

Institut für Systemische Motorikforschung
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Münchau

***Stimulus-Response*-Binding beim Gilles-de-la-Tourette-
Syndrom und dessen Modulierbarkeit durch repetitive
transkranielle Magnetstimulation**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
– aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von
Annik Lundie
aus Hamburg

Lübeck, 2025

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

Ko-Betreuer:in: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatter:in: Prof. Dr. med. Dr. hc. Uwe Kehler

Tag der mündlichen Prüfung: 29.10.2025

zum Druck genehmigt: Lübeck, den 30.10.2025

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 1 |
| 1 Einleitung und Fragestellung | 2 |
| 1.1 Das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom | 2 |
| 1.2 Die <i>Theory of Event Coding</i> und Binding | 4 |
| 1.3 Neurophysiologie des Bindings | 6 |
| 1.4 Modulation bindingrelevanter Hirnareale | 9 |
| 1.5 Fragestellung und Hypothesen..... | 10 |
| 2 Material und Methoden | 12 |
| 2.1 Studienpopulation..... | 12 |
| 2.2 Studiendesign..... | 13 |
| 2.3 Klinische Untersuchung..... | 14 |
| 2.4 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)..... | 15 |
| 2.5 Neuronavigation..... | 17 |
| 2.6 <i>Stimulus-Response</i> -Aufgabe (SR-Aufgabe) | 18 |
| 2.7 Elektroenzephalografie (EEG)..... | 21 |
| 2.8 Statistische Methoden | 23 |
| 2.9 Eigenanteil am Forschungsprojekt | 26 |
| 3 Ergebnisse | 27 |
| 3.1 Studienpopulation..... | 27 |
| 3.2 Stimulationsparameter und Messzeitpunkte | 28 |
| 3.3 Behaviorale Ergebnisse | 29 |
| 3.4 Neurophysiologische Ergebnisse..... | 35 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4 | Diskussion | 40 |
| 4.1 | Behaviorale und neurophysiologische Bindingeffekte mit Beteiligung von BA40 | 40 |
| 4.2 | Kein erhöhtes Binding bei GTS-Patient:innen | 42 |
| 4.3 | Keine Bindingmodulation durch rTMS über BA40 | 51 |
| 4.4 | Limitationen und Ausblick..... | 54 |
| 5 | Zusammenfassung | 57 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 58 |
| 7 | Abbildungsverzeichnis | 69 |
| 8 | Tabellenverzeichnis | 70 |
| 9 | Anhang..... | 71 |
| 9.1 | Votum der Ethikkommission..... | 71 |
| 9.2 | Einladung zur Studienteilnahme, Studieninformation und Einverständniserklärung | 72 |
| 9.3 | Aufklärung über MRT und rTMS | 78 |
| 9.4 | Dokumentationsbogen | 79 |
| 9.5 | Haupteffekte und Interaktionen der Varianzanalysen..... | 81 |
| 10 | Danksagung | 89 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|---|
| ANOVA | <i>Analysis of Variance, Varianzanalyse</i> |
| ATQ | <i>Adult Tic Questionnaire</i> |
| BA | Brodmann-Areal |
| BDI | <i>Beck Depression Inventory</i> |
| BF | Bayes-Faktor |
| BIS | <i>Balanced Integration Score</i> |
| CAARS | <i>Conners' Adult ADHD Rating Scale</i> |
| CSD | <i>Current Source Density</i> |
| DCI | <i>Diagnostic Confidence Index</i> |
| EEG | Elektroenzephalografie |
| EKP | ereigniskorreliertes Potenzial |
| FLZ | <i>Fragebogen zur Lebenszufriedenheit</i> |
| GTS | Gilles-de-la-Tourette-Syndrom |
| GTS-QoL | <i>The Gilles de la Tourette Syndrome-Quality of Life Scale</i> |
| HC | <i>Healthy Controls, gesunde Kontrollpersonen</i> |
| IQ | Intelligenzquotient |
| M1 | primärer motorischer Kortex |
| M.I.N.I. | <i>Mini-International Neuropsychiatric Interview</i> |
| MNI | Montreal Neurological Institute |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| MRVRS | <i>Modified Rush Videotape Rating Scale</i> |
| OCI-R | <i>Obsessive Compulsive Inventory Revised</i> |
| PUTS | <i>Premonitory Urge for Tic Scale</i> |
| RIDE | <i>Residue Iteration Decomposition</i> |
| RMT | <i>Resting Motor Threshold, motorische Ruheschwelle</i> |
| rTMS | repetitive transkranielle Magnetstimulation |
| sLORETA | <i>Standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography</i> |
| SR-Aufgabe | <i>Stimulus-Response-Aufgabe</i> |
| T1 | erster Messzeitpunkt |
| T2 | zweiter Messzeitpunkt |
| TEC | <i>Theory of Event Coding</i> |
| WAIS-IV | <i>Wechsler Adult Intelligence Scale IV</i> |
| YBOCS | <i>Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale</i> |
| YGTSS | <i>Yale Global Tic Severity Scale</i> |

1 Einleitung und Fragestellung

Das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom (GTS) ist eine neuropsychiatrische Erkrankung, bei der Tics das Kernsymptom darstellen und mit der Tic-Symptomatik in Verbindung stehende Phänomene eine veränderte sensomotorische Integration nahelegen. Einen konzeptuellen Rahmen für die sensomotorische Verarbeitung und somit einen pathophysiologischen Erklärungsansatz für das GTS bildet die *Theory of Event Coding* (TEC), die von einer Verknüpfung („Binding“) zwischen Stimulus und Reaktion ausgeht. Die Verarbeitungsprozesse gemäß der TEC können anhand von Korrelaten auf behavioraler und neurophysiologischer Ebene analysiert werden. Nicht-invasive Hirnstimulation wie die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ermöglicht es, an der veränderten sensomotorischen Verarbeitung bei GTS-Patient:innen beteiligte Hirnareale potenziell zu modulieren und somit deren Rolle in der Pathophysiologie des GTS zu untersuchen.

1.1 Das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom

Das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom (GTS) ist durch das Auftreten multipler motorischer und mindestens eines vokalen Tics definiert, die sich erstmalig vor dem 18. Lebensjahr manifestieren und über mindestens ein Jahr bestehen (American Psychiatric Association, 2013). Im Erwachsenenalter liegt die Prävalenz des GTS in der Allgemeinbevölkerung bei 0.5 % (Jafari et al., 2022). Männer sind etwa doppelt (Yang et al., 2016) bis vierfach (Garcia-Delgar et al., 2022) so häufig betroffen wie Frauen. Bei ca. 85 % der GTS-Patient:innen treten im Laufe des Lebens zudem neuropsychiatrische Komorbiditäten auf (Hirschtritt et al., 2015). Für das GTS gibt es verschiedene symptomatische, jedoch keine kurativen Therapieansätze (Andrén et al., 2022; Roessner et al., 2022; Szejko, Worbe, et al., 2022).

Die Tics stellen das Kernsymptom des GTS dar. Sie sind definiert als abrupt einsetzende, kurzdauernde, wiederkehrende, nicht rhythmische Bewegungen (motorische Tics) oder Lautäußerungen (vokale Tics) (American Psychiatric Association, 2013). Motorische Tics gehen von der Skelettmuskulatur aus und betreffen einzelne Muskeln oder Muskelgruppen; vokale Tics umfassen alle Geräusche, die durch einen Luftstrom durch die Stimmbänder, den Rachen, den Mund oder die Nase erzeugt werden (Szejko, Robinson, et al., 2022). Nahezu jede mögliche menschliche Bewegung bzw. Lautäußerung kann sich als Tic manifestieren (Ganos et al., 2013, 2014), wodurch einzelne Tics unter Umständen nicht

von einzelnen spontanen Bewegungen oder Lautäußerungen bei gesunden Kontrollpersonen zu unterscheiden sind (Bartha et al., 2023) und eine große interindividuelle Symptomvariabilität besteht (Ganos et al., 2013, 2014). Charakteristisch für das GTS ist die starke intraindividuelle Fluktuation des Tic-Repertoires (Anzahl, Komplexität und Art der Tics) und des Schweregrades der Tic-Symptomatik (Frequenz und Intensität der Tics) (Jankovic, 1997; Leckman, 2002).

Im Zusammenhang mit der Tic-Symptomatik stehen Phänomene, die darauf hindeuten, dass es sich beim GTS um keine rein motorische Störung handelt. Die Tic-Symptomatik ist aufmerksamkeitsabhängig, d. h., der Tic-Schweregrad korreliert positiv mit der Aufmerksamkeit auf die Tics (Brandt et al., 2015; Herrmann et al., 2019; Misirlisoy et al., 2015). Darüber hinaus liegt bei GTS-Patient:innen eine mit der Tic-Schwere korrelierende Neigung zur Gewohnheitsbildung vor (Delorme et al., 2016), die im Einklang steht mit der Auffassung von Tics als gewohnheitsähnliche Handlungen (Beste & Münchau, 2018; Maia & Conceição, 2017). Eine gewohnheitsähnliche Handlung folgt zuvor etablierten Assoziationen von Stimulus und Reaktion (Delorme et al., 2016) und kann durch interne und externe Stimuli ausgelöst werden (Graybiel, 2008). Überdies weisen die Fähigkeit zur vorübergehenden Unterdrückung der Tics (Brandt et al., 2016; Ganos et al., 2015), die häufig mit einem inneren Druckgefühl einhergeht (Müller-Vahl, 2010), und die Tatsache, dass meist ein Gefühl der Freiwilligkeit bei der Ausführung der Tics vorliegt (Cath et al., 2011; Kwak et al., 2003; Leckman et al., 1993), auf ein volitionales Element der Tic-Symptomatik hin (Beste & Münchau, 2018). Zudem schildern über 90 % der erwachsenen GTS-Patient:innen den Tics vorausgehende Drangzustände (Kwak et al., 2003; Leckman et al., 1993), die durch die Ausführung des jeweiligen Tics vorübergehend abgeschwächt oder aufgehoben werden (Kwak et al., 2003; Leckman et al., 1993) und die, inklusive der klinischen Manifestationen der Drangzustände, meist positiv mit der Tic-Symptomatik korrelieren (Schubert et al., 2021). Tics weisen eine hohe Stabilität gegenüber äußeren Einflüssen auf und können Aktivitäten oder Kommunikation unterbrechen oder stören (Ganos et al., 2013, 2014). Verschiedene Studien konstatierten zudem eine gestörte Integration von Wahrnehmungen in Prozesse der Planung, Ausführung und Anpassung von Bewegungen bei GTS-Patient:innen (Buse et al., 2016; Kim et al., 2019; Nowak et al., 2005). Zusammengenommen weisen diese Phänomene hin auf eine Interaktion von Wahrnehmungs- und kognitiven Prozessen mit Handlungen im Sinne der Tic-Symptomatik

und somit auf eine gestörte sensomotorische Integration bei GTS-Patient:innen. Diese gestörte sensomotorische Integration ist pathophysiologisch bislang ungeklärt und legt die Notwendigkeit nahe, sensorische, motorische und kognitive Aspekte in der GTS-Forschung zu berücksichtigen.

1.2 Die *Theory of Event Coding* und Binding

Eine Theorie für die sensomotorische Verarbeitung unter Berücksichtigung der beteiligten kognitiven Prozesse bildet die *Theory of Event Coding* (TEC). Der TEC zufolge liegen Wahrnehmung und Handlungsplanung dieselbe kognitive Codierung zugrunde (Hommel, 2011, 2019; Hommel et al., 2001), basierend auf der *Common-Coding*-Theorie (Prinz, 1997). Demnach dienen sowohl Wahrnehmung als auch Handlungsplanung der internen Repräsentation externer Ereignisse, wobei die Handlungsplanung auf Grundlage der Antizipation der beabsichtigten Handlungseffekte erfolgt (Hommel et al., 2001). Der gemeinsame stimulus- und reaktionsbezogene kognitive Code stellt folglich sowohl das Resultat als auch den Antrieb für die sensomotorische Integration dar (Hommel et al., 2001). Somit handelt es sich bei der TEC um eine Theorie, die möglicherweise einen Rahmen für die bislang ungeklärte Pathophysiologie der abnormen sensomotorischen Integration bei GTS-Patient:innen bildet. Die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderte Forschungsgruppe *Theory of Event Coding for Tic Disorders* (TEC4Tic; FOR2698) mit Standorten in Lübeck und Dresden verfolgt das übergeordnete Ziel, die Anwendbarkeit und Gültigkeit der TEC auf bzw. für das GTS systematisch zu untersuchen.

Der TEC zufolge werden Stimulusmerkmale und Reaktionsmerkmale im Rahmen des *Stimulus-Response*-Bindings in einem übergeordneten *Event File* miteinander verknüpft (Hommel, 2004, 2019). Die Merkmale eines Stimulus' (z. B. visuelle, auditive und somatosensorische Stimuli in Bezug auf ein Objekt wie Farbe, Geräusche oder Textur) werden in einem *Object File* abgelegt und die Merkmale einer Reaktion auf diesen Stimulus (z. B. propriozeptive Informationen wie Bewegungsrichtung, aufgewendete Kraft oder Winkel der betreffenden Körperteile) in einem *Action File* abgelegt (Hommel et al., 2001). Bei zeitlicher Nähe von Stimulus und Reaktion werden deren Merkmale automatisch miteinander verknüpft (Hommel, 2004, 2019). Diese Verknüpfung, das *Stimulus-Response*-Binding, führt zur Integration des *Object File* und des *Action File* zu einem gemeinsamen kognitiven Code von Stimulus und Reaktion, dem übergeordneten *Event File* (Hommel,

2004, 2019). Entlang der merkmalsbasierten Verknüpfungen kann ein erneut auftretendes Merkmal das bestehende *Event File* aktivieren (Hommel, 2011, 2019) und Wahrnehmungsempfindungen oder Handlungen auslösen, die auf zuvor etabliertem Binding beruhen (Hommel, 2004; Hommel et al., 2001).

Experimentell kann das Binding mithilfe des visuell-motorischen Paradigmas der *Stimulus-Response*-Aufgabe (SR-Aufgabe) untersucht werden (Colzato et al., 2006). In den Trials der SR-Aufgabe wird jeweils ein transientes Binding zwischen den Merkmalen eines Stimulus' und einer Reaktion etabliert und dessen Wirkung auf die folgende regelbasierte Reaktion auf einen weiteren Stimulus untersucht: Jeder Trial besteht aus einer dichotomen *Cue*-basierten Reaktion (R1) beim Erscheinen des ersten Stimulus' (S1), gefolgt von einer dichotomen regelbasierten Reaktion (R2) auf den zweiten präsentierten Stimulus (S2). Die S2-R2-Kombination ist im jeweiligen Trial entweder kompatibel oder inkompatibel mit dem zwischen S1 und R1 etablierten Binding.

Das Binding äußert sich in dem kognitiven Aufwand der Rekonfiguration etablierter *Event Files*, wenn diese inkompatibel mit einer nachfolgenden Wahrnehmung oder Handlung sind. Eine Inkompatibilität liegt einerseits vor, wenn der nachfolgende, zweite Stimulus identisch ist mit dem in dem *Event File* gebundenen Stimulus (Stimuluswiederholung), aber eine andere Reaktion als die in dem *Event File* gebundene Reaktion erfordert, und andererseits, wenn der nachfolgende, zweite Stimulus verschieden ist von dem in dem *Event File* gebundenen Stimulus, dieser aber dieselbe Reaktion wie zuvor erfordert (Reaktionswiederholung). Diese bindinginkompatiblen Bedingungen verlangen eine Rekonfiguration der zuvor in dem *Event File* gebundenen Merkmale und gehen mit einer geringeren Genauigkeit und höheren Latenz der zweiten Reaktion eines Trials einher verglichen mit bindingkompatiblen Bedingungen, in denen der Stimulus wiederholt wird und dieser dieselbe Reaktion wie zuvor erfordert oder der zweite Stimulus verschieden ist von dem in dem *Event File* gebundenen Stimulus und dieser auch eine andere Reaktion als zuvor erfordert (u. a.: Colzato et al., 2006; Kleimaker, Takacs, et al., 2020; Takacs, Mückschel, et al., 2020; Takacs, Zink, et al., 2020). Die höhere Reaktionsleistung in bindingkompatiblen Bedingungen verglichen mit bindinginkompatiblen Bedingungen liegt darin begründet, dass das zuvor etablierte *Event File* aktiviert wird und auf die bestehenden Verknüpfungen zurückgegriffen werden kann (Hommel, 2004; Hommel et al., 2001) oder automatisch ein neues *Event File* etabliert wird. Die beschriebenen Effekte auf die

Reaktionsleistung dauern für einen Zeitraum von wenigen Sekunden nach Etablierung des Bindings an (Colzato et al., 2006; Hommel & Colzato, 2004; Pastötter et al., 2021).

In der SR-Aufgabe ist die Bindingstärke quantifizierbar durch die Differenz der gemittelten Leistungsmaße in den bindinginkompatiblen und den bindingkompatiblen Bedingungen (Colzato et al., 2006). Die Leistungsmaße auf behavioraler Ebene umfassen die Genauigkeit und die Reaktionszeit sowie Maße, die Genauigkeit und Reaktionszeit kombinieren. Die Differenz der gemittelten Leistungsmaße ist umso größer, je stärker das Binding in den vorliegenden *Event Files* ist (Colzato et al., 2006).

Bei GTS-Patient:innen wurde unter Verwendung der SR-Aufgabe ein erhöhtes Binding gegenüber gesunden Kontrollpersonen erwartet und in Bezug auf die Genauigkeit empirisch nachgewiesen (Kleimaker, Takacs, et al., 2020). Auch Fallberichte sowie Studien, die andere Paradigmen verwendeten, fanden Hinweise für eine erhöhte Assoziation von Stimulus und Reaktion bei GTS-Patient:innen (Petruo et al., 2019, 2020; Weissbach et al., 2020). Das erhöhte Binding führt gemäß der TEC zu einer beeinträchtigten Rekonfiguration etablierter *Event Files* (Takacs et al., 2021). Nach dem Prinzip der Reaktivierung merkmalsbasierter Verknüpfungen zwischen Stimulus und Reaktion (Hommel, 2011, 2019; Hommel et al., 2001) können zuvor assoziierte sensorische Ereignisse (z. B. Sinneseindrücke oder den Tics vorausgehende Drangzustände) und Bewegungen (z. B. Aktivierung von Muskelgruppen oder Lautäußerungen) die Tic-Produktion aktivieren. Damit übereinstimmend zeigte die oben genannte Studie eine inverse Korrelation der Genauigkeitsleistung bei GTS-Patient:innen mit der motorischen Tic-Häufigkeit (Kleimaker, Takacs, et al., 2020).

1.3 Neurophysiologie des Bindings

Die stimulus- und reaktionsbezogenen sowie bindingassoziierten Prozesse der sensomotorischen Verarbeitung werden neurophysiologisch repräsentiert durch ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) in der Elektroenzephalografie (EEG). Als EKP werden die neuronalen Reaktionen bzw. elektrischen Potenziale bezeichnet, die einen stabilen zeitlichen Bezug zu einem definierbaren sensorischen, motorischen oder kognitiven Referenzereignis aufweisen und sich als eine Abfolge von positiv und negativ gerichteten Potenzialschwankungen darstellen (Luck, 2014). Das Maximum der (positiven) EKP-Komponente P3 liegt 350 – 600 ms (Luck, 2014) nach Präsentation eines visuellen,

auditiven oder somatosensorischen Stimulus', der mit einer Instruktion verbunden ist und eine Entscheidung oder eine motorische Reaktion verlangt (Heinze et al., 1986). Die P3 spiegelt Vermittlungsprozesse zwischen Stimulusbewertung und Reaktionsauswahl wider (Brandt et al., 2017; Mückschel et al., 2014; Twomey et al., 2015; Verleger et al., 2005; Wolff et al., 2017) und wird mit der Reaktivierung zuvor etablierter *Event Files* (Verleger et al., 2015, 2017) bzw. mit bindingassoziierten Prozessen (Kleimaker, Takacs, et al., 2020; Takacs, Mückschel, et al., 2020; Takacs, Zink, et al., 2020) in Verbindung gebracht.

EKP-Komponenten weisen eine hohe intra- und interindividuelle Latenzvariabilität auf zwischen verschiedenen experimentellen Paradigmen, zwischen verschiedenen Bedingungen eines Paradigmas und zwischen verschiedenen Elektroden innerhalb einer Bedingung (Luck, 2014; Ouyang et al., 2011). Diese Latenzvariabilität führt zu einer Überlappung benachbarter EKP-Komponenten, die bei der Mittelung des EEG-Gesamtsignals (zwecks Extraktion der EKP-Komponenten) mit deren Formverbreiterung und Amplitudenverringern einhergeht und daher zu einem weniger exakten Abbild der neuronalen Prozesse führt (Ouyang et al., 2011). Die Voraussetzung für eine differenzierte Untersuchung des TEC-Konzeptes auf neurophysiologischer Ebene mit einer separaten Betrachtung der stimulusbezogenen Prozesse im *Object File*, der reaktionsbezogenen Prozesse im *Action File* und der bindingbezogenen Prozesse im *Event File* ist daher eine Isolation der einzelnen EKP-Komponenten unter Berücksichtigung ihrer Latenzvariabilität (Dilcher et al., 2021; Takacs, Mückschel, et al., 2020; Takacs, Zink, et al., 2020).

Eine Methode für die Zerlegung eines EKP-Gesamtsignals in seine Komponenten und die Reduktion der intra- und interindividuellen Variabilität ist die *Residue Iteration Decomposition* (RIDE), die eine iterative, räumlich-zeitliche Schablone auf das Gesamtsignal eines EKP anwendet (Ouyang et al., 2011, 2015). Das Resultat der RIDE sind drei Cluster, die die jeweiligen EKP-Komponenten umfassen und die je nach Zeitpunkt und Variabilität mit den verschiedenen Phasen der sensomotorischen Verarbeitung assoziiert sind (Ouyang et al., 2011, 2015, 2017): Das S-Cluster (*stimulus-locked*) repräsentiert stimulusbezogene Prozesse (z. B. frühe Wahrnehmung und Aufmerksamkeit), das R-Cluster (*response-locked*) stellt reaktionsbezogene Prozesse dar (z. B. motorische Vorbereitung und Ausführung) und das C-Cluster (*central*) spiegelt mutmaßlich intermediäre Prozesse zwischen Stimulus und Reaktion wider (z. B. Stimulusbewertung und Reaktionsauswahl). Die Struktur der drei Cluster weist Parallelen auf zur Struktur der Codierung der sensomotorischen Verarbeitung

gemäß der TEC und ist daher auf deren Codierungsebenen anwendbar (Dilcher et al., 2021; Kleimaker, Takacs, et al., 2020; Opitz et al., 2020; Takacs, Mückschel, et al., 2020; Takacs, Zink, et al., 2020): Die Aktivitätsänderungen im S-, R- und C-Cluster repräsentieren die Prozesse des *Object File*, des *Action File* bzw. des *Event File*. So ermöglicht die Quantifizierung des C-Clusters im P3-Zeitfenster (350 – 600 ms nach Präsentation von S2, s. o.) eine Untersuchung des Bindings auf neurophysiologischer Ebene.

Mehrere Studien wiesen unter Verwendung der SR-Aufgabe Bindingeffekte auf die P3-C-Cluster-Amplituden bei gesunden Erwachsenen nach (Takacs, Mückschel, et al., 2020; Takacs, Zink, et al., 2020). Bei erwachsenen GTS-Patient:innen wurde wie auf behavioraler Ebene auch auf neurophysiologischer Ebene ein höheres Binding als bei gesunden Kontrollpersonen in der P3-C-Cluster-Amplitude festgestellt (Kleimaker, Takacs, et al., 2020). Die bindingassoziierten Amplitudenmodulationen des P3-C-Clusters gingen bei gesunden Erwachsenen und erwachsenen GTS-Patient:innen einher mit Aktivierungsunterschieden im linken inferioren parietalen Kortex, dem Brodmann-Areal 40 (BA40) (Kleimaker, Takacs, et al., 2020; Takacs, Zink, et al., 2020). Weitere Studien wiesen ebenfalls eine Assoziation von BA40 mit *Event-File*-Codierungsprozessen nach (Opitz et al., 2020; Prochnow et al., 2021).

Die dem BA40 (in der Literatur auch als Operculum parietale oder temporoparietale Junktion bezeichnet) zugeschriebenen Funktionen sind zentral für die *Event-File*-Codierungsprozesse gemäß der TEC – das BA40 gilt als Knotenpunkt der Integration von Wahrnehmung und Handlung (Geng & Vossel, 2013; Mückschel et al., 2014). Es ist beteiligt an der Aufmerksamkeits- (Geng & Vossel, 2013) und Reaktionsauswahl (Karch et al., 2010; Petruo et al., 2016) und spielt somit eine Rolle in der kontextuellen, aktualisierenden Integration sensorischer Informationen in den Bezugsrahmen einer angemessenen Handlung und deren Initiierung (Geng & Vossel, 2013; Patri et al., 2020).

Die integrative Funktion des BA40 gilt auch als relevant für die inhibitorische Kontrolle von Bewegungen und Lautäußerungen (Friedrich & Beste, 2019; Petruo et al., 2019), weswegen die Beteiligung eines abnormal funktionierenden BA40 an der Tic-Symptomatik bei GTS-Patient:innen naheliegend ist. Interessanterweise weist das BA40 bei GTS-Patient:innen funktionelle Veränderungen gegenüber gesunden Kontrollpersonen auf: Studien mit funktioneller Magnetresonanztomografie zeigten eine gesteigerte Aktivierung des BA40 vor dem Auftreten von Tics (Bohlhalter et al., 2006; Neuner et al., 2014) und eine Studie

wies unter Verwendung von Positronen-Emissions-Tomografie eine Beteiligung des BA40 an der Tic-Produktion nach (Stern et al., 2000).

Ausgehend von der oben dargestellten Assoziation des BA40 mit *Event-File*-Codierungsprozessen im Allgemeinen und mit der Tic-Symptomatik sowie mit dem erhöhten Binding bei GTS-Patient:innen im Speziellen, scheint das BA40 wesentlich an der klinischen, behavioralen und neurophysiologischen Manifestation des GTS beteiligt zu sein.

1.4 Modulation bindingrelevanter Hirnareale

Die Schlüsselrolle des BA40 für das pathophysiologische Verständnis des GTS kann weiterführend erforscht werden mithilfe der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS), einer Form der nicht-invasiven Hirnstimulation zur Modulation von Hirnarealen. Im Rahmen der rTMS gibt ein elektrischer Kondensator in Impulsen einen kurzen, starken elektrischen Strom an die über der Kopfhaut positionierte elektromagnetische Spule ab (Barker et al., 1985). Dadurch wird während der Impulse ein Magnetfeld senkrecht zur Spule erzeugt (Barker et al., 1985). Das Magnetfeld induziert wiederum einen elektrischen Strom im darunterliegenden Kortex (Godeiro et al., 2021; Siebner et al., 2022), der ca. 2 – 3 cm tief in das Hirngewebe eindringt (Kleimaker, Kleimaker, et al., 2020) und mit zunehmender Entfernung von der Spule abnimmt (Siebner et al., 2022). Dieser elektrische Strom moduliert die Neurotransmission direkt im stimulierten kortikalen Hirnareal sowie indirekt in subkortikalen Hirnarealen, die mit dem stimulierten kortikalen Hirnareal verbunden sind (Fox et al., 2012; Siebner et al., 2022).

Je nach Impulsfrequenz der rTMS wird die Neurotransmission in den betroffenen Hirnarealen vorübergehend inhibitorisch oder exzitatorisch verändert: Eine niederfrequente rTMS (≤ 1 Hz, typischerweise 1 Hz) verringert die kortikale Erregbarkeit (Chen et al., 1997; Malenka & Bear, 2004), während eine höherfrequente rTMS (≥ 5 Hz, typischerweise 5 – 20 Hz) in einer erhöhten kortikalen Erregbarkeit resultiert (Dyke et al., 2022). Aufgrund der Neuroplastizität der von der Stimulation beeinflussten Hirnareale überschreitet die Dauer der rTMS-Effekte die Dauer der Stimulation (Bäumer et al., 2003; Jung et al., 2008), wodurch die rTMS-Effekte auf klinischer, behavioraler und neurophysiologischer Ebene im Anschluss an die Stimulation messbar sind. In Abhängigkeit der verwendeten Stimulationsparameter sind jedoch auch Übertragungseffekte möglich,

für deren Vermeidung ein Abstand von mindestens einer Woche zwischen zwei rTMS-Interventionen empfohlen wird (Bäumer et al., 2003).

Die rTMS ist eine in der GTS-Forschung seit etwa zwei Jahrzehnten etablierte Technik. Bisherige Stimulationsziele für eine inhibitorische rTMS an Kindern und Erwachsenen mit GTS waren der linke und rechte prämotorische Kortex, der linke und rechte motorische Kortex, das linke und rechte supplementärmotorische Areal sowie der linke und rechte parietale Kortex (Bloch et al., 2016; Fu et al., 2021; Kahl et al., 2021; Kwon et al., 2011; Landeros-Weisenberger et al., 2015; Le et al., 2013; Mantovani et al., 2006; Münchau et al., 2002; Orth et al., 2005). Die in bisherigen Studien verwendeten Stimulationsintensitäten lagen bei Verumstimulationen zwischen 90 % und 120 % der individuellen motorischen Ruheschwelle (*Resting Motor Threshold*, RMT) und bei Shamstimulationen im Rahmen scheinkontrollierter Studien zwischen 10 % (Fu et al., 2021) und 30 % der RMT (Lohse et al., 2020). Die Stimulationsprotokolle wiesen zahlreiche Unterschiede auf bezüglich der Anzahl und z. T. Fraktionierung der Impulse pro Intervention, Anzahl der Interventionen und Länge des Intervalls zwischen den Interventionen (s. hierzu die Stimulationsprotokolle der jeweiligen Studien). Auch Ausmaß und Richtung der rTMS-Effekte zeigten eine große Variabilität: Während manche Studien signifikante klinische Verbesserungen bei GTS-Patient:innen erzielten (Fu et al., 2021; Kahl et al., 2021; Kwon et al., 2011; Le et al., 2013; Mantovani et al., 2006), wiesen andere Studien zusammengefasst keine signifikanten klinischen Effekte nach (Bloch et al., 2016; Landeros-Weisenberger et al., 2015; Münchau et al., 2002; Orth et al., 2005). Interessanterweise wurde durch eine inhibitorische rTMS über BA40 eine signifikante Reduktion der Tic-Symptomatik und der den Tics vorausgehenden Drangzuständen erzielt (Fu et al., 2021). Angesichts der Hinweise auf einen Zusammenhang von erhöhter motorischer Tic-Frequenz und erhöhtem Binding bei GTS-Patient:innen, assoziiert mit einer erhöhten neurophysiologischen Aktivität des linken BA40 (Kleimaker, Takacs, et al., 2020), stellt das linke BA40 ein interessantes Ziel für eine nicht-invasive Hirnstimulation in Form einer inhibitorischen rTMS dar, um das Binding zu modulieren.

1.5 Fragestellung und Hypothesen

Das Ziel der vorliegenden Studie besteht darin, zu einem besseren Verständnis des zuvor beobachteten erhöhten *Stimulus-Response*-Bindings bei GTS-Patient:innen und

insbesondere der Bedeutung des linken inferioren parietalen Kortex' (BA40) für das GTS beizutragen. Hierfür untersucht die vorliegende Studie, ob sich das Binding durch eine inhibitorische rTMS über dem linken BA40 modulieren lässt, was auf einen direkten kausalen Zusammenhang zwischen dem linken BA40 und dem Binding hindeuten würde.

Es wird erwartet, dass sich auf behavioraler und neurophysiologischer Ebene die Befunde des Bindings im Allgemeinen und des erhöhten Bindings bei GTS-Patient:innen im Speziellen replizieren lassen. Auf Grundlage dessen wird angenommen, dass eine inhibitorische rTMS über dem linken BA40 das Binding sowohl bei GTS-Patient:innen als auch bei gesunden Kontrollpersonen moduliert und bei GTS-Patient:innen reduziert und somit normalisiert.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Eine Stichprobe von $n = 29$ erwachsenen GTS-Patient:innen und $n = 29$ erwachsenen gesunden Kontrollpersonen (*Healthy Controls*, HC) nahm an der vorliegenden Studie teil. Die GTS-Patient:innen waren diagnostiziert nach den Kriterien der fünften Auflage des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (American Psychiatric Association, 2013) und wurden aus spezialisierten Ambulanzen in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Deutschland, rekrutiert. Die Rekrutierung der alters- und geschlechtsgematchten Kontrollgruppe erfolgte durch telefonische Kontaktierung von gesunden Kontrollpersonen früherer Studien des Instituts, im Bekanntenkreis und in Sportvereinen sowie über ein Gesuch auf einer Online-Plattform und den universitären Emailverteiler.

