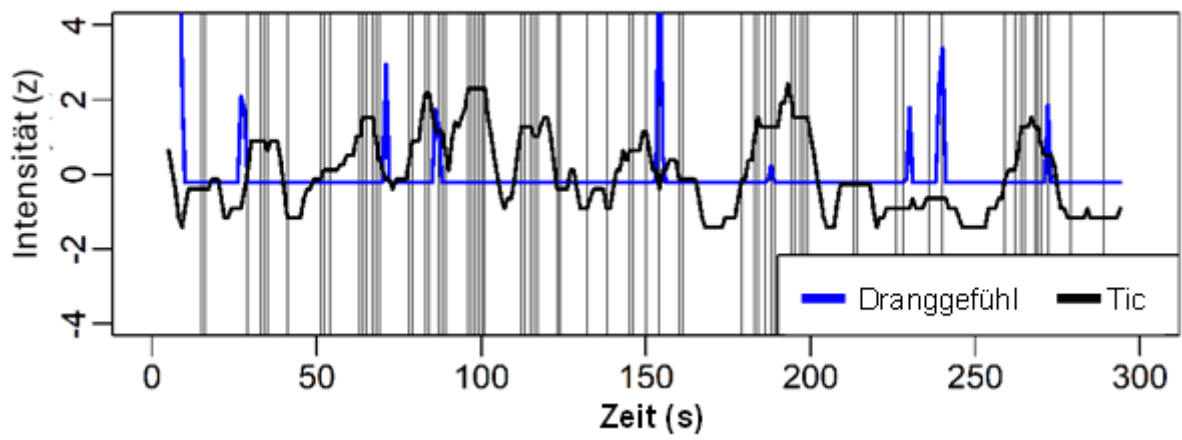


ID: L04

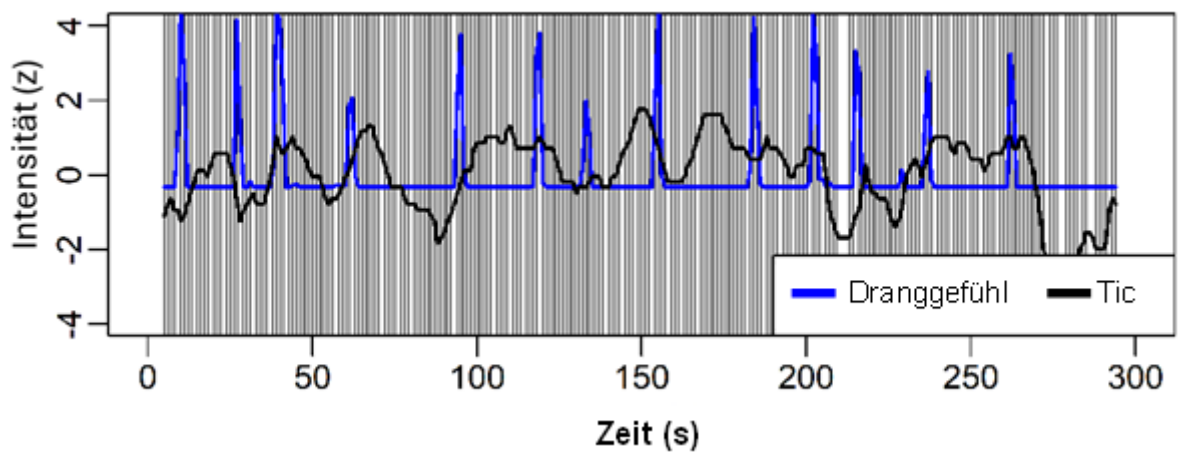




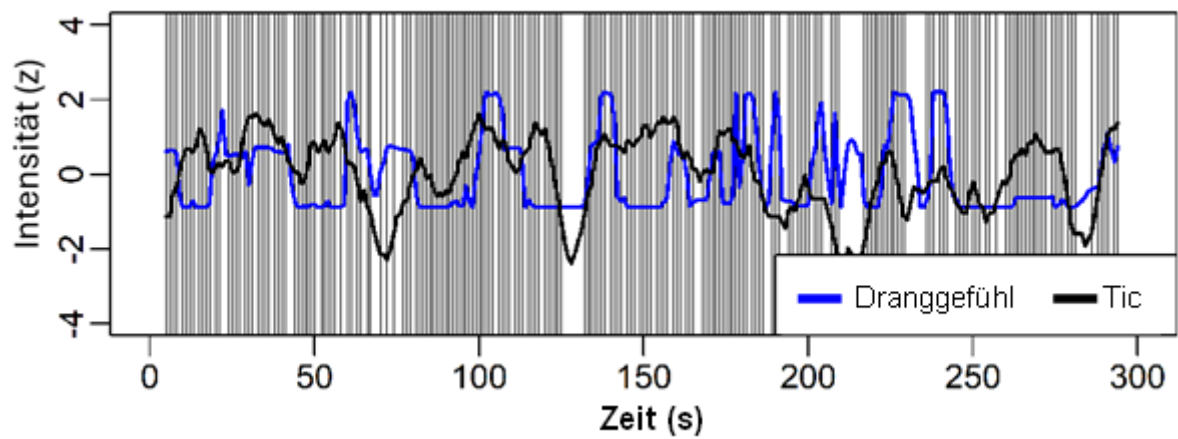
ID: L10



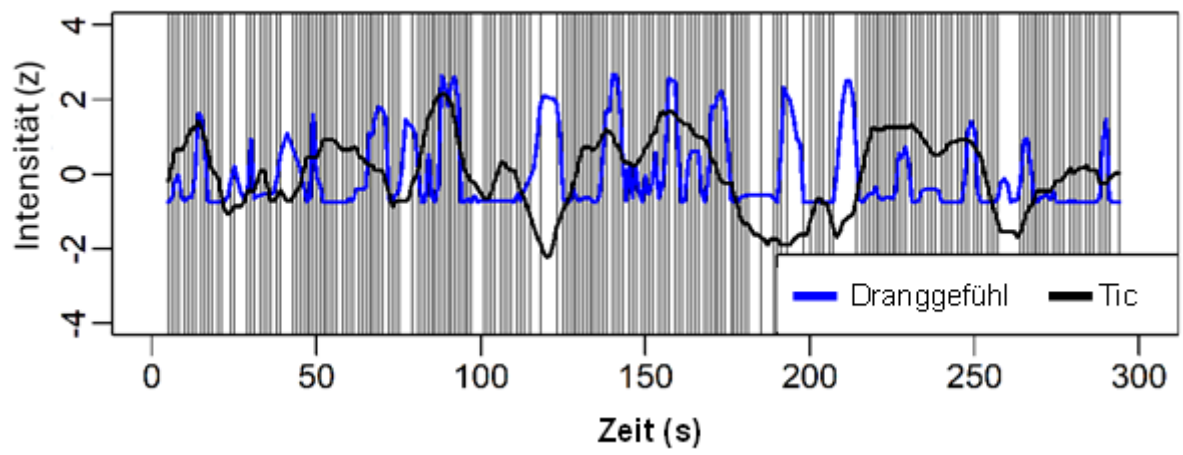
ID: L11



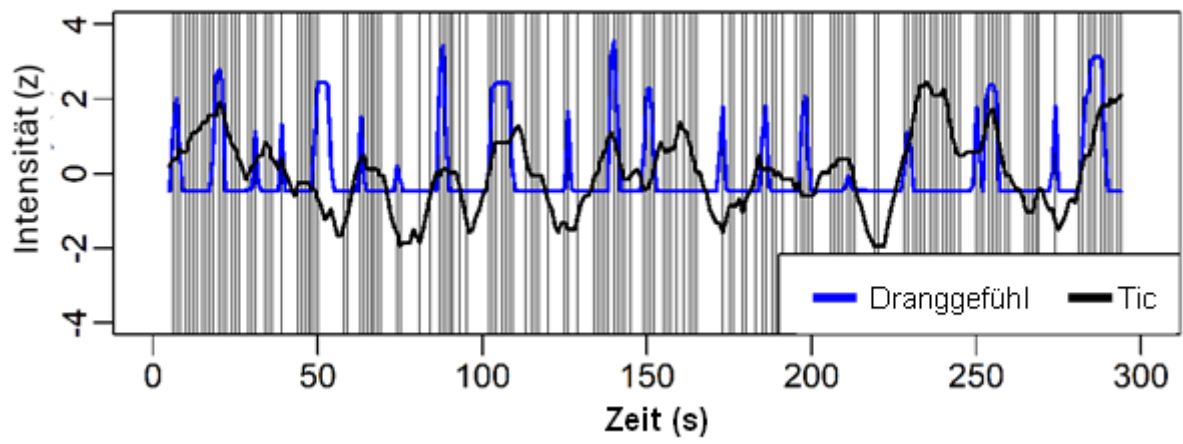
ID: L12



ID: L15



ID: L16



Dranggefühl- und Tic-Parameter der erwachsenen Probanden

Tabelle A 1: Individuelle Daten der Dranggefühl und Tic-Parameter der erwachsenen Probanden aus Schubert et al (2021)

ID	Tic Frequenz (%) ¹	M Tic-Intensität ²	M Dranggefühl ³	SD Dranggefühl ⁴	Dranggefühl Spanne ⁴
E01	26,3	2,6	14,5	29,0	0,0 – 100,0
E02	12,7	2,3	0,1	1,6	0,0 – 47,3
E03	44,3	2,5	20,0	23,0	0,0 – 100,0
E04	32,0	2,0	35,7	20,7	12,7 – 71,1
E05	47,0	2,4	9,2	13,9	0,0 – 100,0
E06	70,3	2,9	0,2	0,8	0,0 – 6,0
E07	49,7	2,8	22,9	22,0	2,3 – 87,8
E08	63,7	2,8	1,2	3,2	0,0 – 26,1
E09	50,7	3,2	3,6	5,0	0,0 – 25,6
