

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Frank Jessen

Strukturelle und funktionelle Konnektivitätsprofile
von effektiver Tiefer Hirnstimulation
bei Patienten mit Tourette-Syndrom

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Christina Hennen
aus Wuppertal

promoviert am 06. Dezember 2022

- Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. J. Kuhn
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Ö. A. Onur
3. Gutachterin: Professorin Dr. med. K. Müller-Vahl

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Dr. med. Juan Carlos Baldermann.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 10.07.2021

Unterschrift: *Cristina Heunen*

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Köln und der Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie der Universität zu Köln ermittelt. Die verwendeten Werte zur Einschätzung des Outcomes nach Tiefer Hirnstimulation wurden ohne meine Mitarbeit im Rahmen zweier klinischer Studien sowie klinischer Verlaufskontrollen erhoben. Alle weiteren patientenspezifischen Daten wurden von mir den Krankengeschichten entnommen.

Die Auswertung der Daten sowie die Interpretation der Ergebnisse erfolgte in eigenständiger Arbeit durch mich und Herrn Dr. Juan Carlos Baldermann in beratender Funktion. Hierbei wurden von Dr. Juan Carlos Baldermann und Dr. Andreas Horn entwickelte Skripte verwendet.

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Jens Kuhn, für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Juan Carlos Baldermann für die hervorragende Betreuung. Seine Ideen, Erfahrung und Begeisterung für die Wissenschaft haben einen wertvollen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet.

Darüber hinaus möchte ich Herrn Dr. Daniel Huys und allen weiteren Mitgliedern der AG Neurobiologie und Neuromodulation psychischer Erkrankungen für alle Anregungen und Diskussionen, die große Hilfsbereitschaft und die angenehme Arbeitsatmosphäre danken.

Von ganzem Herzen dankbar bin ich meinen Eltern und meinem Freund Frederic, die mir stets mit liebevoller und tatkräftiger Unterstützung zur Seite stehen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung	10
1.1 Tourette-Syndrom	10
1.1.1 Definition und Klinik.....	11
1.1.2 Epidemiologie	14
1.1.3 Verlauf	14
1.1.4 Komorbiditäten	15
1.1.5 Pathogenese.....	16
1.1.5.1 Neuroanatomische Grundlagen.....	16
1.1.5.2 Strukturelle und funktionelle Veränderungen.....	21
1.1.5.3 Transmittersysteme	23
1.1.5.4 Genetik und Umweltfaktoren.....	24
1.1.6 Therapie	25
1.2 Tiefe Hirnstimulation	26
1.2.1 Geschichte der Tiefen Hirnstimulation	26
1.2.2 Wirkweise der Tiefen Hirnstimulation	28
1.2.3 Tiefe Hirnstimulation bei Patienten mit Tourette-Syndrom	29
1.3 Fragestellung	33
2 Material und Methoden	34
2.1 Patientenkohorte	34
2.2 Yale Globale Tic-Schweregrad-Skala	34
2.3 Zielstrukturen	36
2.4 Implantiertes Stimulationssystem	36
2.5 Rekonstruktion der Elektrodenlage	38
2.5.1 Bildmaterial.....	38
2.5.2 Koregistrierung	38
2.5.3 Normalisierung.....	39
2.5.4 Lokalisation der Elektroden	39
2.6 Modellierung des Stimulationsfeldes	41
2.7 Konnektivität	42

2.7.1	Strukturelle Konnektivität.....	42
2.7.2	Funktionelle Konnektivität	44
2.7.3	Berechnung stimulationsabhängiger Konnektivität	45
2.8	Modelle der optimalen Konnektivität und Kreuzvalidierung	47
2.9	Regions of interest-Analyse	48
3	Ergebnisse.....	49
3.1	Patientenkollektiv und Outcome	49
3.2	Darstellung der Elektrodenlage	52
3.2.1	Elektrodenlage in Beziehung zu subkortikalen Strukturen.....	52
3.2.2	Darstellung nach Therapieansprechen	53
3.3	Individuelle Konnektivitätsprofile.....	56
3.3.1	Strukturelle Konnektivität.....	56
3.3.2	Funktionelle Konnektivität	57
3.4	Modelle der optimalen Konnektivität und Kreuzvalidierung	59
3.4.1	Strukturelle Konnektivität.....	59
3.4.2	Funktionelle Konnektivität	60
3.5	Regions of interest-Analyse	61
4	Diskussion	62
4.1	Diskussion der Ergebnisse.....	62
4.1.1	Klinisches Ergebnis (Outcome)	62
4.1.2	Elektrodenlage	62
4.1.3	Konnektivitätsanalyse	64
4.1.4	Relevante Hirnregionen innerhalb der CBGTC-Netzwerke	67
4.2	Stärken und Limitationen der Methodik.....	72
4.2.1	Elektrodenrekonstruktion.....	72
4.2.2	Konnektivitätsanalyse	72
4.2.3	Patientenkollektiv.....	73
4.3	Ausblick.....	74
5	Zusammenfassung	77
6	Literaturverzeichnis	78

7	Anhang	100
7.1	Abbildungsverzeichnis	100
7.2	Tabellenverzeichnis	101
8	Lebenslauf	102

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung
ALIC	Anterior limb of capsula interna
ANTS	Advanced Normalization Tools
APA	American Psychiatric Association
BOLD	Blood oxygen level dependent
C	Case (Gehäuse der Elektrode)
CBGTC-Schleife	Kortex-Basalganglien-Thalamus-Kortex-Schleife (engl. cortex-basal ganglia-thalamus-cortex)
CBIT	Comprehensive Behavioral Intervention for Tics
CM-PF	Ncl. centromedianus/Substantia parafascicularis-Komplex des Thalamus
CMA	Cingulate motor area
CT	Computertomographie
dMRT	Diffusions-Magnetresonanztomographie
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Version
DTI	Diffusion tensor imaging
FA	Fraktionielle Anisotropie
FDR	False discovery rate
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GLM	General Linear Model
GPe	Globus pallidus externus
GPI	Globus pallidus internus
Hz	Hertz
ICBM	International Consortium for Brain Mapping
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
M	Mittelwert
M1	Primär motorischer Kortex
MRT	Magnetresonanztomographie
Nac	Nucleus accumbens
OCD	Obsessive Compulsive Disorder (Zwangsstörung)
OR	Odds Ratio
Pat.	Patient/-in
PCC	Posteriorer cingulärer Kortex

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROI	Region of interest
rs-fMRT	Resting state functional MRT
S1	Primär somatosensorischer Kortex
S2	Sekundär somatosensorischer Kortex
SA	Standardabweichung
SMA	Supplementär-motorisches Areal
SNe	Substantia nigra, pars compacta
SNr	Substantia nigra, pars reticularis
STN	Nucleus subthalamicus
tDCS	Transkranielle Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation)
THS	Tiefe Hirnstimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TS	Tourette-Syndrom
V	Volt
VA	Ncl. ventralis anterior thalami
VL	Ncl. ventrolateralis thalami
VOA	Ncl. ventro-oralis anterior thalami
VOI	Ncl. ventro-oralis internus thalami
VOP	Ncl. ventro-oralis posterior thalami
VP	Ncl. ventralis posterior thalami
VTA	Volume of tissue activated
YGTSS	Yale Globale Tic-Schweregrad-Skala
µs	Mikrosekunde