Ausschlusskriterien waren klinisch relevante, die Studienteilnahme beeinträchtigende aktuelle neuropsychiatrische Erkrankungen, eine Autismus-Spektrum-Störung, eine Eigen- oder Familienanamnese mit Epilepsie, eine Rot-Grün-Sehschwäche, ein Intelligenzquotient (IQ) < 80 sowie Kontraindikationen für eine Magnetresonanztomografie (MRT; z. B. Metallimplantate, farbige Tattoos, Klaustrophobie).

Von sieben GTS-Patient:innen sowie einer gesunden Kontrollperson wurden Daten erhoben, die jedoch aufgrund einer bis dato unbekanntem Rot-Grün-Sehschwäche ($n = 1$), eines Abbruchs der Studienteilnahme wegen Nebenwirkungen der rTMS ($n = 3$) oder aus persönlichen Gründen ($n = 2$), unzureichender Datenqualität ($n = 1$) bzw. der Exklusion des gematchten GTS-Patienten ($n = 1$) nicht ausgewertet oder nicht in die Gesamtauswertung einbezogen wurden. Zudem wurden die EEG-Daten einer GTS-Patientin aufgrund unzureichender Datenqualität und die der gematchten gesunden Kontrollperson aus dem EEG-Datensatz exkludiert.

Die Proband:innen gaben nach einer Aufklärung durch Studienärzt:innen ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme und erhielten für ihre Teilnahme eine finanzielle Vergütung.

2.2 Studiendesign

Die vorliegende Studie umfasste pro Proband:in zwei Messzeitpunkte, jeweils einen Messzeitpunkt mit der Applikation der Sham- und einen Messzeitpunkt mit der Applikation der Verumstimulation. Die beiden Messzeitpunkte hatten eine Dauer von jeweils drei bis sieben Stunden und fanden zur Vermeidung möglicher Übertragungseffekte im Abstand von mindestens einer Woche statt (Bäumer et al., 2003). Zu beiden Messzeitpunkten wurde nach einer ersten klinischen Untersuchung und der Bearbeitung einer Übungsversion der SR-Aufgabe die individuelle RMT der Versuchsperson bestimmt. Davon ausgehend wurde die jeweilige Stimulationsintensität für die Sham- bzw. die Verumstimulation berechnet und die rTMS neuronavigatorisch kontrolliert über dem linken BA40 appliziert, wofür vor dem ersten Messzeitpunkt eine strukturelle zerebrale MRT durchgeführt wurde. Im Anschluss wurden die Stimulationseffekte jeweils auf behavioraler Ebene mittels der SR-Aufgabe, auf neurophysiologischer Ebene mittels einer EEG-Aufzeichnung und auf klinischer Ebene mittels einer zweiten Untersuchung erfasst. Das Studiendesign ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 2013) durchgeführt und am 08.06.2017 von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (Referenznummer 17-156).

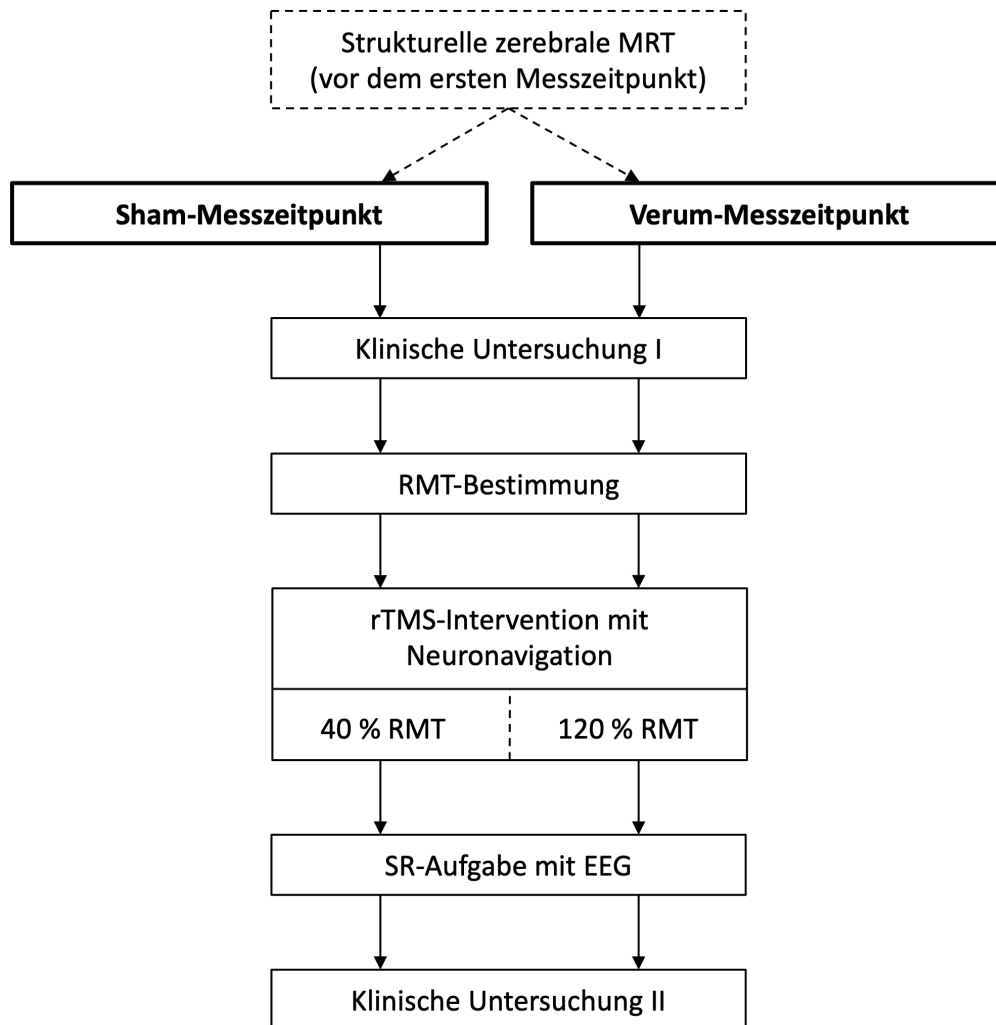


Abbildung 1: Studiendesign. MRT = Magnetresonanztomografie, RMT = *Resting Motor Threshold*, motorische Ruheschwelle, rTMS = repetitive transkranielle Magnetstimulation, SR-Aufgabe = *Stimulus-Response-Aufgabe*, EEG = Elektroenzephalografie.

2.3 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung umfasste Fragebögen und Interviews, die Erhebung der *Modified Rush Videotape Rating Scale* (MRVRS) und den UrgeMonitor.

Der jeweilige IQ der Proband:innen wurde mit der Kurzversion der *Wechsler Adult Intelligence Scale IV* (WAIS-IV) bestimmt (Hartman, 2009). Häufige neuropsychiatrische Komorbiditäten bei GTS-Patient:innen wie Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen und Zwangsstörungen sowie Stimmungsschwankungen und Angststörungen (Hirschtritt et al., 2015; Huisman-van Dijk et al., 2019) wurden mit folgenden Fragebögen erfasst bzw. bei gesunden Kontrollpersonen ausgeschlossen: *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (YBOCS) (Goodman et al., 1989), *Obsessive Compulsive Inventory Revised* (OCI-R) (Foa et al., 2002), *Conners' Adult ADHD Rating Scale* (CAARS)

(Harrison et al., 2019), *Beck Depression Inventory* (BDI) (Beck et al., 1961) und *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.) (Sheehan et al., 1998). Zudem wurden der *Fragebogen zur Lebenszufriedenheit* (FLZ) (Fahrenberg et al., 2000) und zur Bestätigung der von den Proband:innen angegebenen Händigkeit die *Edinburgh Handedness Inventory* (Oldfield, 1971) erhoben. Bei den GTS-Patient:innen wurden zusätzlich die Lebenszeitwahrscheinlichkeit für das GTS, der aktuelle Schweregrad der Tic-Symptomatik, die Ausprägung von den Tics vorausgehenden Drangzuständen und die Lebensqualität anhand folgender Fragebögen erfasst: *Diagnostic Confidence Index* (DCI) (Robertson et al., 1999), *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS) (Leckman et al., 1989), *Adult Tic Questionnaire* (ATQ) (Abramovitch et al., 2015), *Premonitory Urge for Tic Scale* (PUTS) (Woods et al., 2005) und *The Gilles de la Tourette Syndrome-Quality of Life Scale* (GTS-QoL) (Cavanna et al., 2008). Die Fragebögen und Interviews wurden zum ersten Messzeitpunkt vor der rTMS-Intervention ausgefüllt bzw. durchgeführt. Die YGTSS, der ATQ und die PUTS wurden zum zweiten Messzeitpunkt vor der rTMS-Intervention erneut erhoben bzw. selbstständig bearbeitet.

Mithilfe der *Modified Rush Videotape Rating Scale* (MRVRS) (Goetz et al., 1999) wurden bei allen Proband:innen zu beiden Messzeitpunkten jeweils vor und nach der rTMS-Intervention die folgenden fünf Kategorien einer Tic-Symptomatik erfasst: Die Frequenz der motorischen Tics sowie der vokalen Tics, die Intensität der motorischen Tics sowie der vokalen Tics und die Anzahl der an den Tics beteiligten Körperregionen.

Zusätzlich wurde bei den GTS-Patient:innen zu beiden Messzeitpunkten jeweils vor und nach der rTMS-Intervention eine Echtzeit-Erfassung von den Tics vorausgehenden Drangzuständen und eine Quantifizierung von deren Intensität im Verhältnis zum Auftreten von Tics (ohne Tic-Suppression) mithilfe des UrgeMonitors (Brandt et al., 2016; Schubert et al., 2021) durchgeführt.

2.4 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

2.4.1 Gerät

Für die rTMS wurde ein Magstim[®]-Rapid-Stimulator (Magstim Company, Whitland, Dyfed, Vereinigtes Königreich) mit einer Achterspule (Außendurchmesser: 70 mm) verwendet. Die magnetischen Stimuli wurden automatisiert über die Software Signal 6.05a x64 Unicode

(Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, Vereinigtes Königreich) abgegeben. Jeder Stimulus hatte eine biphasische Wellenform mit einer Pulsbreite von ca. 300 μ s.

2.4.2 Bestimmung der individuellen motorischen Ruheschwelle (RMT)

Die individuelle RMT ist definiert als die minimale Reizintensität, die im ruhenden Muskel ein motorisch evoziertes Potenzial von $> 50 \mu$ V in 5 von 10 aufeinanderfolgenden Versuchen erzeugt (Awiszus & Feistner, 2007), und wurde zu beiden Messzeitpunkten über dem linken primären motorischen Kortex (M1) der jeweiligen Versuchsperson ermittelt. Die Proband:innen saßen in einem bequemen Stuhl, während sich der rechte Unterarm in einer entspannten Position befand. Die Spule wurde tangential zur Kopfhaut über M1 platziert und in einem Winkel von 45° zur Sagittalebene des Kopfes nach dorsolateral ausgerichtet. Die Stimulusabgabe erfolgte mit einer Frequenz von 0.2 Hz.

Für die Ableitung des motorisch evozierten Potenzials mittels der Elektromyografie wurden je eine Silber-/Silberchlorid-Scheibenelektrode auf der Haut über dem Muskelbauch des Musculus interosseus dorsalis I der rechten Hand sowie auf der Haut über dem Interphalangealgelenk des rechten Daumens befestigt; die Masselektrode wurde proximal des rechten Handgelenkes angebracht. Das elektromyografische Rohsignal während der Stimulusapplikation wurde mit einem D360-Verstärker (Digitimer Limited, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Vereinigtes Königreich) verstärkt und bandgefiltert (*High-Pass-Filter*: 20 Hz, *Low-Pass-Filter*: 2 kHz), mithilfe des Micro-1401-Datenerfassungsgerätes mit einer Frequenz von 5 kHz abgetastet (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, Vereinigtes Königreich) und auf einem Computer mit der Software Signal 6.0 (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, Vereinigtes Königreich) gespeichert.

2.4.3 Sham-/Verumstimulation

Das Set-up während der rTMS-Intervention ist beispielhaft in Abbildung 2 dargestellt. Die Proband:innen saßen in einem bequemen, fixierten Stuhl, positionierten ihren Kopf zwecks Minimierung von Kopfbewegungen zwischen einem Kinnhalter und einer Kopfstütze und wurden angehalten, sich zu entspannen. Die Spule wurde über dem linken BA40 positioniert und die Stimuli wurden mit einer Frequenz von 1 Hz über 20 Minuten appliziert (entspricht 1.200 Impulsen pro Sitzung). Basierend auf der ermittelten RMT wurde die jeweilige Stimulationsintensität berechnet: Die Shamstimulation erfolgte mit einer

Intensität von 40 %, die Verumstimulation mit einer Intensität von 120 % der jeweiligen RMT. Die Reihenfolge der Stimulationsintensitäten zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt war pseudorandomisiert und zwischen den Gruppen ausgeglichen. Die Proband:innen waren verblindet in Bezug auf die Stimulationsbedingung.

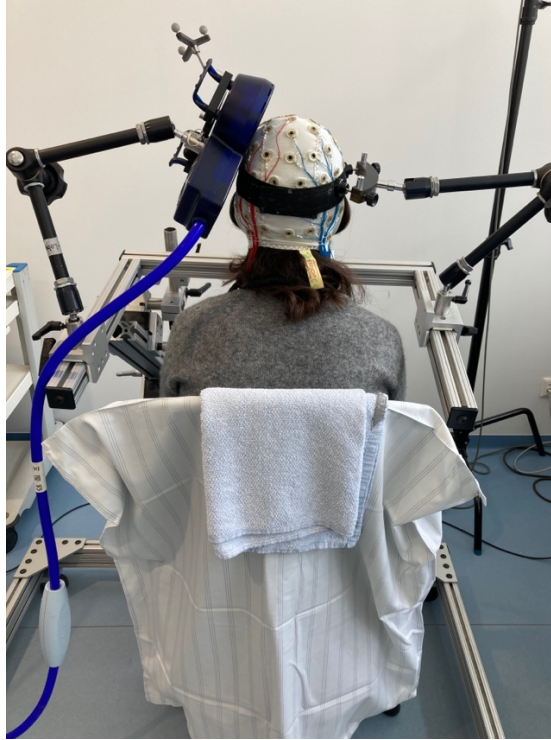


Abbildung 2: Beispielhaftes Set-up während der rTMS-Intervention.

2.5 Neuronavigation

2.5.1 Strukturelle zerebrale Magnetresonanztomografie (MRT)

Jeweils vor dem ersten Messzeitpunkt wurde eine hochauflösende, T1-gewichtete strukturelle zerebrale MRT der Versuchsperson durchgeführt mit einem 3-Tesla-MR-Scanner MAGNETOM Skyra (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) unter Verwendung einer FLASH-3D-Sequenz (*Time to Repetition*: 1900 ms, *Time to Echo*: 2.44 ms, *Time to Inversion*: 900 ms, Flip-Winkel: 9°, Auflösung: $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, Sichtfeld: $192 \times 256 \times 256 \text{ mm}^3$; Aufnahmezeit: 4.5 min).

2.5.2 Navigationssystem

Der MRT-Scan wurde in das stereotaktische Navigationssystem Brainsight TMS (Brainsight Rogue Research Inc., Montreal, Quebec, Kanada) importiert, worin die Kopfhaut und die Gehirnoberfläche kurvilinear dreidimensional rekonstruiert wurden. Das Stimulationsziel

wurde innerhalb des linken inferioren parietalen Kortex' lokalisiert, posterior des postzentralen Sulcus' und superior des lateralen Sulcus', definiert durch die Koordinaten $x = -48$, $y = -34$ und $z = +36$ (Takacs, Zink, et al., 2020) der Hirntafeln des Montreal Neurological Institute (MNI).

Mit dem optischen Positionierungssystem Polaris (Northern Digital Inc. Medical Solutions, Waterloo, Ontario, Kanada) wurden die Spulenposition und -orientierung relativ zu dem in der Brainsight-Software ausgewählten anatomischen Stimulationsziel visualisiert. Der Infrarot-Tracer zur Detektion von je drei Infrarotstrahlung reflektierenden Kugeln am Stirnband der Versuchsperson und an der Spule ermöglichte die Kontrolle der korrekten Spulenposition im dreidimensionalen Raum in Echtzeit.

2.6 *Stimulus-Response-Aufgabe* (SR-Aufgabe)

Die Proband:innen bearbeiteten die SR-Aufgabe (nach Colzato et al., 2006) an einem 27-Zoll-HDMI-Bildschirm (iiyama B2780HSU-B1, 1920×1080 Pixel) mit 50 – 60 cm Betrachtungsabstand. Die in der vorliegenden Studie verwendete reduzierte Version der SR-Aufgabe umfasste 192 Trials, aufgeteilt in sechs Blöcke mit je 32 Trials. Zwischen den Blöcken gab es jeweils eine kurze Pause, deren Länge die Proband:innen selbst bestimmten. Die Bearbeitungsdauer der gesamten Aufgabe betrug ca. 30 Minuten.

Die SR-Aufgabe ist schematisch in Abbildung 3 visualisiert. Während des Intertrialintervalls von variabler Länge (gejittert zwischen 1500 ms und 2000 ms) wird ein Fixationskreuz in der Mitte des Bildschirms gezeigt. Jeder Trial der SR-Aufgabe beginnt mit der Präsentation einer nach links oder rechts ausgerichteten Pfeilspitze, dem *Cue*, für 1500 ms im mittleren Feld einer mittig auf dem Bildschirm lokalisierten, vertikal ausgerichteten Dreifeldertafel ($6.6 \text{ cm} \times 2.8 \text{ cm}$; jedes darin horizontal ausgerichtete Feld hat eine Größe von $2.2 \text{ cm} \times 2.8 \text{ cm}$) mit weißem Rahmen auf schwarzem Hintergrund. Die Proband:innen werden angewiesen, sich den *Cue* einzuprägen. Im Anschluss erscheinen für 1000 ms eine leere Dreifeldertafel und nachfolgend für 500 ms ein Balken im oberen oder unteren Feld der Dreifeldertafel. Dieser Balken stellt den ersten Stimulus eines Trials (S_1) dar und variiert zufällig in der Farbe (rot/grün), Orientierung (vertikal/horizontal) und Position (im oberen/unteren Feld der Dreifeldertafel). Die *Cue*-basierte erste Reaktion eines Trials (R_1) besteht in der schnellstmöglichen Angabe der Richtung des *Cue* bei Erscheinen von S_1 durch Tastendruck der linken bzw. rechten Steuerungstaste der Computertastatur mit dem

entsprechenden Zeigefinger (linke Steuerungstaste bei nach links, rechte Steuerungstaste bei nach rechts ausgerichteter Pfeilspitze). R1 wird folglich unabhängig von Farbe, Orientierung oder Position von S1 ausgeführt; bei fehlerhafter R1 wird der Versuch bis zu dreimal wiederholt. Anschließend werden für 2000 ms erneut eine leere Dreifeldertafel und nachfolgend für 2000 ms ein roter oder grüner, vertikal oder horizontal orientierter Balken, der zweite Stimulus eines Trials (S2), im oberen oder unteren Feld der Dreifeldertafel eingeblendet. Die regelbasierte zweite Reaktion eines Trials (R2) ist die schnellstmögliche Angabe der Orientierung von S2 durch Tastendruck (linke Steuerungstaste bei horizontal ausgerichtetem Balken, rechte Steuerungstaste bei vertikal ausgerichtetem Balken).

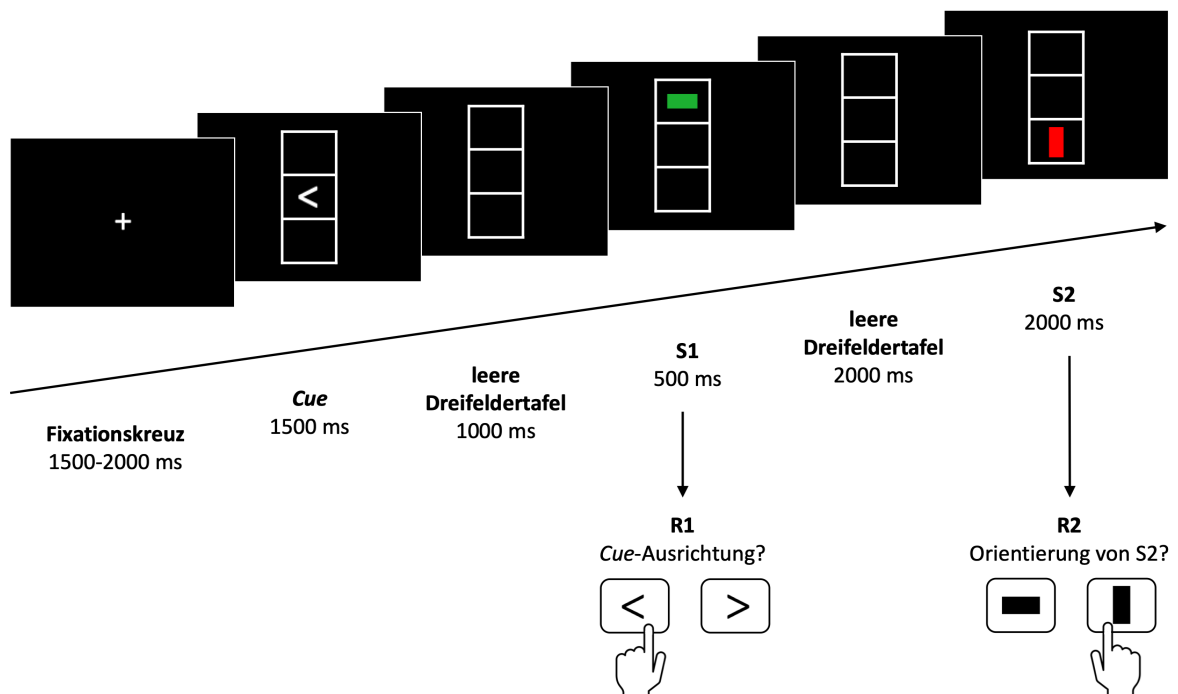


Abbildung 3: Schematische Darstellung der *Stimulus-Response-Aufgabe* (SR-Aufgabe). Darstellung der Abfolge und Zeitpunkte des ersten (S1) und zweiten (S2) Stimulus' sowie der korrekten ersten (R1) und zweiten (R2) Reaktion eines Trials.

Folglich liegen R1 und R2 zur Angabe der *Cue*-Richtung bzw. der Orientierung von S2 dieselben dichotomen motorischen Ausprägungen zugrunde (Tastendruck mit dem Zeigefinger der rechten oder der linken Hand) und innerhalb jedes Trials findet entweder eine Reaktionswiederholung (zweimaliger Tastendruck mit demselben Zeigefinger) oder ein Reaktionswechsel (je ein Tastendruck mit dem Zeigefinger der rechten und der linken Hand) statt. S1 und S2 sind in der hier verwendeten reduzierten Version der SR-Aufgabe entweder identisch oder in den drei Merkmalsdimensionen Farbe, Orientierung und

Position verschieden. In den bindingkompatiblen Bedingungen signalisiert entweder ein mit S1 identischer S2 eine Reaktionswiederholung ($S1 = S2, R1 = R2$) oder ein von S1 in allen Merkmalsdimensionen verschiedener S2 einen Reaktionswechsel ($S1 \neq S2, R1 \neq R2$). In den bindinginkompatiblen Bedingungen signalisiert wiederum entweder ein von S1 in allen Merkmalsdimensionen verschiedener S2 eine Reaktionswiederholung ($S1 \neq S2, R1 = R2$) oder ein mit S1 identischer S2 einen Reaktionswechsel ($S1 = S2, R1 \neq R2$). Die beschriebenen vier Bedingungen kommen zu jeweils gleicher Anzahl in den Trials der SR-Aufgabe vor und können bisherigen Erkenntnissen zufolge als zuverlässige Indizes für das Binding verwendet werden (Takacs, Zink, et al., 2020). In Abbildung 4 ist die Abfolge von Cue, S1, R1, S2 und R2 und die daraus hervorgehende Bindingkompatibilität bzw. -inkompatibilität der Bedingungen beispielhaft dargestellt.

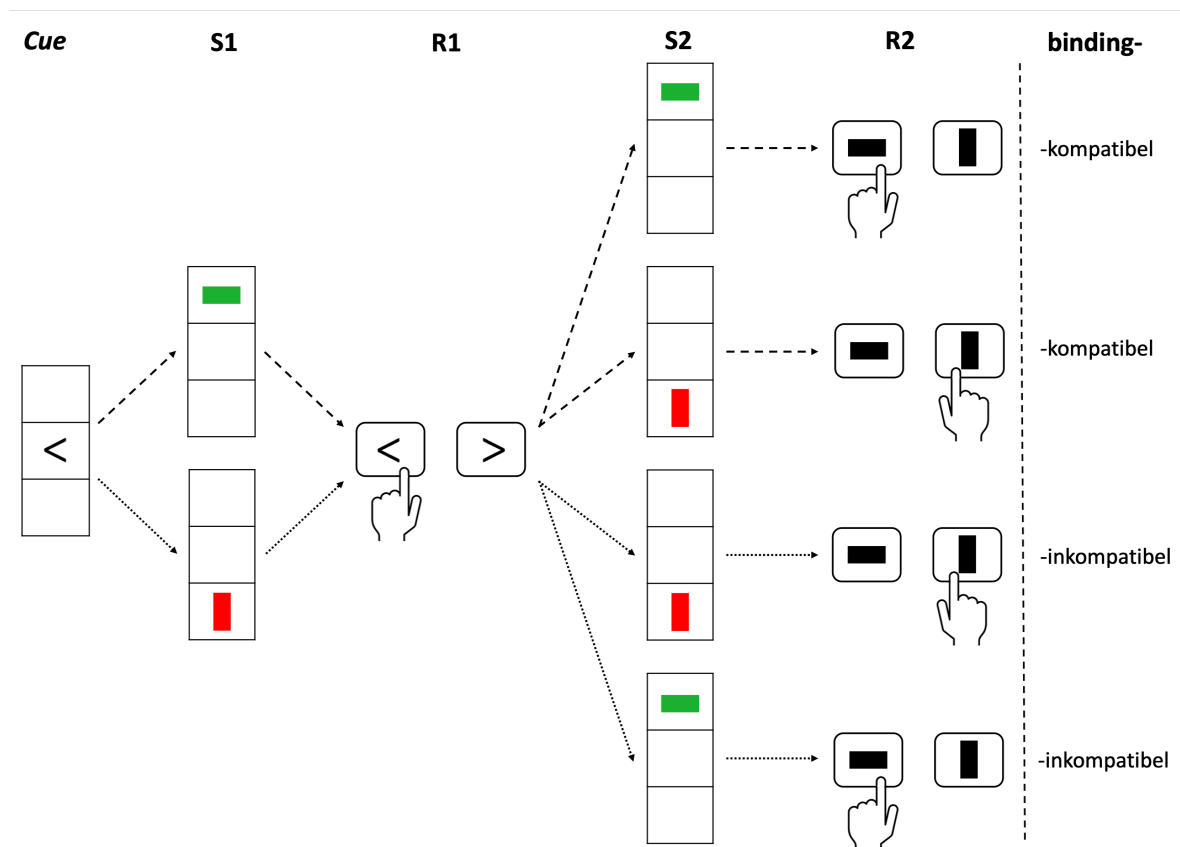


Abbildung 4: Bindingkompatible und -inkompatible Bedingungen der *Stimulus-Response*-Aufgabe (SR-Aufgabe). Beispielhafte Darstellung von *Cue*, Stimuli und korrekten Reaktionen eines Trials der SR-Aufgabe mit daraus resultierender Bindingkompatibilität bzw. -inkompatibilität der Bedingungen, S1 = erster Stimulus eines Trials, R1 = erste Reaktion eines Trials, S2 = zweiter Stimulus eines Trials, R2 = zweite Reaktion eines Trials; für Erläuterungen s. Text.

Um Lerneffekte während der Bearbeitung der SR-Aufgabe im Anschluss an die rTMS-Intervention zu minimieren, absolvierten die Proband:innen jeweils vor der rTMS-Intervention eine Übungsversion der SR-Aufgabe, die aus mindestens 30 Trials bestand. Das Zeitintervall zwischen der rTMS-Intervention und der Bearbeitung der SR-Aufgabe wurde minimal gehalten und mit einer Stoppuhr gemessen.

2.7 Elektroenzephalografie (EEG)

2.7.1 Durchführung der Messung

Den Proband:innen wurde eine Easycap-Haube (Easycap GmbH, Wörthsee, Deutschland) angelegt, deren 60 Silber-/Silberchlorid-Elektroden gemäß dem internationalen 10/20-System in annähernd äquidistanten Positionen platziert wurden. Die Masseelektrode bzw. die Referenzelektrode befanden sich an den Koordinaten $\theta = 58$, $\phi = 78$ bzw. $\theta = 90$, $\phi = 90$. Die Impedanzen aller Elektroden wurden unter 5 k Ω gehalten; Elektroden, bei denen diese Impedanzschwelle nicht unterschritten werden konnte, wurden aus der Aufzeichnung entfernt. Die Abtastrate betrug 500 Hz, das Elektroenzephalogramm wurde aufgezeichnet mit einem BrainAmp-DC-Verstärker (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) und der Software BrainVision Recorder 1.2 (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland).

2.7.2 Vorverarbeitung der EEG-Daten

Die Vorverarbeitung der EEG-Daten erfolgte mit der Software BrainVision Analyzer 2.0 (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) und umfasste die im Folgenden beschriebenen Schritte.

Die Abtastrate wurde zwecks Reduktion der Datenmenge von 500 Hz auf 265 Hz herabgesetzt. Anschließend wurden der Filter *Infinite Impulse Response* als Bandfilterung (*High-Pass*-Filter: 0.5 Hz; *Low-Pass*-Filter: 40 Hz) sowie der *Notch*-Filter (Entfernung der 50-Hz-Frequenz) zur Eliminierung von Störeinflüssen aus dem Stromnetz angewendet. Die Daten wurden für eine bessere Sichtbarkeit der Aktivität jeder einzelnen Elektrode auf den Durchschnitt aller Elektroden referenziert, indem der Mittelwert aller Elektroden vom Signal jeder einzelnen Elektrode subtrahiert wurde. Es folgte eine manuell-visuelle Inspektion der Rohdaten für die Entfernung technischer Artefakte und großer singulärer Störsignale. Für die Korrektur von periodisch wiederkehrenden Artefakten mit einem

identifizierbaren Spektrum und einer identifizierbaren Topografie, z. B. horizontale und vertikale Augenbewegungen, Blinzeln und Pulsartefakte wurde eine unabhängige Komponentenanalyse angewendet, die das Signal topografisch orientiert in seine Quellen zerlegt (60 Komponenten bei 60 Elektroden). Verbliebene Artefakte wurden durch eine wiederholte Inspektion der Rohdaten entfernt. Die vorverarbeiteten Daten wurden relativ zu S2 unter Anwendung des Zeitintervalls von 250 ms vor bis 1500 ms nach S2 segmentiert, wobei ausschließlich Trials mit zwei korrekten Reaktionen auf S1 bzw. S2 analysiert wurden. Auf die segmentierten Daten wurde ein automatisiertes Verfahren zur Artefaktunterdrückung angewendet im Zeitintervall von 1000 ms vor S2 bis 1000 ms nach S2, wobei alle Segmente mit Amplituden $> 150 \mu\text{V}$ oder $< -150 \mu\text{V}$ oder Aktivitäten $< 0.5 \mu\text{V}$ für mindestens 100 ms verworfen wurden. Im Anschluss wurde eine *Current-Source-Density*-Interpolation (CSD) durchgeführt: Im Rahmen der CSD wird das Potenzial jeder einzelnen Elektrode durch die dortige Stromquellendichte ersetzt, wodurch das Referenzpotenzial eliminiert wird und referenzfreie neurophysiologische Daten vorliegen; zudem fungiert die CSD auch als räumlicher Filter, der die Kopfhauttopografie akzentuiert und anhand der Rekonstruktion von Dipolpositionen die Identifizierung der Elektroden unterstützt, die die mit kognitiven Prozessen verbundene Aktivität optimal repräsentieren (Kayser & Tenke, 2015; Tenke & Kayser, 2012). Im Zeitintervall von -200 ms bis 0 ms vor S2 wurde die Baseline bestimmt, indem für jede Elektrode die Potenziale in diesem Intervall gemittelt und von allen Datenpunkten in diesem Intervall subtrahiert wurden.