E10	76,7	3,2	0,6	3,0	0,0 – 37,5
E11	38,3	3,7	9,5	21,4	0,0 – 98,5
E12	54,0	2,9	12,3	2,7	4,7 – 23,6
E13	61,7	2,4	2,7	10,7	0,0 – 72,4
E14	68,0	3,3	16,3	25,3	0,0 – 81,3
E15	32,3	1,7	0,6	2,0	0,0 – 38,3
E16	63,7	2,7	48,7	7,1	22,2 – 59,7
E17	60,0	2,4	10,7	16,7	0,0 – 90,5
E18	35,7	2,3	0,4	1,2	0,0 – 7,5
E19	19,3	2,1	7,6	10,3	0,0 – 32,8
E20	69,7	4,1	18,9	7,0	0,0 – 42,3
E21	23,0	3,1	2,2	6,5	0,0 – 35,1

¹ Tic-Frequenz: prozentualer Anteil der Ein-Sekunden-Intervalle, in denen ein Tic gewertet wurde

² M Tic-Intensität: mittlere Tic-Intensität eines Probanden, bestimmt durch Auswertung der Rater

³ M Dranggefühl: mittlere Dranggefühlstärke, bewertet durch die Probanden im Urge-Monitor

⁴ SD Dranggefühl und Spanne Dranggefühl: Standardabweichung und Spanne des Dranggefühls

Erstellt in Anlehnung an Schubert et al. (2021)