1 Einleitung

Das Tourette-Syndrom ist eine mit einer Prävalenz von ca. 1 % im Kindes- und Jugendalter häufig vorkommende komplexe neuropsychiatrische Tic-Störung (Robertson, 2008). Die Erkrankung ist charakterisiert durch das Auftreten wiederkehrender, unfreiwillig ausgeführter motorischer und vokaler Tics (Ludolph et al., 2012). Oftmals kommt es zur spontanen Remission der Symptomatik im Erwachsenenalter. In etwa 20 % der Fälle bleiben die Symptome aber bestehen oder nehmen in ihrem Schweregrad zu (Cath et al., 2011; Novotny et al., 2018). Diejenigen Patienten, bei denen die Symptome bis ins Erwachsenenalter persistieren, profitieren oft in nicht ausreichendem Maße von psychotherapeutischen oder pharmakologischen Therapiemaßnahmen und sind durch ihre Krankheit sowie bestehende psychiatrische Komorbiditäten stark in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (Pringsheim et al., 2019; Robertson et al., 2017). Die Erforschung weiterer Therapiemöglichkeiten ist daher dringend erforderlich. Die Tiefe Hirnstimulation ist seit den 1990er Jahren zu einer immer häufiger angewandten, vielversprechenden Option in der Behandlung neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder geworden – so auch für das Tourette-Syndrom (Baldermann et al., 2016; Coenen et al., 2015). Über die genaue Wirkweise und insbesondere den idealen Stimulationsort bei Patienten mit Tourette-Syndrom besteht zurzeit noch Unklarheit (Baldermann et al., 2016; Johnson et al., 2019). Das Einbringen von Elektroden in das menschliche Gehirn und die therapeutische Applikation von elektrischen Impulsen kann nicht nur Symptome lindern, sondern stellt außerdem eine einzigartige Möglichkeit dar, neuronale Netzwerke zu erforschen und neue Erkenntnisse über die Pathophysiologie neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen zu erlangen (Lozano et al., 2013). Diese Arbeit soll unter Anwendung bildgebender Verfahren und Algorithmen zur exakten Lokalisation der Elektrodenlage und Darstellung der strukturellen und funktionellen Nervenverbindungen im Gehirn einen Beitrag leisten, die Wirkweise der Tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit Tourette-Syndrom besser zu verstehen.

1.1 Tourette-Syndrom

Beim Tourette-Syndrom handelt es sich um eine im Kindesalter beginnende neuropsychiatrische Störung, in deren Vordergrund multiple motorische und vokale Tics stehen (Ludolph et al., 2012). Namensgeber ist der Franzose Georges Albert Édouard

Brutus Gilles de la Tourette (1857-1904). 1885 veröffentlichte er in der Fachzeitschrift *Archives de Neurologie* eine Arbeit zur „Maladie des Tics“ (zu Deutsch „Tic-Krankheit“) mit dem Titel „Étude sur une affection nerveuse caractérisée par l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie“ (Gilles de la Tourette, 1885). In dieser „Studie über eine Nervenerkrankung, die durch mangelnde motorische Koordination charakterisiert ist und von Echolalie und Koproliale begleitet wird,“ beschrieb er die erste Fallserie von neun Patienten mit Tic-Störungen (Müller-Vahl, 2014, S. 8-10).

1.1.1 Definition und Klinik

In der ICD-10-GM-Klassifikation, Version 2020 – Abschnitt F.95 („Ticstörungen“) wird ein Tic definiert als „unwillkürliche, rasche, wiederholte, nichtrhythmische Bewegung meist umschriebener Muskelgruppen oder eine Lautproduktion, die plötzlich einsetzt und keinem erkennbaren Zweck dient“. Charakteristisch ist, dass Tics als nicht willkürlich beeinflussbar erlebt werden. In einigen Fällen können sie allerdings für eine gewisse Zeit willentlich unterdrückt werden. Durch Belastungen ist eine Verstärkung der Symptomatik möglich, während des Schlafs sistieren die Tics in der Regel (ICD-10-GM Version 2020, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 2019). Die Bewegungen werden repetitiv ausgeführt und erscheinen häufig im sozialen Kontext unangemessen (Ganos et al., 2014).

Die Einteilung von Tics erfolgt hinsichtlich ihrer Qualität - entweder motorisch oder vokal - und ihrer Komplexität (Tabelle 1). Dabei werden jeweils einfache und komplexe Tics unterschieden (Ludolph et al., 2012). Als einfache motorische Tics werden kurze, umschriebene Bewegungen gewertet, die nur wenige Muskelgruppen betreffen, beispielsweise mit den Augen blinzeln oder mit den Schultern zucken. An komplexen motorischen Tics hingegen sind verschiedene Muskelgruppen beteiligt. Sie wirken wie zielgerichtete Bewegungen, beispielsweise Klatschen, Springen oder das Ausführen obszöner Gesten (Kopropraxie). Einfache vokale Tics sind zum Beispiel Pfeifen, Räuspern oder Ausrufe von einzelnen Silben, während Echolalie, ein Wiederholen von gehörten Sätzen oder Geräuschen, oder Koproliale, das Ausrufen obszöner Wörter, als komplexe vokale Tics gewertet werden (Ludolph et al., 2012).

Innerhalb kurzer Zeiträume sowie im langfristigen Krankheitsverlauf kommt es zu Fluktuationen hinsichtlich Intensität, Frequenz und Komplexität der Tics (Ludolph et al., 2012). Im englischen Sprachgebrauch wird dieses Phänomen als „waxing and waning“ (zu deutsch „Kommen und Gehen“) der Tics beschrieben (Hashemiyoon et al., 2017).

	Motorische Tics	Vokale Tics
Einfach	<ul style="list-style-type: none"> • Stirn runzeln • Augen rollen, aufreißen • Blinzeln, Zwinkern • Augenbrauen hochziehen • Nase rümpfen • mit den Zähnen klappern • mit den Schultern zucken • Kopf schütteln, verdrehen, nicken • Arm-/Handbewegungen • Grimassieren 	<ul style="list-style-type: none"> • Räuspern, Husten • Bellen • Schniefen • Prusten • Quicken, Quietschen, Grunzen • Pfeifen, Summen • Ausrufen von Silben („hm, ah, eh, ha“) • Geräuschvolles Ein- und Ausatmen, Zischen
Komplex	<ul style="list-style-type: none"> • Hüpfen, Springen • Klatschen, Klopfen • Aufstampfen • Autoaggressive Handlungen • Echopraxie: nicht zweckgebundene Imitation von beobachteten Bewegungen anderer Personen • Kopropraxie: obszöne Gesten • Palipraxie: Wiederholen eigener Bewegungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Echolalie: nicht der Kommunikation dienendes Wiederholen von gehörten Sätzen, Wörtern, Geräuschen • Koprolalie: Ausrufen obszöner Wörter • Palilalie: unwillkürliches Wiederholen von selbst gesprochenen Wörtern • Ausrufen anderer (nicht obszöner) sozial unangemessener Wörter • Sprachblockaden, Stottern

Tabelle 1: Beispiele für die verschiedenen Tic-Varianten. Modifiziert nach ICD-10-GM Version 2020, Ludolph et al. (Ludolph et al., 2012) und Müller-Vahl (Müller-Vahl, 2014, S. 45-60).

Den Tics vorgeschaltet ist in den meisten Fällen ein drängendes Gefühl, einen Tic ausführen zu müssen. Dieses Dranggefühl wird *Premonitory Urge* genannt (Leckman et al., 2010; Woods et al., 2005). Die Patienten erleben das Vorgefühl häufig als sensorisches Gefühl im Bereich des vom Tic betroffenen Körperteils oder als unspezifisches inneres Anspannungsgefühl (Cavanna et al., 2017; Hallett, 2015). Nach

Ausführung des Tics kommt es zu einem Gefühl der Erleichterung bzw. Spannungsreduktion (APA, 2013, S. 83). In einer Studie mit 135 Patienten zwischen 8 und 71 Jahren berichteten 93 % der Teilnehmer über Premonitory Urges (Leckman et al., 1993).

Eine Ticstörung ist nach ICD-10 grundsätzlich dadurch definiert, dass das im Vordergrund stehende Symptom ein Tic ist. Je nach Dauer der Symptomatik und Qualität der Tics werden die Ticstörungen weiter unterschieden. Das Tourette-Syndrom ist laut ICD-10 (F95.2) definiert als „Ticstörung, bei der gegenwärtig oder in der Vergangenheit multiple motorische Tics sowie ein oder mehrere vokale Tics aufgetreten sind, die aber nicht notwendigerweise gleichzeitig auftreten müssen“. Weitere Kriterien sind, dass die Störung meist in der Adoleszenz zunimmt und bis in das Erwachsenenalter anhalten kann. Es wird in der ICD-10-Definition zudem beschrieben, dass sich die „vokalen Tics häufig multipel mit explosiven repetitiven Vokalisationen, Räuspern und Grunzen sowie Gebrauch von obszönen Wörtern und Phrasen präsentieren und manchmal eine begleitende gestische Echopraxie, die ebenfalls obszöner Natur sein kann (Kopropraxie), besteht“ (ICD-10-GM Version 2020).