2.7.3 *Residue Iteration Decomposition* (RIDE)

In der vorliegenden Studie wurde die RIDE gemäß den etablierten Verfahren (Ouyang et al., 2011, 2015) unter Verwendung der RIDE-Toolbox (ein Handbuch ist einsehbar unter https://cns.hkbu.edu.hk/RIDE_files/Page308.htm) in MATLAB (MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA) durchgeführt. Für die Clusterextraktion aus dem EKP-Gesamt signal benötigt die RIDE vordefinierte Zeitintervalle, die die relative Zeitspanne umfassen, in der die jeweilige Phase der sensomotorischen Verarbeitung mutmaßlich stattfindet bzw. die Aktivitätsänderungen des jeweiligen Clusters mutmaßlich auftreten (Ouyang et al., 2015). Folgende Zeitfenster wurden für die Clusterextraktion angewendet: für das S-Cluster im Zeitintervall von 200 ms vor bis 700 ms nach S2, für das R-Cluster im Zeitintervall von 300 ms vor bis 300 ms nach R2 und für das C-Cluster im Zeitintervall von 150 ms bis 800 ms nach S2. Für die Extraktion des C-Clusters für eine Bedingung der SR-Aufgabe werden z. B.

das S- und das R-Cluster jeweils von allen vorverarbeiteten EEG-Aufzeichnungen während der betrachteten Bedingung der SR-Aufgabe subtrahiert und die Residuen dieser Aufzeichnungen mit der Latenzinformation des C-Clusters abgeglichen (Ouyang et al., 2015). Der gesamte Prozess wird wiederholt, um die Schätzungen des Clusters zu verbessern, bis sie konvergieren (Ouyang et al., 2015). Unter Verwendung einer L1-Norm-Minimierung ist das Ergebnis der RIDE die mediane Wellenform für alle Zeitpunkte im untersuchten Clusterintervall (Ouyang et al., 2015). Die RIDE wird für jede Elektrode separat durchgeführt und ist daher sensibel für kanalspezifische Latenzvariabilität (Ouyang et al., 2015). Sie erfolgt unabhängig von der Kopfhautverteilung der Elektroden (Ouyang et al., 2015), weswegen sie unbeeinflusst von der CSD ist.

Die vorliegende Studie analysierte die mittlere Amplitude im P3-Zeitfenster des C-Clusters in der Elektrodenposition P1. Die Auswahl der analysierten Elektrode beruhte auf der visuellen Inspektion der Kopfhauttopografie der elektrophysiologischen Aktivität, die eine linksseitige zentroparietale Verteilung zeigte, sodass die Elektroden P1, P3 und CP3 berücksichtigt wurden. Die P1-Elektrode wurde für die endgültige Analyse ausgewählt und stimmt überein mit der analysierten Elektrode der vorherigen Studie, die einen Gruppenunterschied im Binding zwischen GTS-Patient:innen und gesunden Kontrollpersonen in der mittleren P3-C-Cluster-Amplitude konstatierte (Kleimaker, Takacs, et al., 2020). Da die Stärke des kortikal generierten Potenzials mit der Entfernung vom Potenzialgenerator abnimmt (Zschocke et al., 2012), tragen Hirnareale nahe der Elektrode vermutlich maßgeblich zur dort abgeleiteten Amplitude bei. Daher ist die Schlussfolgerung eines Aktivierungsunterschiedes des linken BA40 aus der Analyse der annähernd über dem linken BA40 lokalisierten P1-Elektrode möglich.

2.8 Statistische Methoden

Die statistische Analyse der behavioralen und neurophysiologischen Daten wurde durchgeführt in der Version 4.3.1 von R (R Core Team, 2023; R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) sowie unter Verwendung der Version 0.16.3 (Apple Silicon) von JASP (JASP Team, 2022; University of Amsterdam, Amsterdam, Niederlande).

Für die Analyse wurden fünf unabhängige Variablen definiert. Die Variable GRUPPE (GTS-Patient:innen oder gesunde Kontrollpersonen) wurde als Zwischensubjektfaktor festgelegt. Die Variablen Stimulus (S), Reaktion (R), rTMS und Messzeitpunkt (ZEITPUNKT) wurden als

Innersubjektfaktoren verwendet und waren jeweils zweistufig: S mit $S1 = S2$ oder $S1 \neq S2$ innerhalb eines Trials, R mit $R1 = R2$ oder $R1 \neq R2$ innerhalb eines Trials, rTMS mit Sham- oder Verumstimulation und ZEITPUNKT mit erstem (T1) und zweitem (T2) Messzeitpunkt.

Die abhängigen Variablen der behavioralen Daten – die Genauigkeit (Anteil der richtigen Antworten, %), die mittlere Reaktionszeit (für richtige Antworten, ms) und der *Balanced Integration Score* (BIS) – wurden für $n_{GTS} = 29$ und $n_{HC} = 29$ Proband:innen analysiert. Der BIS integriert Genauigkeit und Reaktionszeit mit gleicher Gewichtung, indem die Genauigkeit und die mittlere Reaktionszeit je Proband:in und Bedingung durch z-Standardisierung gleich skaliert (auf Mittelwert = 0 und Standardabweichung = 1, über alle Proband:innen und Bedingungen hinweg) und anschließend voneinander subtrahiert werden (Liesefeld & Janczyk, 2019). Demzufolge entsprechen größere BIS-Werte einer höheren Leistung in der SR-Aufgabe. Berechnet wird der BIS folgendermaßen (nach Liesefeld & Janczyk, 2019):

$$BIS = z_{Genauigkeit} - z_{Reaktionszeit}$$

In der angegebenen Formel stellen $z_{Genauigkeit}$ die z-standardisierte Genauigkeit bzw. $z_{Reaktionszeit}$ die z-standardisierte mittlere Reaktionszeit dar, je Proband:in und Bedingung.

Die abhängige Variable der neurophysiologischen Daten – die mittlere P3-C-Cluster-Amplitude ($\mu V/m^2$) der P1-Elektrode – wurde für $n_{GTS} = 28$ und $n_{HC} = 28$ Proband:innen analysiert.

Die drei abhängigen Variablen der behavioralen Daten sowie die abhängige Variable der neurophysiologischen Daten wurden für jede Bedingung und alle Proband:innen separat berechnet. Pro Proband:in lagen insgesamt 384 Trials der SR-Aufgabe vor, je Messzeitpunkt 192 Trials. Lediglich die Trials mit korrekter R1 und R2 auf S1 und S2 wurden in die Analyse einbezogen. Alle abhängigen Variablen wurden mithilfe einer Varianzanalyse (*Analysis of Variance*, ANOVA) mit Messwiederholung mit den oben genannten unabhängigen Variablen GRUPPE, S, R, rTMS und ZEITPUNKT ausgewertet.

Das Binding bildet sich in der ANOVA ab als Interaktion zwischen S und R und ist operationalisiert durch folgende Formel (nach Colzato et al., 2006):

$$Binding\ score = (x_{altS/repR} + x_{repS/altR})/2 - (x_{repS/repR} + x_{altS/altR})/2$$

In dieser Formel stellt x die jeweilige abhängige Variable dar (Genauigkeit, Reaktionszeit und BIS in der behavioralen Datenanalyse bzw. P3-C-Cluster-Amplitude in der

neurophysiologischen Datenanalyse). Die bindingkompatiblen und -inkompatiblen Bedingungen werden repräsentiert durch die Kombinationen aus Wiederholung (*Repetition* des Stimulus', repS) oder Wechsel des Stimulus' (*Alternation* des Stimulus', altS) mit Wiederholung (*Repetition* der Reaktion, repR) oder Wechsel der Reaktion (*Alternation* der Reaktion, altR). Demnach entspricht der Bindingscore der Differenz zwischen den gemittelten Leistungsmaßen bzw. der gemittelten Amplitude einer Gruppe für bindinginkompatible Bedingungen und denen bzw. der für bindingkompatible Bedingungen der SR-Aufgabe. Der Bindingscore spiegelt exakt die Stärke des Interaktionseffekts in der ANOVA wider: Ein Wert nahe Null belegt, dass Stimulus und Reaktion hinsichtlich der jeweiligen abhängigen Variable nicht interagieren; je größer die Abweichung von Null ist, umso stärker ist das Binding (Colzato et al., 2006).

Das Binding äußert sich in Bezug auf die Genauigkeit und den BIS in negativen Bindingscores und in Bezug auf die Reaktionszeit in positiven Bindingscores, d. h., bindinginkompatible Bedingungen sind durchschnittlich mit einer geringeren Genauigkeit, einer höheren Reaktionszeit und einem geringeren BIS verbunden als bindingkompatible Bedingungen. Hinsichtlich der P3-C-Cluster-Amplitude zeigten vorherige Studien keine einheitlichen Bindingeffekte auf die Amplitudenmodulation. Da die Bindingeffekte die Grundlage für die Beurteilung eines Effekts der rTMS bilden, steht die Interaktion $S \times R$ im Mittelpunkt der Datenanalyse. Unterschiede bzw. Modulationen des Bindings zwischen den beiden Gruppen, nach der jeweiligen Stimulation oder zwischen zwei Messzeitpunkten werden durch Veränderungen der Bindingscores repräsentiert.

Für die behavioralen Daten wurde zusätzlich zur Hauptanalyse eine Kontrollanalyse durchgeführt. Hintergrund der Kontrollanalyse war die Frage, ob die Vorerfahrung mit der SR-Aufgabe bei elf GTS-Patient:innen der vorliegenden Studie, die zuvor an der bereits erwähnten vorherigen Studie (Kleimaker, Takacs, et al., 2020) unter Verwendung der SR-Aufgabe teilgenommen hatten, eine mögliche Erklärung für den nicht vorhandenen Gruppenunterschied im Binding in der vorliegenden Studie darstellen könnte (s. Kapitel 3.3.4 und 4.2.3). Die Kontrollanalyse umfasste die Auswertung der abhängigen Variablen analog zur Hauptanalyse nach Ausschluss der elf betreffenden GTS-Patient:innen sowie der zu ihnen gematchten gesunden Kontrollpersonen (behaviorale Daten: $n_{\text{GTS}} = 18$, $n_{\text{HC}} = 18$; neurophysiologische Daten: $n_{\text{GTS}} = 17$, $n_{\text{HC}} = 17$).

Die Effektgrößen der Haupt- und Interaktionseffekte der ANOVAs wurden angegeben mithilfe des generalisierten Eta-Quadrats (η_c^2) (Olejnik & Algina, 2003).

Für die weitere Untersuchung der Evidenz der Interaktionseffekte wurde zusätzlich eine Bayes'sche Analyse durchgeführt (Morey & Rouder, 2018; van Doorn et al., 2020). Den Kategorien der Beweisstärke nach Jeffreys zufolge steht ein Bayes-Faktor (BF_{10}) von $1/3 - 1$ für eine anekdotische (*anecdotal*), von $1/10 - 1/3$ für eine wesentliche (*substantial*) und von $1/30 - 1/10$ für eine starke (*strong*) Evidenz zugunsten der Nullhypothese (Wagenmakers et al., 2011).

Für die deskriptiven Statistiken wurden Mittelwert, Standardabweichung und Spanne berechnet. Um die demografischen und klinischen Charakteristika sowie die Stimulationsparameter zwischen den beiden Gruppen zu vergleichen, wurde bei vorhandener Normalverteilung ein Welch-Test durchgeführt und bei nicht vorhandener Normalverteilung, belegt durch Kolmogorov-Smirnov-Tests, der nichtparametrische Wilcoxon-Test für Innersubjektfaktoren bzw. der Mann-Whitney-Test für Zwischensubjektfaktoren verwendet.

Ein p -Wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Da die klinische Untersuchung Forschungsgegenstand einer anderen Dissertation ist, wird hier auf die detaillierte Schilderung der Auswertung und statistischen Analyse der klinischen Untersuchung verzichtet.

2.9 Eigenanteil am Forschungsprojekt

- Rekrutierung der Proband:innen
- Manuelle Vorverarbeitung der MRT-Scans
- Planung, Organisation und Durchführung sämtlicher Messungen in Zusammenarbeit mit einer weiteren Doktorandin
- Auswertung der Fragebögen und Interviews im Rahmen der klinischen Untersuchung
- Mitwirkung bei der statistischen Analyse der behavioralen Daten
- Mitwirkung bei der statistischen Analyse der neurophysiologischen Daten
- Beteiligung an der Publikation der klinischen Studienergebnisse und Vorbereitung einer Postervorstellung für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation wurde definiert durch Anzahl, Geschlecht, Alter, IQ und Händigkeit der Proband:innen. Die Proband:innen wurden zudem charakterisiert anhand von Medikation und Komorbiditäten sowie den erhobenen klinischen Skalen und Scores.

Die Stichprobe bestand aus $n = 29$ erwachsenen GTS-Patient:innen (16 Männer, 13 Frauen; Alter (Mittelwert \pm Standardabweichung): 30.3 ± 9.8 Jahre, Spanne 18 – 50) und $n = 29$ erwachsenen gesunden Kontrollpersonen (16 Männer, 13 Frauen; Alter: 30.7 ± 10.2 Jahre, Spanne 18 – 53). Der durchschnittliche IQ betrug bei den GTS-Patient:innen 109.5 ± 9.5 (89 – 123) und bei den gesunden Kontrollpersonen 111.0 ± 4.7 (100 – 119). In Bezug auf Alter ($U = 410, p = 0.88$) und IQ ($t(41.0) = -0.81, p = 0.42$) unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant. Vier GTS-Patient:innen und vier gesunde Kontrollpersonen waren linkshändig (13.8 % der Proband:innen jeder Gruppe), die übrigen Proband:innen rechtshändig.

Im Zeitraum der Studienteilnahme nahmen $n = 11$ GTS-Patient:innen (38 %) zentralwirksame Medikamente ein, darunter Antidepressiva ($n = 3$), Pimozid ($n = 1$), Amisulprid ($n = 1$), Aripiprazol ($n = 3$), Olanzapin ($n = 1$), Risperidon ($n = 1$), Cannabinoid-Medikamente ($n = 2$), Biperiden ($n = 1$) und Amphetamine ($n = 1$). Die Medikation war für mindestens zwei Wochen vor der Studienteilnahme sowie während der Studienteilnahme stabil.

Bei $n = 10$ GTS-Patient:innen (34 %) lagen vorab diagnostizierte neuropsychiatrische Komorbiditäten vor, darunter eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ($n = 3$), Zwangsstörungen ($n = 4$), Depressionen ($n = 7$) und eine posttraumatische Belastungsstörung ($n = 1$). Bei den GTS-Patient:innen und den gesunden Kontrollpersonen wurde eine die Studienteilnahme beeinträchtigende aktuelle neuropsychiatrische Erkrankung anamnestisch und mithilfe des *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.) ausgeschlossen.

Die *Edinburgh Handedness Inventory* bestätigte die von den Proband:innen angegebene Händigkeit. Die klinischen Skalen und Scores der Proband:innen sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Proband:innen

| Charakteristikum | GTS-Patient:innen | gesunde Kontrollpersonen |
|-------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Anzahl | 29 | 29 |
| Alter (Jahre) | 30.3 ± 9.8, 18 – 50 | 30.7 ± 10.2, 18 – 53 |
| Geschlecht (♂/♀) | 16/13 | 16/13 |
| IQ | 109.5 ± 9.5, 89 – 123 | 111 ± 4.7, 100 – 119 |
| Krankheitsdauer (Jahre) | 23.0 ± 10.4, 7 – 43 | – |
| Rush-Score total T1 | 12.7 ± 3.5, 6 – 19 (0 – 20) | 2.4 ± 2.3, 0 – 8.5 (0 – 20) |
| Anzahl mot. Tics/Minute | 54.0 ± 28.1, 11.6 – 120.8 | 6.34 ± 10.33, 0 – 43.0 |
| DCI | 62.1 ± 20.7, 27 – 100 (0 – 100) | – |
| YGTSS total T1 | 44.1 ± 16.1, 15 – 85 (0 – 100) | – |
| PUTS T1 | 20.6 ± 5.4, 9 – 30 (10 – 40) | – |
| ATQ total T1 | 42.5 ± 23.8, 7 – 100 (0 – 112) | – |
| YBOCS | 12.9 ± 9.4, 0 – 36 (0 – 40) | 1.5 ± 4.3, 0 – 20 (0 – 40) |
| ADHD IA T-Score | 54.7 ± 14.4, 33 – 90 | 46.6 ± 6.4, 35 – 61 |
| ADHD HI T-Score | 53.2 ± 15.2, 35 – 90 | 43.5 ± 5.2, 37 – 55 |
| GTS-QoL | 75.1 ± 16.2, 32.4 – 100 (0 – 100) | – |
| BDI | 11.6 ± 10.0, 0 – 40 (0 – 63) | 4.2 ± 3.4, 0 – 11 (0 – 63) |
| OCI-R | 54.3 ± 35, 2 – 100 (Prozentrang) | 24.6 ± 21.2, 2 – 72 (Prozentrang) |
| FLZ standardisiert | 3.9 ± 2.6, 1 – 9 (Rohwerte: 0 – 343) | 4.8 ± 1.9, 1 – 9 (Rohwerte: 0 – 343) |

Alle Werte sind Mittelwerte mit Angabe von Standardabweichung und Spanne, bei klinischen Skalen zusätzlich der gesamten Punktschere. IQ = Intelligenzquotient, Rush-Score total T1 = Gesamtscore der *Modified Rush Videotape Rating Scale* (MRVRS) zum ersten Messzeitpunkt vor der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS), DCI = *Diagnostic Confidence Index*, YGTSS total T1 = Gesamtwert der *Yale Global Tic Severity Scale* zum ersten Messzeitpunkt vor der rTMS, PUTS T1 = *Premonitory Urge for Tic Scale* zum ersten Messzeitpunkt vor der rTMS, ATQ total T1 = Gesamtwert des *Adult Tic Questionnaire* zum ersten Messzeitpunkt vor der rTMS, YBOCS = *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*, ADHD IA = *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Inattention*, ADHD HI = *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Hyperactivity/Impulsivity*, GTS-QoL = *The Gilles de la Tourette Syndrome-Quality of Life Scale*, BDI = *Beck Depression Inventory*, OCI-R = *Obsessive Compulsive Inventory Revised*, FLZ = *Fragebogen zur Lebenszufriedenheit*.

3.2 Stimulationsparameter und Messzeitpunkte

Die Applikation der Shamstimulation fand bei $n_{\text{GTS}} = 15$ und $n_{\text{HC}} = 15$ zum ersten Messzeitpunkt (T1) und bei $n_{\text{GTS}} = 14$ und $n_{\text{HC}} = 14$ zum zweiten Messzeitpunkt (T2) statt; komplementär dazu wurde die Verumstimulation appliziert. Für alle Proband:innen

wurden die Stimulationsparameter und der zeitliche Abstand zwischen beiden Messzeitpunkten berechnet (Tabelle 2).

Tabelle 2: Parameter von Stimulation und Messzeitpunkten

| Parameter von Stimulation und Messzeitpunkten | GTS-Patient:innen | gesunde Kontrollpersonen |
|---|-----------------------|--------------------------|
| RMT Shamstimulation (%) | 56.5 ± 10.6, 42 – 85 | 58.4 ± 9.6, 46 – 80 |
| RMT Verumstimulation (%) | 55.2 ± 10.1, 39 – 83 | 59.4 ± 9.0, 47 – 80 |
| SI Shamstimulation (%) | 22.8 ± 4.3, 17 – 32 | 23.6 ± 3.7, 18 – 32 |
| SI Verumstimulation (%) | 66.2 ± 12.2, 47 – 100 | 71.2 ± 11.0, 56 – 96 |
| Abstand rTMS/SR Shamstimulation (min) | 11.2 ± 2.0, 9 – 18 | 10.6 ± 2.1, 6 – 20 |
| Abstand rTMS/SR Verumstimulation (min) | 11.2 ± 2.2, 9 – 19 | 10.3 ± 1.0, 8 – 13 |
| Abstand T1/T2 (Tage) | 16.5 ± 15.2, 7 – 74 | 10.9 ± 5.7, 7 – 34 |

Alle Werte sind Mittelwerte mit Angabe von Standardabweichung und Spanne. RMT = *Resting Motor Threshold*, motorische Ruheschwelle, vor der Sham- bzw. Verumstimulation, SI = Stimulationsintensität der Sham- bzw. Verumstimulation, rTMS = repetitive transkranielle Magnetstimulation, SR = *Stimulus-Response*-Aufgabe, T1 = erster Messzeitpunkt, T2 = zweiter Messzeitpunkt.

Die Stimulationsparameter unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (RMT vor Shamstimulation: $t(55.4) = -0.71, p = 0.48$; RMT vor der Verumstimulation: $t(55.2) = -1.68, p = 0.10$; Shamstimulationsintensität: $t(55.1) = -0.79, p = 0.43$; Verumstimulationsintensität: $t(55.4) = -1.65, p = 0.10$; Zeit zwischen rTMS und SR-Aufgabe nach der Shamstimulation: $U = 475, p = 0.26$; Zeit zwischen rTMS und SR-Aufgabe nach der Verumstimulation: $U = 502.5, p = 0.20$). Zudem gab es keinen signifikanten Unterschied des T1-T2-Intervalls zwischen den beiden Gruppen ($U = 485, p = 0.31$).

3.3 Behaviorale Ergebnisse

Auf Ebene der behavioralen Daten wurden drei abhängige Variablen untersucht: die Genauigkeit, die Reaktionszeit und der Genauigkeit und Reaktionszeit kombinierende *Balanced Integration Score* (BIS) (Liesefeld & Janczyk, 2019). Hier werden ausschließlich die bindingrelevanten Effekte berichtet, d. h. die $S \times R$ enthaltenden Interaktionseffekte der ANOVAs mit Messwiederholung; sämtliche analysierten Effekte der Hauptanalyse, die nicht bindingrelevant sind bzw. über die Beantwortung der Fragestellung dieser Studie hinausgehen, sind in den Tabellen 3 – 5 im Anhang zu finden.

3.3.1 Hauptanalyse der Genauigkeit

Die ANOVA mit Messwiederholung für die Genauigkeit ergab einen signifikanten Interaktionseffekt $S \times R$ ($F(1,56) = 103.92, p < 0.001, \eta_G^2 = 0.26, BF_{10} = 1.40 \times 10^4$) und bestätigte somit das Vorliegen von Bindungseffekten (Abbildung 5). Die Genauigkeit war in bindingkompatiblen Bedingungen höher (GTS: $97.3 \% \pm 2.8$, HC: $97.5 \% \pm 1.5$) als in bindinginkompatiblen Bedingungen (GTS: $90.6 \% \pm 7.0$, HC: $90.3 \% \pm 5.9$). Die Interaktion $S \times R \times GRUPPE$ ($F(1,56) = 0.09, p = 0.77, \eta_G^2 < 0.001, BF_{10} = 0.29$) war jedoch nicht signifikant, folglich gab es keine Belege für bzw. auf Grundlage des Bayes-Faktors ($BF_{10} < 1/3$) einen Beleg gegen einen signifikanten Gruppenunterschied im Binding.

Bezüglich der rTMS-Intervention zeigte die nicht signifikante Interaktion $S \times R \times rTMS$ ($F(1,56) = 0.20, p = 0.66, \eta_G^2 < 0.001, BF_{10} = 0.16$), dass die rTMS keinen signifikanten Effekt auf das Binding hatte (Abbildung 5a); auch hier stützt der Bayes-Faktor die Nullhypothese. Außerdem wurde kein signifikanter Gruppenunterschied des rTMS-Effekts in der Interaktion $S \times R \times GRUPPE \times rTMS$ nachgewiesen ($F(1,56) = 1.42, p = 0.24, \eta_G^2 = 0.001, BF_{10} = 0.48$). Die Bindingscores nach der Sham- (GTS: $-6.2 \% \pm 5.7$, HC: $-7.4 \% \pm 6.2$) und nach der Verumstimulation (GTS: $-7.3 \% \pm 6.1$, HC: $-6.9 \% \pm 5.3$) unterschieden sich demnach weder signifikant zwischen den beiden Stimulationsintensitäten noch zwischen den beiden Gruppen.

Der Interaktionseffekt $S \times R \times ZEITPUNKT$ war signifikant ($F(1,56) = 14.88, p < 0.001, \eta_G^2 = 0.01, BF_{10} = 87.2$), folglich lag eine Veränderung im Binding zwischen T1 und T2 vor (Abbildung 5b). Der Bindingscore nahm in beiden Gruppen von T1 (GTS: $-7.8 \% \pm 6.9$, HC: $-8.6 \% \pm 6.3$) zu T2 (GTS: $-5.8 \% \pm 4.5$, HC: $-5.8 \% \pm 4.8$) zu bzw. im Ausmaß seiner Nullabweichung ab, d. h., das Binding war zum Zeitpunkt T1 höher als zum Zeitpunkt T2. Diese Interaktion deutet auf Lerneffekte von T1 zu T2 hin. Aus der nicht signifikanten Interaktion $S \times R \times GRUPPE \times ZEITPUNKT$ ($F(1,56) = 0.41, p = 0.53, \eta_G^2 < 0.001, BF_{10} = 0.32$) wird ersichtlich, dass sich dieser Lerneffekt nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen unterschied.

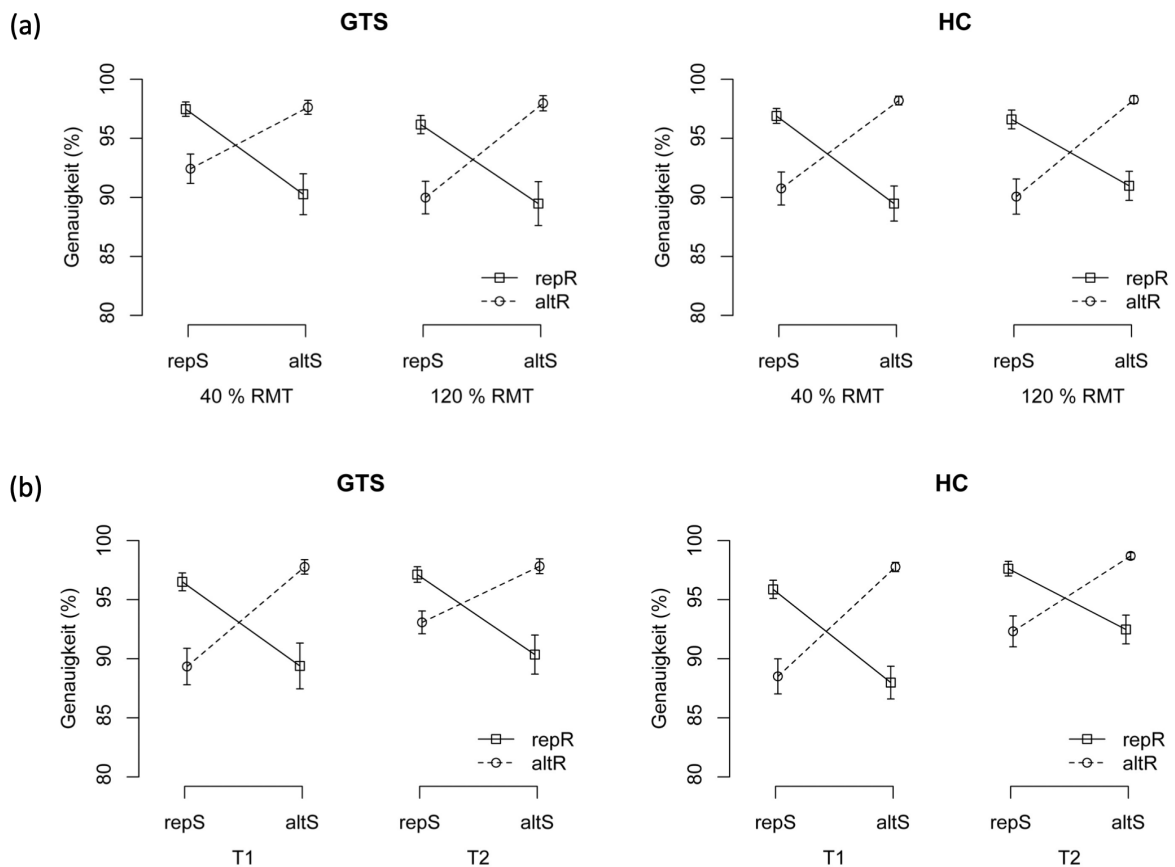


Abbildung 5: Binding in den Daten der Genauigkeit. Interaktion von Stimulus- und Reaktionsmerkmalen in den Daten der Genauigkeit, jeweils getrennt für GTS-Patient:innen (GTS) und gesunde Kontrollpersonen (*Healthy Controls*, HC) (a) nach Sham- (40 % der *Resting Motor Threshold*, RMT, motorische Ruheschwelle) und Verumstimulation (120 % der RMT) und (b) zum ersten (T1) und zweiten (T2) Messzeitpunkt in den Bedingungen mit vollständiger Merkmalsüberlappung (*Repetition* des Stimulus', repS, Wiederholung) und ohne Merkmalsüberlappung (*Alternation* des Stimulus', altS, Wechsel); durchgezogene Linien zeigen Reaktionswiederholungen (*Repetition* der Reaktion, repR), Reaktionswechsel sind durch gestrichelte Linien gekennzeichnet (*Alternation* der Reaktion, altR).

3.3.2 Hauptanalyse der Reaktionszeit

In der für die Reaktionszeit durchgeführten ANOVA mit Messwiederholung wurde ebenfalls ein signifikanter Interaktionseffekt $S \times R$ ($F(1,56) = 163.60$, $p < 0.001$, $\eta_G^2 = 0.03$, $BF_{10} = 2.36 \times 10^{15}$) und somit ein Beleg für signifikante Bindingeffekte in beiden Gruppen gefunden (Abbildung 6). Die Proband:innen reagierten in bindingkompatiblen Bedingungen schneller (GTS: $481 \text{ ms} \pm 62$, HC: $483 \text{ ms} \pm 108$) als in bindinginkompatiblen Bedingungen (GTS: $509 \text{ ms} \pm 67$, HC: $517 \text{ ms} \pm 110$). Der Interaktionseffekt $S \times R \times \text{GRUPPE}$ ($F(1,56) = 1.19$, $p = 0.28$, $\eta_G^2 < 0.001$, $BF_{10} = 0.44$) war auch in Bezug auf die Reaktionszeit nicht signifikant, folglich gab es keinen Anhalt für signifikante Gruppenunterschiede im Binding.

3 Ergebnisse

Die ANOVA wies keinen signifikanten rTMS-Effekt auf das Binding nach, die Interaktion $S \times R \times rTMS$ ($F(1,56) = 0.05$, $p = 0.82$, $\eta_G^2 < 0.001$, $BF_{10} = 0.15$) war nicht signifikant (Abbildung 6a); der Bayes-Faktor unterstützt hier die Nullhypothese. Außerdem wurde kein signifikanter Gruppenunterschied des rTMS-Effekts in der Interaktion $S \times R \times GRUPPE \times rTMS$ nachgewiesen ($F(1,56) = 2.01$, $p = 0.16$, $\eta_G^2 < 0.001$, $BF_{10} = 0.39$). Die nach der Sham- (GTS: $31 \text{ ms} \pm 22$, HC: $31 \text{ ms} \pm 27$) und Verumstimulation (GTS: $25 \text{ ms} \pm 21$, HC: $36 \text{ ms} \pm 25$) gemessenen Bindingscores waren dementsprechend zwischen den beiden Stimulationsintensitäten und Gruppen nicht signifikant verschieden.