Dranggefühl-Tic-Assoziationen der erwachsenen Probanden

Tabelle A 2: Individuelle Daten der Dranggefühl-Tic-Assoziationen der erwachsenen Probanden aus Schubert et al. (2021)

ID	Logistische Regression			Lineare Regression			Korrelation	
	β	$\chi^2(1)$	p	β	t (288)	p	r	p
E01	0,79	37,67	< 0,001	0,86	6,96	< 0,001	0,67	< 0,001
E02	0,62	7,7	0,006	0,6	3,48	0,001	0,24	< 0,001
E03	0,48	14,93	< 0,001	0,46	3,94	< 0,001	0,38	< 0,001
E04	0,21	2,68	0,102	0,21	1,65	0,101	0,27	< 0,001
E05	0,12	1,08	0,299	0,12	1,04	0,299	-0,01	0,812
E06	0,5	6,41	0,011	0,28	2,16	0,032	0,13	0,024
E07	0,64	23,87	< 0,001	0,57	4,93	< 0,001	0,55	< 0,001
E08	0,6	12,51	< 0,001	0,39	3,2	0,002	0,24	< 0,001
E09	0,13	1,11	0,291	0,13	1,05	0,295	0,1	0,084
E10	0,27	1,18	0,276	0,13	0,89	0,376	0,12	0,051
E11	2,14	89,67	< 0,001	1,05	9,82	< 0,001	0,52	< 0,001
E12	0,56	18,26	< 0,001	0,5	4,28	< 0,001	0,46	< 0,001
E13	0,21	2,21	0,137	0,17	1,41	0,16	0,33	< 0,001
E14	0,67	18,47	< 0,001	0,5	4,08	< 0,001	0,6	< 0,001
E15	0,23	3,6	0,058	0,25	1,96	0,051	0,03	0,573
E16	-0,38	-2,98	0,003	-0,37	-2,98	0,003	-0,25	< 0,001
E17	0,41	9,15	0,002	0,35	2,93	0,004	0,41	< 0,001
E18	0,35	7,57	0,006	0,35	2,83	0,005	0,11	0,077
E19	-0,99	22,53	< 0,001	-0,62	-4,31	< 0,001	-0,36	< 0,001
E20	0,26	3,59	0,058	0,25	1,87	0,063	0,27	< 0,001
E21	1,22	59,8	< 0,001	1,13	9,27	< 0,001	0,82	< 0,001

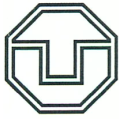
¹Logistische Regression: Vorhersage von Tic-Anwesenheit/Abwesenheit über das Dranggefühl

²Lineare Regression: Vorhersage von Dranggefühl-Intensität über Tic-Anwesenheit/Abwesenheit

³Pearson-Korrelation: zwischen Dranggefühl und momentaner Tic-Intensität

Ergebnisse mit $p < 0,05$ (unkorrigiert) sind fett gedruckt

Erstellt in Anlehnung an Schubert et al. (2021)



Ethikkommission

Ethikkommission an der TU Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Prof. Shu-Chen Li
Technische Universität Dresden
Professur für Entwicklungspsychologie und
Neurowissenschaft der Lebensspanne
Zellescher Weg 17
01069 Dresden

Prof. Dr. med.

Uwe Platzbecker

Vorsitzender der Ethikkommission

Telefon: 0351 458-2992

Telefax: 0351 458-4369

E-Mail: ethikkommission@mailbox.tu-dresden.de

Dresden, 09.10.2017

Endgültige Bewertung

Studie: Neurophysiologische Korrelate der Entwicklung on 'Event files' – ein Vergleich von Reifungs- und Tourette-assoziierten Mechanismen

Unser AZ: EK 359092017 (*bitte stets angeben!*)

Antragsteller: TUD, Professur für Entwicklungspsychologie und Neurowissenschaft der Lebensspanne, Prof. Li Zellescher Weg 17, 01069 Dresden

Sehr geehrte Frau Prof. Li,

auf der Grundlage der Verfahrens - und Geschäftsordnung der Ethikkommission an der TU Dresden (GVOEK) vom 18.12.2015 wurde nach Evaluierung des Antrages, welcher am 17.07.2017 eingegangen ist, der Zwischenverfügung der Ethikkommission vom 04.09.2017 und der nachgereichten Unterlagen vom 26.09.2017, im Verfahren nach § 6 Abs. 1 und 3 i. V. m. § 4 Abs. 1 GVOEK sowie §§ 4 und 9 der Satzung der Ethikkommission an der TU Dresden vom 27.07.2017 (Amtliche Bekanntmachungen der TU Dresden 14/2017 v. 01.08.2017) die o. g. Studie **zustimmend bewertet**. Das Verfahren der Ethikkommission ist damit abgeschlossen.

Es wird darauf hingewiesen, dass das Verfahren für die an der Studie beteiligten Ärzte die Beratung nach § 15 Berufsordnung der Sächsischen Landesärztekammer (BO) vom 24. Juni 1998 in der Fassung vom 30.11.2015 mit umfasst. Daher ist den studienbeteiligten Ärzten dieser Bescheid sowie die Antragsunterlagen des Antrags an die Ethikkommission und ggf. Nachträge des Antrags oder Amendments zur Studie zur Kenntnis zu geben. Dies ist schriftlich zu dokumentieren.

Gründe:

Grundlagen

Die im Betreff bezeichnete Studie wurde der Ethikkommission an der TU Dresden zur Beratung vorgelegt. Die Ethikkommission an der TU Dresden hat den Antrag gemäß § 1 Abs. 1 und 3, § 4 Abs. 1 und 2, § 9 der Satzung der Ethikkommission an der TU Dresden sowie gemäß § 6 Abs. 1 und 3 GVOEK im **stark vereinfachten Verfahren begutachtet** und den Antragsteller beraten. Die Studie erfüllt damit die Voraussetzungen.