F95 - Ticstörungen	
F95.0	Vorübergehende Ticstörung
F95.1	Chronische motorische oder vokale Ticstörung
F95.2	Kombinierte vokale und multiple motorische Tics (Tourette-Syndrom)
F95.8	Sonstige Ticstörungen
F95.9	Ticstörung, nicht näher bezeichnet

Tabelle 2: Einteilung von Tic-Störungen nach ICD-10-GM Version 2020.

In den Diagnosekriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) werden einige Aspekte ergänzt, beispielsweise das Erkrankungsalter und ein Ausschluss der direkten Einwirkung von Substanzen als Voraussetzungen für die Diagnosestellung. Die Definition des Tourette-Syndroms nach DSM-5 lautet folgendermaßen, frei übersetzt nach der American Psychiatric Association (APA, 2013, S. 81-86):

- A. Sowohl multiple motorische als auch ein oder mehrere vokale Tics haben zu einem Zeitpunkt bestanden, jedoch nicht unbedingt gleichzeitig.

- B. Die Tics können in der Frequenz zu- und abnehmen, müssen aber über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr aufgetreten sein.
- C. Der Beginn liegt vor dem 18. Lebensjahr.
- D. Die Störung ist nicht auf die direkte Wirkung einer Substanz (z. B. Kokain) oder eine andere Erkrankung (z. B. Chorea Huntington oder Enzephalitis) zurückzuführen.

Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind Tics bei Patienten mit Tourette-Syndrom von Überbewegungen im Rahmen anderer neurologischer Erkrankungen wie Chorea Huntington, Spasmus hemifacialis, Restless-legs-Syndrom, Dyskinesien oder fokalen epileptischen Anfällen. Weitere Differenzialdiagnosen sind dissoziative Bewegungsstörungen, Zwangshandlungen, allgemeine Hyperaktivität, Manierismen, Stereotypien sowie Dystonien und Myoklonien (APA, 2013, S. 84; Cath et al., 2011).

1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz des Tourette-Syndroms bei Kindern und Jugendlichen zwischen 5 und 18 Jahren wird international auf ca. 1 % geschätzt (Robertson, 2008). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012, bei der 13 verschiedene Studien über das Tourette-Syndrom im Kindesalter betrachtet wurden, ergab eine durchschnittliche Prävalenz von 0,77 % (Knight et al., 2012). Das Tourette-Syndrom tritt mit einem Verhältnis von 3-4:1 bei Jungen deutlich häufiger als bei Mädchen auf (Robertson, 2008). Dementsprechend ergab die oben genannte Metaanalyse bei der alleinigen Betrachtung des männlichen Geschlechts eine Prävalenz von 1,06 %.

1.1.3 Verlauf

In der Regel beginnen die Tic-Symptome des Tourette-Syndroms in der Kindheit, durchschnittlich im Alter von 5 bis 7 Jahren (Robertson et al., 2017). Nach dem frühen Beginn im Vorschulalter erreicht die Ausprägung der Tics in vielen Fällen ihr Maximum im Alter von 10 - 12 Jahren (Novotny et al., 2018; Robertson et al., 2017). Bei bis zu 80% der Patienten kommt es im weiteren Verlauf zu einer Besserung bis hin zu einer kompletten Remission der Symptomatik (Cath et al., 2011). In einigen Fällen bleiben die Symptome im Erwachsenenalter allerdings bestehen, fluktuieren oder nehmen zu. Cath et al. nennen einen Anteil von einem Fünftel der Patienten, bei denen es zu keiner

Verbesserung der Symptomatik kommt (Cath et al., 2011). Pappert et al. untersuchten erwachsene Patienten (> 20 Jahre) mithilfe eines videobasierten Assessments. Bei allen Patienten hatten sich die Tics im Vergleich zum Kindesalter zwar gebessert, bei 90 % waren allerdings weiterhin Tics zu beobachten (Pappert et al., 2003).

In welchem Maße Patienten durch das Tourette-Syndrom in ihrer Lebensqualität und Funktionalität im Alltag eingeschränkt sind, hängt von der Schwere der Tic-Symptomatik ab. Patienten mit mild oder moderat ausgeprägten Tics empfinden oft keine Einschränkungen oder nehmen ihre Tics gar nicht wahr. Beispielsweise wurden in der oben genannten Studie bei der Hälfte der erwachsenen Patienten, die sich selbst als symptomfrei einschätzten, objektiv Tics beobachtet (Pappert et al., 2003).

In einigen Fällen persistiert die Symptomatik aber in hohem Schweregrad bis ins Erwachsenenalter (Cath et al., 2011; Robertson et al., 2017). Das Auftreten von Tics macht in diesen Fällen die Bewältigung von Aufgaben des täglichen Lebens sowie ein Zurechtkommen im sozialen und beruflichen Umfeld nahezu unmöglich. Vor allem selbstverletzende, auch als „maligne“ bezeichnete Tics können zu schweren Beeinträchtigungen und Verletzungen führen (Leckman, 2016; Robertson et al., 2017).

1.1.4 Komorbiditäten

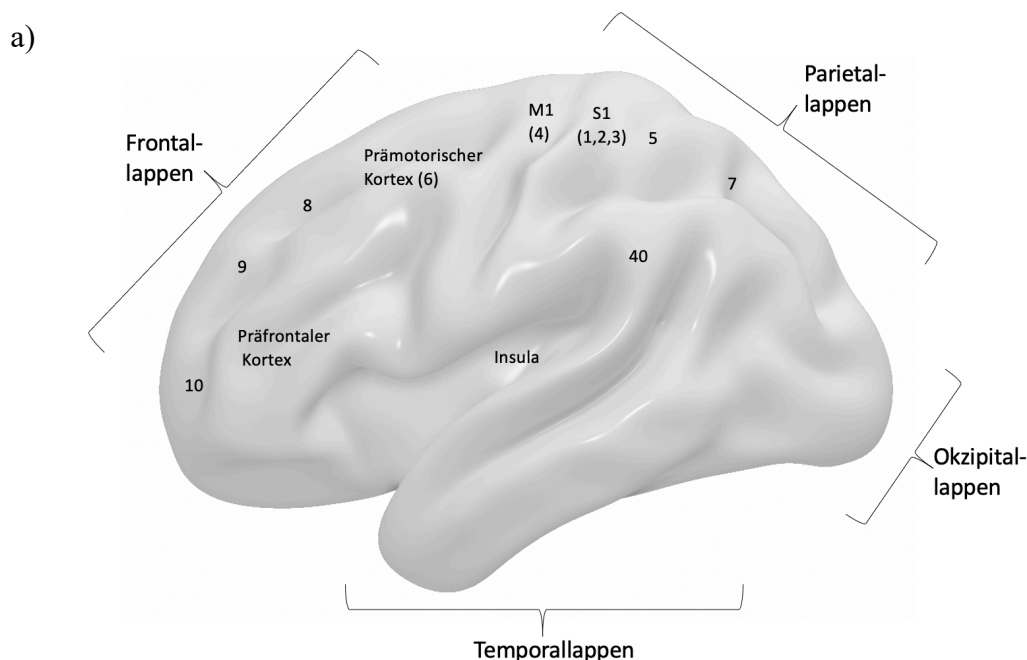
Komorbiditäten sind ein sehr häufiges Phänomen bei Patienten mit Tourette-Syndrom. Bei 80-90 % aller Patienten bestehen neben den Tics psychiatrische Begleiterkrankungen (Hirschtritt et al., 2015; Ludolph et al., 2012). Diese haben in vielen Fällen eine entscheidende Bedeutung für die funktionelle Beeinträchtigung (APA, 2013, S. 84). In einer Studie mit 583 Patienten mit Tourette-Syndrom lag die Lebenszeitprävalenz für mindestens eine komorbide Störung bei 85,7 % (Hirschtritt et al., 2015). Bei 57,7 % der Studienteilnehmer lagen sogar mindestens zwei Komorbiditäten vor. Bei 50 % der Patienten handelte es sich bei der komorbiden Störung um eine Zwangsstörung, bei 54,3 % um eine Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS). Weitere häufig zusätzlich zum Tourette-Syndrom auftretende Erkrankungen waren Angststörungen, affektive Störungen sowie disruptive Verhaltensstörungen mit einer Prävalenz von jeweils etwa 30 % (Hirschtritt et al., 2015).