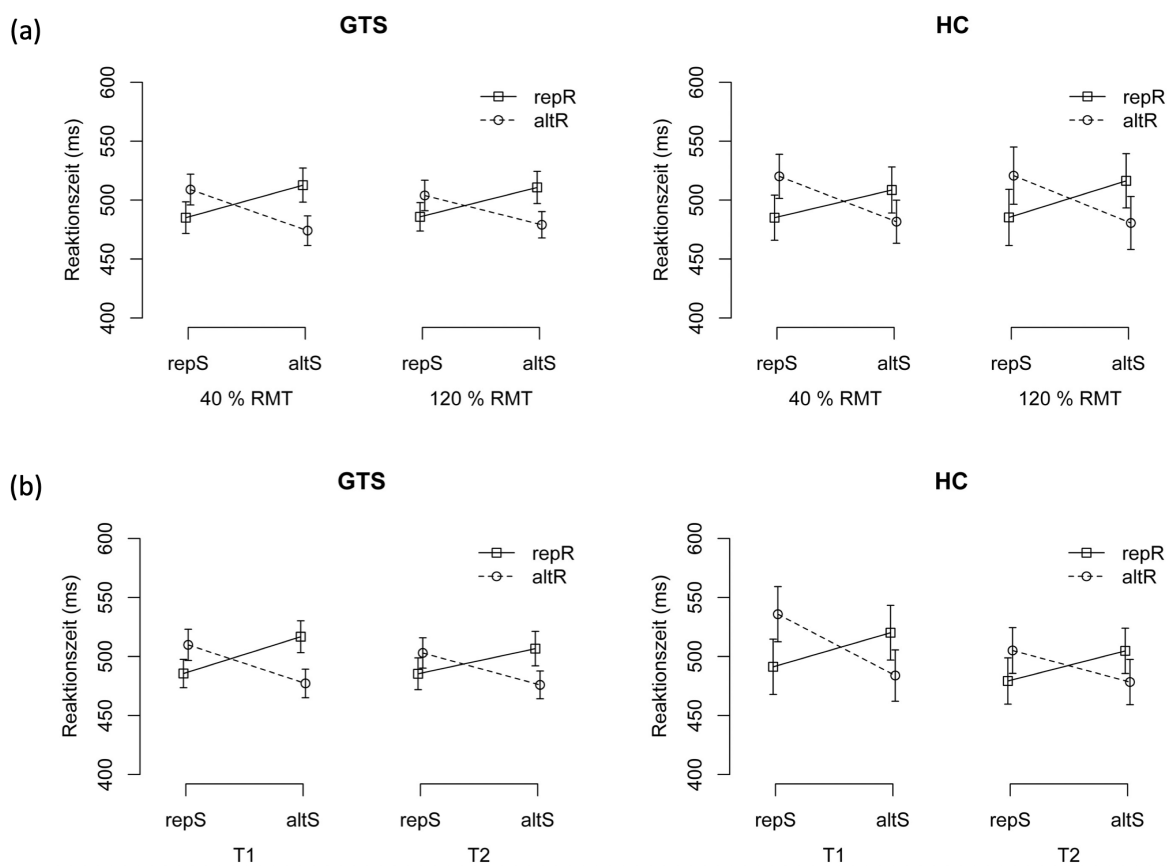


Abbildung 6: Binding in den Daten der Reaktionszeit. Interaktion von Stimulus- und Reaktionsmerkmalen in den Daten der Reaktionszeit, jeweils getrennt für GTS-Patient:innen (GTS) und gesunde Kontrollpersonen (*Healthy Controls*, HC) (a) nach Sham- (40 % der *Resting Motor Threshold*, RMT, motorische Ruheschwelle) und Verumstimulation (120 % der RMT) und (b) zum ersten (T1) und zweiten (T2) Messzeitpunkt in den Bedingungen mit vollständiger Merkmalsüberlappung (*Repetition* des Stimulus', repS, Wiederholung) und ohne Merkmalsüberlappung (*Alternation* des Stimulus', altS, Wechsel); durchgezogene Linien zeigen Reaktionswiederholungen (*Repetition* der Reaktion, repR), Reaktionswechsel sind durch gestrichelte Linien gekennzeichnet (*Alternation* der Reaktion, altR).

Der signifikante Interaktionseffekt $S \times R \times \text{ZEITPUNKT}$ ($F(1,56) = 9.24, p = 0.004, \eta_G^2 < 0.001, BF_{10} = 8.83$) zeigte wie bei der Genauigkeit eine Veränderung im Binding zwischen T1 und T2 (Abbildung 6b). Die Bindingscores nahmen von T1 (GTS: $32 \text{ ms} \pm 20$, HC: $41 \text{ ms} \pm 28$) zu T2 (GTS: $24 \text{ ms} \pm 22$, HC: $26 \text{ ms} \pm 21$) ab, was auf ein stärkeres Binding zum Zeitpunkt T1 als zum Zeitpunkt T2 und einen Lerneffekt von T1 zu T2 hindeutet. Die Interaktion $S \times R \times \text{GRUPPE} \times \text{ZEITPUNKT}$ ($F(1,56) = 0.81, p = 0.37, \eta_G^2 < 0.001, BF_{10} = 0.37$) war nicht signifikant, dementsprechend war auch in Bezug auf die Reaktionszeit kein Beleg für einen signifikanten Gruppenunterschied im Lerneffekt vorhanden.

3.3.3 Hauptanalyse des *Balanced Integration Score* (BIS)

Die ANOVA mit Messwiederholung für die Analyse des *Balanced Integration Score* (BIS) ergab ebenfalls einen signifikanten Interaktionseffekt $S \times R$ ($F(1,56) = 156.87, p < 0.001, \eta_G^2 = 0.21, BF_{10} = 3.55 \times 10^3$) (Abbildung 7). Der BIS war in den bindingkompatiblen Bedingungen (GTS: 0.66 ± 0.73 , HC: 0.66 ± 1.24) höher als in den bindinginkompatiblen Bedingungen (GTS: -0.60 ± 1.11 , HC: -0.71 ± 1.38). Der Interaktionseffekt $S \times R \times \text{GRUPPE}$ war wie bei der Genauigkeit und der Reaktionszeit nicht signifikant ($F(1,56) = 0.29, p = 0.60, \eta_G^2 < 0.001, BF_{10} = 0.30$).

Hinsichtlich der rTMS-Intervention (Abbildung 7a) wurden auch auf Ebene des BIS kein signifikanter Effekt der rTMS auf das Binding (Interaktion $S \times R \times \text{rTMS}$: $F(1,56) = 0.09, p = 0.77, \eta_G^2 < 0.001, BF_{10} = 0.15$) sowie kein signifikanter Gruppenunterschied des rTMS-Effekts nachgewiesen (Interaktion $S \times R \times \text{GRUPPE} \times \text{rTMS}$: $F(1,56) = 0.26, p = 0.62, \eta_G^2 < 0.001, BF_{10} = 0.30$). Folglich unterschieden sich die Bindingscores zwischen Sham- und Verumstimulation sowie zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander (Shamstimulation: GTS: -1.21 ± 0.91 , HC: -1.38 ± 1.00 ; Verumstimulation: GTS: -1.31 ± 0.89 , HC: -1.36 ± 0.86).

Der signifikante Interaktionseffekt $S \times R \times \text{ZEITPUNKT}$ ($F(1,56) = 20.81, p < 0.001, \eta_G^2 = 0.01, BF_{10} = 7.42 \times 10^2$) zeigte sich in der Zunahme bzw. einer geringeren Nullabweichung der BIS-Bindingscores von T1 (GTS: -1.44 ± 1.01 , HC: -1.65 ± 0.97) zu T2 (GTS: -1.08 ± 0.74 , HC: -1.10 ± 0.81), d. h., das Binding nahm von T1 zu T2 ab (Abbildung 7b). Wie in Bezug auf die Genauigkeit und die Reaktionszeit unterschied sich der Lerneffekt auch hinsichtlich des BIS nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (Interaktion $S \times R \times \text{GRUPPE} \times \text{ZEITPUNKT}$: $F(1,56) = 0.82, p = 0.37, \eta_G^2 < 0.001, BF_{10} = 0.38$).

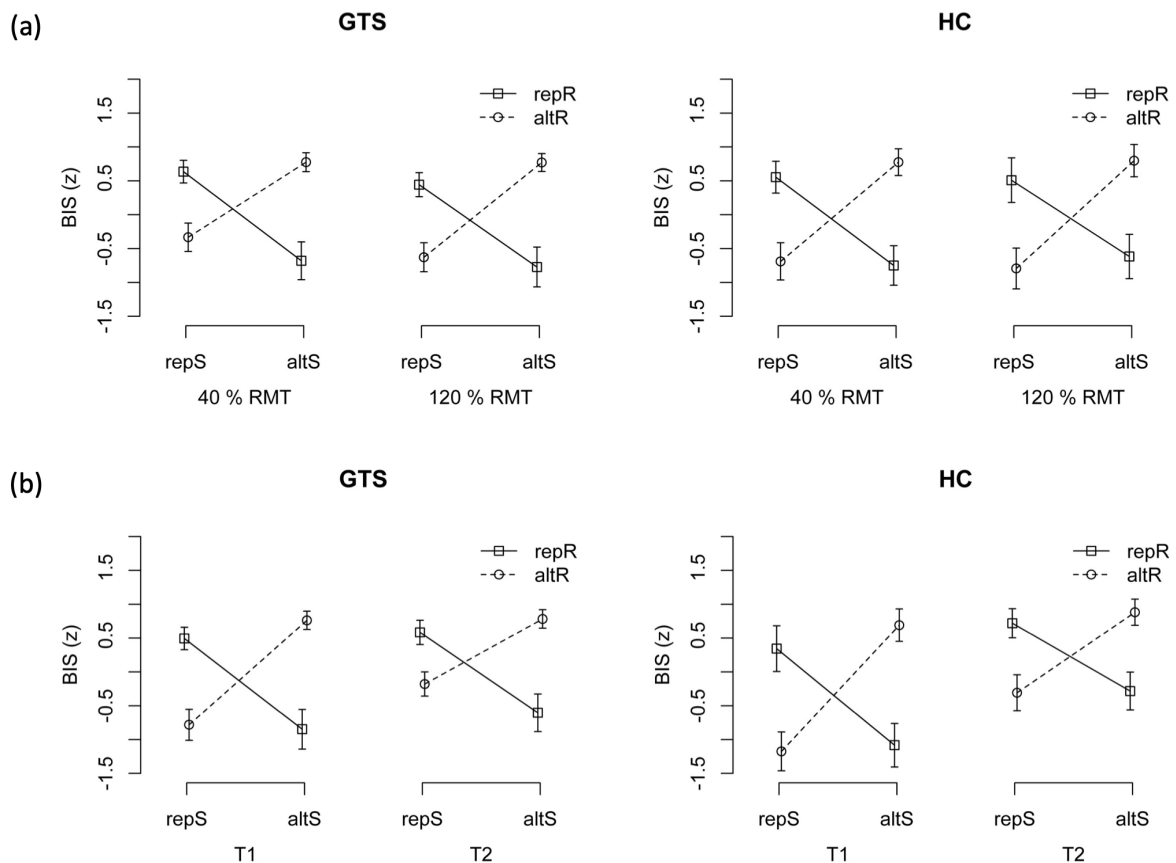


Abbildung 7: Binding in den Daten des *Balanced Integration Score* (BIS). Interaktion von Stimulus- und Reaktionsmerkmalen in den Daten des *Balanced Integration Score* (BIS), jeweils getrennt für GTS-Patient:innen (GTS) und gesunde Kontrollpersonen (*Healthy Controls*, HC) (a) nach Sham- (40 % der *Resting Motor Threshold*, RMT, motorische Ruheschwelle) und Verumstimulation (120 % der RMT) und (b) zum ersten (T1) und zweiten (T2) Messzeitpunkt in den Bedingungen mit vollständiger Merkmalsüberlappung (*Repetition* des Stimulus', repS, Wiederholung) und ohne Merkmalsüberlappung (*Alternation* des Stimulus', altS, Wechsel); durchgezogene Linien zeigen Reaktionswiederholungen (*Repetition* der Reaktion, repR), Reaktionswechsel sind durch gestrichelte Linien gekennzeichnet (*Alternation* der Reaktion, altR).

3.3.4 Kontrollanalyse

Die Kontrollanalyse mit Ausschluss der elf GTS-Patient:innen der vorliegenden Studie, die bereits an einer vorherigen Studie unter Verwendung eines ähnlichen Paradigmas teilgenommen hatten, sowie die zu ihnen gematchten gesunden Kontrollpersonen ($n_{\text{GTS}} = 18$, $n_{\text{HC}} = 18$) zeigte für die Genauigkeit, die Reaktionszeit und den BIS keine Differenzen zu den signifikanten bzw. nicht-signifikanten Effekten der behavioralen Daten der Hauptanalyse. Die analysierten Effekte sind im Anhang in den Tabellen 6 – 8 zu finden.

3.3.5 Zusammenfassung der behavioralen Ergebnisse

Zusammengefasst ließen sich in den behavioralen Daten ausgeprägte Bindingeffekte über beide Gruppen, beide Stimulationsintensitäten und beide Messzeitpunkte hinweg nachweisen. Die Bayes-Faktoren gaben Evidenz gegen einen Gruppenunterschied im Binding und gegen einen Effekt der rTMS auf das Binding. Es gab Hinweise auf einen Lerneffekt von T1 zu T2, der sich zwischen den Gruppen nicht unterschied.

3.4 Neurophysiologische Ergebnisse

Auf Ebene der neurophysiologischen Daten wurde die mittlere Amplitude des auf der RIDE basierenden C-Clusters im P3-Zeitfenster, analysiert im Intervall von 300 ms bis 600 ms nach S2, in der Elektrodenposition P1 untersucht. Im Folgenden werden ausschließlich die bindingrelevanten Effekte der neurophysiologischen Daten berichtet ($S \times R$ enthaltende Interaktionseffekte der ANOVA mit Messwiederholung); die analysierten Effekte, die nicht bindingbezogen sind und somit über die Beantwortung der Fragestellung dieser Studie hinausgehen, sind im Anhang in Tabelle 9 zu finden.

3.4.1 Analyse der P3-C-Cluster-Amplitude

Die ANOVA mit Messwiederholung für die mittlere P3-C-Cluster-Amplitude ergab einen signifikanten Interaktionseffekt $S \times R$ ($F(1,54) = 6.25$, $p = 0.02$, $\eta_G^2 = 0.006$, $BF_{10} = 2.35$) (Abbildung 8), analog zu den nachgewiesenen Bindingeffekten von Genauigkeit, Reaktionszeit und BIS (s. Kapitel 3.3). Der nicht-signifikante Interaktionseffekt $S \times R \times GRUPPE$ ($F(1,54) = 2.16$, $p = 0.15$, $\eta_G^2 = 0.002$, $BF_{10} = 0.66$) zeigte, dass es keinen signifikanten Gruppenunterschied im Binding gab.

Bezüglich der rTMS-Intervention (Abbildung 8a) belegte die nicht-signifikante Interaktion $S \times R \times rTMS$ ($F(1,54) = 0.70$, $p = 0.41$, $\eta_G^2 = 0.001$, $BF_{10} = 0.24$), dass kein signifikanter Effekt der rTMS auf das Binding bestand, wobei der Bayes-Faktor zusätzlich die Nullhypothese unterstützt. Die nicht-signifikante Interaktion $S \times R \times GRUPPE \times rTMS$ ($F(1,54) = 3.19$, $p = 0.08$, $\eta_G^2 = 0.005$, $BF_{10} = 1.00$) lieferte zudem keinen Beleg für einen signifikanten Gruppenunterschied des rTMS-Effekts auf das Binding. Zwischen Sham- und Verumstimulation sowie zwischen den beiden Gruppen unterschieden sich die Bindingscores folglich nicht signifikant voneinander (Shamstimulation: GTS: $-2.33 \mu V/m^2 \pm$

3 Ergebnisse

6.70, HC: $1.05 \mu\text{V}/\text{m}^2 \pm 5.05$; Verumstimulation: GTS: $-1.24 \mu\text{V}/\text{m}^2 \pm 5.15$, HC: $-1.97 \mu\text{V}/\text{m}^2 \pm 4.74$).

Der Interaktionseffekt $S \times R \times \text{ZEITPUNKT}$ ($F(1,54) = 0.81$, $p = 0.37$, $\eta_G^2 = 0.001$, $\text{BF}_{10} = 0.22$) sowie der Interaktionseffekt $S \times R \times \text{GRUPPE} \times \text{ZEITPUNKT}$ ($F(1,54) = 0.04$, $p = 0.85$, $\eta_G^2 < 0.001$, $\text{BF}_{10} = 0.28$) waren nicht signifikant. Demzufolge bestand kein signifikanter Unterschied der Amplituden in Bezug auf das Binding und die beiden Gruppen zwischen T1 und T2 (Abbildung 8b); in beiden Fällen stützt der Bayes-Faktor die Nullhypothese.

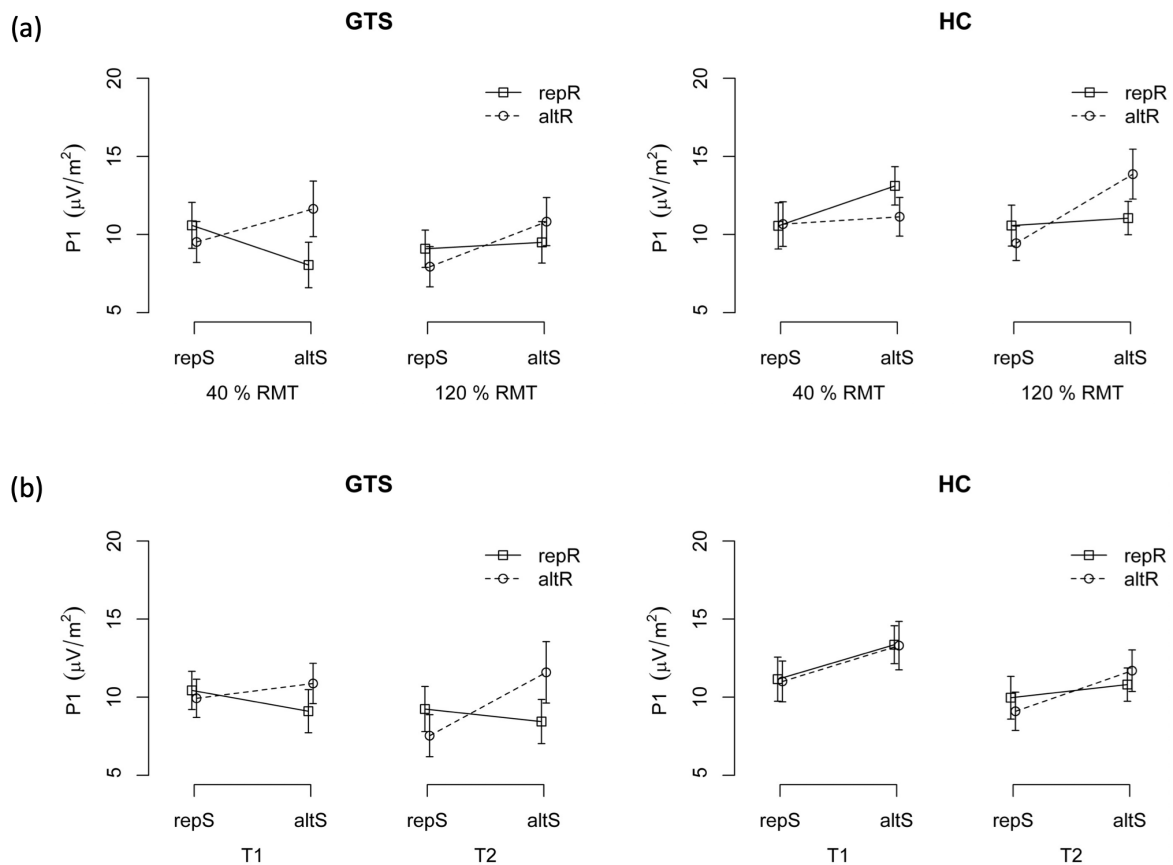


Abbildung 8: Binding in den Daten der mittleren P3-C-Cluster-Amplitude der P1-Elektrode. Interaktion von Stimulus- und Reaktionsmerkmalen in den Daten der mittleren P3-C-Cluster-Amplitude der P1-Elektrode, jeweils getrennt für GTS-Patient:innen (GTS) und gesunde Kontrollpersonen (*Healthy Controls*, HC) (a) nach Sham- (40 % der *Resting Motor Threshold*, RMT, motorische Ruheschwelle) und Verumstimulation (120 % der RMT) und (b) zum ersten (T1) und zweiten (T2) Messzeitpunkt in den Bedingungen mit vollständiger Merkmalsüberlappung (*Repetition* des Stimulus', repS, Wiederholung) und ohne Merkmalsüberlappung (*Alternation* des Stimulus', altS, Wechsel); durchgezogene Linien zeigen Reaktionswiederholungen (*Repetition* der Reaktion, repR), Reaktionswechsel sind durch gestrichelte Linien gekennzeichnet (*Alternation* der Reaktion, altR).

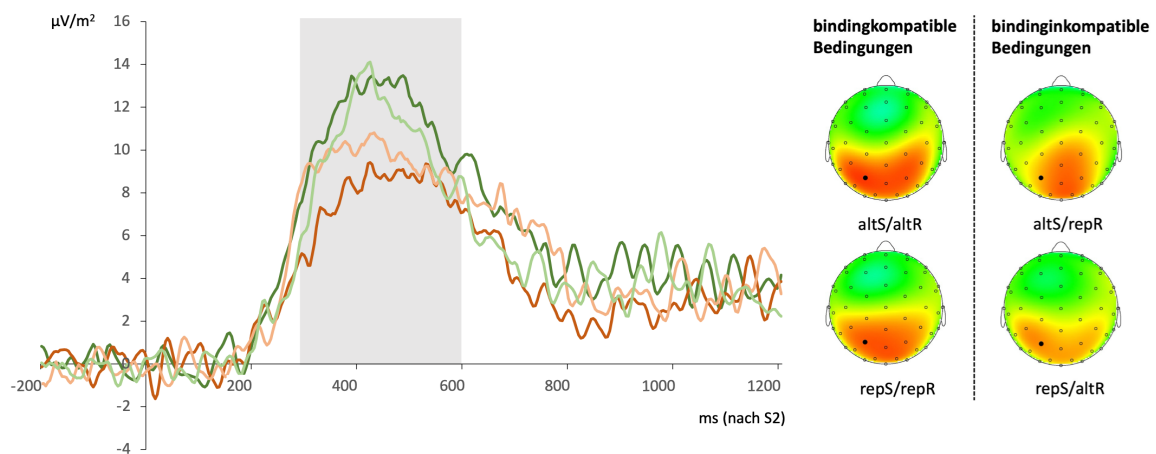
Die Amplituden der GTS-Patient:innen (Abbildung 9a-b) waren in bindinginkompatiblen Bedingungen unabhängig von der Stimulationsintensität durchschnittlich geringer (bindinginkompatible Bedingungen nach Shamstimulation: $8.79 \mu\text{V}/\text{m}^2 \pm 1.04$, $8.05 - 9.52$;

3 Ergebnisse

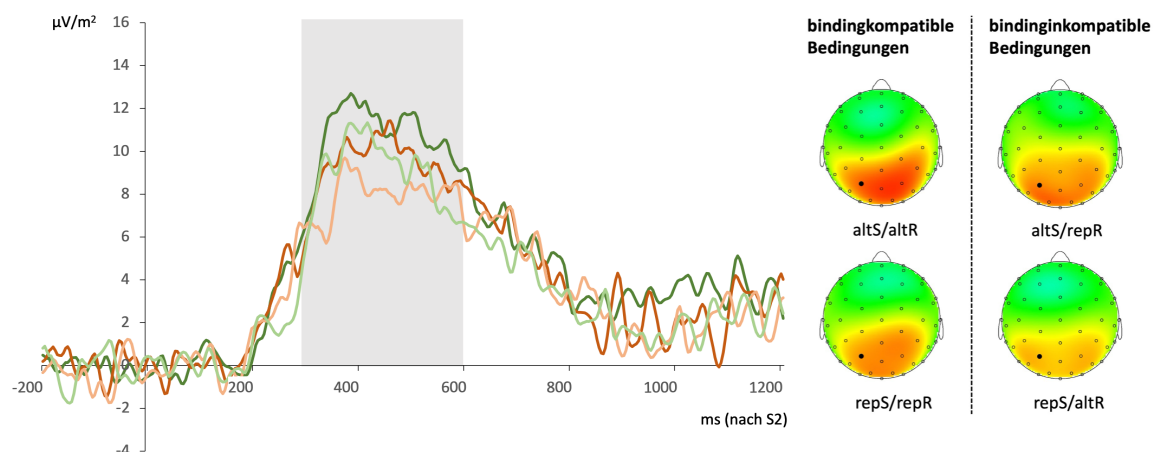
bindinginkompatible Bedingungen nach Verumstimulation: $8.72 \mu\text{V}/\text{m}^2 \pm 1.10$, 7.94 – 9.5) als in bindingkompatiblen Bedingungen (bindingkompatible Bedingungen nach Shamstimulation: $11.12 \mu\text{V}/\text{m}^2 \pm 0.74$, 10.59 – 11.64; bindingkompatible Bedingungen nach Verumstimulation: $9.96 \mu\text{V}/\text{m}^2 \pm 1.22$, 9.09 – 10.82). Das gleiche traf auf die gesunden Kontrollpersonen nach der Verumstimulation zu (bindinginkompatible Bedingungen nach Verumstimulation: $10.25 \mu\text{V}/\text{m}^2 \pm 1.14$, 9.44 – 11.05; bindingkompatible Bedingungen nach Verumstimulation: $12.22 \mu\text{V}/\text{m}^2 \pm 2.33$, 10.57 – 13.87) (Abbildung 9d). Eine Ausnahme bildeten die Amplituden der gesunden Kontrollpersonen nach der Shamstimulation (Abbildung 9c), bei denen die bindinginkompatiblen Bedingungen mit einer höheren Amplitude einhergingen als die bindingkompatiblen Bedingungen (bindinginkompatible Bedingungen nach Shamstimulation: $11.90 \mu\text{V}/\text{m}^2 \pm 1.73$, 10.67 – 13.12, bindingkompatible Bedingungen nach Shamstimulation: $10.85 \mu\text{V}/\text{m}^2 \pm 0.42$, 10.55 – 11.14).

Die Kopfhauttopografien (Abbildung 9) ergaben eine hohe elektrophysiologische Aktivität über dem linken inferioren parietalen Kortex bzw. des dort lokalisierten BA40.

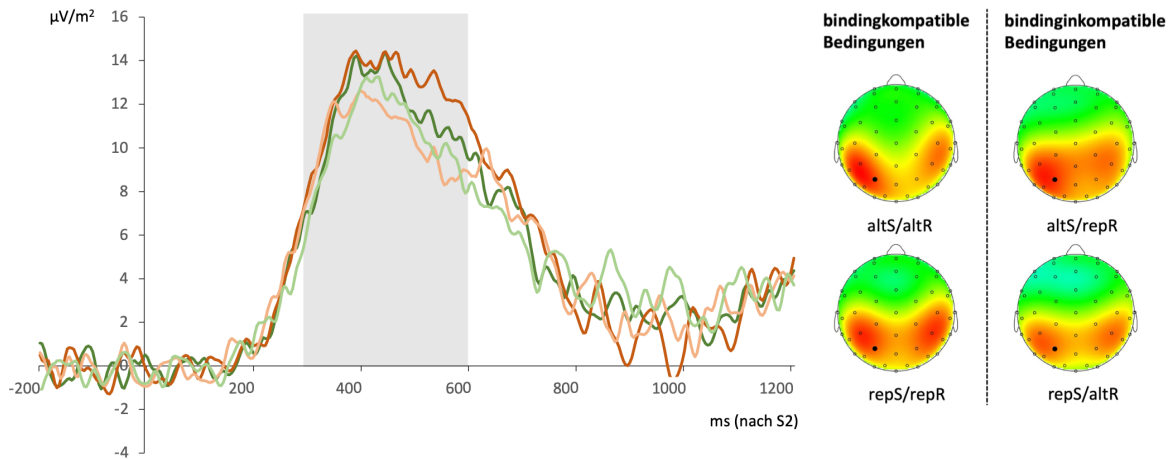
(a) GTS 40 % RMT



(b) GTS 120 % RMT



(c) HC 40 % RMT



(d) HC 120 % RMT

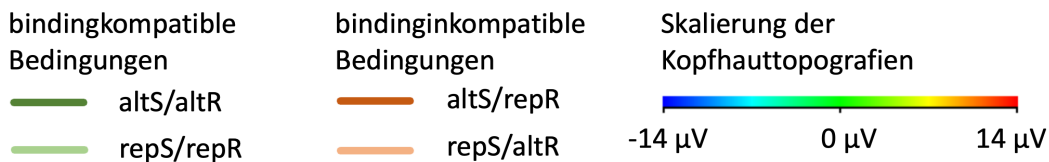


Abbildung 9: Mittlere P3-C-Cluster-Amplitude der P1-Elektrode und Kopfhauttopografie der bindingkompatiblen und -inkompatiblen Bedingungen. Der Zeitpunkt 0 bezeichnet die Präsentation des zweiten Stimulus' der Trials (S2), das analysierte Zeitfenster (300 – 600 ms) ist mit einem grau schattierten Bereich markiert. Die mittlere P3-C-Cluster-Amplitude der P1-Elektrode ist für die vier Bedingungen dargestellt, jeweils für GTS-Patient:innen (GTS) und gesunde Kontrollpersonen (*Healthy Controls*, HC) nach Sham- (40 % der *Resting Motor Threshold*, RMT, motorische Ruheschwelle) und Verumstimulation (120 % der RMT): altS/altR = *Alternation* bzw. Wechsel des Stimulus' (altS) und der Reaktion (altR), repS/repR = *Repetition* bzw. Wiederholung des Stimulus' (repS) und der Reaktion (repR), altS/repR = *Alternation* bzw. Wechsel des Stimulus' (altS) und *Repetition* bzw. Wiederholung der Reaktion (repR), repS/altR = *Repetition* bzw. Wiederholung des Stimulus' (repS) und *Alternation* bzw. Wechsel der Reaktion (altR). Die Kopfhauttopografien zeigen die Verteilung der mittleren Aktivität der jeweiligen Differenzwellenbereiche, die P1-Elektrode ist jeweils mit einem schwarzen Punkt gekennzeichnet.

3.4.2 Zusammenfassung der neurophysiologischen Ergebnisse

Analog zu den behavioralen Daten zeigten auch die neurophysiologischen Daten deutliche Bindingeffekte. Es gab keine Belege für einen Gruppenunterschied im Binding und anhand der Bayes-Faktoren Evidenz gegen einen rTMS-Effekt auf das Binding. Es wurde kein Lerneffekt von T1 zu T2 nachgewiesen. Die bindinginkompatiblen Bedingungen waren durchschnittlich verbunden mit einer geringeren P3-C-Cluster-Amplitude als die bindingkompatiblen Bedingungen im Bereich des linken BA40 (P1-Elektrode), mit Ausnahme der Amplituden der gesunden Kontrollpersonen nach der Shamstimulation.

4 Diskussion

Vor dem Hintergrund der bislang ungeklärten Pathophysiologie des GTS untersuchte die vorliegende Studie weiterführend die zuvor beobachtete verstärkte Verknüpfung von Stimulus und Reaktion (*Stimulus-Response-Binding*) bei GTS-Patient:innen und insbesondere die Rolle des linken inferioren parietalen Kortex' (BA40) für die Pathophysiologie des GTS. Die Forschungsfrage bestand darin, ob sich das Binding durch eine nicht-invasive inhibitorische Hirnstimulation des linken BA40 modulieren lässt – eine Modulation würde auf einen direkten kausalen Zusammenhang zwischen dem linken BA40 und dem Binding im Allgemeinen sowie dem gemäß einer vorherigen Studie erhöhten Binding bei GTS-Patient:innen im Speziellen hindeuten. Hierzu wurde in der vorliegenden Studie eine niederfrequente rTMS unter neuronavigatorischer Kontrolle über dem linken BA40 appliziert und deren Effekt auf das Binding in der sensomotorischen Verarbeitung auf behavioraler und neurophysiologischer Ebene erfasst. Die Studie schloss GTS-Patient:innen und gematchte gesunde Kontrollpersonen ein, die Proband:innen beider Gruppen erhielten jeweils eine Sham- und eine Verumstimulation.

Die vorliegende Studie wies übereinstimmend mit bisherigen Studienergebnissen Bindingeffekte auf behavioraler und neurophysiologischer Ebene mit Beteiligung des BA40 nach. Entgegen der Annahme wurde das erhöhte Binding der GTS-Patient:innen nicht repliziert. Darüber hinaus erzielte die rTMS-Intervention keine Modulation des Bindings. Diese Ergebnisse, Erklärungsansätze und daraus hervorgehende mögliche zukünftige Forschungsschwerpunkte werden im Folgenden diskutiert.

4.1 Behaviorale und neurophysiologische Bindingeffekte mit Beteiligung von BA40

Wie in der Einleitung ausgeführt, stellt die *Theory of Event Coding* (TEC) einen konzeptuellen Rahmen für die sensomotorische Verarbeitung dar, dem zufolge bei zeitlicher Nähe von Stimulus und Reaktion eine Verknüpfung zwischen den Stimulus- und Reaktionsmerkmalen stattfindet (*Stimulus-Response-Binding*) (Hommel, 2004, 2019). Auf behavioraler Ebene können Bindingeffekte mithilfe der *Stimulus-Response-Aufgabe* (SR-Aufgabe, Colzato et al., 2006) experimentell untersucht werden, wobei Binding operationalisiert wurde als Differenz zwischen den Leistungsmaßen in bindinginkompatiblen und bindingkompatiblen Bedingungen (Colzato et al., 2006). Neuro-

physiologisch werden die bindingassoziierten Prozesse der sensomotorischen Verarbeitung repräsentiert durch die Amplitude des C-Clusters im Zeitfenster der EKP-Komponente P3 (Dilcher et al., 2021; Kleimaker, Takacs, et al., 2020; Takacs, Zink, et al., 2020) und sind bisherigen Studienergebnissen zufolge mit Aktivitätsänderungen im linken BA40 verbunden (Kleimaker, Takacs, et al., 2020; Takacs, Zink, et al., 2020).