Allgemeine und Besondere Nebenbestimmungen

Die Nebenbestimmungen und Hinweise sowie die durch den Bescheidempfänger eingereichten Studienunterlagen zur Begutachtung der Studie sind Bestandteil dieses Bescheids. Darüber hinaus gelten die folgenden Bestimmungen.

Postadresse

Ethikkommission an der
Technischen Universität Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Besucheradresse

Geschäftsstelle der Ethikkommission
an der TU Dresden
Fiedlerstr. 33
01307 Dresden

Internet

http://tu-dresden.de/die_tu_dresden/gremien_und_beauftragte/kommissionen/ethikkommission/



**DRESDEN
concept**
Exzellenz aus
Wissenschaft
und Kultur

Bei der Durchführung der Studie sind die ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen nach Maßgabe der Deklaration von Helsinki, des Weltärztebundes i.V.m. § 1 Abs. 5 der Satzung in der jeweils geltenden Fassung entsprechend zu beachten.

Es wird darauf hingewiesen:

1. Dass wesentliche Änderungen in der Organisation und dem Ablauf der klinischen Prüfung eine neue Beratung durch die Ethikkommission an der TU Dresden nach § 15 BO erforderlich machen können.
2. Dass eine Nichtbeachtung des mit anliegendem Schreiben mitgeteilten Beratungsergebnisses der Beratung der Ethikkommission an der TU Dresden berufs- und haftungsrechtliche Folgen nach sich ziehen kann. Für den Fall des Eintretens eines Haftungsfalls kann dadurch eine Umkehr der Darlegungs- und Beweislast eintreten. Die Beratung entbindet die Studienverantwortlichen nicht von ihrer Haftung.
3. Dass die Ethikkommission an der TU Dresden empfiehlt eine Wegeversicherung abzuschließen, wenn für Patienten/Probanden ausschließlich studienbedingte Kontrolltermine angesetzt werden.
4. Dass Änderungen und Erweiterungen des Studienplans der Ethikkommission anzuzeigen sind und ggf. eine erneute Beratung erforderlich wird. In der Anzeige an die Ethikkommission müssen die einzureichenden Änderungen in den Studienunterlagen deutlich kenntlich gemacht werden, damit über die Beratungspflichtigkeit und -fähigkeit entschieden werden kann.
5. Der Ethikkommission müssen begleitende Informationen vorlegt werden, insbesondere Informationen über jede Art schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.
6. Es wird vorsorglich darauf hingewiesen, dass die vorliegende Beratung und das Votum sich nur auf das unter der oben benannten EK-Nummer vorgelegte Forschungsprojekt, für die angegebene Studiendauer beziehen, unter Zugrundelegung der in diesem Zusammenhang eingereichten Unterlagen und den sich daraus ergebenden Bedingungen, die zum Zeitpunkt der Beratung vorgelegen haben.
7. Nach Studienende muss der Ethikkommission an der TU Dresden ein Abschlussbericht vorlegt werden, der eine Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie enthält.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch eingelegt werden. Der Widerspruch ist schriftlich oder zur Niederschrift bei der

Ethikkommission an der TU Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

einzu legen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. U. Platzbecker
Vorsitzender der Ethikkommission



Ethikkommission an der TU Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Prof. Shu-Chen Li, Ph.D.
Technische Universität Dresden
Fakultät Psychologie, Professur für Entwicklungs-
psychologie und Neurowissenschaft der Leben-
spanne
Zellescher Weg 17
01069 Dresden

PD Dr. med.

Hermann Theilen

Vorsitzender der Ethikkommission

Telefon: 0351 458-2992

Telefax: 0351 458-4369

E-Mail: ethikkommission@mailbox.tu-dresden.de

Dresden, 15.12.2021

Beratungsergebnis

Studie: Longitudinal development of perception-action integration in GTS in search for mechanisms underlying symptom remission

Unser AZ: SR+BO-EK-535112021 (*bitte stets angeben!*)

Antragsteller: Prof. Shu-Chen Li, Ph.D. – Technische Universität Dresden, Fakultät Psychologie, Professur für Entwicklungs-psychologie und Neurowissenschaft der Leben-spanne

Sehr geehrte Frau Prof. Li,

auf der Grundlage der Satzung sowie der Geschäfts- und Verfahrensordnung (GVOEK) der Ethikkommission an der Technischen Universität Dresden in der jeweils gültigen Fassung wurde

- Ihre Beratung zu o. g. Forschungsvorhaben gemäß § 15 Abs. 1 der Berufsordnung der Sächsischen Landesärztekammer i.V.m. § 5a Abs. 3 des Sächsischen Heilberufekammergesetzes durchgeführt.
- Ihr o. g. Forschungsprojekt gemäß § 1 Abs. 3 der Satzung der Ethikkommission an der TU Dresden bewertet.
Es wird darauf hingewiesen, dass das Verfahren für die an der Studie beteiligten Ärzte in unserem Zuständigkeitsbereich die Beratung nach § 15 Berufsordnung der Sächsischen Landesärztekammer (BO) in der aktuell gültigen Fassung mit umfasst. Daher ist den studienbeteiligten Ärzten dieses Beratungsergebnis sowie die Antragsunterlagen des Antrags an die Ethikkommission und ggf. Nachträge des Antrags oder Amendments zur Studie zur Kenntnis zu geben. Dies ist schriftlich zu dokumentieren.