1.1.5 Pathogenese

Die Pathogenese des Tourette-Syndroms ist trotz zahlreicher Untersuchungen noch nicht vollständig aufgeklärt. Am ehesten ist nach heutigem Kenntnisstand von einer Entwicklungsstörung neuronaler Strukturen auszugehen (Albin, 2018; Baldermann et al., 2016; Worbe et al., 2015).

1.1.5.1 Neuroanatomische Grundlagen

Bei den beteiligten Hirnregionen handelt es sich wahrscheinlich um ein Netzwerk aus Motorkortex, assoziierten motorischen Kortexarealen (prämotorischer Kortex und supplementär-motorischer Kortex), sensorischen, präfrontalen und limbischen Kortexarealen (z. B. Insula und cingulärer Kortex), parietalem Kortex sowie dem Thalamus und den subkortikal gelegenen Basalganglien (Baldermann et al., 2016; Bohlhalter et al., 2006; Conceicao et al., 2017; Hashemiyoony et al., 2017; Mink, 2001; Worbe et al., 2015), siehe Abbildung 1. Häufig ist von den sogenannten CBGTC-Netzwerken die Rede („cortex – basal ganglia – thalamus – cortex“).



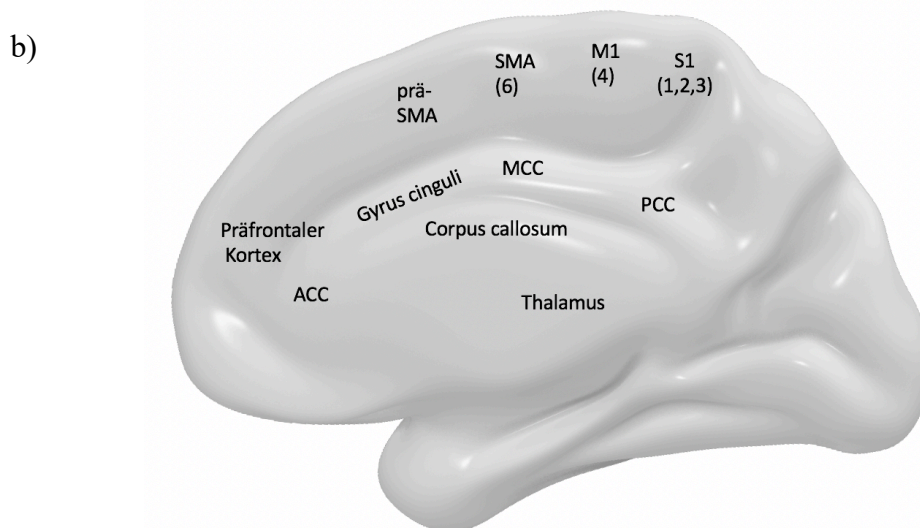


Abbildung 1: Im Rahmen der Pathophysiologie des Tourette-Syndroms relevante Hirnstrukturen. a) Linke Großhirnhemisphäre von lateral, b) rechte Großhirnhemisphäre von medial. M1 = primär motorischer Kortex, S1 = primär somatosensorischer Kortex, ACC = anteriorer cingulärer Kortex, MCC = mittlerer cingulärer Kortex, PCC = posteriorer cingulärer Kortex, SMA = supplementär-motorisches Areal, prä-SMA = prä-supplementär-motorisches Areal. Die Zahlen in Klammern entsprechen den Brodmann-Arealen.

Zu den Basalganglien gehören das Striatum, bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen, der Globus pallidus, die Substantia nigra und der Nucleus subthalamicus (Singer et al., 2019). Sie spielen unter anderem eine Rolle bei zielgerichteten motorischen Handlungen, aber auch bei Habituation und emotionalem Verhalten (Delorme et al., 2016; Robertson et al., 2017). Nach dem ursprünglichen Modell von Alexander et al. gibt es verschiedene Basalganglienschleifen, die parallel geschaltet sind (Alexander et al., 1986). Im Laufe der Zeit stellte sich heraus, dass diese Netzwerke nicht isoliert voneinander betrachtet werden können, sondern dass zahlreiche Verschaltungen zwischen den Schleifen bestehen (DeLong et al., 2007; Huys et al., 2016).

Das motorische Netzwerk lässt sich folgendermaßen zusammenfassen (Abbildung 2): Aus verschiedenen Kortexarealen (supplementär-motorischer Kortex, prämotorischer Kortex, primär motorischer Kortex sowie primär somatosensorischer Kortex, Parietallappen, präfrontaler Kortex, anteriorer cingulärer Kortex) gelangen Informationen an das Striatum als wichtigste Informationseingangsstation der Basalganglien. Dort werden die Informationen verarbeitet, woran unter anderem cholinerge und GABAerge Interneurone beteiligt sind. Über Zwischenstationen wie den Globus pallidus internus und externus (GPI, GPe), den Nucleus subthalamicus (STN) und die Substantia nigra (SN)

werden die Informationen auf direktem (Striatum → GPi/ Pars reticularis der Substantia nigra (SNr) → Thalamus) oder indirektem Wege (Striatum → GPe → STN → GPi/SNr → Thalamus) an den Thalamus weitergegeben. Dieser Schaltkreis wird dopaminerg durch die Pars compacta der Substantia nigra (SNc) moduliert. Über striatale D1-Rezeptoren hat Dopamin eine erregende Wirkung auf die direkte Basalganglienschleife, über D2-Rezeptoren eine hemmende Wirkung auf die indirekte Basalganglienschleife. Aus den Basalganglien gelangen die Informationen zum ventrolateralen Thalamus. Darüber hinaus bestehen modulierende reziproke Verbindungen vom Thalamus zu den Basalganglien (Ganos et al., 2013; Trepel, 2017, S. 200-208). Die einst strikte Unterscheidung dieser Schleifen ist stark vereinfacht und heute umstritten (Ceballos-Baumann, 2004). Als Ergänzung wird eine hyperdirekte Schleife vom Kortex zum STN beschrieben. Das triphasische Modell aus hyperdirekter Schleife (Hemmung der Motorik), direkter Schleife (Selektion von gewünschten motorischen Programmen) und indirekter Schleife (Hemmung der Motorik über Inhibition des Thalamus) bietet eine Erklärung für einen Mechanismus der gezielten Selektion gewünschter Aktionsprogramme (Hashemiyoon et al., 2017).

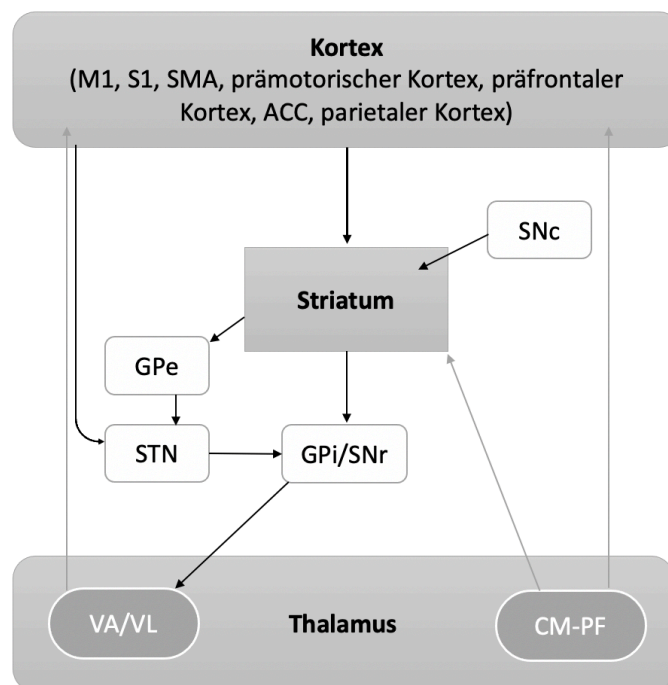


Abbildung 2: Vereinfachtes Modell der CBGTC-Netzwerke mit hyperdirekter, direkter und indirekter Schleife.