Die behavioralen und neurophysiologischen Daten der vorliegenden Studie zeigten ausgeprägte Bindingeffekte, einhergehend mit Aktivitätsänderungen im linken BA40 und jeweils belegt durch die hohen Bayes-Faktoren zugunsten der Alternativhypothese sowie durch die deutlichen Nullabweichungen der Bindingscores. In den behavioralen Daten waren die Bindingeffekte in beiden Gruppen über beide Stimulationsintensitäten und beide Messzeitpunkte hinweg nachweisbar. Dementsprechend gingen die bindingkompatiblen Bedingungen der SR-Aufgabe einher mit einer signifikant höheren Genauigkeit und einer signifikant geringeren Reaktionszeit als die bindinginkompatiblen Bedingungen. Die nachgewiesenen Bindingeffekte stehen im Einklang mit den Ergebnissen bisheriger Studien, die mithilfe des SR-Paradigmas bereits Bindingeffekte auf behavioraler Ebene bei an GTS erkrankten und gesunden Kindern und Erwachsenen zeigten (Beste et al., 2021; Colzato et al., 2006; Dilcher et al., 2021; Kleimaker, Takacs, et al., 2020; Petruo et al., 2016; Takacs, Mückschel, et al., 2020; Takacs, Zink, et al., 2020).

Auf neurophysiologischer Ebene spiegelten sich die Bindingeffekte wider in signifikanten Modulationen der mittleren P3-C-Cluster-Amplitude der P1-Elektrode. Dieser Nachweis von Bindingeffekten stimmt überein mit den Ergebnissen mehrerer Studien, die Bindingeffekte für die C-Cluster-Amplituden im P3-Zeitfenster bei gesunden Erwachsenen (Takacs, Mückschel, et al., 2020; Takacs, Zink, et al., 2020) sowie bei erwachsenen GTS-Patient:innen (Kleimaker, Takacs, et al., 2020) nachwiesen.

Im Durchschnitt waren die bindinginkompatiblen Bedingungen mit einer geringeren P3-C-Cluster-Amplitude verbunden als die bindingkompatiblen Bedingungen, mit Ausnahme der gesunden Kontrollpersonen nach der Shamstimulation. Interpretationsansätze zur Richtung der Amplitudenmodulationen werden kontrovers diskutiert. Die in der vorliegenden Studie beobachteten durchschnittlichen Amplitudenmodulationen können interpretiert werden als Korrelat der kognitiven Anforderungen während der Bearbeitung der SR-Aufgabe. Die durchschnittlich geringere Amplitude bei der Bearbeitung bindinginkompatibler Bedingungen drückt mutmaßlich den kognitiven Aufwand für die

Rekonfiguration des *Event File* aus bzw. die Aktualisierung kognitiver Kontrollressourcen, um die Reaktion auf S2 angesichts der Interferenz mit dem zwischen den Merkmalen von S1 und R1 etablierten Binding auszuwählen (Kleimaker, Takacs, et al., 2020; Wolff et al., 2017). Auch unabhängig von der *Event-File*-Codierung gilt eine geringere EEG-Amplitude als Merkmal steigender kognitiver Anforderungen in der Aufgabenverarbeitung, die ein hohes Maß an Verarbeitungsressourcen erfordert (Polich, 2007). Zudem kann sich Unsicherheit der Proband:innen – z. B. in Bezug auf die Reaktionsauswahl – in geringeren EEG-Amplituden äußern (Luck, 2014). Demgegenüber kann die durchschnittlich höhere Amplitude bei der Bearbeitung bindingkompatibler Bedingungen als Ausdruck der Aktivierung kognitiver Kontrollressourcen ohne Rekonfiguration eines *Event File* angesehen werden (Kleimaker, Takacs, et al., 2020; Takacs et al., 2021). Ein weiterer Interpretationsansatz ist, dass die hohe Amplitude die Stimuluscodierung repräsentiert, die im Falle einer Stimuluswiederholung die Speicherung der Stimulusmerkmale im Gedächtnis fördert, um die Wiedererkennung und den Abruf zu erleichtern (Polich, 2007).

Die Kopfhauttopografien der elektrophysiologischen Aktivität zeigten eine hohe Aktivität der P1-Elektrode über dem linken inferioren parietalen Kortex, die die Elektrodenwahl für die vorliegende Fragestellung der Studie validiert. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme der Beteiligung des dort lokalisierten linken BA40 an *Event-File*-Codierungsprozessen gemäß der TEC (Kleimaker, Takacs, et al., 2020; Opitz et al., 2020; Prochnow et al., 2021; Takacs, Zink, et al., 2020).

4.2 Kein erhöhtes Binding bei GTS-Patient:innen

Auf Grundlage bisheriger Forschungsergebnisse wurde von einem erhöhten Binding bei GTS-Patient:innen gegenüber gesunden Kontrollpersonen auf behavioraler und neurophysiologischer Ebene ausgegangen. Wie in der Einleitung dargelegt, stehen die Tics als Kernsymptome des GTS im Zusammenhang mit Phänomenen, die eine enge Interaktion von veränderter Wahrnehmung einerseits mit Handlungen im Sinne der Tic-Symptomatik andererseits nahelegen. Unter Berücksichtigung der TEC wurde daher angenommen, dass das Binding bei GTS-Patient:innen stärker ist als bei gesunden Personen (Beste & Münchau, 2018). Tatsächlich wies eine Studie ein signifikant höheres Binding bei GTS-Patient:innen gegenüber gesunden Kontrollpersonen nach (Kleimaker, Takacs, et al., 2020): Das erhöhte Binding wurde belegt auf behavioraler Ebene hinsichtlich der Genauigkeit in der SR-

Aufgabe sowie auf neurophysiologischer Ebene in Bezug auf Amplitudenmodulationen der mittleren P3-C-Cluster-Amplitude der P1-Elektrode. Außerdem korrelierte dieser Studie zufolge die Genauigkeitsleistung der GTS-Patient:innen in den Trials, die bei identischem erstem und zweitem Stimulus unterschiedliche Reaktionen auf die beiden Stimuli erforderten, invers mit der motorischen Tic-Frequenz, d. h., GTS-Patient:innen mit häufigeren motorischen Tics zeigten eine geringere Genauigkeit in dieser Bedingung der SR-Aufgabe (Kleimaker, Takacs, et al., 2020). In der vorliegenden Studie wurde eine Replikation dieser Studienergebnisse erwartet.

Entgegen dieser Hypothese zeigte die Datenanalyse der vorliegenden Studie jedoch keine Gruppenunterschiede in den Bindingeffekten, weder in den behavioralen noch in den neurophysiologischen Daten: Die Interaktion von Stimulus- und Reaktionsmerkmalen wies in Bezug auf die Genauigkeit, die Reaktionszeit, den *Balanced Integration Score* (BIS) und die mittlere P3-C-Cluster-Amplitude der P1-Elektrode keine Differenzen zwischen GTS-Patient:innen und gesunden Kontrollpersonen auf. Da die vorliegenden Ergebnisse eine hohe statistische Aussagekraft besitzen und gegensätzlich sind zu denen der oben beschriebenen vorherigen Studie, beantwortet die vorliegende Studie nicht die ursprüngliche Forschungsfrage nach der Kausalität zwischen erhöhtem Binding und linkem BA40, sondern wirft vielmehr die Frage auf, ob das GTS tatsächlich mit einer generellen Erhöhung im *Stimulus-Response*-Binding verbunden ist.

4.2.1 Evidenz gegen einen Gruppenunterschied im Binding

Bayes-Faktoren. Tatsächlich geben die berechneten Bayes-Faktoren in der vorliegenden Studie Evidenz für die Nullhypothese bzw. *gegen* einen Gruppenunterschied im Binding. Während der p -Wert lediglich die Evidenz entgegen der Nullhypothese statistisch quantifiziert, ermöglicht die Bayes-Teststatistik die Quantifizierung der relativen Wahrscheinlichkeit der Nullhypothese gegenüber der Alternativhypothese angesichts der beobachteten Effekte (van Ravenzwaaij & Ioannidis, 2017). In der vorliegenden Studie bildet der Bayes-Faktor gemäß den Kategorien der Beweisstärke nach Jeffreys (Wagenmakers et al., 2011) hinsichtlich der Genauigkeit einen wesentlichen Beweis für die Nullhypothese (kein Gruppenunterschied im Binding). Demzufolge belegen in der vorliegenden Studie die Bayes-Teststatistik (Evidenz gegen einen Gruppenunterschied im Binding) und die p -Wert-Teststatistik (keine Evidenz für einen Gruppenunterschied im Binding) übereinstimmend das Zutreffen der zugrundeliegenden Nullhypothese.

Statistische Power. Die statistische Power wird u. a. determiniert durch die Stichprobengröße und die Trialanzahl pro Bedingung und Versuchsperson. Mit einer Stichprobengröße von 29 Proband:innen in jeder Gruppe wies die vorliegende Studie eine vergleichbare Stichprobengröße bzw. sogar eine größere Stichprobe auf als andere Studien, die unter Verwendung der SR-Aufgabe behaviorale und neurophysiologische Parameter untersuchten und signifikante Ergebnisse ermittelten (Kleimaker, Takacs, et al., 2020; Takacs, Zink, et al., 2020), oder die leicht abweichende experimentelle Paradigmen zur Erforschung der TEC verwendeten (Opitz et al., 2020; Petruo et al., 2016). Neben der Stichprobengröße stellt die Anzahl der Trials der jeweiligen Versuchsbedingung zur Untersuchung der interessierenden abhängigen Variablen bei jeder Versuchsperson eine Einflussgröße auf die Power dar: In Situationen, in denen die interessierende abhängige Variable (z. B. Genauigkeit und Reaktionszeit und daraus berechnete Bindingscores) fluktuiert (z. B. wegen Konzentrationsschwankungen während der Bearbeitung einer Aufgabe wie in der vorliegenden Studie), ist die Schätzung der Leistung auf Grundlage eines einzelnen Trials wenig präzise (Baker et al., 2021). Folglich weisen die Trials eine große Varianz auf, sodass die Varianz der Stichprobe hauptsächlich durch die Varianz innerhalb der Proband:innen bestimmt wird (Baker et al., 2021). Da eine erhöhte Varianz der Stichprobe zu einer verminderten Effektstärke und Power führt, nimmt in dem beschriebenen Szenario die Power mit steigender Anzahl der Trials zu, da der geschätzte Mittelwert der Leistung jeder Versuchsperson bei wiederholten Messungen immer genauer bzw. die Varianz immer geringer wird (Baker et al., 2021). Die in der vorliegenden Studie verwendete reduzierte Version der SR-Aufgabe umfasst für jede Versuchsperson 192 Trials, verteilt auf die faktorielle Kombination aus S2 (2) und R2 (2), aus der 48 Trials pro Bedingung und Messzeitpunkt resultieren, d. h. im Rahmen der vorliegenden Studie insgesamt 96 Trials pro Bedingung. Die vollständige Version der SR-Aufgabe, die in der vorherigen Studie verwendet wurde, beinhaltet für jede Versuchsperson 384 Trials, davon jedoch lediglich 24 Trials pro Bedingung gemäß der faktoriellen Kombination aus S2-Merkmalen (Farbe (2) x Orientierung (2) x Position (2)) und R2 (2). (Für Beschreibung der Versionen der SR-Aufgabe s. Kapitel 4.2.3.) Die Berechnung der Power auf Grundlage von 24 Trials pro Bedingung und Versuchsperson ergab eine Wahrscheinlichkeit von 77 %, in der vorliegenden Studie einen Gruppenunterschied im Binding nachzuweisen bzw. zu replizieren, sofern der Effekt tatsächlich existiert bzw. das vorherige Studienergebnis den Gruppenunterschied im Binding zwischen GTS-Patient:innen und gesunden

Kontrollpersonen korrekt abbildet. Da es in der vorliegenden Studie jedoch vierfach so viele Trials pro Bedingung gab wie in der vorherigen Studie, ist unter Berücksichtigung des oben beschriebenen Zusammenhangs von Trialanzahl und Power in der vorliegenden Studie von einer realen Power sogar über den gewünschten 80 % auszugehen.

Balanced Integration Score (BIS). Darüber hinaus wurde der *Balanced Integration Score* als ein Genauigkeit und Reaktionszeit kombinierendes Leistungsmaß berechnet, um inkorrekte Schlussfolgerungen aus einer separaten Betrachtung von Genauigkeit und Reaktionszeit auszuschließen. In der Regel ist für eine höhere Trefferquote eine zeitaufwändigere Reaktion erforderlich, während eine schnellere Reaktion mit einer geringeren Trefferquote verbunden ist. Welcher Kompromiss hierbei zwischen Genauigkeit und Reaktionszeit von den Proband:innen gewählt wird, kann zwischen den Proband:innen sowie systematisch oder zufällig innerhalb der Proband:innen, d. h. zwischen den Trials und zwischen den Bedingungen der Trials, variieren und sich in unvorhersehbarer Weise in experimentellen Effekten äußern (Liesefeld & Janczyk, 2019). Durch eine Integration von Genauigkeit und Reaktionszeit mit gleicher Gewichtung beider Leistungsmaße ist der *Balanced Integration Score (BIS)* dafür geeignet, die Kompromisseffekte zu kompensieren und zugleich die realen Effekte hinsichtlich der Genauigkeit und der Reaktionszeit aufzuzeigen (Liesefeld & Janczyk, 2019). In der vorliegenden Studie ergab die Analyse des BIS in Analogie zur Genauigkeit und Reaktionszeit ausgeprägte Bindingeffekte ohne einen Gruppenunterschied im Binding. Dadurch validiert der BIS die vorliegenden Schlussfolgerungen aus der Datenanalyse und -interpretation von Genauigkeit und Reaktionszeit und steigert deren statistische Aussagekraft. Die vorherige Studie, die einen Gruppenunterschied im Binding konstatierte, berichtete kein Genauigkeit und Reaktionszeit kombinierendes Maß wie den BIS, sodass keine Aussage über möglicherweise falsche Effekte infolge einer separaten Betrachtung von Genauigkeit und Reaktionszeit getroffen werden kann.

4.2.2 Erklärungsansätze in den Charakteristika der Studienpopulation

Angesichts der Belege für eine hohe statistische Aussagekraft der vorliegenden Studienergebnisse stellt sich die Frage, ob der nicht vorhandene Gruppenunterschied im Binding auf Charakteristika der vorliegenden Studienpopulation zurückzuführen ist.

Matching. Die vorliegende Studienpopulation war hinsichtlich der Gruppengröße, des Alters, der Geschlechterverteilung, des IQ und der Händigkeit sehr gut gematcht, es lagen diesbezüglich keine Unterschiede zwischen den GTS-Patient:innen und den gesunden Kontrollpersonen vor. Auch in Bezug auf die Stimulationsparameter gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede. Insbesondere hinsichtlich der Händigkeit wäre ein Einfluss auf das durchschnittliche Binding einer Gruppe denkbar, da das Stimulationsziel der rTMS einseitig und von der Händigkeit und der damit verbundenen Hemisphärendominanz unabhängig war. Allerdings war der Anteil an linkshändigen Proband:innen in beiden Gruppen ausgeglichen und sehr gering, sodass kein wesentlicher Einfluss dieses Anteils auf die Gesamtleistung in der SR-Aufgabe bzw. das durchschnittliche Binding der Studienpopulation zu erwarten ist. Zudem zeigte die vorherige Studie, die Gruppenunterschiede in Bezug auf die Händigkeit und den durchschnittlichen IQ aufwies, in einer Zusatzanalyse, dass diese beiden Parameter die nachgewiesenen Bindingeffekte nicht modulierend beeinflussten (Kleimaker, Takacs, et al., 2020). Somit scheint das Matching nicht das Binding zu determinieren und stellt daher keine Erklärung für den nicht vorhandenen Gruppenunterschied im Binding in der vorliegenden Studie dar.

Krankheitsschwere und zentralwirksame Medikamente. Die eingeschlossenen GTS-Patient:innen waren gemäß etablierter klinischer Scores schwerer vom GTS betroffen (YGTSS total T1: 44.1 P. \pm 16.1, 15 – 85; Rush-Score total T1: 12.7 P. \pm 3.5, 6 – 19; motorische Tic-Frequenz: 54.0 Tics/Minute \pm 28.1, 11.6 – 120.8) als diejenigen der vorherigen Studie (YGTSS total: 40.3 P. \pm 15.4, 17 – 67; Rush-Score total: 11.0 P. \pm 2.9, 3 – 15; motorische Tic-Frequenz: 34.5 Tics/Minute \pm 21.5, 3.9 – 76.8). Den Ergebnissen der vorherigen Studie zufolge, dass bei den GTS-Patient:innen die Genauigkeit während der Bearbeitung der SR-Aufgabe invers mit der motorischen Tic-Frequenz korreliert (Kleimaker, Takacs, et al., 2020), wären in der vorliegenden Studie größere Gruppenunterschiede in den Leistungsmaßen und den daraus errechneten Bindingscores zu erwarten gewesen. Tatsächlich waren die Ergebnisse konträr zu dieser Annahme, sodass auch die höhere Krankheitsschwere keine Erklärung dafür bildet, dass in der vorliegenden Studie kein Gruppenunterschied im Binding bestand.

Entsprechend einer hohen Krankheitsschwere war die Studienpopulation gekennzeichnet durch einen hohen Anteil an GTS-Patient:innen mit der Einnahme zentralwirksamer Medikamente. Um einen potenziell störenden Effekt der Medikation zu minimieren, wurde

diese zwei Wochen vor sowie während der Studienteilnahme stabil gehalten, sodass auch der Einfluss zentralwirksamer Medikamente nicht als stichhaltige Erklärung für den nicht vorhandenen Gruppenunterschied im Binding in der vorliegenden Studie infrage kommt.

Neuropsychiatrische Komorbiditäten. In Relation zur vorherigen Studie wiesen die eingeschlossenen GTS-Patient:innen zudem eine höhere Rate an diagnostizierten neuropsychiatrischen Komorbiditäten auf (34 % vs. 17 %). Häufige neuropsychiatrische Komorbiditäten wie Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen und Zwangsstörungen (Hirschtritt et al., 2015) könnten aufgrund der Unaufmerksamkeit und ständigen Aktivität bzw. der verfestigten Denk- und/oder Handlungsmuster aufgefasst werden als Ausdruck einer festen Kopplung interner und externer Stimuli mit Reaktionen und somit als ein Indiz für ein erhöhtes Binding. Diese Annahme würde einen größeren Gruppenunterschied im Binding in der vorliegenden Studie gegenüber der vorherigen Studie vermuten lassen. Angesichts der gegensätzlichen Ergebnisse bilden die neuropsychiatrischen Komorbiditäten jedoch ebenfalls keine plausible Erklärung für den nicht vorhandenen Gruppenunterschied in der vorliegenden Studie. Ein Ausschluss von GTS-Patient:innen mit neuropsychiatrischen Komorbiditäten von Studienteilnahmen zur Eliminierung dieser konfundierenden Variable würde keine naturalistische GTS-Population mehr abbilden, da neuropsychiatrische Komorbiditäten mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 85 % bei GTS-Patient:innen sehr häufig sind (Hirschtritt et al., 2015).

4.2.3 Erklärungsansätze im Studiendesign der vorliegenden Studie

Einen weiteren Erklärungsansatz für den nicht vorhandenen Gruppenunterschied im Binding stellen wesentliche strukturelle Differenzen hinsichtlich des Studienprotokolls und des experimentellen Paradigmas der vorliegenden Studie gegenüber der vorherigen Studie dar.

Zwei Messzeitpunkte mit Lerneffekt. Ein Unterschied zur vorherigen Studie (Kleimaker, Takacs, et al., 2020) war die Datenerhebung zu zwei Messzeitpunkten, zwischen denen ein Lerneffekt nachgewiesen wurde. Die zweimalige Datenerhebung im Abstand von mindestens einer Woche könnte angesichts der für das GTS charakteristischen intraindividuellen Fluktuation der Tic-Symptomatik (Jankovic, 1997; Leckman, 2002) die experimentellen Effekte in inponderabler Weise beeinflusst haben und eine konfundierende Variable darstellen. Eine weitere konfundierende Variable bei der

Messung des Bindings stellt der signifikante Lerneffekt in den behavioralen Daten zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt dar, der sich in einem geringeren Binding zum zweiten Messzeitpunkt äußerte und sich zwischen den beiden Gruppen nicht unterschied. Dass sich die Bindingeffekte bzw. ihre Manifestation in den Leistungsmaßen offenbar mit zunehmender Übung innerhalb der vorliegenden Studie abschwächten, könnte Ausdruck einer stärkeren Internalisierung der S2-R2-Regel zum zweiten Messzeitpunkt sein, aufgrund derer die Reaktion auf S2 schwächer mit dem zwischen den Merkmalen von S1 und R1 etablierten Binding interferierte. Dieser Lerneffekt wirft die Frage auf, ob die Vorerfahrung mit der SR-Aufgabe bei elf GTS-Patient:innen, die bereits an der vorherigen Studie unter Verwendung der SR-Aufgabe teilgenommen hatten, zu schwächeren Bindingeffekten in der vorliegenden Studie und somit zu einer Annäherung der Bindingeffekte der GTS-Patient:innen an die der gesunden Kontrollpersonen geführt haben könnte. Diese Eventualität wurde durch eine Kontrollanalyse geprüft, in der die Daten der entsprechenden elf GTS-Patient:innen sowie die Daten der zu ihnen gematchten gesunden Kontrollpersonen ausgeschlossen wurden. Die Kontrollanalyse zeigte für alle abhängigen Variablen der behavioralen Daten keine Differenzen zu den Effekten der Hauptanalyse. Auch hier gibt der Bayes-Faktor Evidenz für die Nullhypothese, d. h. den nicht vorhandenen Gruppenunterschied im Binding. Somit stellen die Datenerhebung zu zwei Messzeitpunkten und die erneute Studienteilnahme von elf GTS-Patient:innen unter Berücksichtigung des beobachteten Lerneffekts ebenfalls keine stringente Erklärung für den nicht vorhandenen Gruppenunterschied im Binding dar.

Einfluss der rTMS-Intervention. Darüber hinaus ist zu beachten, dass in der vorliegenden Studie der Grundzustand des Bindings nach der Sham-rTMS-Intervention mit einer Stimulationsintensität von 40 % der individuellen RMT gemessen wurde. Der Einfluss einer rTMS-Intervention mit einer Stimulationsintensität von 40 % der RMT auf kognitive Prozesse wie das Binding ist grundsätzlich möglich, da sich durch rTMS induzierte elektrische Felder auch unterhalb der Schwelle für die Auslösung von Aktionspotenzialen auf synaptische Reaktionen und die Erregungsausbreitung auswirken können (Siebner et al., 2022). Auch die multimodale Costimulation durch rTMS kann möglicherweise die Prozessierung anderer Stimuli ändern, indem eine zentrale Attenuation bzw. eine Dämpfung der Wahrnehmung externer Stimuli erzeugt wird, die zu einer geringeren Salienz der visuellen Stimuli der SR-Aufgabe führt; einhergehend mit einer geringeren Salienz wäre

eine weniger starke Verknüpfung zwischen Stimulus und Reaktion, d. h. eine geringere Bindungsstärke, zu erwarten. Zudem wäre angesichts anderer rTMS-Studien mit GTS-Patient:innen und Shamstimulationsintensitäten von z. B. 10 % der RMT (Fu et al., 2021) denkbar, dass die in der vorliegenden Studie verwendete Shamstimulationsintensität von 40 % der RMT bereits einen möglicherweise vorhandenen Gruppenunterschied im Binding annulliert hat. Allerdings erscheint es unwahrscheinlich, dass bereits eine Shamstimulationsintensität von 40 % der RMT die maximal erreichbare Reduktion des Bindings bewirkt, während selbst Verumstimulationsintensitäten von 110 – 120 % der RMT über motorischen und nicht motorischen Kortextarealen unter Umständen keinen Effekt bei GTS-Patient:innen erzielten (Bloch et al., 2016; Landeros-Weisenberger et al., 2015). Demzufolge kann eine Auswirkung der Shamstimulation auf das Binding nicht ausgeschlossen werden, jedoch bildet diese eine eher unwahrscheinliche Erklärung für den nicht vorhandenen Gruppenunterschied im Binding in der vorliegenden Studie.

Versionen der SR-Aufgabe. Ferner ist zu berücksichtigen, dass die vorliegende und die vorherige Studie unterschiedliche Versionen der SR-Aufgabe zur Erfassung der Bindingeffekte verwendeten. In der reduzierten Version der SR-Aufgabe, die in der vorliegenden Studie verwendet wurde, sind S1 und S2 entweder identisch oder in allen drei Merkmalsdimensionen (Farbe, Orientierung und Position) verschieden. In der vorherigen Studie wurde hingegen eine Version der SR-Aufgabe verwendet, die zusätzlich zu diesen Bedingungen auch Bedingungen umfasst, in denen sich S1 und S2 in einer Merkmalsdimension oder zwei Merkmalsdimensionen voneinander unterscheiden. In den jeweiligen Trials der SR-Aufgabe beruht die regelbasierte R2 auf der Orientierung von S2, sodass die Orientierung von S2 das *Target*-Stimulusmerkmal darstellt; die beiden anderen Merkmale von S2 (Farbe und Position) sind für die Reaktionsauswahl irrelevant und lenken daher potenziell als *Distractor*-Stimulusmerkmale von der korrekten Auswahl der R2 ab (Opitz et al., 2020). Bei der zeitlichen Nähe von S1 und R1 werden gemäß der TEC sowohl ein *Target-Response*-Binding als auch ein *Distractor-Response*-Binding etabliert, das potenziell mit der regelbasierten R2 interferiert (Opitz et al., 2020). Lediglich in den Bedingungen der SR-Aufgabe, in denen sich S1 und S2 in einer Merkmalsdimension oder zwei Merkmalsdimensionen voneinander unterscheiden, ist ein wesentlicher Einfluss der *Distractor*-Stimulusmerkmale auf die *Event-File*-Codierung möglich, da durch die *Distractor*-Stimulusmerkmale ein höherer Anteil an bindinginkompatiblen Bedingungen

entsteht. Der damit verbundene erhöhte kognitive Aufwand könnte sich unter der Annahme einer erhöhten Assoziation von Stimuli und Reaktionen bei GTS-Patient:innen insbesondere bei diesen in Form eines erhöhten Bindings gegenüber gesunden Kontrollpersonen ausdrücken und zu einem entsprechenden Gruppenunterschied im Binding auf behavioraler Ebene führen, der in der vorherigen Studie konstatiert wurde (Kleimaker, Takacs, et al., 2020). Allerdings zeigten die Daten der vorherigen Studie den Gruppenunterschied im Binding auf behavioraler Ebene sowie auf neurophysiologischer Ebene auch nach Ausschluss der Bedingungen mit partieller Merkmalsüberlappung (Kleimaker, Takacs, et al., 2020), sodass ein Einfluss der *Distractor*-Stimulusmerkmale auf den beobachteten Gruppenunterschied im Binding ausgeschlossen werden kann. Demzufolge hätte allein das *Vorhandensein* von Trials mit partieller Merkmalsüberlappung für den nachgewiesenen Gruppenunterschied im Binding verantwortlich sein müssen, was nicht logisch nachvollziehbar ist. Somit kann die reduzierte Version der SR-Aufgabe in der vorliegenden Studie als Erklärung für den nicht nachgewiesenen Gruppenunterschied im Binding nicht ausgeschlossen werden, jedoch handelt es sich eher um einen spekulativen als um einen logisch überzeugenden Erklärungsansatz. Da die reduzierte Version der SR-Aufgabe im Rahmen der vorliegenden Studie erstmals verwendet wurde, liegt zum jetzigen Zeitpunkt außerdem keine Vergleichsmöglichkeit mit den Ergebnissen anderer Studien unter Verwendung desselben experimentellen Paradigmas vor.

4.2.4 Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass keine eindeutige Erklärung für den nicht vorhandenen Gruppenunterschied im *Stimulus-Response*-Binding in der vorliegenden Studie existiert. Die beiden Gruppen waren sehr gut gematcht und weder die Krankheitsschwere, die Einnahme zentralwirksamer Medikamente und die neuropsychiatrischen Komorbiditäten der GTS-Patient:innen noch Unterschiede zwischen der vorliegenden und der vorherigen Studie hinsichtlich der zeitlichen Dimension der Studien und des verwendeten experimentellen Paradigmas bilden einen stringenten Erklärungsansatz für die konträren Ergebnisse beider Studien. Ein Einfluss der rTMS-Intervention kann nicht ausgeschlossen werden, erscheint jedoch unwahrscheinlich. Zugleich ist die hohe statistische Aussagekraft der Ergebnisse der vorliegenden Studie hervorzuheben, die auf einer Evidenz für die Nullhypothese anhand der Bayes-Faktoren, einer hohen statistischen Power infolge einer ausreichend großen Stichprobe und einer

hohen Trialanzahl für jede Bedingung des experimentellen Paradigmas sowie der Analyse der Genauigkeit und Reaktionszeit kombinierenden *Balanced Integration Score* beruht. Demzufolge bedarf es weiterer Studien, die entweder ein erhöhtes Binding bei GTS-Patient:innen validieren oder den vorliegenden Beleg eines nicht vorhandenen Unterschiedes im Binding unterstützen.

4.3 Keine Bindingmodulation durch rTMS über BA40

Wie in der Einleitung beschrieben, gibt es zahlreiche Hinweise auf eine Schlüsselrolle des linken BA40 in *Event-File*-Codierungsprozessen, z. B. in Form einer erhöhten Aktivierung sowohl bei erwachsenen GTS-Patient:innen als auch gesunden Erwachsenen (Kleimaker, Takacs, et al., 2020; Takacs, Zink, et al., 2020). Auch die Kopfhauttopografien der vorliegenden Studie legen eine Beteiligung des linken BA40 am Binding nahe. Interessanterweise wies bereits eine Studie eine signifikante Reduktion der Symptomatik von GTS-Patient:innen durch eine niederfrequente rTMS über dem BA40 nach (Fu et al., 2021). Darauf basierend wurde in der vorliegenden Studie eine Modulation des Bindings durch eine rTMS-induzierte Hemmung der Aktivität im linken BA40 erwartet, da die verwendete niederfrequente rTMS vorübergehend die kortikale Erregbarkeit verringert (Chen et al., 1997; Malenka & Bear, 2004) bzw. die rTMS hemmende Interneuronen im stimulierten Hirnareal erregt (Siebner et al., 2022).

Entgegen dieser Hypothese wurde in der vorliegenden Studie allerdings kein Effekt der rTMS auf das Binding nachgewiesen: Die nach der Verumstimulation erhobene Bindingstärke wies keinen signifikanten Unterschied auf zur nach der Shamstimulation erhobenen Bindingstärke, weder in den behavioralen noch in den neurophysiologischen Daten. Außerdem unterschied sich der rTMS-Effekt auf das Binding nicht zwischen den beiden Gruppen. Erneut geben die jeweiligen Bayes-Faktoren zusätzlich eine wesentliche Evidenz gegen eine Bindingmodulation durch die rTMS und gegen einen Gruppenunterschied im rTMS-Effekt.

Die Evidenz für die Nullhypothese durch die Bayes-Faktoren deutet auf eine hohe Aussagekraft der vorliegenden Studienergebnisse hin, vor allem in Kombination mit der hohen methodischen Qualität der vorliegenden Studie: Es lag eine große Stichprobe vor verglichen mit anderen Studien zur rTMS bei GTS-Patient:innen (Dyke et al., 2022), die Proband:innen waren bezüglich der Stimulationsbedingung verblindet, die

Shamstimulation und die beiden gematchten Gruppen gewährleisteten eine intra- bzw. interindividuelle Kontrolle und der rTMS-Effekt wurde mit objektiven Methoden in Form der SR-Aufgabe und des zeitgleich aufgezeichneten Elektroenzephalogramms erfasst.

Aufgrund der eingangs dargelegten Hinweise auf die Beteiligung des linken BA40 am Binding liegt die nicht vorhandene Bindingmodulation durch die rTMS mutmaßlich nicht in einer irrtümlichen Auswahl des Stimulationsziels begründet. Auch die Kopfhauttopografien der vorliegenden Studie stehen im Einklang mit vorherigen Studienergebnissen, die eine hohe elektrophysiologische Aktivität im Bereich des linken BA40 im Rahmen der *Event-File*-Codierung zeigten (Kleimaker, Takacs, et al., 2020; Opitz et al., 2020; Takacs, Zink, et al., 2020). Als Ursachen für den nicht vorhandenen rTMS-Effekt in der vorliegenden Studie kommen daher insbesondere Einflussfaktoren auf die rTMS oder Problematiken, die der rTMS inhärent sind, infrage.