Postadresse
Ethikkommission an der
Technischen Universität Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Besucheradresse
Geschäftsstelle der Ethikkommission
an der TU Dresden
Fiedlerstr. 33
01307 Dresden

Internet
[http://tu-dresden.de/die_tu_dresden/
gremien_und_beauftragte/kommissionen/
ethikkommission/](http://tu-dresden.de/die_tu_dresden/gremien_und_beauftragte/kommissionen/ethikkommission/)



Die Evaluierung Ihres Antrages erfolgte auf der Basis der Unterlagen, die am 15.11.2021 und 24.11.2021 eingegangen sind, im Rahmen der Sitzung der Ethikkommission am 14.12.2021, insbesondere unter Berücksichtigung ethischer, juristischer und medizin-wissenschaftlicher Gesichtspunkte mit folgendem Ergebnis:

Nach Auffassung der Ethikkommission an der Technischen Universität Dresden bestehen gegen das Forschungsvorhaben

- keine Bedenken.
- keine Bedenken. Die ab Seite 3 aufgeführten Hinweise bzw. Empfehlungen¹ sollten jedoch berücksichtigt werden. Eine erneute Vorlage der überarbeiteten Unterlagen ist nicht notwendig.
- grundsätzlich keine Bedenken, wenn die auf Seite 3 aufgeführten Auflagen² berücksichtigt werden. Dazu sind explizit nachgeforderte Unterlagen nachzureichen bzw. die entsprechend überarbeiteten Unterlagen erneut im track-change-Modus vorzulegen. Darüber hinaus ggf. erteilte Hinweise / Empfehlungen sollten lediglich beachtet werden.
- Bedenken, welche gegebenenfalls ausgeräumt werden können. Hierzu bitten wir zu den ab Seite 3 aufgeführten Auflagen² Stellung zu nehmen, explizit nachgeforderte Unterlagen nachzureichen bzw. die entsprechend überarbeiteten Unterlagen erneut im track-change-Modus vorzulegen. (Darüber hinaus ggf. erteilte Hinweise / Empfehlungen sollten lediglich beachtet werden.) Ein abschließendes Beratungsergebnis kann anhand der bisherigen Unterlagen noch nicht erfolgen.
- schwere Bedenken, die nachfolgend im Einzelnen aufgeführt werden. Die Ethikkommission versagt ihre Zustimmung.

¹ Hinweise und Empfehlungen sollen auf die moralische und juristische Verpflichtung hinweisen und in freier Entscheidung und Verantwortung zur Überprüfung und Anpassung der Studiendokumente anregen.

² Die Erfüllung der Auflagen ist eine unverzichtbare Bedingung für ein positives Beratungs- bzw. Bewertungsergebnis und die Unbedenklichkeit des Forschungsvorhabens.

Hinweise / Empfehlungen zum vorgelegten Forschungsvorhaben:

(Eine erneute Vorlage der überarbeiteten Unterlagen ist nicht notwendig.)

Prüfplan- Phase 2 (3_Prüfplan_DFG_FOR_2698_P2_Phase2):

1. Verständnisfrage: Der in den Studieninformationen markierte Textteil „*Wir sind besonders an der langfristigen Entwicklung dieser Mechanismen interessiert, deshalb laden wir Ihr[en] Sohn/ Ihre Tochter ein, etwa 3 Jahre nach der Teilnahme an der Phase 1 wieder an der Studie teilzunehmen und die gleichen Aufgaben bzw. Tests erneut durchzuführen.*“ war in den im Rahmen der Erstberatung der Studie EK-359092017 am 26.09.2017 als überarbeitete Version nachgereichten Version nicht enthalten. Insofern stellt sich die Frage der Nachvollziehbarkeit, wenn geplant sein sollte, die nun geänderte Version erst jetzt den bereits rekrutierten Studienteilnehmer*innen auszugeben. Denn für die bereits vor 3 Jahren eingeschlossenen Teilnehmer*innen ist wohl zum jetzigen Zeitpunkt nicht korrekt, dass identische Untersuchungen in 3 Jahren nochmals erfolgen. (?)
Insofern sollte eine erneute Aufklärung der in die Erste Phase eingeschlossenen Teilnehmer*innen für deren Verständnis auch beim heutigen Zeitpunkt anknüpfen. (Sie haben bereits vor drei Jahren an unserer ersten Phase [...] teilgenommen. Wir planen nun [...])“
2. Seite 9: Es sollen jeweils 20 neue Teilnehmer*innen eingeschlossen werden. Erhalten diese nach 3 Jahren ebenfalls eine Folgeuntersuchung? Bitte nehmen Sie in den Prüfplan eine Risiko-Nutzen-Bewertung auf. Der Nutzen der nicht einwilligungsfähigen Personen sollte nachvollziehbar dargestellt werden.
3. Seite 9: Im Anschreiben wird die Neurekrutierung von 120 Teilnehmern (statt 40 im Prüfplan) angeführt. Bitte überprüfen Sie.
4. Seite 9: Exclusion criteria – „neurological or neuropsychiatric diseases, including epilepsy“
Wie wird dieses Ausschlusskriterium geprüft. Sind diese (insbesondere Epilepsie) nicht auch mögliche Zufallsbefunde des EEGs? Der Umgang mit diesen (Zufallsbefunden) sollte im Prüfplan beschrieben werden.
5. Data Management: Der Prüfplan sollte konkretere Angaben zum Datenmanagement enthalten (Welche Daten werden wo und wie lange in welcher Form gespeichert? Benennung des konkreten Zwecks der Datenverarbeitung und der für die Datenverarbeitung verantwortlichen Person, Maßnahmen zum Datenschutz (Pseudonymisierung, Wer hat Zugriff auf die Identifizierungsliste? Wo/wie wird diese gesichert?) Werden die Daten weitergegeben und werden die Patienten hierüber aufgeklärt? Ggf. ist in diesem Zusammenhang Art 44 bis 50 DSGVO zu beachten. Wo und wie lange werden die Daten gespeichert?) Bitte erläutern Sie außerdem die sichernden Maßnahmen hinsichtlich der Datenverarbeitung (Datenschutzkonzept, Pseudonymisierungskonzept, Aufbewahrung der Unterlagen etc.), da auch sensible Daten gespeichert werden.