M1 = primär motorischer Kortex, S1 = primär somatosensorischer Kortex, SMA = supplementär-motorisches Areal, ACC = anteriorer cingulärer Kortex, SNc = Substantia nigra, pars compacta, SNr = Substantia nigra, pars reticularis, GPe = Globus pallidus externus, GPi = Globus pallidus internus, STN = Nucleus subthalamicus, VA/VL = Ncl. ventralis anterior/ Ncl. ventrolateralis des Thalamus, CM-PF = Ncl. centromedianus/parafascicularis.

Als Pathomechanismus des Tourette-Syndroms wird unter anderem eine gestörte Balance zwischen Selektion und Suppression kompetitiver Motorprogramme diskutiert. Normalerweise werden in den CBGTC-Schleifen gewünschte Verhaltensweisen gefördert (direkte Schleife) und unerwünschte Handlungen inhibiert (indirekte Schleife). Bei einer Störung dieser Balance könnten somit unerwünschte Bewegungen entstehen (Albin et al., 2006; Hashemiyoon et al., 2017; Mink, 2001). Nach Hashemiyoon et al. könnte bei Patienten mit Tourette-Syndrom eine insuffiziente inhibitorische Kontrolle durch die Basalganglien vorliegen. Aus einer Disinhibition des Thalamus würde eine Hyperaktivierung frontaler Kortexareale folgen (Hashemiyoon et al., 2017).

Sowohl anatomisch als auch funktionell wird der Thalamus von verschiedenen Autoren als „Schlüsselkomponente der neurobiologischen Dysfunktion“ des Tourette-Syndroms beschrieben (Haber et al., 2009; Hashemiyoon et al., 2017). Unter anderem deshalb ist er der am häufigsten gewählte Zielpunkt der Tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit Tourette-Syndrom (Martinez-Ramirez et al., 2018). Beim Thalamus handelt es sich um einen aus zahlreichen Substrukturen bestehenden Kernkomplex. Die verschiedenen Thalamuskern haben jeweils zahlreiche unterschiedliche Faserverbindungen in verschiedene Hirnregionen (Trepel, 2017, S. 179).

Der laterale Thalamus wird dem sensomotorischen System zugeordnet, hier treffen die Informationen aus den Basalganglien ein. Während sensorische Informationen vorwiegend im ventro-posterioren (VP) Komplex verschaltet werden, bilden der ventro-anteriore (VA) und ventro-laterale (VL) Bereich den „motorischen Thalamus“ (Mai et al., 2012, S. 634-649). Zu beachten sind voneinander abweichende Nomenklatorsysteme der verschiedenen Thalamuskern (Mai et al., 2012, S. 635). In der Neurochirurgie wird häufig die Nomenklatur nach Hassler (Hassler, 1982) angewandt. Die Nuclei ventro-oralis anterior (VOA), ventro-oralis internus (VOI) und ventro-oralis posterior (VOP) nach Hassler entsprechen dem lateralen Thalamus anderer Nomenklatorsysteme (Krauss et al., 2004, S. 28). Efferenzen des ventrolateralen Thalamus führen in den prämotorischen Kortex, den supplementär-motorischen Kortex sowie den Motorkortex (Krauss et al., 2004, S. 34).

Die intralaminare Kerngruppe spielt eine wichtige Rolle für das Bewusstsein in emotionalen, kognitiven, sensorischen und motorischen Prozessen (Van der Werf et al., 2002). Zur intralaminaren Kerngruppe zählt der Ncl. centromedianus/Substantia

parafascicularis-Komplex (CM-PF) mit multiplen Assoziationen zu motorischem, prämotorischem und präfrontalem Kortex sowie zu limbischen Arealen (Eckert et al., 2012; Hashemiyouon et al., 2017; Jo et al., 2018; Kim et al., 2013; McCairn et al., 2016; M. Parent et al., 2005). Der CM-PF-Komplex ist zudem Teil einer reziproken Schleife mit den Basalganglien (A. Parent et al., 1995). Es werden Projektionen vom CM-PF vor allem zum motorischen Teil des Striatums (Ackermans et al., 2008), zum Globus pallidus, zur Substantia nigra und zum Ncl. subthalamicus beschrieben (Van der Werf et al., 2002).

Die periventriculäre Kerngruppe (oder Substantia periventricularis) grenzt an den dritten Ventrikel, wird zu den Mittellinienkernen gezählt und erhält Afferenzen von hypothalamischen Kernen und limbischen Arealen (S. Li et al., 2008; Mai et al., 2012, S. 659). Auch ist sie Teil der thalamischen Feedback-Schleife zum Striatum, vor allem zum limbischen Anteil (Ackermans et al., 2008).

Die subthalamisch gelegene weiße Substanz, in der die Fasern vom Globus pallidus internus zum Thalamus verlaufen, heißt Forel-Feld. Es wird unterteilt in H1 (Fasciculus thalamicus) und H2 (Fasciculus lenticularis), dazwischen liegt die Zona incerta (Neudorfer et al., 2018).

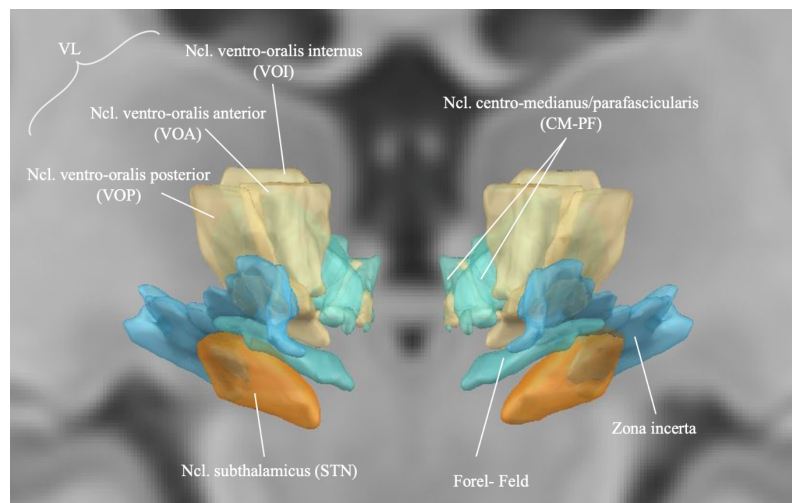


Abbildung 3: Relevante Thalamuskern. Definiert nach dem DISTAL Atlas (Ewert et al., 2018), dargestellt in Lead DBS, Nomenklatur nach Hassler (Hassler, 1982; Schaltenbrand et al., 1998).

1.1.5.2 Strukturelle und funktionelle Veränderungen

Es wurden bei Patienten mit Tourette-Syndrom verschiedene Veränderungen der oben genannten Strukturen beobachtet. Um diese Veränderungen zu untersuchen, wurden verschiedene bildgebende Verfahren sowie elektrophysiologische und neuropathologische Methoden eingesetzt (Müller-Vahl, 2014, S. 109-110). Magnetresonanztomographische und neuropathologische Untersuchungen zeigten **morphologische Veränderungen** bei Patienten mit Tourette-Syndrom, beispielsweise Volumenveränderungen oder mikrostrukturelle Anomalien umschriebener subkortikaler und kortikaler Regionen innerhalb der CBGTC-Netzwerke. Im Bereich des Striatums wurden Volumenminderungen im Nucleus caudatus (M. H. Bloch et al., 2005; Hyde et al., 1995; Müller-Vahl et al., 2009; Peterson et al., 2003) sowie Volumenvergrößerungen (Roessner et al., 2011; Worbe et al., 2015) und Seitenasymmetrien (Singer et al., 1993) im Putamen beobachtet. Darüber hinaus wurde über eine Volumenzunahme, mikrostrukturelle Veränderungen (Müller-Vahl et al., 2014; Thomalla et al., 2009) und gesteigerte Aktivität (Z. Wang et al., 2011) im Thalamus berichtet. Außerhalb der Basalganglien wurden strukturelle Veränderungen am Corpus callosum (Neuner et al., 2010; Plessen et al., 2006) und an limbischen Strukturen wie der Insula (Conceicao et al., 2017) und dem Gyrus cinguli (Müller-Vahl, 2014; Müller-Vahl et al., 2014, S. 112-113; Müller-Vahl et al., 2009) beschrieben. In verschiedenen Studien wurde ein vermindertes Volumen von primär motorischem (M1) und primär somatosensorischem Kortex (S1) bei Patienten mit Tourette-Syndrom beobachtet (Muellner et al., 2015; Müller-Vahl et al., 2009; Neuner et al., 2013; Worbe et al., 2010; Worbe et al., 2015). Das verminderte Volumen in sensorimotorischen Kortexarealen und Insula war assoziiert mit schweren Tics bzw. ausgeprägterem Premonitory Urge (Draper et al., 2016; Neuner et al., 2013; Worbe et al., 2010).