Ein Einfluss zentralwirksamer Medikamente, die sich auf die kortikale Erregbarkeit auswirken (Paulus et al., 2008), und neuropsychiatrischer Komorbiditäten, die die rTMS-Wirkung modulieren können (Bloch et al., 2016; Chae et al., 2004), kann auch in der vorliegenden Studie nicht ausgeschlossen werden. Außerdem ist denkbar, dass eine einmalige Verumstimulation in der vorliegenden Studie nicht ausreichend war für eine durch rTMS induzierte Bindingmodulation und dass eine wiederholte Stimulation des linken BA40 einen ebenso signifikanten Effekt wie auf klinischer Ebene (Fu et al., 2021) gezeigt hätte. Zudem handelt es sich bei der rTMS um eine Hirnstimulationstechnik, die in ihrer Anwendung und Wirkung sehr komplex ist. Somit könnte der nicht vorhandene Effekt auch auf die im Folgenden diskutierten, der rTMS inhärenten Problematiken zurückzuführen sein.

Eine Schwierigkeit besteht in der Stimulationsungenauigkeit einzelner Hirnareale durch rTMS und der begleitenden peripheren Costimulation. Lokale neuronale Reaktionen des Stimulationsziels auf die rTMS breiten sich auf Hirnareale aus, die funktionell und strukturell mit dem Stimulationsziel verbunden sind (Bergmann et al., 2016; Bortoletto et al., 2015). Diese Tatsache ist besonders relevant, da bindingassoziierte Prozesse selbst nicht auf der Aktivierung eines einzigen Hirnareals beruhen (Takacs, Zink, et al., 2020), sodass die gezielte Modulation des Bindings in einem einzigen Hirnareal kaum möglich erscheint. Erschwerend kommt hinzu, dass die rTMS begleitet wird von einer direkten peripheren Costimulation somatosensorischer und motorischer Fasern (Siebner et al.,

2022) sowie des auditorischen Systems (Goetz et al., 2015; Koponen et al., 2020); außerdem geht die Impulsabgabe mit einer Vibration des Schädels und voraussichtlich konsekutiv des Liquors und der cochleären Flüssigkeit einher (Guo et al., 2018; Siebner et al., 2022). Diese erhebliche multisensorische Costimulation beeinflusst mutmaßlich die rTMS-induzierte Hirnaktivierung (Siebner et al., 2022) und führt somit zu einer Konfundierung der tatsächlichen transkraniellen rTMS-Effekte auf die Hirnaktivität durch nicht-transkranielle rTMS-Effekte, die zu einer mehrdeutigen kausalen Interpretation der rTMS-Effekte führt (Conde et al., 2019). Folglich könnte der nicht vorhandene rTMS-Effekt auf das Binding in der vorliegenden Studie u. a. auf die eingeschränkte Spezifität der Stimulation und auf den Einfluss der Costimulation zurückzuführen sein. Maximiert wurde die Präzision der Stimulation des linken BA40 in der vorliegenden Studie durch die verwendete Neuronavigation, deren Nutzen mehrfach belegt wurde (Julkunen et al., 2009; Sack et al., 2009).

Auch die Methodik zur Bestimmung der individuellen Stimulationsintensität ist problematisch. In der vorliegenden Studie wurde die jeweilige RMT über dem linken primären motorischen Kortex (M1) bestimmt und daraus die jeweilige Stimulationsintensität für die Stimulation des linken BA40 als assoziatives Kortexareal mit integrativen Funktionen (Geng & Vossel, 2013; Patri et al., 2020) abgeleitet. Der M1 weist, verglichen mit assoziativen Kortexarealen, einen hohen Myelinisierungsgrad und eine geringe Zelldichte auf (Siebner et al., 2022) und liegt im Allgemeinen tiefer im Kortex als assoziative Kortexareale (Stokes et al., 2005). Folglich werden assoziative Kortexareale durch eine Stimulationsintensität, die auf der RMT-Bestimmung über dem M1 basiert, mutmaßlich überstimuliert (Stokes et al., 2005). In der vorliegenden Studie könnte der ausbleibende Effekt der rTMS auf eine solche Überstimulation des BA40 zurückzuführen sein, mit unklaren Auswirkungen dieser Überstimulation auf das BA40, auf funktionell und strukturell mit dem BA40 verbundene Hirnareale und auf das costimulierte periphere Nervensystem.

Zudem sind die Variabilität der Effekte und die Zustandsabhängigkeit der rTMS immanent. Bereits bei neurologisch gesunden Proband:innen ist die Variabilität der Effekte von nicht-invasiven Hirnstimulationstechniken wie der rTMS hoch (Dyke et al., 2022; Ridding & Ziemann, 2010). Die rTMS-induzierte lokale Veränderung der synaptischen Reaktionen und Erregungsausbreitung wird u. a. moduliert durch den funktionellen Zustand des

Stimulationsziels (Bergmann et al., 2012; Lang et al., 2004; Siebner et al., 2004; Silvanto et al., 2007) und den der funktionell und strukturell mit dem Stimulationsziel verbundenen Hirnareale (Blankenburg et al., 2008; Ruff et al., 2008) zum Zeitpunkt der Stimulation. Der Zustandsabhängigkeit liegt mutmaßlich zugrunde, dass die Aktivierung eines Neurons dessen Transmembranwiderstand herabsetzt, wodurch eine magnetische oder elektrische Stimulation in einem aktivierten Zustand weniger effektiv ist (Siebner et al., 2022). Angesichts der erhöhten Aktivierung des BA40 im Rahmen der Tic-Symptomatik bei GTS-Patient:innen (Bohlhalter et al., 2006; Neuner et al., 2014; Stern et al., 2000) erscheint daher eine reduzierte Reagibilität der GTS-Patient:innen auf die rTMS in der vorliegenden Studie naheliegend. Folglich stellen die reduzierte Reagibilität der GTS-Patient:innen im Speziellen und die Variabilität der rTMS-Effekte im Allgemeinen einen Erklärungsansatz für den nicht vorhandenen Effekt der rTMS auf das Binding in der vorliegenden Studie dar.

Somit liegt in der zusammenfassenden Betrachtung nahe, dass der nicht vorhandene Effekt der rTMS auf das Binding in der vorliegenden Studie auf die hohe Komplexität der rTMS mit der Unpräzision hinsichtlich der Stimulation einzelner Hirnareale, der begleitenden peripheren multisensorischen Costimulation, der problematischen Methodik zur Bestimmung der individuellen Stimulationsintensität sowie der Effektvariabilität und der Zustandsabhängigkeit der rTMS zurückzuführen ist.

4.4 Limitationen und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass es kein gesichertes erhöhtes *Stimulus-Response*-Binding bei GTS-Patient:innen gegenüber gesunden Kontrollpersonen gibt und dass die rTMS über dem linken BA40 zu keiner Modulation des Bindings geführt hat.

Die der GTS-Forschung immanenten Schwierigkeiten – und bei Einschluss einer naturalistischen GTS-Studienpopulation unvermeidbar – sind der mögliche Einfluss zentralwirksamer Medikamente und neuropsychiatrischer Komorbiditäten, die Fluktuation der GTS-Symptomatik zwischen Messzeitpunkten und die plötzliche neuronale Zustandsänderung zwischen einem Tic-Zustand und einem ticfreien Zustand. Eine methodische Limitation der vorliegenden Studie besteht in der visuellen Inspektion von Kopfhauttopografien als Grundlage für die Auswahl der zu analysierenden Elektrode und der Ermittlung der durchschnittlich höchsten elektrophysiologischen Aktivität, da Kopfhauttopografien keine exakte Aktivitätslokalisierung ermöglichen. Wie oben

dargelegt, birgt auch die Verwendung der rTMS methodische Limitationen wie die imponderable Beeinflussung des Bindings, die ungenaue Stimulation einzelner Hirnareale und die erschwerte kausale Interpretation der rTMS-Effekte infolge der multimodalen peripheren Costimulation. Im Zusammenhang mit der rTMS ist wie oben beschrieben auch die in der vorliegenden Studie gewählte Methode zur Bestimmung der individuellen Stimulationsintensität limitierend, die mutmaßlich u. a. zu einer Überstimulation des Stimulationsziels geführt hat. Eine Konfundierung der Bindingeffekte durch eine vorherige Studienteilnahme eines Anteils der GTS-Patient:innen konnte durch die Kontrollanalyse der behavioralen Daten ausgeschlossen werden.

Die zukünftige Forschung könnte sich zunächst konzentrieren auf die Untersuchung eines fraglich erhöhten Bindings bei GTS-Patient:innen unter Erfassung der am Binding beteiligten Hirnareale. Idealerweise würde es sich hierbei um kontrollierte Studien mit optimalem Matching zwischen beiden Gruppen handeln. Eine hohe Aussagekraft dieser Studienergebnisse könnte gewährleistet werden durch eine ausreichend große Stichprobe, eine hohe Trialanzahl pro Versuchsbedingung und -person und die Berechnung eines Genauigkeit und Reaktionszeit kombinierenden Leistungsmaßes wie den BIS. Zukünftige Studien könnten zudem Belege für das jeweils am stabilsten an bindingassoziierten Prozessen beteiligte Hirnareal liefern, beispielsweise mithilfe der sLORETA (*Standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography*), die eine exakte Lokalisierung neuronaler Aktivität erlaubt (Pascual-Marqui, 2002). Hierfür könnten anstatt anatomischer Beschreibungen oder der Benennung der entsprechenden Brodmann-Areale universell gültige Bezeichnungen der Hirnareale wie z. B. die Koordinaten der Hirntafeln des Montreal Neurological Institute (MNI) wie in der vorliegenden Studie verwendet werden, um die Beteiligung der Hirnareale exakt dokumentieren und die Studienergebnisse vergleichen zu können.

Nur auf Grundlage eines gesichert erhöhten Bindings bei GTS-Patient:innen scheint es sinnvoll, dessen Neurophysiologie durch eine rTMS der am Binding beteiligten Hirnareale im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie mit einer möglichst großen Stichprobe weiter zu untersuchen. Angesichts der hohen Komplexität der rTMS und insbesondere deren Zustandsabhängigkeit mit mutmaßlich reduzierter Reagibilität der GTS-Patient:innen ist fraglich, ob es sich hierbei um eine geeignete Methode zur Bindingmodulation bei GTS-Patient:innen handelt. Sollten nicht-invasive „Online-

Zustandsmarker“ gefunden werden, würden diese die Zustandsabhängigkeit der rTMS eventuell kompensieren und die Zuverlässigkeit und Wirksamkeit der rTMS steigern können (Siebner et al., 2022). Weitere Möglichkeiten, die rTMS zu optimieren, wären u. a. Maßnahmen zur Unterdrückung der multisensorischen Costimulation und die Durchführung einer multisensorischen Shamstimulation (Conde et al., 2019) oder eine Individualisierung und Standardisierung der Impulsintensität im kortikalen Zielareal und der Spulenplatzierung durch eine Kombination aus MRT-Scans mit elektrischer Feldmodellierung (Beynel et al., 2020; Gomez et al., 2021). Auch wiederholte Verumstimulationen über längere Zeiträume stellen eine Option für die zukünftige Bindingmodulation durch rTMS dar.

5 Zusammenfassung

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom (GTS) mit einer veränderten sensomotorischen Integration im Sinne einer verstärkten Verknüpfung zwischen Stimulus- und Reaktionsmerkmalen einhergeht. Diese wird gemäß der *Theory of Event Coding* als ein erhöhtes Binding (verglichen mit gesunden Personen) bezeichnet und ist mit der Tic-Symptomatik assoziiert. Das erhöhte Binding kann mithilfe der *Stimulus-Response*-Aufgabe experimentell untersucht werden und ist bisherigen Studien zufolge mit elektrophysiologischen Aktivierungsunterschieden im linken inferioren parietalen Kortex, dem Brodmann-Areal 40 (BA40), verbunden. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob sich das Binding durch eine inhibitorische repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) über dem linken BA40 modulieren lässt, was auf einen direkten kausalen Zusammenhang zwischen dem linken BA40 und (erhöhtem) Binding hindeuten würde.

Hierzu wurden jeweils 29 erwachsene GTS-Patient:innen und gematchte gesunde Kontrollpersonen in die vorliegende Studie eingeschlossen. Pro Proband:in fand je ein Messzeitpunkt mit der Applikation der Sham- und der Verumstimulation statt, neuronavigationskontrolliert jeweils über dem linken BA40. Die Stimulationseffekte wurden mittels *Stimulus-Response*-Aufgabe und Elektroenzephalografie untersucht.

Die Studie wies Bindingeffekte auf behavioraler und neurophysiologischer Ebene nach. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede im Binding oder rTMS-Effekte auf das Binding. Diese Nulleffekte wurden durch eine Bayes-Teststatistik bekräftigt. Behavioral bestand zudem ein Lerneffekt mit abnehmendem Binding vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt, der sich zwischen den Gruppen nicht unterschied und nicht auf eine vorherige Studienteilnahme eines Anteils der GTS-Patient:innen zurückzuführen war. Neurophysiologisch äußerten sich die Bindingeffekte in durchschnittlich geringeren Amplituden in bindinginkompatiblen Bedingungen gegenüber bindingkompatiblen Bedingungen im Bereich des linken BA40.

Die vorliegende Studie replizierte Bindingeffekte vorheriger Studien, gab jedoch – wider Erwarten – Evidenz *gegen* ein erhöhtes Binding bei GTS-Patient:innen. Mögliche Gründe für den nicht vorhandenen Gruppenunterschied im Binding (z. B. Charakteristika der Studienpopulation sowie Merkmale des Studienprotokolls und des verwendeten experimentellen Paradigmas) werden diskutiert, bilden jedoch keine eindeutige Erklärung. Der nicht vorhandene rTMS-Effekt könnte auf die hohe Komplexität der rTMS und die damit verbundenen Problematiken zurückzuführen sein.

6 Literaturverzeichnis

Abramovitch, A., Reese, H., Woods, D. W., Peterson, A., Deckersbach, T., Piacentini, J., Scahill, L., & Wilhelm, S. (2015). Psychometric Properties of a Self-Report Instrument for the Assessment of Tic Severity in Adults With Tic Disorders. *Behavior Therapy, 46*(6), 786–796.

American Psychiatric Association (Hrsg.). (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5* (5th ed). American Psychiatric Association.

Andrén, P., Jakubovski, E., Murphy, T. L., Woitecki, K., Tarnok, Z., Zimmerman-Brenner, S., van de Griendt, J., Debes, N. M., Viefhaus, P., Robinson, S., Roessner, V., Ganos, C., Szejko, N., Müller-Vahl, K. R., Cath, D., Hartmann, A., & Verdellen, C. (2022). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders—version 2.0. Part II: Psychological interventions. *European Child & Adolescent Psychiatry, 31*(3), 403–423.

Awiszus, F., & Feistner, H. (2007). Kortikale Reizschwelle. In H. Siebner & U. Ziemann (Hrsg.), *Das TMS-Buch. Transkranielle Magnetstimulation*. (S. 149–158). Springer Medizin Verlag.

Baker, D. H., Vilidaite, G., Lygo, F. A., Smith, A. K., Flack, T. R., Gouws, A. D., & Andrews, T. J. (2021). Power Contours: Optimising Sample Size and Precision in Experimental Psychology and Human Neuroscience. *Psychological Methods, 26*(3), 295–314.

Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet (London, England), 1*(8437), 1106–1107.

Bartha, S., Bluschke, A., Rawish, T., Naumann, K. E. R., Wendiggensen, P., Bäumer, T., Roessner, V., Münchau, A., & Beste, C. (2023). Extra Movements in Healthy People: Challenging the Definition and Diagnostic Practice of Tic Disorders. *Annals of Neurology, 93*(3), 472–478.

Bäumer, T., Lange, R., Liepert, J., Weiller, C., Siebner, H. R., Rothwell, J. C., & Münchau, A. (2003). Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans. *NeuroImage, 20*(1), 550–560.

Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry, 4*, 561–571.

Bergmann, T. O., Karabanov, A., Hartwigsen, G., Thielscher, A., & Siebner, H. R. (2016). Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: Current approaches and future perspectives. *NeuroImage, 140*, 4–19.

Bergmann, T. O., Mölle, M., Schmidt, M. A., Lindner, C., Marshall, L., Born, J., & Siebner, H. R. (2012). EEG-guided transcranial magnetic stimulation reveals rapid shifts in motor cortical excitability during the human sleep slow oscillation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 32*(1), 243–253.

Beste, C., Mückschel, M., Rauch, J., Bluschke, A., Takacs, A., Dilcher, R., Toth-Faber, E., Bäumer, T., Roessner, V., Li, S.-C., & Münchau, A. (2021). Distinct Brain-Oscillatory Neuroanatomical Architecture of Perception-Action Integration in Adolescents With Tourette Syndrome. *Biological Psychiatry Global Open Science, 1*(2), 123–134.

Beste, C., & Münchau, A. (2018). Tics and Tourette syndrome—Surplus of actions rather than disorder? *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, 33*(2), 238–242.

- Beynel, L., Davis, S. W., Crowell, C. A., Dannhauer, M., Lim, W., Palmer, H., Hilbig, S. A., Brito, A., Hile, C., Luber, B., Lisanby, S. H., Peterchev, A. V., Cabeza, R., & Appelbaum, L. G. (2020). Site-Specific Effects of Online rTMS during a Working Memory Task in Healthy Older Adults. *Brain Sciences, 10*(5), 255
- Blankenburg, F., Ruff, C. C., Bestmann, S., Bjoertomt, O., Eshel, N., Josephs, O., Weiskopf, N., & Driver, J. (2008). Interhemispheric Effect of Parietal TMS on Somatosensory Response Confirmed Directly with Concurrent TMS–fMRI. *The Journal of Neuroscience, 28*(49), 13202–13208.
- Bloch, Y., Arad, S., & Levkovitz, Y. (2016). Deep TMS add-on treatment for intractable Tourette syndrome: A feasibility study. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 17*(7), 557–561.
- Bohlhalter, S., Goldfine, A., Matteson, S., Garraux, G., Hanakawa, T., Kansaku, K., Wurzman, R., & Hallett, M. (2006). Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: An event-related functional MRI study. *Brain, 129*(8), 2029–2037.
- Bortoletto, M., Veniero, D., Thut, G., & Miniussi, C. (2015). The contribution of TMS-EEG coregistration in the exploration of the human cortical connectome. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 49*, 114–124.
- Brandt, V. C., Beck, C., Sajin, V., Baaske, M. K., Bäumer, T., Beste, C., Anders, S., & Münchau, A. (2016). Temporal relationship between premonitory urges and tics in Gilles de la Tourette syndrome. *Cortex, 77*, 24–37.
- Brandt, V. C., Lynn, M. T., Obst, M., Brass, M., & Münchau, A. (2015). Visual feedback of own tics increases tic frequency in patients with Tourette’s syndrome. *Cognitive Neuroscience, 6*(1), 1–7.
- Brandt, V. C., Stock, A.-K., Münchau, A., & Beste, C. (2017). Evidence for enhanced multi-component behaviour in Tourette syndrome—An EEG study. *Scientific Reports, 7*(1), 7722.
- Buse, J., Beste, C., Herrmann, E., & Roessner, V. (2016). Neural correlates of altered sensorimotor gating in boys with Tourette Syndrome: A combined EMG/fMRI study. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 17*(3), 187–197.
- Cath, D. C., Hedderly, T., Ludolph, A. G., Stern, J. S., Murphy, T., Hartmann, A., Czernecki, V., Robertson, M. M., Martino, D., Münchau, A., Rizzo, R., & the ESSTS Guidelines Group. (2011). European clinical guidelines for Tourette Syndrome and other tic disorders. Part I: Assessment. *European Child & Adolescent Psychiatry, 20*(4), 155–171.
- Cavanna, A. E., Schrag, A., Morley, D., Orth, M., Robertson, M. M., Joyce, E., Critchley, H. D., & Selai, C. (2008). The Gilles de la Tourette syndrome-quality of life scale (GTS-QOL): Development and validation. *Neurology, 71*(18), 1410–1416.
- Chae, J.-H., Nahas, Z., Wassermann, E., Li, X., Sethuraman, G., Gilbert, D., Sallee, F. R., & George, M. S. (2004). A pilot safety study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in Tourette’s syndrome. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology, 17*(2), 109–117.
- Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology, 48*(5), 1398–1403.

- Colzato, L. S., Warrens, M. J., & Hommel, B. (2006). Priming and binding in and across perception and action: A correlational analysis of the internal structure of event files. *Quarterly Journal of Experimental Psychology (2006)*, *59*(10), 1785–1804.
- Conde, V., Tomasevic, L., Akopian, I., Stanek, K., Saturnino, G. B., Thielscher, A., Bergmann, T. O., & Siebner, H. R. (2019). The non-transcranial TMS-evoked potential is an inherent source of ambiguity in TMS-EEG studies. *NeuroImage*, *185*, 300–312.
- Delorme, C., Salvador, A., Valabrègue, R., Roze, E., Palminteri, S., Vidailhet, M., de Wit, S., Robbins, T., Hartmann, A., & Worbe, Y. (2016). Enhanced habit formation in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, *139*(2), 605–615.
- Dilcher, R., Beste, C., Takacs, A., Bluschke, A., Tóth-Fáber, E., Kleimaker, M., Münchau, A., & Li, S.-C. (2021). Perception-action integration in young age-A cross-sectional EEG study. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *50*, 100977.
- Dyke, K., Jackson, G., & Jackson, S. (2022). Non-invasive brain stimulation as therapy: Systematic review and recommendations with a focus on the treatment of Tourette syndrome. *Experimental Brain Research*, *240*(2), 341–363.
- Fahrenberg, J., Myrtek, M., Schumacher, J., & Brähler, E. (2000). *Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (FLZ)*. https://jochen-fahrenberg.de/uploads/media/Fragebogen_zur_Lebenszufriedenheit_FLZ.pdf
- Foa, E. B., Huppert, J. D., Leiberg, S., Langner, R., Kichic, R., Hajcak, G., & Salkovskis, P. M. (2002). The Obsessive-Compulsive Inventory: Development and validation of a short version. *Psychological Assessment*, *14*(4), 485–496.
- Fox, M. D., Halko, M. A., Eldaief, M. C., & Pascual-Leone, A. (2012). Measuring and manipulating brain connectivity with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging (fcMRI) and transcranial magnetic stimulation (TMS). *NeuroImage*, *62*(4), 2232–2243.
- Friedrich, J., & Beste, C. (2019). The impact of stimulus modality on the processing of conflicting sensory information during response inhibition. *Neuroscience*, *410*, 191–201.
- Fu, M., Wei, H., Meng, X., Chen, H., Shang, B., Chen, F., Huang, Z., Sun, Y., & Wang, Y. (2021). Effects of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Bilateral Parietal Cortex in Patients With Tourette Syndrome. *Frontiers in Neurology*, *12*, 602830.
- Ganos, C., Bongert, J., Asmuss, L., Martino, D., Haggard, P., & Münchau, A. (2015). The somatotopy of tic inhibition: Where and how much? *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *30*(9), 1184–1189.
- Ganos, C., Münchau, A., & Bhatia, K. P. (2014). The Semiology of Tics, Tourette’s, and Their Associations. *Movement Disorders Clinical Practice*, *1*(3), 145–153.
- Ganos, C., Roessner, V., & Münchau, A. (2013). The functional anatomy of Gilles de la Tourette syndrome. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(6), 1050–1062.
- Garcia-Delgar, B., Servera, M., Coffey, B. J., Lázaro, L., Openner, T., Benaroya-Milshtein, N., Steinberg, T., Hoekstra, P. J., Dietrich, A., Morer, A., & EMTICS collaborative group. (2022). Tic disorders in children and adolescents: Does the clinical presentation differ in males and females? A report by the EMTICS group. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *31*(10), 1539–1548.

- Geng, J. J., & Vossel, S. (2013). Re-evaluating the role of TPJ in attentional control: Contextual updating? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(10 Pt 2), 2608–2620.
- Godeiro, C., França, C., Carra, R. B., Saba, F., Saba, R., Maia, D., Brandão, P., Allam, N., Rieder, C. R. M., Freitas, F. C., Capato, T., Spitz, M., Faria, D. D. de, Cordellini, M., Veiga, B. A. A. G., Rocha, M. S. G., Maciel, R., Melo, L. B. D., Möller, P. D. S., ... Cury, R. G. (2021). Use of non-invasive stimulation in movement disorders: A critical review. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, *79*(7), 630–646.
- Goetz, C. G., Pappert, E. J., Louis, E. D., Raman, R., & Leurgans, S. (1999). Advantages of a modified scoring method for the Rush Video-Based Tic Rating Scale. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *14*(3), 502–506.
- Goetz, S. M., Lisanby, S. H., Murphy, D. L. K., Price, R. J., O’Grady, G., & Peterchev, A. V. (2015). Impulse noise of transcranial magnetic stimulation: Measurement, safety, and auditory neuromodulation. *Brain Stimulation*, *8*(1), 161–163.
- Gomez, L. J., Dannhauer, M., & Peterchev, A. V. (2021). Fast computational optimization of TMS coil placement for individualized electric field targeting. *NeuroImage*, *228*, 117696.
- 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*(11), 1006–1011.
- Graybiel, A. M. (2008). Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annual Review of Neuroscience*, *31*, 359–387.
- Guo, H., Hamilton, M., Offutt, S. J., Gloeckner, C. D., Li, T., Kim, Y., Legon, W., Alford, J. K., & Lim, H. H. (2018). Ultrasound Produces Extensive Brain Activation via a Cochlear Pathway. *Neuron*, *98*(5), 1020-1030.e4.
- Harrison, A. G., Nay, S., & Armstrong, I. T. (2019). Diagnostic Accuracy of the Conners’ Adult ADHD Rating Scale in a Postsecondary Population. *Journal of Attention Disorders*, *23*(14), 1829–1837.
- Hartman, D. E. (2009). Wechsler Adult Intelligence Scale IV (WAIS IV): Return of the Gold Standard. *Applied Neuropsychology*, *16*(1), 85–87.
- Heinze, H.-J., Weißenborn, K., Münte, T., & Künkel, H. (1986). Endogene evozierte Potentiale. *Aktuelle Neurologie*, *13*, 61–65.
- Herrmann, K., Sprenger, A., Baumung, L., Alvarez-Fischer, D., Münchau, A., & Brandt, V. (2019). Help or hurt? How attention modulates tics under different conditions. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *120*, 471–482.
- 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 Etiology of Comorbid Psychiatric Disorders in Tourette Syndrome. *JAMA psychiatry*, *72*(4), 325–333.
- Hommel, B. (2004). Event files: Feature binding in and across perception and action. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(11), 494–500.
- Hommel, B. (2011). The Simon effect as tool and heuristic. *Acta Psychologica*, *136*(2), 189–202.
- Hommel, B. (2019). Theory of Event Coding (TEC) V2.0: Representing and controlling perception and action. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *81*(7), 2139–2154.

- Hommel, B., & Colzato, L. (2004). Visual attention and the temporal dynamics of feature integration. *Visual Cognition*, *11*, 483–521.
- Hommel, B., Müsseler, J., Aschersleben, G., & Prinz, W. (2001). The Theory of Event Coding (TEC): A framework for perception and action planning. *Behavioral and Brain Sciences*, *24*(5), 849–878.
- Huisman-van Dijk, H. M., Matthijssen, S. J. M. A., Stockmann, R. T. S., Fritz, A. V., & Cath, D. C. (2019). Effects of comorbidity on Tourette's tic severity and quality of life. *Acta Neurologica Scandinavica*, *140*(6), 390–398.
- Jafari, F., Abbasi, P., Rahmati, M., Hodhodi, T., & Kazemina, M. (2022). Systematic Review and Meta-Analysis of Tourette Syndrome Prevalence; 1986 to 2022. *Pediatric Neurology*, *137*, 6–16.
- Jankovic, J. (1997). Tourette syndrome. Phenomenology and classification of tics. *Neurologic Clinics*, *15*(2), 267–275.
- Julkunen, P., Säisänen, L., Danner, N., Niskanen, E., Hukkanen, T., Mervaala, E., & Könönen, M. (2009). Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. *NeuroImage*, *44*(3), 790–795.
- Jung, S. H., Shin, J. E., Jeong, Y.-S., & Shin, H.-I. (2008). Changes in motor cortical excitability induced by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of different stimulation durations. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *119*(1), 71–79.
- Kahl, C. K., Kirton, A., Pringsheim, T., Croarkin, P. E., Zewdie, E., Swansburg, R., Wrightson, J., Langevin, L. M., & Macmaster, F. P. (2021). Bilateral transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in children with Tourette syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *63*(7), 808–815.
- Karch, S., Feuerecker, R., Leicht, G., Meindl, T., Hantschk, I., Kirsch, V., Ertl, M., Lutz, J., Pogarell, O., & Mulert, C. (2010). Separating distinct aspects of the voluntary selection between response alternatives: N2- and P3-related BOLD responses. *NeuroImage*, *51*(1), 356–364.
- Kayser, J., & Tenke, C. E. (2015). On the benefits of using surface Laplacian (Current Source Density) methodology in electrophysiology. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, *97*(3), 171–173.
- Kim, S., Jackson, G. M., Dyke, K., & Jackson, S. R. (2019). Impaired forward model updating in young adults with Tourette syndrome. *Brain*, *142*(1), 209–219.
- Kleimaker, M., Kleimaker, A., Weissbach, A., Colzato, L. S., Beste, C., Bäumer, T., & Münchau, A. (2020). Non-invasive Brain Stimulation for the Treatment of Gilles de la Tourette Syndrome. *Frontiers in Neurology*, *11*, 592258.
- Kleimaker, M., Takacs, A., Conte, G., Onken, R., Verrel, J., Bäumer, T., Münchau, A., & Beste, C. (2020). Increased perception-action binding in Tourette syndrome. *Brain*, *143*(6), 1934–1945.
- Koponen, L. M., Goetz, S. M., Tucci, D. L., & Peterchev, A. V. (2020). Sound comparison of seven TMS coils at matched stimulation strength. *Brain Stimulation*, *13*(3), 873–880.

- Kwak, C., Dat Vuong, K., & Jankovic, J. (2003). Premonitory sensory phenomenon in Tourette's syndrome. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *18*(12), 1530–1533.
- Kwon, H. J., Lim, W. S., Lim, M. H., Lee, S. J., Hyun, J. K., Chae, J.-H., & Paik, K. C. (2011). 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with Tourette's syndrome. *Neuroscience Letters*, *492*(1), 1–4.
- Landeros-Weisenberger, A., Mantovani, A., Motlagh, M. G., de Alvarenga, P. G., Katsovich, L., Leckman, J. F., & Lisanby, S. H. (2015). Randomized Sham Controlled Double-blind Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Adults With Severe Tourette Syndrome. *Brain Stimulation*, *8*(3), 574–581.
- Lang, N., Siebner, H. R., Ernst, D., Nitsche, M. A., Paulus, W., Lemon, R. N., & Rothwell, J. C. (2004). Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biological Psychiatry*, *56*(9), 634–639.
- Le, K., Liu, L., Sun, M., Hu, L., & Xiao, N. (2013). Transcranial magnetic stimulation at 1 Hertz improves clinical symptoms in children with Tourette syndrome for at least 6 months. *Journal of Clinical Neuroscience*, *20*(2), 257–262.
- Leckman, J. F. (2002). Tourette's syndrome. *Lancet (London, England)*, *360*(9345), 1577–1586.
- 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 & Adolescent Psychiatry*, *28*(4), 566–573.
- Leckman, J. F., Walker, D. E., & Cohen, D. J. (1993). Premonitory urges in Tourette's syndrome. *The American Journal of Psychiatry*, *150*(1), 98–102.
- Liesefeld, H. R., & Janczyk, M. (2019). Combining speed and accuracy to control for speed-accuracy trade-offs(?). *Behavior Research Methods*, *51*(1), 40–60.
- Lohse, A., Meder, D., Nielsen, S., Lund, A. E., Herz, D. M., Løkkegaard, A., & Siebner, H. R. (2020). Low-frequency transcranial stimulation of pre-supplementary motor area alleviates levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: A randomized cross-over trial. *Brain Communications*, *2*(2), fcaa147.
- Luck, S. J. (2014). *An Introduction to the Event-Related Potential Technique* (2. Aufl.). The MIT Press.
- Maia, T. V., & Conceição, V. A. (2017). The Roles of Phasic and Tonic Dopamine in Tic Learning and Expression. *Biological Psychiatry*, *82*(6), 401–412.
- Malenka, R. C., & Bear, M. F. (2004). LTP and LTD: An embarrassment of riches. *Neuron*, *44*(1), 5–21.
- Mantovani, A., Lisanby, S. H., Pieraccini, F., Ulivelli, M., Castrogiovanni, P., & Rossi, S. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *9*(1), 95–100.