betrifft alle Studieninformationen:

6. Bitte klären Sie im Zusammenhang mit Zufallsbefunden über das Recht auf Nichtwissen auf. Auch sollte auf mögliche Konsequenzen hinsichtlich der Kenntnis solcher Zufallsbefunde hingewiesen werden (bspw. Folgen versicherungsrechtlicher Natur, eventueller Einschränkungen der Arbeitsfähigkeit, etc.).
7. Bitte überprüfen Sie alle Patienteninformationen hinsichtlich allgemeiner Verständlichkeit und auch hinsichtlich der altersbezogenen Verständlichkeit sowie hinsichtlich Rechtsschreibung. Fachbegriffe und Fremdwörter sind zu erläutern oder durch laienverständlich Begriffe zu ersetzen. Auch die richtige Anrede der entsprechenden Adressaten sollten für alle Dokumente noch einmal überprüft werden.
8. Bitte stellen Sie klar, ob die Eltern und das teilnehmende Kind unabhängig voneinander 50 Euro Aufwandsentschädigung erhalten, oder einmal gemeinsam.

betrifft alle Einwilligungserklärungen:

9. „Darüber hinaus willige ich ein, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der Ethikkommission der Technischen Universität Dresden in meine personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist.“

Im Rahmen der satzungsrechtlichen/berufsordnungsrechtlichen Beratung besteht für die Ethikkommission kein Recht auf Einsichtnahme in personenbezogene Daten der Studienteilnehmer/innen, da die Ethikkommission die Studie nicht "überprüft" sondern die Forscher*innen hinsichtlich ihrer Studienvorhaben (bzw. bezüglich Änderungen in laufenden Studien) vorab berät.

Einwilligungserklärung „5a_Datenschutz_&_Einwilligung_Eltern_VP_revidiert“:

10. Aus den Einwilligungsunterlagen der Sorgeberechtigten geht nicht hervor, dass sie in die Teilnahme des Kindes einwilligen. Es entsteht der Eindruck einer Studienteilnahme der Eltern selbst. Bitte überprüfen Sie.

Sonstiges:

11. Antragsformular Punkt E1: Das Vorhaben sollte registriert werden.
12. Im Antragsformular werden keine studienbedingten Maßnahmen benannt (siehe Punkt N19 und N20).
13. Rekrutierung der neuen gesunden Teilnehmer*innen mittels dem Teilnehmerpool des Lehrstuhls Entwicklungspsychologie und Neurowissenschaft der Lebensspanne: Die Beratung der Ethikkommission umfasst nicht die Rekrutierung mittels des Teilnehmerpools des Lehrstuhls Entwicklungspsychologie und Neurowissenschaft der Lebensspanne, da hierzu kein Rekrutierungsmaterial vorgelegt wurde.
14. Im Prüfplan wird angegeben, dass der Gesamtleiter der Studie Prof. Münchau vom Lübecker Zentrum für Seltene Erkrankungen ist. Diese werden im Antragsformular unter D3 nicht aufgeführt. Wir gehen davon aus, dass sich der Studienleiter ebenfalls von der für ihn zuständigen Ethikkommission beraten lässt.
15. In der Probandeninformation wird beschrieben, dass die Daten pseudonymisiert verarbeitet werden. Wir gehen daher davon aus, dass entgegen der Angabe in Punkt N5 des Antragsformulars personenbezogene oder personenbeziehbare Daten erfasst werden.
16. Im Studienprotokoll und in den Probandeninformationen steht, dass eine Teilnahme 180 Minuten erfordert, im Antragsformular (Punkt N22) wird diese Zeit mit 240 Minuten beschrieben. Bitte prüfen und vereinheitlichen Sie.

CRF „7_Proband_Dokumentationsbogen_CRF Kopie“:

17. Seite 3: Bitte streichen Sie die identifizierenden Daten (vollständiges Geburtsdatum) aus diesem Erhebungsbogen (Datensparsamkeit).

Allgemeine Hinweise:

1. Die Verantwortung für die Durchführung der vorliegenden Studie verbleibt beim Prüfer bzw. Leiter der Studie. Die Beratung/Bewertung entbindet die Studienverantwortlichen nicht von ihrer Haftung.
2. Bei der Durchführung des Forschungsvorhabens sind die ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen nach Maßgabe der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes zu beachten.
3. Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur cursorisch geprüft. Unsere Bewertung/Beratung ersetzt mithin nicht eine ggf. erforderliche Konsultation des/der zuständigen Datenschutzbeauftragten. Diese sollte insbesondere dann in Betracht gezogen werden, wenn wir Sie auf eine unzureichende Umsetzung der EU-DSGVO aufmerksam machen oder Ihrerseits diesbezüglich Unsicherheiten bestehen. Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass Sie durch die Einbeziehung der Ethikkommission nicht von Ihrer eigenen rechtlichen Verantwortung entbunden werden.
4. Das vorliegende Beratungs- oder Bewertungsergebnis bezieht sich nur auf das unter der oben benannten EK-Nummer vorgelegte Forschungsvorhaben, unter Zugrundelegung der in diesem Zusammenhang eingereichten Unterlagen und den sich daraus ergebenden Bedingungen, die zum Zeitpunkt der Beratung/Bewertung vorgelegen haben.
5. Nachträgliche Änderungen zum Forschungsvorhaben sind der Ethikkommission anzuzeigen und für eine ggf. erforderliche erneute Beratung vorzulegen. Die vorgenommenen Änderungen sind deutlich kenntlich zu machen (track-change-Modus) und sind erst nach abschließender Beratung/Bewertung der initial eingereichten Unterlagen möglich.
6. Allen studienbeteiligten Ärzten/Ärztinnen ist das Ergebnis sowie die Unterlagen des Antrags an die Ethikkommission und ggf. Nachträge zum Antrag oder Änderungen zum Forschungsvorhaben zur Kenntnis zu geben. Wir empfehlen, dies zu dokumentieren.
7. Das Votum der Ethikkommission ist sorgfältig aufzubewahren. Auf die Rechtspflicht zum Umgang mit dienstlichem Schriftgut wird hingewiesen.
8. Nach Studienende muss der Ethikkommission an der TU Dresden ein Abschlussbericht vorlegt werden, der eine Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen des Forschungsvorhabens enthält.