Neben den morphologischen Veränderungen einzelner Hirnregionen scheint die Konnektivität, d. h. die Stärke der Verbindungen zwischen den Strukturen innerhalb der Netzwerke, eine entscheidende Rolle zu spielen. Worbe und Kollegen untersuchten mittels Diffusion Tensor Imaging (DTI) die **strukturelle Konnektivität** zwischen Kortex, Thalamus und Basalganglien bei Patienten mit Tourette-Syndrom (Worbe et al., 2015). Die Untersuchungen zeigten, dass Striatum und Thalamus bei Patienten mit Tourette-Syndrom stärker untereinander sowie mit dem primär motorischen und somatosensorischen Kortex, dem supplementär-motorischen Kortex und dem parietalen

Kortex verbunden waren. Die verstärkte Konnektivität zwischen Striatum und der SMA und dem primären Motorkortex korrelierte in der o.g. Studie mit der Tic-Schwere (Worbe et al., 2015). Delorme und Kollegen zeigten, dass eine verstärkte Konnektivität zwischen SMA und Putamen mit schweren Tics assoziiert war (Delorme et al., 2016). Auch andere Autoren beschrieben veränderte Konnektivitäten zwischen verschiedenen Stationen der kortiko-striato-thalamischen Netzwerke (Cheng et al., 2014; Govindan et al., 2010; Makki et al., 2009).

Mittels **funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT)** wurde von zwei Arbeitsgruppen untersucht, welche Hirnregionen kurz vor bzw. während des Auftretens von Tics aktiviert sind (Bohlhalter et al., 2006; Neuner et al., 2014). Zwei Sekunden vor Auftreten der Tics beschrieben Neuner et al. eine Aktivierung im supplementär-motorischen Kortex (SMA), dem primär motorischen Kortex (M1), dem primär somatosensorischen Kortex (S1) und dem parietalen Operculum. Eine Sekunde vor Auftreten des Tics zeigte sich eine Aktivierung von Insula, anteriorem cingulären Kortex (ACC), Putamen, Amygdala, Cerebellum und dem visuellen Kortex. Während des Auftretens des Tics waren Thalamus, zentrales Operculum, primär motorischer sowie primär somatosensorischer Kortex aktiviert (Neuner et al., 2014). Bohlhalter et al. betonten die Beteiligung des limbischen Systems und von sensorimotorischen Assoziationskortexen, beispielsweise des Parietallappens, an der Entstehung von Tics (Bohlhalter et al., 2006). Die Arbeitsgruppe beobachtete zwei Sekunden vor Tic-Beginn eine Aktivierung der Inselrinde, des cingulären und supplementär-motorischen Kortex und des parietalen Operculums. Mit Beginn der Tics zeigte sich eine Aktivierung von superiorem Parietallappen und Cerebellum. Somit zeigt sich in der funktionellen Bildgebung eine weitläufige Aktivierung verschiedener Hirnareale, die unter anderem an motorischen, sensorischen und limbischen Regelkreisen beteiligt sind (Leckman, 2016).

Conceicao et al. beschrieben ein Modell für das konkrete Zusammenwirken der verschiedenen Teile eines dysfunktionalen Netzwerkes (Abbildung 4). Ein Tic beginne mit dem Premonitory Urge, der in somatosensorischen Kortexarealen (S1 und S2) entstehe. Die Insula nehme eine besondere Rolle in der Integration, emotionalen Bewertung und in der Konversion in motorischen Output ein. Die SMA und cinguläre Kortexareale seien ebenfalls an der Entstehung des Premonitory Urges beteiligt und gäben gleichzeitig motorische Output-Informationen an den primär motorischen Kortex. Bedeutend moduliert werde dieses Netzwerk durch die Basalganglien und den Thalamus.

Die Autoren bezeichneten vor allem eine gestörte Kommunikation zwischen den verschiedenen Punkten dieses Netzwerkes als ursächlich für die Entstehung der Tic-Symptomatik (Conceicao et al., 2017).

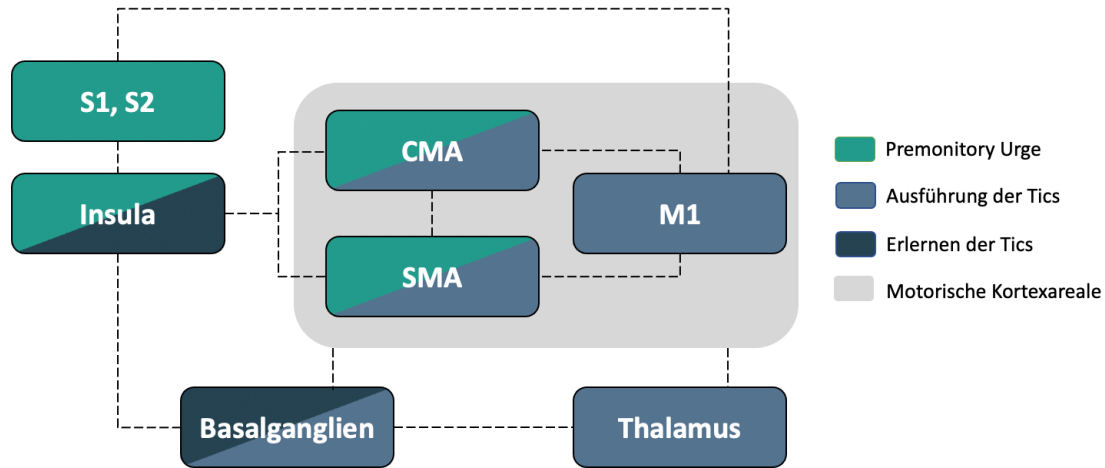


Abbildung 4: Regionen, die nach Conceicao et al. am Premonitory Urge und dem Erlernen und der Ausführung von Tics beteiligt sind. Modifiziert nach Conceicao et al., 2017. S1, S2 = primär und sekundär somatosensorischer Kortex, CMA = cingulate motor area (cingulärer Kortex), SMA = supplementär-motorisches Areal, M1 = primär motorischer Kortex, hellgrau = motorische Kortexareale, grün = am Premonitory Urge beteiligte Regionen, blau = an der Ausführung der Tics beteiligte Regionen, dunkelgrau = am Erlernen der Tics beteiligte Regionen.

1.1.5.3 Transmittersysteme

Entscheidend für die Kommunikation innerhalb synaptischer Netzwerke sind Neurotransmitter. Dopaminantagonisten sind in vielen Fällen wirksam gegen die Tic-Symptomatik. Dies legt den Schluss nahe, dass das dopaminerge System bei der Entstehung von Tics eine Rolle spielt (Buse et al., 2013). Dopamin aktiviert die direkte, Motorik-fördernde Basalganglienschleife und hemmt die indirekte, Motorik-hemmende Schleife. Eine Überaktivität im dopaminergen System könnte demnach überschießende Bewegungen, die Tics, erklären (Conceicao et al., 2017). Hypothesen zur Dysfunktion im dopaminergen System umfassen eine dopaminerge Hyperinnervation, übermäßig sensitive Dopaminrezeptoren, präsynaptische Anomalien sowie eine tonisch-phasische Dysfunktion der Dopaminausschüttung (Buse et al., 2013). Die Dysfunktion im dopaminergen System scheint nicht nur innerhalb der Basalganglien zu bestehen, sondern auch in extrastriatalen Regionen wie etwa dem präfrontalen Kortex (Minzer et al., 2004; Müller-Vahl, 2014). Des Weiteren gibt es Hinweise auf eine genetisch bedingte fehlerhafte Histaminbiosynthese. Histamin verringert die striatalen Dopaminlevel,

weshalb eine mangelhafte Histaminsynthese ebenfalls zu einem Dopaminüberschuss führt (Baldan et al., 2014; Conceicao et al., 2017; Ercan-Sencicek et al., 2010). Auch in anderen Transmittersystemen wie dem serotonergen (Wong et al., 2008), dem glutamatergen (Mahone et al., 2018) und dem GABAergen System (Kalanithi et al., 2005; Kataoka et al., 2010) wurden Veränderungen beobachtet.