- Misirlisoy, E., Brandt, V., Ganos, C., Tübing, J., Münchau, A., & Haggard, P. (2015). The Relation Between Attention and Tic Generation in Tourette Syndrome. *Neuropsychology*, 29(4), 658–665.
- Morey, R., & Rouder, J. (2018). *BayesFactor: Computation of Bayes Factors for Common Designs*. <https://CRAN.R-project.org/package=BayesFactor> (Zugriff am 07.04.2021)
- Mückschel, M., Stock, A.-K., & Beste, C. (2014). Psychophysiological Mechanisms of Interindividual Differences in Goal Activation Modes During Action Cascading. *Cerebral Cortex*, 24(8), 2120–2129.
- Müller-Vahl, K. (2010). Klinische Kennzeichen von Tics. In *Tourette-Syndrom und andere Tic-Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter* (S. 33–56). Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Münchau, A., Bloem, B. R., Thilo, K. V., Trimble, M. R., Rothwell, J. C., & Robertson, M. M. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome. *Neurology*, 59(11), 1789–1791.
- Neuner, I., Werner, C. J., Arrubla, J., Stöcker, T., Ehlen, C., Wegener, H. P., Schneider, F., & Shah, N. J. (2014). Imaging the where and when of tic generation and resting state networks in adult Tourette patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 362.
- Nowak, D. A., Rothwell, J., Topka, H., Robertson, M. M., & Orth, M. (2005). Grip force behavior in Gilles de la Tourette syndrome. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 20(2), 217–223.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113.
- Olejnik, S., & Algina, J. (2003). Generalized eta and omega squared statistics: Measures of effect size for some common research designs. *Psychological Methods*, 8(4), 434–447.
- Opitz, A., Beste, C., & Stock, A.-K. (2020). Using temporal EEG signal decomposition to identify specific neurophysiological correlates of distractor-response bindings proposed by the theory of event coding. *NeuroImage*, 209, 116524.
- Orth, M., Kirby, R., Richardson, M. P., Snijders, A. H., Rothwell, J. C., Trimble, M. R., Robertson, M. M., & Münchau, A. (2005). Subthreshold rTMS over pre-motor cortex has no effect on tics in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 116(4), 764–768.
- Ouyang, G., Herzmann, G., Zhou, C., & Sommer, W. (2011). Residue iteration decomposition (RIDE): A new method to separate ERP components on the basis of latency variability in single trials. *Psychophysiology*, 48(12), 1631–1647.
- Ouyang, G., Hildebrandt, A., Sommer, W., & Zhou, C. (2017). Exploiting the intra-subject latency variability from single-trial event-related potentials in the P3 time range: A review and comparative evaluation of methods. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 75, 1–21.
- Ouyang, G., Sommer, W., & Zhou, C. (2015). A toolbox for residue iteration decomposition (RIDE)—A method for the decomposition, reconstruction, and single trial analysis of event related potentials. *Journal of Neuroscience Methods*, 250, 7–21.

- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): Technical details. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, *24 Suppl D*, 5–12.
- Pastötter, B., Moeller, B., & Frings, C. (2021). Watching the Brain as It (Un)Binds: Beta Synchronization Relates to Distractor-Response Binding. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *33*(8), 1581–1594.
- Patri, J.-F., Cavallo, A., Pullar, K., Soriano, M., Valente, M., Koul, A., Avenanti, A., Panzeri, S., & Becchio, C. (2020). Transient Disruption of the Inferior Parietal Lobule Impairs the Ability to Attribute Intention to Action. *Current Biology*, *30*(23), 4594-4605.e7.
- Paulus, W., Classen, J., Cohen, L. G., Large, C. H., Di Lazzaro, V., Nitsche, M., Pascual-Leone, A., Rosenow, F., Rothwell, J. C., & Ziemann, U. (2008). State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimulation*, *1*(3), 151–163.
- Petruo, V., Bodmer, B., Bluschke, A., Münchau, A., Roessner, V., & Beste, C. (2020). Comprehensive Behavioral Intervention for Tics reduces perception-action binding during inhibitory control in Gilles de la Tourette syndrome. *Scientific Reports*, *10*(1), 1174.
- Petruo, V., Bodmer, B., Brandt, V. C., Baumung, L., Roessner, V., Münchau, A., & Beste, C. (2019). Altered perception-action binding modulates inhibitory control in Gilles de la Tourette syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *60*(9), 953–962.
- Petruo, V., Stock, A.-K., Münchau, A., & Beste, C. (2016). A systems neurophysiology approach to voluntary event coding. *NeuroImage*, *135*, 324–332.
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *118*(10), 2128–2148.
- Prinz, W. (1997). Perception and Action Planning. *European Journal of Cognitive Psychology*, *9*(2), 129–154.
- Prochnow, A., Bluschke, A., Weissbach, A., Münchau, A., Roessner, V., Mückschel, M., & Beste, C. (2021). Neural dynamics of stimulus-response representations during inhibitory control. *Journal of Neurophysiology*, *126*(2), 680–692.
- Ridding, M. C., & Ziemann, U. (2010). Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *The Journal of Physiology*, *588*(Pt 13), 2291–2304.
- Robertson, M. M., Banerjee, S., Kurlan, R., Cohen, D. J., Leckman, J. F., McMahon, W., Pauls, D. L., Sandor, P., & van de Wetering, B. J. (1999). The Tourette syndrome diagnostic confidence index: Development and clinical associations. *Neurology*, *53*(9), 2108–2112.
- Roessner, V., Eichele, H., Stern, J. S., Skov, L., Rizzo, R., Debes, N. M., Nagy, P., Cavanna, A. E., Termine, C., Ganos, C., Münchau, A., Szejko, N., Cath, D., Müller-Vahl, K. R., Verdellen, C., Hartmann, A., Rothenberger, A., Hoekstra, P. J., & Plessen, K. J. (2022). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders—version 2.0. Part III: Pharmacological treatment. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *31*(3), 425–441.

Ruff, C. C., Bestmann, S., Blankenburg, F., Bjoertomt, O., Josephs, O., Weiskopf, N., Deichmann, R., & Driver, J. (2008). Distinct causal influences of parietal versus frontal areas on human visual cortex: Evidence from concurrent TMS-fMRI. *Cerebral Cortex*, *18*(4), 817–827.

Sack, A. T., Cohen Kadosh, R., Schuhmann, T., Moerel, M., Walsh, V., & Goebel, R. (2009). Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: A comparison of methods. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(2), 207–221.

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.

Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (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. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *59 Suppl 20*, 22-33;quiz 34-57.

Siebner, H. R., Funke, K., Aberra, A. S., Antal, A., Bestmann, S., Chen, R., Classen, J., Davare, M., Di Lazzaro, V., Fox, P. T., Hallett, M., Karabanov, A. N., Kesselheim, J., Beck, M. M., Koch, G., Liebetanz, D., Meunier, S., Miniussi, C., Paulus, W., ... Ugawa, Y. (2022). Transcranial magnetic stimulation of the brain: What is stimulated? - A consensus and critical position paper. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *140*, 59–97.

Siebner, H. R., Lang, N., Rizzo, V., Nitsche, M. A., Paulus, W., Lemon, R. N., & Rothwell, J. C. (2004). Preconditioning of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence for Homeostatic Plasticity in the Human Motor Cortex. *Journal of Neuroscience*, *24*(13), 3379–3385.

Silvanto, J., Muggleton, N. G., Cowey, A., & Walsh, V. (2007). Neural adaptation reveals state-dependent effects of transcranial magnetic stimulation. *The European Journal of Neuroscience*, *25*(6), 1874–1881.

Stern, E., Silbersweig, D. A., Chee, K. Y., Holmes, A., Robertson, M. M., Trimble, M., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (2000). A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry*, *57*(8), 741–748.

Stokes, M. G., Chambers, C. D., Gould, I. C., Henderson, T. R., Janko, N. E., Allen, N. B., & Mattingley, J. B. (2005). Simple metric for scaling motor threshold based on scalp-cortex distance: Application to studies using transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neurophysiology*, *94*(6), 4520–4527.

Szejko, N., Robinson, S., Hartmann, A., Ganos, C., Debes, N. M., Skov, L., Haas, M., Rizzo, R., Stern, J., Münchau, A., Czernecki, V., Dietrich, A., Murphy, T. L., Martino, D., Tarnok, Z., Hedderly, T., Müller-Vahl, K. R., & Cath, D. C. (2022). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders—version 2.0. Part I: Assessment. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *31*(3), 383–402.

Szejko, N., Worbe, Y., Hartmann, A., Visser-Vandewalle, V., Ackermans, L., Ganos, C., Porta, M., Leentjens, A. F. G., Mehrkens, J.-H., Huys, D., Baldermann, J. C., Kuhn, J., Karachi, C., Delorme, C., Foltynie, T., Cavanna, A. E., Cath, D., & Müller-Vahl, K. (2022). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders—version 2.0. Part IV: Deep brain stimulation. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *31*(3), 443–461.

- Takacs, A., Mückschel, M., Roessner, V., & Beste, C. (2020). Decoding Stimulus–Response Representations and Their Stability Using EEG-Based Multivariate Pattern Analysis. *Cerebral Cortex Communications*, *1*(1).
- Takacs, A., Münchau, A., Nemeth, D., Roessner, V., & Beste, C. (2021). Lower-level associations in Gilles de la Tourette syndrome: Convergence between hyperbinding of stimulus and response features and procedural hyperfunctioning theories. *The European Journal of Neuroscience*, *54*(3), 5143–5160.
- Takacs, A., Zink, N., Wolff, N., Münchau, A., Mückschel, M., & Beste, C. (2020). Connecting EEG signal decomposition and response selection processes using the theory of event coding framework. *Human Brain Mapping*, *41*(10), 2862–2877.
- Tenke, C. E., & Kayser, J. (2012). Generator localization by current source density (CSD): Implications of volume conduction and field closure at intracranial and scalp resolutions. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *123*(12), 2328–2345.
- Twomey, D. M., Murphy, P. R., Kelly, S. P., & O’Connell, R. G. (2015). The classic P300 encodes a build-to-threshold decision variable. *The European Journal of Neuroscience*, *42*(1), 1636–1643.
- van Doorn, J., Ly, A., Marsman, M., & Wagenmakers, E.-J. (2020). Bayesian rank-based hypothesis testing for the rank sum test, the signed rank test, and Spearman’s ρ . *Journal of Applied Statistics*, *47*(16), 2984–3006.
- van Ravenzwaaij, D., & Ioannidis, J. P. A. (2017). A simulation study of the strength of evidence in the recommendation of medications based on two trials with statistically significant results. *PloS One*, *12*(3), e0173184.
- Verleger, R., Hamann, L. M., Asanowicz, D., & Śmigasiewicz, K. (2015). Testing the S-R link hypothesis of P3b: The oddball effect on S1-evoked P3 gets reduced by increased task relevance of S2. *Biological Psychology*, *108*, 25–35.
- Verleger, R., Jaśkowski, P., & Wascher, E. (2005). Evidence for an Integrative Role of P3b in Linking Reaction to Perception. *Journal of Psychophysiology*, *19*, 165–181.
- Verleger, R., Siller, B., Ouyang, G., & Śmigasiewicz, K. (2017). Effects on P3 of spreading targets and response prompts apart. *Biological Psychology*, *126*, 1–11.
- Wagenmakers, E.-J., Wetzels, R., Borsboom, D., & van der Maas, H. L. J. (2011). Why psychologists must change the way they analyze their data: The case of psi: comment on Bem (2011). *Journal of Personality and Social Psychology*, *100*(3), 426–432.
- Weissbach, A., Kleimaker, M., Bäumer, T., Beste, C., & Münchau, A. (2020). Electro-Myo-Stimulation Induced Tic Exacerbation—Increased Tendencies for the Formation of Perception-Action Links in Tourette Syndrome. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (New York, N.Y.)*, *10*, 41.
- Wolff, N., Mückschel, M., & Beste, C. (2017). Neural mechanisms and functional neuroanatomical networks during memory and cue-based task switching as revealed by residue iteration decomposition (RIDE) based source localization. *Brain Structure and Function*, *222*(8), 3819–3831.

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 & Behavioral Pediatrics, 26*(6), 397–403.

World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA, 310*(20), 2191–2194.

Yang, J., Hirsch, L., Martino, D., Jette, N., Roberts, J., & Pringsheim, T. (2016). The prevalence of diagnosed tourette syndrome in Canada: A national population-based study. *Movement Disorders, 31*(11), 1658–1663.

Zschocke, S., Kursawe, H., Kubicki, S., Surges, R., Kurthen, M., Elger, C., Lehnertz, K., Hinrichs, H., Schmitt, B., & Wohlrab, G. (2012). *Klinische Elektroenzephalographie* (H. C. Hansen, Hrsg.; 3. Aufl.). Springer Medizin.

7 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Studiendesign | 14 |
| Abbildung 2: Beispielhaftes Set-up während der rTMS-Intervention | 17 |
| Abbildung 3: Schematische Darstellung der <i>Stimulus-Response</i> -Aufgabe (SR-Aufgabe) ... | 19 |
| Abbildung 4: Bindingkompatible und -inkompatible Bedingungen der <i>Stimulus-Response</i> -Aufgabe (SR-Aufgabe) | 20 |
| Abbildung 5: Binding in den Daten der Genauigkeit | 31 |
| Abbildung 6: Binding in den Daten der Reaktionszeit..... | 32 |
| Abbildung 7: Binding in den Daten des <i>Balanced Integration Score</i> (BIS)..... | 34 |
| Abbildung 8: Binding in den Daten der mittleren P3-C-Cluster-Amplitude der P1-Elektrode | 36 |
| Abbildung 9: Mittlere P3-C-Cluster-Amplitude der P1-Elektrode und Kopfhauttopografie der bindingkompatiblen und -inkompatiblen Bedingungen | 38 |

8 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Proband:innen | 28 |
| Tabelle 2: Parameter von Stimulation und Messzeitpunkten..... | 29 |
| Tabelle 3: ANOVA der Genauigkeit (Hauptanalyse)..... | 81 |
| Tabelle 4: ANOVA der Reaktionszeit (Hauptanalyse)..... | 82 |
| Tabelle 5: ANOVA des <i>Balanced Integration Score</i> (Hauptanalyse)..... | 83 |
| Tabelle 6: ANOVA der Genauigkeit (Kontrollanalyse)..... | 84 |
| Tabelle 7: ANOVA der Reaktionszeit (Kontrollanalyse)..... | 85 |
| Tabelle 8: ANOVA des <i>Balanced Integration Score</i> (Kontrollanalyse)..... | 86 |
| Tabelle 9: ANOVA der P3-C-Cluster-Amplitude | 87 |

9 Anhang

9.1 Votum der Ethikkommission

| | |
|---|---|
|  <p>UNIVERSITÄT ZU LÜBECK</p> <p><u>Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck</u></p> <p>Herrn Prof. Dr. Alexander Münchau Institut für Neurogenetik</p> <p>im Hause</p> <p><u>nachrichtlich:</u> Frau Prof. Dr. Klein Direktorin des Institutes für Neurogenetik</p> | <p>Ethik-Kommission Vorsitzender: Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic Universität zu Lübeck Stellv. Vorsitzender: Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck</p> <p>Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann Tel.: +49 451 3101 1008 Fax: +49 451 3101 1024</p> <p>ethikkommission@uni-luebeck.de</p> |
| <p>Aktenzeichen: 17-156 Datum: 08. Juni 2017</p> | |
| <p>Sitzung der Ethik-Kommission am 01. Juni 2017 Antragsteller: Herr Prof. Dr. Münchau Titel: Beeinflussung klinischer Symptome und sensomotorischer Verarbeitung durch repetitive transkranielle Magnetstimulation</p> | |
| <p>Sehr geehrter Herr Prof. Münchau, der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.</p> | |
| <p>Die Kommission hat nach der Berücksichtigung folgender Hinweise keine Bedenken: In den vorgelegten Antragsunterlagen werden verschiedene Titel für die Studie verwendet, dies ist zu vereinheitlichen. Mögliche Belastungen bei der rTMS wie z.B. anfängliche Missempfindungen, Zuckungen o.ä. sind aufzuklären. Die Kommission erwartet, dass alle Fragebögen in deutscher Sprache zum Einsatz kommen und dass die CRF ein echtes Pseudonym tragen, das keine Hinweise auf die Identität der Teilnehmer gibt. Eine Wege-Unfall-Versicherung wird empfohlen.</p> | |
| <p><small>Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen. Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter www.drks.de). Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.</small></p> | |
| <p>Mit freundlichen Grüßen</p> | |
| <p>Prof. Dr. med. Alexander Katalinic Vorsitzender</p> | |
| <p><input checked="" type="checkbox"/> Herr Prof. Dr. Katalinic (Soz.med. u. Epidemiologie, Vorsitzender) Hr. Prof. Dr. Gieseler (Medizinische Klinik I, Stellv. Vorsitzender) Hr. PD Dr. Bausch (Chirurgie) Hr. Prof. Dr. Borck (Medizingeschichte u. Wissenschaftsforschung)</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> Frau Martini (Caritas) <input checked="" type="checkbox"/> Hr. Prof. Dr. Moser (Neurologie) <input checked="" type="checkbox"/> Hr. Prof. Dr. Raasch (Pharmakologie) <input checked="" type="checkbox"/> Hr. Prof. Dr. Rehmann-Sutter (MGWF) <input checked="" type="checkbox"/> Hr. Schneider (Landgericht Lübeck) <input checked="" type="checkbox"/> Fr. Prof. em. Dr. Schrader (Plastische Chirurgie) <input checked="" type="checkbox"/> Hr. Dr. Vonthein (Med. Biometrie u. Statistik)</p> |
| <p><input checked="" type="checkbox"/> Fr. Farries (Amtsgericht Eutin) <input checked="" type="checkbox"/> Fr. PD Dr. Jauch-Chara (Psychiatrie) <input checked="" type="checkbox"/> Hr. PD Dr. Lauten (Kinder- u. Jugendmedizin)</p> | |

9.2 Einladung zur Studienteilnahme, Studieninformation und Einverständniserklärung

Einladung zur Teilnahme am Forschungsprojekt „Beeinflussung klinischer Symptome und sensomotorischer Verarbeitung durch repetitive transkranielle Magnetstimulation bei Personen mit Tourette-Syndrom und gesunden Kontrollpersonen“

Sehr geehrte Damen und Herren,

das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein führt unter der Leitung von Prof. Dr. med. Alexander Münchau ein Forschungsprojekt zum Thema „Beeinflussung klinischer Symptome und sensomotorischer Verarbeitung durch repetitive transkranielle Magnetstimulation“ bei Personen mit Gilles-de-la-Tourette-Syndrom und gesunden Proband:innen durch. Wir wenden uns an Sie mit der Bitte, dieses Forschungsprojekt durch Ihre Teilnahme zu unterstützen.

Das Tourette-Syndrom ist hauptsächlich durch das Auftreten plötzlicher, sich wiederholender Bewegungen und Laute („Tics“) gekennzeichnet. Eine Ursache für diese Tics könnte darin liegen, dass das Gehirn bei Personen mit Tourette-Syndrom Handlung und Wahrnehmung anders verarbeitet und ansteuert als Gehirne von Personen, die keine Tics haben. Frühere Studien unserer Arbeitsgruppe haben hierfür erste Hinweise gefunden und wir möchten in der vorliegenden Studie genauer untersuchen, welche Bereiche des Gehirns hierbei eine Rolle spielen. Für die Untersuchung der Verarbeitung von Handlung und Wahrnehmung im Gehirn verwenden wir zwei leicht zu verstehende Aufgaben am Computer, bei denen man nach bestimmten Regeln auf sensorische Reize mit einem Tastendruck reagieren soll. Währenddessen wird die Aktivität des Gehirns mit Hilfe der Elektroenzephalografie (EEG) aufgezeichnet. Den Einfluss verschiedener Hirnareale untersuchen wir, indem wir die Bearbeitung der Aufgaben nach einer Anwendung repetitiver transkranieller Magnetstimulation, an einem Termin als echte Stimulation und an einem Termin als Scheinstimulation, vergleichen. Um die rTMS zielgenau durchzuführen, ist zusätzlich eine einmalige Messung der Struktur des Gehirns mittels Magnetresonanztomografie (MRT) erforderlich. Bei der EEG-Messung werden minimale elektrische Spannungsveränderungen, die sich aus der Aktivität des Gehirns ergeben, mit Hilfe einer Elektrodenkappe an der Kopfoberfläche gemessen. Bei der rTMS werden Teile des Gehirns mithilfe eines Magnetfeldes aktivierend oder hemmend beeinflusst. Die MRT nutzt ebenfalls Magnetfelder, um die Struktur des Gehirns dreidimensional zu messen. Die drei eingesetzten neurophysiologischen Methoden (EEG, rTMS, MRT) sind nicht schmerzhaft und nicht invasive Verfahren, das heißt, die Anwendung erfolgt rein äußerlich und es werden keine Messinstrumente in den Körper eingeführt. Schwangere Frauen, Personen, die schon einmal einen epileptischen Anfall hatten, die ein Metallimplantat haben oder großflächige Tätowierungen, dürfen an der Studie allerdings nicht teilnehmen. Die Methoden sind unten genauer beschrieben (s. Abschnitt „Untersuchungsmethoden“). Bitte lesen Sie sich auch die nachfolgenden Informationen gründlich durch. Wenn Sie Interesse an der Teilnahme haben, können Sie sich gerne telefonisch unter 0451 3101 8226 oder per Email (theresa.paulus@neuro.uni-luebeck.de) bei uns melden. Ansonsten würden wir uns innerhalb der nächsten Woche telefonisch bei Ihnen melden, um zu erfragen, ob Sie Interesse an einer Teilnahme haben.

Wenn Interesse besteht, würden wir alle Fragen und Sicherheitskriterien telefonisch besprechen und Ihnen anschließend die Studieninformationen zuschicken.

Mit freundlichen Grüßen, Prof. Dr. med. Alexander Münchau

Studieninformation

Studientitel

Beeinflussung klinischer Symptome und sensomotorischer Verarbeitung durch repetitive transkranielle Magnetstimulation bei Personen mit Tourette-Syndrom und gesunden Kontrollpersonen

Studienziel

Das Tourette-Syndrom ist hauptsächlich durch das Auftreten plötzlicher, sich wiederholender Bewegungen und Laute („Tics“) gekennzeichnet. Eine Ursache für diese Tics könnte darin liegen, dass das Gehirn von Personen mit Tourette-Syndrom Handlung und Wahrnehmung anders verarbeitet und ansteuert als Gehirne von Personen, die keine Tics haben. Frühere Studien unserer Arbeitsgruppe haben hierfür erste Hinweise gefunden und wir möchten in der vorliegenden Studie genauer untersuchen, welche Bereiche des Gehirns hierbei eine Rolle spielen.

Überblick über den Ablauf der Studie

Die Untersuchungen im Rahmen der Studie finden zu zwei Messzeitpunkten am UKSH in Lübeck statt, die jeweils ca. 3 – 7 Stunden dauern; hinzu kommt ein Termin zur MRT-Messung vor dem ersten Messzeitpunkt. Vor Ort bekommen Sie die Information, die wir Ihnen per Email oder Post zugeschickt haben, noch einmal ausgehändigt und Sie bekommen die Gelegenheit, offene Fragen zu klären.

Vor der MRT-Messung bzw. vor dem ersten Messzeitpunkt füllen wir mit Ihnen zusammen einen Fragebogen aus, der sicherstellen soll, dass Sie durch die rTMS- und MRT-Messung keinen Risiken ausgesetzt sind. Beide Methoden beruhen auf Magnetfeldern, die durch medizinisch geprüfte Geräte erzeugt werden und die durch den Schädel hindurch wirken, also nicht invasiv sind. Wegen der Magnetfelder muss allerdings sichergestellt werden, dass kein ferromagnetisches Metall im oder am Körper ist (z. B. Implantate, Herzschrittmacher, Tätowierungen), und bei Frauen muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Bei Zahnersatz muss durch Rücksprache mit dem Zahnarzt sichergestellt werden, dass das verwendete Material nicht ferromagnetisch ist. Außerdem wird mit Ihnen nochmal der genaue Studienablauf besprochen und Sie haben die Möglichkeit, noch offene Fragen zu stellen. Im Anschluss findet die MRT-Messung statt.

Der erste Messzeitpunkt beginnt mit einer ausführlichen Befragung und einer Videoaufzeichnung. Bei Personen mit dem Tourette-Syndrom kommt eine weitere Videoaufzeichnung hinzu, bei der wir Sie bitten, Tics (bzw. andere Bewegungen) zuzulassen und gleichzeitig mit Hilfe eines Schiebereglers ein eventuelles Dranggefühl anzugeben. Im Folgenden bitten wir Sie, die Reaktionsaufgabe am Computer auszuführen, währenddessen wird erneut ein EEG aufgezeichnet. Im Anschluss wiederholen wir die Videoaufzeichnungen in gleicher Weise wie am Anfang.

Der zweite Messzeitpunkt entspricht dem ersten Messzeitpunkt, nur dass im Falle einer vorherigen Scheinstimulation nun die echte Stimulation erfolgt oder andersherum.

Untersuchungsmethoden

Klinisch-neurologische Untersuchung und Fragebögen (erster Messzeitpunkt): Es erfolgt eine standardisierte Befragung und Untersuchung durch geschulte Mitarbeiter:innen des Instituts. Dieser Teil dauert ca. eine Stunde.

Videoaufzeichnung und Bewertung des Dranggefühls (erster und zweiter Messzeitpunkt): Bei Personen mit Tourette-Syndrom und gesunden Personen wird eine 10-minütige

Videoaufzeichnung in Ruhe durchgeführt. Bei Personen mit Tourette-Syndrom kommt eine weitere Videoaufzeichnung für 5 Minuten hinzu, bei der wir Sie bitten, Tics (bzw. andere Bewegungen) zuzulassen und gleichzeitig mit Hilfe eines Schiebereglers ein eventuelles Dranggefühl anzugeben.

Elektroenzephalografie (EEG) und Reaktionsaufgabe (erster und zweiter Messzeitpunkt): Mit Hilfe einer Haube werden Oberflächenelektroden auf der Kopfhaut fixiert, die eine nicht invasive Ableitung von Hirnströmen ermöglichen. Die gemessenen Hirnströme erlauben Rückschlüsse auf die Hirnaktivität in unterschiedlichen Gebieten des Gehirns. Während der EEG-Messung führen Sie eine Reaktionsaufgabe am Computer aus, bei der man nach bestimmten Regeln auf Bilder, die am Bildschirm gezeigt werden, mit einem Tastendruck reagieren soll. Die Dauer dieser Untersuchung beträgt ca. 30 Minuten.

Magnetresonanztomografie (MRT, vor dem ersten Messzeitpunkt): Es wird eine kernspintomografische Untersuchung von Ihrem Gehirn durchgeführt. Vor der Untersuchung werden Sie zunächst mit dem MRT-Gerät vertraut gemacht. Sie werden in liegender Position in eine „Magnetröhre“ geschoben. Dabei ist zu beachten, dass keine metallischen Gegenstände im oder am Körper verbleiben dürfen und Personen z. B. mit Herzschrittmachern oder Stents aus ferromagnetischen Materialien nicht untersucht werden dürfen. Bitte teilen Sie uns mit, wenn dies bei Ihnen der Fall ist. Frauen, die nicht ausschließen können, dass sie schwanger sind, können ebenfalls nicht teilnehmen. Um Messfehler durch Kopfbewegungen zu verhindern, wird der Kopf während der Untersuchung zusätzlich mit Schaumstoffpolstern gehalten. Da MRT-Untersuchungen laut sind, erhalten alle Personen Ohrstöpsel oder einen speziell für die MRT-Untersuchung angefertigten Kopfhörer. Während der Untersuchung sind Ärzt:innen anwesend, mit denen Sie über ein Mikrofon kommunizieren können. Sollten Sie eine Unterbrechung der Untersuchung wünschen, so können Sie dies jederzeit über eine Klingel mitteilen. Vor Beginn der MRT-Untersuchung wird ein ausführlicher Fragebogen zu Ausschlusskriterien zusammen mit den untersuchenden Ärzt:innen ausgefüllt. Die MRT-Messung dauert ca. 10 Minuten.

Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS, erster und zweiter Messzeitpunkt): Bei der transkraniellen Magnetstimulation wird mittels einer Spule, die von geschulten Mitarbeiter:innen des Instituts über den Kopf der Proband:innen gehalten wird, ein starkes, allerdings nur sehr kurz andauerndes Magnetfeld erzeugt. Dieses Magnetfeld bewirkt vorübergehend einen Stromfluss in dem unter der Spule liegenden Hirngebiet. Durch diesen Stromfluss kommt es zu einer messbaren Änderung der Erregbarkeit des stimulierten Gehirnareals. In unserer Untersuchung wird durch repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) über ca. 20 Minuten eine vorübergehende, kurzfristige funktionelle Hemmung in einem bestimmten Hirnareal, welches, wie Vorstudien zeigen, für eine Neigung zu Tic-Erkrankungen verantwortlich sein könnte, hervorgerufen. Ziel der Studie ist zu untersuchen, wie sich diese Aktivitätsminderung auf andere verknüpfte Hirnareale auswirkt. Während rTMS ist es in der Vergangenheit in Einzelfällen zu einem epileptischen Anfall gekommen. Daraufhin setzte eine Kommission des amerikanischen *National Institute of Health* Grenzwerte fest, bei deren Einhaltung die rTMS nicht zur Auslösung von epileptischen Anfällen führt. Diese Richtlinien werden in unserer Studie strikt eingehalten. Trotzdem werden wir aus Sicherheitsgründen im Vorfeld abklären, ob bestimmte Kriterien auf Sie zutreffen, auf die wir ggf. Rücksicht nehmen müssen. Darüber hinaus kann es vor allem zu Beginn der transkraniellen Magnetstimulation zu Missempfindungen oder Muskelzuckungen im Bereich der Finger kommen. Dies ist jedoch völlig harmlos. Dieser Teil dauert ca. 30 Minuten.

Zeitaufwand und Aufwandsentschädigung

Der zeitliche Aufwand beträgt insgesamt ca. 10 Stunden. Sie erhalten eine Aufwandsentschädigung von 15 € pro Stunde sowie eine Erstattung der Anfahrtskosten (Bahnticket oder 30 ct/km für PKW-Fahrten).

Datenschutz

Für die Datenverarbeitung ist Prof. Dr. med. Alexander Münchau, UKSH Lübeck, verantwortlich. Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck des oben genannten Forschungsvorhabens. Es werden Name, Alter, Fragebogendaten, Diagnose sowie die bei den beschriebenen Messmethoden erfassten Daten (Video, Reaktionsaufgabe, EEG, MRT, rTMS) gespeichert und sicher aufbewahrt.

Die im Rahmen der Studie nach Einverständniserklärung der Studienteilnehmer:innen erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Die Daten werden in Papierform und auf Datenträgern im *Center of Brain, Behavior and Metabolism* (CBBM) am UKSH Lübeck aufgezeichnet und pseudonymisiert¹ für die Dauer von 10 Jahren gespeichert, soweit gesetzliche Vorgaben nicht längere Archivierungspflichten vorsehen. Die Auswertung, Nutzung, Weitergabe und Veröffentlichung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt somit auch in pseudonymisierter Form. (Bitte beachten Sie den folgenden Abschnitt, „Videoaufzeichnung“).

Zugriff auf Ihre persönlichen Daten (Name und Kontaktinformation) haben während Ihrer Teilnahme nur die direkt beteiligten Mitarbeiter:innen und anschließend nur die Studienleitung. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremdem Zugriff geschützt. Entschließt sich ein:e Studienteilnehmer:in zum Abbruch der Studie, kann er/sie verlangen, dass die Daten vernichtet werden. Die Daten können in der Folge durch die Studienteilnehmer:innen nicht eingesehen und diese über anfallende personenbezogene Ergebnisse der Studie auch nicht informiert werden. Diese Studie ist durch die zuständige Ethikkommission beraten worden.