Die Ethikkommission an der TU Dresden stützt sich bei der Beurteilung der eingereichten Studienunterlagen insbesondere auf die Richtlinien der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki in der jeweils geltenden Fassung, auf die strahlenschutzrechtlichen Vorschriften und auf die allgemein anerkannten Richtlinien für „Good Clinical Practice“ (GCP). Die Arbeitsweise und die Zusammensetzung der Ethikkommission entspricht den jeweils geltenden gesetzlichen Regelungen bzw. Empfehlungen. Es wird bestätigt, dass keine Mitglieder der Ethikkommission, die am o. g. Forschungsvorhaben beteiligt sind, am Beratungs- bzw. Bewertungsergebnis mitgewirkt haben oder in anderer Form beteiligt gewesen sind.

Wir wünschen Ihnen bei der Durchführung Ihres Forschungsvorhabens viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. H. Theilen
Vorsitzender der Ethikkommission

An der Beratung / Bewertung (14.12.2021) beteiligte Mitglieder der Ethik-Kommission:

- | | |
|---|---|
| <p>x Herr PD Dr. med. H. Theilen
FA für Anästhesiologie
<i>Vorsitzender der Ethikkommission</i></p> | <p>x Frau PD Dr. med. A. Tausche-Wunderlich
FÄ für Innere Medizin mS Rheumatologie
FÄ für Haut- u. Geschlechtskrankheiten
<i>stellv. Vorsitzende der Ethikkommission</i></p> |
| <p>x Herr Prof. Dr. med. B. Renner
FA für Klinische Pharmakologie
<i>stellv. Vorsitzender der Ethikkommission</i></p> | <p>x Frau PD Dr. phil. K. Pöhlmann
Dipl.-Psych., Psychologische Psychotherapeutin
<i>stellv. Vorsitzende der Ethikkommission</i></p> |
| <p>x Frau Ass. jur. J. Steinigen-Fuchs
Juristin</p> | <p>x Frau Ass. jur. C. Müllender
Juristin</p> |
| <p>x Herr Prof. Dr. med. A. El-Armouche
FA für Pharmakologie und Toxikologie</p> | <p>Herr Prof. Dr. med. T. Herrmann
FA für Strahlentherapie</p> |
| <p>x Herr Prof. Dr. med. J.-P. Kühn
FA für Radiologie</p> | <p>Herr Prof. Dr. med. T. Kittner
FA für Radiologie</p> |
| <p>x Herr Dr. med. G. Heubner
FA für Kinder- und Jugendmedizin (Pädiater)</p> | <p>x Herr Prof. Dr. med. E. Paditz
FA für Kinder- u. Jugendmedizin (Pädiater)</p> |
| <p>Herr Prof. Dr. med. T. Welsch
FA für Chirurgie u. spez. Viszeralchirurgie</p> | <p>x Herr PD Dr. med. U. Bork
FA für Viszeralchirurgie</p> |
| <p>Herr Prof. Dr. med. U. Platzbecker
FA für Innere Medizin mS Hämatologie, Internistische Onkologie, Hämostaseologie</p> | <p>x Herr Prof. Dr. med. G. Folprecht
Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie/internistische Onkologie, Palliativmedizin</p> |
| <p>x Herr Prof. Dr. rer. nat. R. Koch
Biometriker und Epidemiologe</p> | <p>x Frau Dipl.-Math. U. Range
Dipl.-Mathematikerin</p> |
| <p>x Frau Dr. med. H. Hanso
Neurologin</p> | <p>Frau PD Dr. med. J. Barlinn
FÄ für Neurologie</p> |
| <p>Frau Dr. med. S. Jacobi
FÄ für Rechtsmedizin</p> | <p>x Frau Dr. med. T. Link
FÄ für Frauenheilkunde und Geburtshilfe</p> |
| <p>x Frau Dr. rer. nat. A. Kräplin
Dipl.-Psychologin</p> | <p>Frau apl. Prof. Dr. rer. nat. S. Knappe
Dipl.-Psychologin</p> |
| <p>x Herr Dipl.-Theol. P. Brinker
kathol. Krankenhausseelsorger, Klinischer Ethikberater</p> | <p>x Frau Pfarrerin K. Wunderwald
evangelische Krankenhausseelsorgerin</p> |
| <p>x Herr Dr. med. Dr. jur. A. Koyuncu
Rechtsanwalt / Arzt</p> | <p>x Herr Prof. Dr. jur. A. Schmidt-Recla
Professor u.a. für Bürgerliches Recht u. Medizinrecht</p> |
| <p>x Herr Dr. med. Dr. med. dent. H. Leonhardt
FA für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen, Fachzahnarzt für Oralchirurgie</p> | <p>Herr Dr. med. B. S. Lange
FA für Kinder- und Jugendmedizin</p> |
| <p>x Frau A. Herbst
Med. Dokumentationsassistentin, Med. Laiin</p> | <p>x Frau A. Schulze
Sekretariatsassistentin, Med. Laiin</p> |
| <p>Herr Dr. phil. nat. J. Siegert
FA f. Klinische Pharmakologie, Apotheker</p> | <p>Herr Prof. Dr. med. J. Fauler
FA für Klinische Pharmakologie</p> |
| <p>x Frau Ass. jur. C. Möbius
Juristin</p> | <p>x Herr Prof. Dr. rer. nat. S. Löck
Physiker</p> |
| <p>x Herr Dipl.-Ing. M. Regner
Klinikingenieur</p> | <p>Herr Dr. med. M. Scharffenberg
Arzt i.W. / wissenschaftl. Mitarbeiter</p> |