1.1.5.4 Genetik und Umweltfaktoren

Schon Gilles de la Tourette hatte eine familiäre Häufung des nach ihm benannten Syndroms erkannt (Pauls et al., 2014). Verschiedene Familien- und Zwillingsstudien untermauern diese Beobachtung mit wissenschaftlichen Ergebnissen und weisen darauf hin, dass das Tourette-Syndrom vererbbar ist (Browne et al., 2015; Mataix-Cols et al., 2015; Pauls et al., 2014; Robertson et al., 2017). Die Odds Ratio (OR) eines Angehörigen ersten Grades eines Patienten mit Tourette-Syndrom, selbst an der Tic-Störung zu erkranken, war in einer schwedischen Kohortenstudie mit 18,69 deutlich höher als für Angehörige zweiten (OR 4,58) oder dritten Grades (OR 3,07) (Mataix-Cols et al., 2015). In genetischen Analysen konnte kein einzelnes Risikogen identifiziert werden. Vielmehr handelt es sich um ein komplexes Vererbungsmuster (Georgitsi et al., 2016; Paschou, 2013; Robertson et al., 2017). Unter anderem gibt es Hinweise auf eine Beteiligung des SLITRK1-Gens, das an der Entwicklung von Synapsen beteiligt ist (Abelson et al., 2005; Ludolph et al., 2012; Martino et al., 2015) und für Veränderungen an Genen, die in den Histamin-Stoffwechsel involviert sind (Ercan-Sencicek et al., 2010; Robertson et al., 2017).

Diese Veränderungen treten allerdings bei wenigen Patienten mit Tourette-Syndrom auf und können somit die Ätiologie des Tourette-Syndroms nicht hinreichend erklären. Als Begründung für die individuell sehr unterschiedlich ausgeprägte Symptomatik kommen neben genetischer Prädisposition sporadische Neumutationen, epigenetische Faktoren und Umweltfaktoren in Frage (Robertson et al., 2017). Als nichtgenetische Risikofaktoren werden Nikotinkonsum und psychosozialer Stress der Mutter in der Schwangerschaft, intrauterine Wachstumsretardierung, ein niedriges Geburtsgewicht, außerdem Frühgeburtlichkeit, perinatale Hypoxie und postnatale Infektionen, insbesondere mit β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A diskutiert (Hoekstra et al., 2013; Ludolph et al., 2012). Psychosoziale Belastungen können zur Exazerbation der Tic-Symptomatik führen (Robertson et al., 2017).

1.1.6 Therapie

Die Indikationsstellung für Therapiemaßnahmen hängt von der individuellen Beeinträchtigung der Patienten durch die Symptomatik ab. Eine kausale Therapie existiert nicht, es kann nur symptomatisch behandelt werden (Hashemiyoony et al., 2017; Ludolph et al., 2012). Bei Kindern mit Tourette-Syndrom ist in vielen Fällen die sorgsame Aufklärung von Patient und Umfeld über die Erkrankung ausreichend (Ludolph et al., 2012; Pringsheim et al., 2019).

Als Therapiemaßnahmen stehen zunächst nicht-medikamentöse Optionen wie Psychoedukation und Verfahren der Verhaltenstherapie zur Verfügung (Piacentini et al., 2010; van de Griendt et al., 2013; Verdellen et al., 2011). Aktuell wird die sogenannte *Comprehensive Behavioral Intervention for Tics* (CBIT) empfohlen, bestehend aus *Habit Reversal Training*, Entspannungstraining und einer funktionellen Intervention, im Rahmen derer sich der Patient intensiv mit Situationen auseinandersetzt, in denen Tics auftreten (Pringsheim et al., 2019).

Bei großem Leidensdruck und Persistenz der Symptome stellen unter anderem dopaminantagonistisch wirksame Antipsychotika (z.B. Haloperidol, Tiaprid, Risperidon, Aripiprazol), noradrenerg wirksame Substanzen oder Cannabinoide medikamentöse Optionen dar (Pringsheim et al., 2019; Roessner et al., 2011). Antipsychotika sind aktuell Medikamente der ersten Wahl, haben jedoch unter anderem aufgrund ihrer Interaktion mit den verschiedenen Transmittersystemen vielfältige Nebenwirkungen, welche die Einsetzbarkeit stark einschränken (Ganos et al., 2015). Erste Studienergebnisse und positive Erfahrungen aus der Selbstmedikation von Patienten weisen auf die Wirksamkeit von Cannabinoiden hin, diese Therapieoption ist derzeit Gegenstand klinischer Studien (Müller-Vahl, 2013; Pringsheim et al., 2019). Weitere Therapieansätze sind Botulinumtoxininjektionen bei umschriebenen und besonders störenden einfachen motorischen Tics sowie Topiramate als Alternative bei milder Symptomatik und Unverträglichkeit der bereits genannten Pharmaka (Pringsheim et al., 2019).

Bei schwer betroffenen Patienten, deren Symptome weder durch verhaltenstherapeutische noch durch medikamentöse Maßnahmen ausreichend kontrolliert werden können, wurden bereits in den 1960er Jahren neurochirurgische Verfahren experimentell durchgeführt (Temel et al., 2004). Aktuell rückt die Tiefe Hirnstimulation (THS) als

vielversprechende und – im Vergleich zu ablativen operativen Verfahren – relativ nebenwirkungsarme Therapieoption in den Fokus (Baldermann et al., 2016; Hashemiyoony et al., 2017; Pringsheim et al., 2019). Die Erforschung und Weiterentwicklung effektiver Therapieoptionen für psychotherapeutisch und pharmakologisch nicht ausreichend therapierbare Patienten ist dringend notwendig, da die Erkrankung gerade für jene Patienten eine erhebliche Einschränkung im Alltag darstellt (Crossley et al., 2013; Pringsheim et al., 2019).

1.2 Tiefe Hirnstimulation

1.2.1 Geschichte der Tiefen Hirnstimulation

Die zur Therapie von Bewegungsstörungen wie dem Morbus Parkinson und dem Essentiellen Tremor bereits etablierte und zur Behandlung anderer neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder eingesetzte Technik der Tiefen Hirnstimulation hat sich über Jahrzehnte aus der Psychochirurgie und später aus stereotaktischen läsionellen Prozeduren entwickelt (Huys et al., 2011). Die Psychochirurgie gewann im 19. Jahrhundert an Bedeutung. Auf die Erkenntnis, dass den verschiedenen Hirnarealen spezifische Funktionen und Einflüsse auf die Psyche zugeordnet werden konnten, folgte die Idee, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen durch Eingriffe wie Hirnrindenexzisionen, Lobotomien oder Leukotomien zu behandeln. In den 1930er und 1940er Jahren wurden diese häufig durchgeführt – damals in Ermangelung von Alternativen in der Therapie psychiatrischer Erkrankungen. 1949 erhielt der Portugiese António Egas Moniz (1874-1955) den Nobelpreis für Physiologie und Medizin für die „Entdeckung des therapeutischen Wertes der präfrontalen Leukotomie bei gewissen Psychosen“. Aufgrund des hohen Risikos und der häufig auftretenden Nebenwirkungen dieser Prozeduren gerieten diese allerdings in Verruf. In der Folgezeit wurden sie weitgehend von der Psychopharmakotherapie abgelöst, nachdem sich durch die Entwicklung des antipsychotisch wirksamen Chlorpromazin erstmals eine wirksame medikamentöse Alternative ergeben hatte (Huys et al., 2011). Ende der 1940er Jahre wurde der neurochirurgische Therapieansatz in der Psychiatrie und Neurologie durch die Einführung der stereotaktischen Operationstechnik revolutioniert. Durch die Stereotaxie konnten kleinere subkortikal gelegene Areale anvisiert werden und dort gezielte Läsionen gesetzt werden (Henschen et al., 1953). Aufgrund der Irreversibilität dieser Maßnahme und des immer noch ungünstigen Nebenwirkungsprofils werden diese Prozeduren heute

nur noch sehr selten angewandt (Huys et al., 2011). Dennoch waren die Ergebnisse früherer experimenteller Therapieversuche bedeutend für die Weiterentwicklung zu heutigen Therapiestandards. Basierend auf damals gesetzten Läsionen konnten die Zielstrukturen der Tiefen Hirnstimulation gefunden werden, so auch beim Tourette-Syndrom (Huys et al., 2011; Visser-Vandewalle et al., 2003).