Die Videoaufnahmen, die in dieser Studie gemacht werden, werden auf Passwortgeschützten Festplatten im CBBM am UKSH Lübeck für den Zeitraum von 10 Jahren aufbewahrt und im Anschluss gelöscht. Die Videos werden unter einem Ihnen zugeordneten Pseudonymisierungscode gespeichert, sodass die Videos nicht direkt mit Ihrem Namen in Verbindung gebracht werden können. Die Videos werden dahingehen analysiert, wie oft und wie stark Ihre Tics während der Aufnahme auftreten. Maßnahmen zur Unkenntlichmachung, wie beispielsweise der Einsatz von Augenbalken sind nicht vorgesehen, da viele Tics sich im Bereich der Augen und des Gesichts abspielen und so nicht für die Auswertung zur Verfügung stehen würden. Wenn Sie mit einer längerfristigen Speicherung der Videoaufnahmen nicht einverstanden sind, werden sie direkt nach der Auswertung gelöscht. Die Videoaufnahmen werden ausschließlich zur Datenauswertung verwendet. Darüber hinaus wäre es für den wissenschaftlichen Austausch und die medizinische Ausbildung sehr wertvoll, wenn wir ausgewählte Ausschnitte aus den Aufnahmen (selbstverständlich ohne Angaben von Namen oder Kontaktdaten) in Lehrveranstaltungen an der Universität oder bei wissenschaftlichen Kongressen zeigen könnten. Videos oder Bilder werden nicht im Internet hochgeladen oder anderweitig an Dritte weitergegeben. Zur Präsentation von Videoausschnitten bei Seminaren und Konferenzen können Sie unten unabhängig von der Einwilligung zur Studienteilnahme Ihr Einverständnis erklären.

Welchen persönlichen Nutzen hat die Studie für mich?

Ein unmittelbarer Nutzen ist für die Studienteilnehmenden nicht zu erwarten. Die Studie beschäftigt sich mit den Grundlagen der Entstehung von Tics und möchte herausfinden, ob das Gehirn von Personen mit Tourette-Syndrom Handlung und Wahrnehmung anders verarbeitet und ansteuert als Gehirne von gesunden Kontrollproband:innen. Dies kann dazu beitragen, eine bessere theoretische Grundlage für Behandlungsansätze zu entwickeln und kann damit in Zukunft anderen Personen mit Tourette-Syndrom (und ggf. auch anderen Erkrankungen) zugutekommen.

Gefahren und Belastungen

Durch die Teilnahme an der Studie sind keine besonderen gesundheitlichen Risiken oder Gefahren für die Studienteilnehmer:innen zu erwarten, da es sich bei der rTMS um ein sorgfältig untersuchtes, nicht invasives und nicht schmerzhaftes Verfahren handelt. Die Dauer der Messung könnte für einige Studienteilnehmer:innen eine emotionale Belastung darstellen. Als Nebenwirkung der rTMS und EEG kann eine vorübergehende leichte Reizung an der Kopfhaut auftreten, die jedoch unbedenklich ist. Studienteilnehmer:innen, die zu Kopfschmerzen neigen, können nach der rTMS Kopfschmerzen verspüren. Personen mit Metallimplantaten und Personen, die an Epilepsie leiden oder schon einmal einen epileptischen Anfall hatten, sind von der Teilnahme ausgeschlossen. Auch Frauen, bei denen eine Schwangerschaft bestehen könnte, sind von einer Teilnahme ausgeschlossen.

„Zufallsbefunde“ bei der Messung der Hirnstruktur im Magnetresonanztomographen (MRT)

Bei MRT-Messungen besteht die Möglichkeit, behandelbare oder unbehandelbare Pathologien des Schädels oder des Gehirns zu entdecken. Wir sehen uns ethisch verpflichtet, Sie über solche sogenannten Zufallsbefunde zu informieren, um diese ggf. mit einem Spezialisten abzuklären. Bitte beachten Sie auch, dass die Information über einen behandlungsbedürftigen Befund eine emotionale Belastung darstellen kann und auch praktische Konsequenzen haben kann, z. B. beim Neuabschluss einer Lebensversicherung oder einer privaten Krankenversicherung. Durch Ihre Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dieser Studie erklären Sie sich bereit, über solche möglichen Zufallsbefunde informiert zu werden.

Einwilligungserklärung zur Studie „Beeinflussung klinischer Symptome und sensomotorischer Verarbeitung durch repetitive transkranielle Magnetstimulation“

Vorname, Name: _____

Geburtsdatum: _____

Ich habe die schriftliche Information zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – durch Frau/Herrn _____ über das Ziel und den Verlauf der Studie, Chancen und Risiken der Teilnahme, meine Rechte und Pflichten und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt. Ich habe verstanden, dass ich das Recht habe, meine Teilnahme jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne negative Konsequenzen zu beenden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen, um eventuelle Unklarheiten zu beseitigen. Eine Kopie des Informationsschreibens und dieser Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Mir wurde erklärt, dass alle Ergebnisse der Aufgabe und alles, was ich dem/der Studienleiter:in mitteile, der ärztlichen Schweigepflicht unterliegt, und die Ergebnisse aus der Aufgabe nur ohne Angabe meines Namens bearbeitet oder weitergegeben werden.

Ich bin mit der sicheren Archivierung der Videoaufnahmen am CBBM (s. u.) einverstanden. (Eine längerfristige Archivierung ist entscheidend für die wissenschaftliche Qualitätssicherung, da nur so ggf. offene Fragen zur Auswertung beantwortet werden können. Falls Sie mit der Archivierung nicht einverstanden sind, werden die Aufnahmen nach der ersten Auswertung gelöscht).

Ja Nein

Ich bin damit einverstanden, dass Ausschnitte meiner Videoaufzeichnungen anderen Ärzt:innen und Forscher:innen bei Seminaren oder wissenschaftlichen Kongressen zu wissenschaftlichen Zwecken oder Lehrzwecken gezeigt werden. (Eine Zustimmung hierzu ist für den wissenschaftlichen Austausch und Qualitätssicherung äußerst wertvoll. Nur so könnten wissenschaftliche Methoden auch von anderen Forschungsgruppen genau nachvollzogen und gemeinsame Standards etabliert werden.)

Ja Nein

Ich nehme auch an anderen Studien zum Thema Tourette-Syndrom am CBBM (Prof. Dr. Tobias Bäumer, Prof. Dr. Ulrike Krämer) teil und bin damit einverstanden, dass die in dieser Studie gemessenen Daten mit den in den anderen Studien erhobenen Daten zusammengeführt und gemeinsam ausgewertet werden.

Ja Nein

Einwilligung zur Teilnahme

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten aufgezeichnet (Papierform und elektronisch) und für den Zeitraum von mindestens 10 Jahren im CBBM am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, archiviert werden.

Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich die Aufklärung verstanden habe und unter den aufgeführten Bedingungen an der Studie teilnehmen möchte. Insbesondere bin ich damit einverstanden, dass im Rahmen der Studie Videoaufnahmen von mir gemacht werden und dass ich über eventuelle „Zufallsbefunde“ (Auffälligkeiten in der Messung der Hirnstruktur mittels MRT) in Kenntnis gesetzt werde.

Meine Fragen wurden vollständig und verständlich beantwortet. Ich habe verstanden, dass meine Teilnahme freiwillig ist, und dass ich das Recht habe, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen würden.

Ich möchte an der Studie teilzunehmen und bin mit der oben beschriebenen Erhebung, Speicherung und Verwendung meiner Daten einverstanden.

Lübeck, den

Lübeck, den

(Unterschrift Studienteilnehmer:in)

(Unterschrift Studienleiter:in)

Name:

Name:

Geburtsdatum:

Telefonnummer:

Im Falle von Rückfragen wenden Sie sich bitte an den Studienleiter Herrn Prof. Dr. med. Alexander Münchau (Tel.: 0451 3101 8215, Email: alexander.muenchau@neuro.uni-luebeck.de).

9.3 Aufklärung über MRT und rTMS

Fragebogen I: Vor der MRT-Untersuchung (MRT-Nummer _____)

Wir bemühen uns, die Untersuchung so angenehm wie möglich zu gestalten. Der Fragebogen dient dazu, mögliche Risiken vor der Untersuchung abzuschätzen.

Name, Vorname:

Geb. Datum:

Gewicht in kg:

| | | |
|-----|---|--|
| 1. | Sind Sie Trägerin oder Träger eines elektromagnetisch beeinflussbaren Implantats oder Körperhilfsmittels, z.B. Herzschrittmacher, Defibrillator, implantiertes Hörgerät, Neurostimulator, Implantat mit Magnetventil (z.B. künstlicher Darmausgang), Medikamentenpumpe (z.B. für Insulin)? Wenn ja, welche? | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 2. | Wurden Sie schon einmal an Kopf oder Herz operiert? Wenn ja, warum? | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 3. | Befinden sich in Ihrem Körper Metallteile oder Implantate, die z.B. bei einer Operation oder Verletzung mit einem metallischen Fremdkörper in Ihren Körper gelangt sind, z.B. Prothesen, künstliche Gelenke oder Herzklappen, Gefäßverschlüsse oder -erweiterungen (sog. Stents), Spirale, chirurgische Clips, Knochenschrauben oder -platten, Granatsplitter, Projektile, Shunts, Katheter, Elektroden, Spulen oder Bestrahlungsquellen? Wenn ja, welche? | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 4. | Befinden sich an oder auf Ihrem Körper Metallteile oder metallhaltige Geräte, z.B. Piercing, Akupunkturnadeln, Prothesen, Elektroden, Langzeit-EKG, Katheter, Bestrahlungsquellen? Wenn ja, ab- oder herausnehmbar? | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 5. | Haben Sie / hatten Sie schon einmal einen Fremdkörper im Auge oder eine Augenverletzung? | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 6. | Tragen Sie (außer Amalgam-Füllungen) Zahnersatz, Brücken oder Zahnklammern/-spangen? Wenn ja: herausnehmbar? | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 7. | Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind? | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 8. | Leiden Sie unter einer schweren Krankheit der Atemwege, des Herz-Kreislauf-Systems oder des Bewegungssystems, z.B. Asthma, Herzschwäche, Herzrhythmusstörungen, Lähmungen? Wenn ja, welche? | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 9. | Leiden Sie unter Diabetes oder einem Anfallsleiden, z.B. Epilepsie? | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 10. | Neigen Sie zu Klaustrophobie (Angst in engen Räumen), Schwindel- oder Panikanfällen? | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 11. | Sind Sie auf lebenswichtige Medikamente angewiesen? Wenn ja, welche? | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 12. | Nehmen Sie z.Zt. regelmäßig Medikamente, z.B. Aspirin, Insulin, Anabolika? Wenn ja, welche? | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 13. | Sind Sie tätowiert, haben Sie ein permanentes Makeup oder tragen Sie ein Nikotinpflaster? | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| 14. | Haben Sie sonstige Erkrankungen oder Leiden, die für die geplante Untersuchung relevant sein könnten, z.B. Tinnitus, Migräne etc.? | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |

Fragebogen II: Vor der TMS-Untersuchung (MRT-Nummer _____)
 Wir bemühen uns, die Untersuchung so angenehm wie möglich zu gestalten. Der Fragebogen dient dazu, mögliche Risiken vor der Untersuchung abzuschätzen.

Name, Vorname:

Geb. Datum:

- Sind Sie aktuell an Epilepsie erkrankt? ja nein
- Hatten Sie schon einmal einen epileptischen Anfall? ja nein
- Haben Sie in der Vergangenheit einen Schlaganfall erlitten? ja nein
- Haben Sie Metallteile im oder am Kopf (wie z.B. chirurgische Clips, Schrauben, Metallplatten oder -splitter)? ja nein

Folgendes: _____

- Tragen Sie implantierte Geräte wie Herzschrittmacher, medizinische Pumpen, Drähte im Körper? ja nein

Folgendes: _____

- Haben Sie in der Vergangenheit Hirnverletzungen erlitten, oder wurden bei Ihnen Operationen am Gehirn durchgeführt? ja nein
- Haben Sie je eine Hirninfektion erlitten? ja nein
- Für Frauen: Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind? ja nein
- Wurde bei Ihnen schon einmal TMS angewendet? ja nein
- Wenn ja, traten dabei irgendwelche Nebenwirkungen auf? ja nein

Folgendes:

- Nehmen Sie dauerhaft Medikamente ein? ja nein
 Wenn ja, welche?

- Ist ein Mitglied Ihrer Familie an Epilepsie erkrankt? ja nein
- Neigen Sie zu Kopfschmerz? ja nein

Unterschrift der Probandin/ des Probanden, Vor- und Nachname in Druckbuchstaben, Datum/Ort

9.4 Dokumentationsbogen

Heutiges Datum:

Versuchsleiter:in:

Proband:innen-ID:

Geburtsdatum:

Krankheitsdauer:

Geschlecht:

Höchster Schulabschluss:

Beruf/aktuelle Tätigkeit:

Händigkeit:

Musikinstrument:

Neurologische Erkrankungen: NEIN JA – Welche?

Psychiatrische Erkrankungen: NEIN JA – Welche?

Somatische Erkrankungen: NEIN JA – Welche?

Einnahme von Medikamenten: NEIN JA – Welche?

Medikationsveränderung in den letzten 4 Wochen: NEIN JA

Allgemeine Anmerkungen/Besonderheiten:

Checklisten

| | |
|--------------------------------|--|
| Einverständniserklärung | |
| COVID-Fragebogen | |
| Fragebögen | |
| MRT-Checkliste | |
| rTMS-Checkliste | |
| Kostenabrechnungszettel | |
| Folgetermin vereinbart (Datum) | |

Intelligenztestung

| | |
|---|--|
| WAIS – mit den Untertests GF, BE, RD, ZST | |
|---|--|

Klinische Untersuchung prä interventionem

| | |
|------------------------------------|--|
| M.I.N.I. | |
| YBOCS | |
| YGTSS (Patient:innen) | |
| DCI (Patient:innen) | |
| RUSH-Videoprotokoll | |
| UrgeMonitor (inkl. Webcamaufnahme) | |

Intervention

| | |
|--|--|
| Shamstimulation T1 oder T2 RMT 40 % RMT rTMS, 1 Hz, BA40, 20 Minuten | |
| Verumstimulation T1 oder T2 RMT 120 % RMT rTMS, 1 Hz, BA40, 20 Minuten | |

SR-Aufgabe/EEG

| | |
|-------------------|--|
| SR-Aufgabe | |
| EEG Dateiname: | |

Klinische Untersuchung post interventionem

| | |
|------------------------------------|--|
| RUSH-Videoprotokoll | |
| UrgeMonitor (inkl. Webcamaufnahme) | |

Fragebögen

| | | | | | | | |
|-------|-----|-----|-------|------------|---------------------|----------------------|-------------------------|
| CAARS | BDI | FLZ | OCI-R | Händigkeit | ATQ (Patient:innen) | PUTS (Patient:innen) | GTS-QoL (Patient:innen) |
|-------|-----|-----|-------|------------|---------------------|----------------------|-------------------------|

wurden ausgefüllt/werden zurückgesendet

Anmerkungen zur Intelligenztestung oder zur klinischen Untersuchung:

9.5 Haupteffekte und Interaktionen der Varianzanalysen

9.5.1 Behaviorale Ergebnisse

Tabelle 3: ANOVA der Genauigkeit (Hauptanalyse)

| Effekt | <i>F</i> (1,56) | <i>p</i> | <i>p</i> < 0.05 | η^2 |
|----------------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
| S | 0.4008952 | 0.5292047 | | 0.0003997 |
| R | 3.1599402 | 0.0808960 | | 0.0070284 |
| GRUPPE | 0.0002665 | 0.9870326 | | 0.0000022 |
| rTMS | 0.9907045 | 0.3238518 | | 0.0013889 |
| ZEITPUNKT | 31.8510733 | 0.0000006 | * | 0.0288986 |
| S × R | 103.9182161 | 0.0000000 | * | 0.2569131 |
| GRUPPE × S | 1.2262971 | 0.2728624 | | 0.0012218 |
| GRUPPE × R | 0.0832625 | 0.7739893 | | 0.0001865 |
| GRUPPE × rTMS | 1.7492199 | 0.1913509 | | 0.0024496 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT | 3.7582714 | 0.0575931 | | 0.0034991 |
| rTMS × S | 5.6573561 | 0.0208179 | * | 0.0036610 |
| rTMS × R | 0.4560986 | 0.5022322 | | 0.0003561 |
| ZEITPUNKT × S | 1.9082002 | 0.1726504 | | 0.0013322 |
| ZEITPUNKT × R | 0.0706307 | 0.7913967 | | 0.0000562 |
| GRUPPE × S × R | 0.0853208 | 0.7712917 | | 0.0002838 |
| GRUPPE × rTMS × S | 0.0878194 | 0.7680642 | | 0.0000570 |
| GRUPPE × rTMS × R | 0.4532201 | 0.5035787 | | 0.0003539 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × S | 1.6331557 | 0.2065392 | | 0.0011404 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × R | 1.9115766 | 0.1722773 | | 0.0015188 |
| rTMS × S × R | 0.1992040 | 0.6570852 | | 0.0001647 |
| ZEITPUNKT × S × R | 14.8835141 | 0.0002979 | * | 0.0102199 |
| GRUPPE × rTMS × S × R | 1.4203591 | 0.2383706 | | 0.0011732 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × S × R | 0.4084149 | 0.5253806 | | 0.0002833 |

ANOVA = *Analysis of Variance*, Varianzanalyse, S = Stimulus, R = Reaktion, rTMS = repetitive transkranielle Magnetstimulation.

Tabelle 4: ANOVA der Reaktionszeit (Hauptanalyse)

| Effekt | <i>F</i> (1,56) | <i>p</i> | <i>p</i> < 0.05 | η^2 |
|----------------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
| S | 4.0196398 | 0.0498165 | * | 0.0004475 |
| R | 1.4732355 | 0.2299303 | | 0.0001913 |
| GRUPPE | 0.0415713 | 0.8391783 | | 0.0006576 |
| rTMS | 0.0126752 | 0.9107627 | | 0.0000183 |
| ZEITPUNKT | 2.2019595 | 0.1434424 | | 0.0030281 |
| S × R | 163.5946507 | 0.0000000 | * | 0.0264889 |
| GRUPPE × S | 1.1612458 | 0.2858275 | | 0.0001293 |
| GRUPPE × R | 4.5236475 | 0.0378488 | * | 0.0005873 |
| GRUPPE × rTMS | 0.0234647 | 0.8788055 | | 0.0000338 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT | 0.6738894 | 0.4151798 | | 0.0009287 |
| rTMS × S | 1.1999818 | 0.2780143 | | 0.0000769 |
| rTMS × R | 0.2769532 | 0.6007834 | | 0.0000240 |
| ZEITPUNKT × S | 2.4367469 | 0.1241558 | | 0.0001407 |
| ZEITPUNKT × R | 0.2318399 | 0.6320392 | | 0.0000202 |
| GRUPPE × S × R | 1.1912795 | 0.2797454 | | 0.0001981 |
| GRUPPE × rTMS × S | 0.0147752 | 0.9036879 | | 0.0000009 |
| GRUPPE × rTMS × R | 0.4945979 | 0.4847972 | | 0.0000429 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × S | 5.3547933 | 0.0243588 | * | 0.0003091 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × R | 0.6498841 | 0.4235644 | | 0.0000565 |
| rTMS × S × R | 0.0507885 | 0.8225173 | | 0.0000055 |
| ZEITPUNKT × S × R | 9.2388273 | 0.0035980 | * | 0.0008820 |
| GRUPPE × rTMS × S × R | 2.0051571 | 0.1623033 | | 0.0002168 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × S × R | 0.8101951 | 0.3719171 | | 0.0000774 |

ANOVA = *Analysis of Variance*, Varianzanalyse, S = Stimulus, R = Reaktion, rTMS = repetitive transkranielle Magnetstimulation.

Tabelle 5: ANOVA des *Balanced Integration Score* (Hauptanalyse)

| Effekt | <i>F</i> (1,56) | <i>P</i> | <i>p</i> < 0.05 | η^2 |
|----------------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
| S | 1.8292670 | 0.1816505 | | 0.0008647 |
| R | 3.6091214 | 0.0626176 | | 0.0043466 |
| GRUPPE | 0.0357089 | 0.8508010 | | 0.0004266 |
| rTMS | 0.4330025 | 0.5132154 | | 0.0007749 |
| ZEITPUNKT | 17.6498559 | 0.0000962 | * | 0.0237590 |
| S × R | 156.8690180 | 0.0000000 | * | 0.2090942 |
| GRUPPE × S | 2.1348638 | 0.1495719 | | 0.0010090 |
| GRUPPE × R | 0.6300098 | 0.4307023 | | 0.0007615 |
| GRUPPE × rTMS | 0.4474608 | 0.5062916 | | 0.0008008 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT | 2.8290457 | 0.0981423 | | 0.0038858 |
| rTMS × S | 3.5767259 | 0.0637711 | | 0.0011130 |
| rTMS × R | 0.1749336 | 0.6773635 | | 0.0000766 |
| ZEITPUNKT × S | 3.4148155 | 0.0698973 | | 0.0010996 |
| ZEITPUNKT × R | 0.1571779 | 0.6932749 | | 0.0000703 |
| GRUPPE × S × R | 0.2847979 | 0.5956856 | | 0.0004797 |
| GRUPPE × rTMS × S | 0.0579604 | 0.8106284 | | 0.0000181 |
| GRUPPE × rTMS × R | 0.1273282 | 0.7225597 | | 0.0000558 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × S | 0.2389921 | 0.6268442 | | 0.0000770 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × R | 0.8884568 | 0.3499446 | | 0.0003974 |
| rTMS × S × R | 0.0870582 | 0.7690421 | | 0.0000449 |
| ZEITPUNKT × S × R | 20.8136028 | 0.0000281 | * | 0.0079963 |
| GRUPPE × rTMS × S × R | 0.2558590 | 0.6149649 | | 0.0001319 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × S × R | 0.8225115 | 0.3683329 | | 0.0003184 |

ANOVA = *Analysis of Variance*, Varianzanalyse, S = Stimulus, R = Reaktion, rTMS = repetitive transkranielle Magnetstimulation.

Tabelle 6: ANOVA der Genauigkeit (Kontrollanalyse)

| Effekt | <i>F</i> (1,34) | <i>p</i> | <i>p</i> < 0.05 | η^2 |
|----------------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
| S | 0.8118621 | 0.3739087 | | 0.0011092 |
| R | 1.2367608 | 0.2738981 | | 0.0027443 |
| GRUPPE | 0.0483936 | 0.8271979 | | 0.0007383 |
| rTMS | 0.3296556 | 0.5696413 | | 0.0006699 |
| ZEITPUNKT | 11.6684665 | 0.0016629 | * | 0.0186278 |
| S × R | 54.0157673 | 0.0000000 | * | 0.2522816 |
| GRUPPE × S | 2.5256001 | 0.1212692 | | 0.0034426 |
| GRUPPE × R | 1.1492912 | 0.2912484 | | 0.0025507 |
| GRUPPE × rTMS | 1.0127406 | 0.3213559 | | 0.0020552 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT | 0.0068289 | 0.9346247 | | 0.0000111 |
| rTMS × S | 1.7169552 | 0.1988689 | | 0.0014944 |
| rTMS × R | 0.1956291 | 0.6610732 | | 0.0001613 |
| ZEITPUNKT × S | 5.6399763 | 0.0233396 | * | 0.0045263 |
| ZEITPUNKT × R | 1.7277595 | 0.1974958 | | 0.0014896 |
| GRUPPE × S × R | 0.0204478 | 0.8871376 | | 0.0001277 |
| GRUPPE × rTMS × S | 0.3595660 | 0.5527228 | | 0.0003133 |
| GRUPPE × rTMS × R | 3.3208681 | 0.0772114 | | 0.0027316 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × S | 0.6876356 | 0.4127539 | | 0.0005541 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × R | 1.3234208 | 0.2580062 | | 0.0011414 |
| rTMS × S × R | 1.1038971 | 0.3008232 | | 0.0015390 |
| ZEITPUNKT × S × R | 18.7000524 | 0.0001266 | * | 0.0185024 |
| GRUPPE × rTMS × S × R | 1.7145801 | 0.1991723 | | 0.0023884 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × S × R | 0.0244501 | 0.8766698 | | 0.0000246 |

ANOVA = *Analysis of Variance*, Varianzanalyse, S = Stimulus, R = Reaktion, rTMS = repetitive transkranielle Magnetstimulation.

Tabelle 7: ANOVA der Reaktionszeit (Kontrollanalyse)

| Effekt | <i>F</i> (1,34) | <i>p</i> | <i>p</i> < 0.05 | η^2 |
|----------------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
| S | 0.0191766 | 0.8906783 | | 0.0000048 |
| R | 1.1784697 | 0.2853050 | | 0.0004158 |
| GRUPPE | 0.5452283 | 0.4653407 | | 0.0131562 |
| rTMS | 0.0113487 | 0.9157876 | | 0.0000356 |
| ZEITPUNKT | 1.8147188 | 0.1868535 | | 0.0054741 |
| S × R | 120.3819659 | 0.0000000 | * | 0.0562738 |
| GRUPPE × S | 0.6213094 | 0.4360226 | | 0.0001560 |
| GRUPPE × R | 6.7388214 | 0.0138314 | * | 0.0023729 |
| GRUPPE × rTMS | 0.4097133 | 0.5264053 | | 0.0012819 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT | 0.0185679 | 0.8924161 | | 0.0000563 |
| rTMS × S | 0.3586080 | 0.5532496 | | 0.0000733 |
| rTMS × R | 1.7372774 | 0.1962958 | | 0.0005896 |
| ZEITPUNKT × S | 1.1788033 | 0.2852380 | | 0.0002218 |
| ZEITPUNKT × R | 0.0479123 | 0.8280454 | | 0.0000172 |
| GRUPPE × S × R | 0.4782198 | 0.4939251 | | 0.0002368 |
| GRUPPE × rTMS × S | 0.3859754 | 0.5385658 | | 0.0000789 |
| GRUPPE × rTMS × R | 0.5173864 | 0.4768739 | | 0.0001757 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × S | 2.8615448 | 0.0998678 | | 0.0005383 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × R | 0.4253133 | 0.5186826 | | 0.0001531 |
| rTMS × S × R | 1.0218445 | 0.3192220 | | 0.0003930 |
| ZEITPUNKT × S × R | 14.0845270 | 0.0006534 | * | 0.0039239 |
| GRUPPE × rTMS × S × R | 0.2359565 | 0.6302578 | | 0.0000908 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × S × R | 0.7995865 | 0.3775035 | | 0.0002236 |

ANOVA = *Analysis of Variance*, Varianzanalyse, S = Stimulus, R = Reaktion, rTMS = repetitive transkranielle Magnetstimulation.

Tabelle 8: ANOVA des *Balanced Integration Score* (Kontrollanalyse)

| Effekt | <i>F</i> (1,34) | <i>p</i> | <i>p</i> < 0.05 | η^2 |
|----------------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
| S | 0.8020861 | 0.3767675 | | 0.0007161 |
| R | 1.9200583 | 0.1748731 | | 0.0032937 |
| GRUPPE | 0.5641026 | 0.4577791 | | 0.0093728 |
| rTMS | 0.0976436 | 0.7565844 | | 0.0003215 |
| ZEITPUNKT | 10.0063283 | 0.0032781 | * | 0.0262680 |
| S × R | 84.9466316 | 0.0000000 | * | 0.2959458 |
| GRUPPE × S | 3.7316312 | 0.0617603 | | 0.0033231 |
| GRUPPE × R | 3.1940377 | 0.0828255 | | 0.0054671 |
| GRUPPE × rTMS | 0.0726594 | 0.7891326 | | 0.0002393 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT | 0.0014975 | 0.9693583 | | 0.0000040 |
| rTMS × S | 1.0361484 | 0.3159079 | | 0.0007292 |
| rTMS × R | 0.7697123 | 0.3864635 | | 0.0006713 |
| ZEITPUNKT × S | 7.3759232 | 0.0103149 | * | 0.0044172 |
| ZEITPUNKT × R | 0.9840274 | 0.3282141 | | 0.0008988 |
| GRUPPE × S × R | 0.0765242 | 0.7837389 | | 0.0003785 |
| GRUPPE × rTMS × S | 0.1211992 | 0.7298838 | | 0.0000854 |
| GRUPPE × rTMS × R | 1.4435048 | 0.2378756 | | 0.0012582 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × S | 2.0181992 | 0.1645298 | | 0.0012125 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × R | 1.4612034 | 0.2350784 | | 0.0013340 |
| rTMS × S × R | 0.2860611 | 0.5962366 | | 0.0004163 |
| ZEITPUNKT × S × R | 28.3273437 | 0.0000066 | * | 0.0239051 |
| GRUPPE × rTMS × S × R | 0.8406646 | 0.3656649 | | 0.0012225 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × S × R | 0.0340065 | 0.8547886 | | 0.0000294 |

ANOVA = *Analysis of Variance*, Varianzanalyse, S = Stimulus, R = Reaktion, rTMS = repetitive transkranielle Magnetstimulation.

9.5.2 Neurophysiologische Ergebnisse

Tabelle 9: ANOVA der P3-C-Cluster-Amplitude

| Effekt | <i>F</i> (1,54) | <i>p</i> | <i>p</i> < 0.05 | η^2 |
|----------------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
| S | 10.3581551 | 0.0021819 | * | 0.0088902 |
| R | 0.7650659 | 0.3856216 | | 0.0004887 |
| GRUPPE | 1.6174902 | 0.2088923 | | 0.0132734 |
| rTMS | 0.1673987 | 0.6840524 | | 0.0006871 |
| ZEITPUNKT | 2.2652328 | 0.1381335 | | 0.0088549 |
| S × R | 6.2496344 | 0.0154917 | * | 0.0061480 |
| GRUPPE × S | 2.2613906 | 0.1384614 | | 0.0019545 |
| GRUPPE × R | 1.0012382 | 0.3214740 | | 0.0006395 |
| GRUPPE × rTMS | 0.0672734 | 0.7963352 | | 0.0002762 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT | 0.2688363 | 0.6062317 | | 0.0010592 |
| rTMS × S | 3.1808898 | 0.0801242 | | 0.0023749 |
| rTMS × R | 0.0896464 | 0.7657765 | | 0.0001110 |
| ZEITPUNKT × S | 0.6739678 | 0.4152813 | | 0.0005101 |
| ZEITPUNKT × R | 0.0091426 | 0.9241787 | | 0.0000118 |
| GRUPPE × S × R | 2.1629947 | 0.1471723 | | 0.0021364 |
| GRUPPE × rTMS × S | 0.3442301 | 0.5598426 | | 0.0002576 |
| GRUPPE × rTMS × R | 2.1533793 | 0.1480570 | | 0.0026588 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × S | 2.2356136 | 0.1406846 | | 0.0016899 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × R | 0.0001183 | 0.9913632 | | 0.0000002 |
| rTMS × S × R | 0.7034083 | 0.4053382 | | 0.0011406 |
| ZEITPUNKT × S × R | 0.8057998 | 0.3733499 | | 0.0013804 |
| GRUPPE × rTMS × S × R | 3.1943907 | 0.0795040 | | 0.0051590 |
| GRUPPE × ZEITPUNKT × S × R | 0.0361572 | 0.8499043 | | 0.0000620 |

ANOVA = *Analysis of Variance*, Varianzanalyse, S = Stimulus, R = Reaktion, rTMS = repetitive transkranielle Magnetstimulation.

10 Danksagung

Zunächst danke ich den Proband:innen für ihre Teilnahme, durch die diese Studie erst möglich wurde, für das Vertrauen und die Ehrlichkeit in der klinischen Untersuchung und für die Geduld während der Messungen.

Prof. Dr. med. Alexander Münchau danke ich für das zu erforschende Themenfeld und für die zeitnahen und wertschätzenden Rückmeldungen. Dr. rer. nat. Marcus Heldmann danke ich für die Übernahme der Cobetreuung.

Dr. med. Theresa Paulus danke ich für die Einarbeitung und die Betreuung während der Durchführung der Studie, für die Unterstützung bei der Auswertung der behavioralen Daten, für die stetige Hilfsbereitschaft und für die herzliche Zusammenarbeit.

Dr. rer. nat. Julius Verrel danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung, für die engagierte Betreuung während des Verfassens der Dissertationsschrift, für die Unterstützung beim Setzen thematischer Schwerpunkte und für das konstruktive, präzise und wertschätzende Feedback.

Dr. rer. nat. Julia Friedrich danke ich für die Unterstützung bei der Vorverarbeitung, Auswertung und Visualisierung der neurophysiologischen Daten. Dr. Ádám Takács danke ich für die Unterstützung bei der Auswertung der neurophysiologischen Daten.

Lynn Wernecke danke ich für die engagierte Zusammenarbeit, für die Verlässlichkeit und Offenheit und für das gemeinsame Lachen an langen Tagen.

Meinen Eltern, meinem Bruder, meinen Großeltern und all denjenigen, die meinen Weg mit Anteilnahme begleitet haben, danke ich für die tatkräftige und geduldige Unterstützung, für die stets offenen Ohren und wertvollen Gespräche und für die Bestärkung, meinen Weg zu gehen.