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23562 Lübeck

Prof. Dr. med. Alexander Münchau
Institut Systemische Motorikforschung
Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23562 Lübeck

nachrichtlich:
Tina Steinhagen (tina.steinhagen@neuro.uni-luebeck.de)

Ethik-Kommission

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

Stellv. Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Geschäftsstelle:

Dr. rer. nat. Inga Kaufhold
Dr. rer. nat. Christopher Link
Janine Kurzaj-Erdmann
Doris Seuthe

E-Mail: ethikkommission@uni-luebeck.de

Website: www.uni-luebeck.de/forschung/
kommissionen/ethikkommission

Aktenzeichen: 22-256

Datum: 05. August 2022 / CL

verkürztes Verfahren - Zweitvotum

Titel:

Hier: Ihre E-Mail vom 27. Juli 2022 und 01. August 2022

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Münchau,

Es werden keine Bedenken geäußert, die gegen eine Studiendurchführung sprächen. Die Kommission schließt sich dem positiven Votum der erstvotierenden Kommission (TU Dresden) an. Die Kommission nimmt die ergänzenden Fragebögen zustimmend zur Kenntnis.

Die Ethikkommission erlaubt sich weiterhin folgende Hinweise:

Studieninformation:

- Die Anrede in den Probandeninformationen sollte sich an Patienten und Patientinnen oder Studieninteressierte richten, nicht an Teilnehmende, da eine Teilnahme erst nach Einwilligung erfolgen kann.
- Die Anrede in den Probandeninformationen für Eltern sollte sich ebenso an Sorgeberechtigte richten.
- Der Satz „*Ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der Ethikkommission der Universität zu Lübeck kann in personenbezogenen Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist.*“ ist zu streichen.
- Es sollte der Begriff der *Einwilligungserklärung* an Stelle von *Einverständniserklärung* verwendet werden.

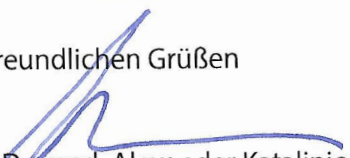
Folgende Unterlagen lagen vor:

1. Amendmentvotum der Ethikkommission der TU Dresden SR+BO-EK-535112021
2. Unterlagen der TU Dresden
 - 00: Antragsformular_TUD
 - 01: EK359092017_Bewertung_Originalestudie_P2_Li_Muenchau
 - 02: Prüfplan_DFG_FOR_2698_P2_Phase1 (für Ethikantrag in 2017 eingereicht)
 - 03: Prüfplan_DFG_FOR_2698_92_Phase2 (Längsschnittstudie von Phase 1)
 - 04a: Datenschutz_und_Einwilligung_Eltern_VP
 - 04b: Datenschutz_und_Einwilligung_Eltern_VL
 - 04c: Datenschutz_und_Einwilligung_Kinder_Jugend_VP
 - 04d: Datenschutz_und_Einwilligung_Kinder_Jugend_VL
 - 05a: Probandeninfo_Kinder_Jugend_Kontrollen
 - 05b: Probandeninfo_Eltern_Kontrollen
 - 05c: Probandeninfo_Kinder_Jugend_GTS
 - 05d: Probandeninfo_Eltern_GTS
 - 06: Probanden_Dokumentationsbogen_CRF

3. Überarbeitete Unterlagen

- 01 Überarbeiteter Prüfplan (Änderungen markiert)
- 02a: Datenschutz_und_Einwilligung_Erwachsene (inzwischen erwachsene Rückkehrer)
- 02b: Datenschutz_und_Einwilligung_Eltern
- 02c: Datenschutz_und_Einwilligung_Kinder/Jugendliche
- 03a: Probandeninfo_Eltern_Kontrollen
- 03b: Probandeninfo_Kinder_Jugend_Kontrollen
- 03c: Probandeninfo_Erwachsene_Kontrollen
- 03d: Probandeninfo_Eltern_GTS
- 03e: Probandeninfo_Kinder_Jugend_GTS
- 03f: Probandeninfo_Erwachsene_GTS
- 04a: Verlaufsfragebogen für Rückkehrer_Eltern
- 04b: Verlaufsfragebogen für Rückkehrer_Erwachsene
- 04b: Fragebogen zu perinatalen Faktoren
- 05a: Probanden_Dokumentationsbogen_Kinder
- 05b: Probanden_Dokumentationsbogen_Erwachsene

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Jennifer Langelage, geboren am 03.11.1992 in Ibbenbüren, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne fremde Hilfe angefertigt und keine anderen als die in der Arbeit genannten personellen, technischen und sachlichen Hilfen oder Hilfsmittel verwendet habe.

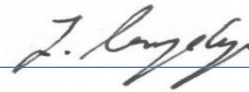
Der Verwendung einer Antiplagiatssoftware stimme ich zu.

Ich versichere, dass ich nicht vorher oder gleichzeitig andernorts einen Zulassungsantrag gestellt oder die Dissertation vorgelegt habe.

Ich erkläre, dass ich mich noch keinem anderen Promotionsverfahren unterzogen habe.

Recke, den 25.10.2024

Ort, Datum



Unterschrift der Verfasserin (Jennifer Langelage)