Der Einsatz von elektrischem Strom in der Therapie neurologischer Erkrankungen und in der Schmerztherapie lässt sich bis ins alte Ägypten zurückverfolgen, wo die Fähigkeit elektrischer Fische (z.B. des Zitteraals) zur Erzeugung von Strom genutzt wurde (Kellaway, 1946). Die moderne Ära begann im 19. Jahrhundert mit der Entwicklung der Neurophysiologie. Zunächst konzentrierte sich die Forschung beim Menschen auf die elektrische Stimulation der Hirnrinde. Mit der bereits erwähnten Einführung der Stereotaxie boten sich jedoch neue Möglichkeiten, auch subkortikal gelegene Hirnstrukturen zu erreichen. Seit den 1950er Jahren wurden immer mehr Heilversuche zur Elektrostimulation tiefer gelegener Hirnstrukturen durchgeführt, beispielsweise bei Patienten mit chronischen Schmerzen, Epilepsie, Morbus Parkinson und anderen Bewegungsstörungen (Huys et al., 2011). So wurde bei Patienten mit Morbus Parkinson beobachtet, dass eine hochfrequente elektrische Stimulation ein sofortiges Sistieren des Tremors zur Folge hatte (Benabid et al., 2012). Diese Beobachtungen zeigten, dass elektrische Stimulation ähnliche Effekte wie das Setzen von Läsionen hatte. Im Gegensatz zu den chirurgisch gesetzten Läsionen waren die Effekte bei elektrischer Stimulation reversibel. Dies stellte einen entscheidenden Wendepunkt auf dem Weg von der Ablation zur Stimulation dar (Lozano et al., 2013).

In Deutschland wurde die Tiefe Hirnstimulation erstmals im Jahre 1995 zur Behandlung des Essentiellen Tremors zugelassen. Zurzeit bestehen weitere Zulassungen für die Therapie des Morbus Parkinson, der Dystonie, der Zwangsstörungen und der Epilepsie. Für weitere Indikationen ist die Anwendung als individuelle Heilbehandlung möglich (Galazky, 2017), eine davon ist das Tourette-Syndrom (Kuhn et al., 2010; Kuhn et al., 2007).

1.2.2 Wirkweise der Tiefen Hirnstimulation

Bei der Tiefen Hirnstimulation werden stereotaktisch Elektroden in das Gehirn eingebracht. Diese emittieren kontinuierlich kurze hochfrequente elektrische Impulse. An der Spitze jeder Elektrode befinden sich mehrere Pole, die mit unterschiedlicher Frequenz, Stromstärke und Dauer elektrische Impulse abgeben können. Die Stimulationseinstellungen, die bestimmen, welche der Pole mit welcher Frequenz welche Stromstärke abgeben, können variiert werden. So sind postoperativ verschiedene Modi der Stimulation möglich. Die Elektroden sind mit einem Impulsgenerator verbunden, der in der Regel unterhalb der Clavicula oder im Bereich des Abdomens implantiert wird (Kuhn et al., 2010).

Es gibt verschiedene Theorien, über welchen Wirkmechanismus die THS ihre klinischen Effekte erzielt. Welche davon zutrifft, ist weder für das Tourette-Syndrom noch für andere neuropsychiatrische Erkrankungen abschließend geklärt (Veerakumar et al., 2015). Basierend auf der Beobachtung, dass durch die THS ähnliche Effekte wie durch läsionelle chirurgische Eingriffe erzielt wurden, ging man zunächst davon aus, dass durch das Einbringen von elektrischen Impulsen eine funktionelle Läsion gesetzt wird (Lozano et al., 2013).

Neue wissenschaftliche Ergebnisse weisen auf komplexere Wirkmechanismen hin. Da die stimulierten Hirnareale stets sowohl strukturell als auch funktionell in neuronale Netzwerke eingebunden sind, hat die Stimulation Effekte, die weit über das Stimulationsareal hinausgehen (Horn, 2016). Heute geht man davon aus, dass die Modulation dysfunktionaler Netzwerke für die Wirksamkeit der THS mindestens genauso bedeutsam ist wie die lokalen Effekte (Fox et al., 2014; Lozano et al., 2013; McIntyre et al., 2010).

Die Modulation von Netzwerken geschieht am ehesten durch eine Beeinflussung von neuronaler Exzitation und Inhibition (Kuhn et al., 2010). Durch Stimulation ausgelöste Aktionspotenziale werden sowohl orthodrom, das heißt entlang der üblichen Richtung des Nervenfaserverlaufs, als auch antidrom, das heißt entgegengesetzt der üblichen Richtung, weitergeleitet. Bei der orthodromen Fortleitung kommt es zur Transmitterausschüttung im Projektionsgebiet des Axons. Abhängig vom Transmitter ist demnach sowohl eine exzitatorische als auch eine inhibitorische Wirkung auf vom

Stimulationsort entfernte Hirnareale möglich. Bei der antidromen Fortleitung kommt es wahrscheinlich zu einer Kollisionsblockade. Das antidrom geleitete Aktionspotenzial stößt auf orthodrom geleitete Aktionspotenziale, was zu einer gegenseitigen Aufhebung und zu einer Verhinderung der Signalausbreitung führt. So kommt es zur Entkopplung der Zielregion von vor- und nachgeschalteten Hirnregionen (Kahan et al., 2014; Oehrns et al., 2017). Weitere mögliche inhibitorische Mechanismen sind eine Depolarisationsblockade, eine Depletion exzitatorischer Neurotransmitter oder eine Hyperpolarisation (Lozano et al., 2013). Ein wichtiger Ansatzpunkt der THS soll außerdem die neuronale Oszillationsrate sein. Die hochfrequente elektrische Stimulation könnte einen pathologischen Feuerrhythmus ersetzen (Grill et al., 2004; McIntyre et al., 2016; Oehrns et al., 2017). Es wurden ein verstärkter Glucosemetabolismus unter aktiver Stimulation im Bereich des direkt stimulierten Gewebes sowie ein veränderter Glucosemetabolismus in davon entfernten Hirnregionen beobachtet, was mit vielen der oben genannten Mechanismen vereinbar ist (Baldermann et al., 2019a). Neben akuten Effekten werden auch chronische Effekte der THS diskutiert, beispielsweise durch die Induktion von neuronaler Plastizität, Langzeitpotenzierung oder Langzeitdepression (Fenoy et al., 2014; Lozano et al., 2013; Stone et al., 2011).

Aus einem Zusammenspiel der genannten Mechanismen lassen sich Erklärungen für die Wirksamkeit der Tiefen Hirnstimulation auf dysfunktionale Netzwerke ableiten. Es können zum einen Schaltkreise, in denen die neuronale Aktivität pathologisch vermindert ist, aktiviert werden. Zum anderen können dysfunktionale Schaltkreise mit pathologischer Aktivität gehemmt werden (Laxton et al., 2010; Lozano et al., 2013; Mayberg et al., 2005).

1.2.3 Tiefe Hirnstimulation bei Patienten mit Tourette-Syndrom

Neurochirurgische Interventionen wurden zur Therapie des Tourette-Syndroms seit den 1960er-Jahren durchgeführt. Diese basierten auf der Annahme, dass dem Tourette-Syndrom eine Dysfunktion der CBGTC-Netzwerke zugrunde liegt und die Modulation von Strukturen innerhalb dieser Netzwerke zu einem Therapieerfolg führen könnte (Temel et al., 2004).

Zwischen 1962 und 2004 wurden insgesamt ca. 65 Patienten experimentell ablativen Operationen unterzogen (Temel et al., 2004). Dabei wurden verschiedene Hirnstrukturen in den Fokus genommen: der Frontallappen (Baker, 1962), das limbische System (Baer et al., 1995; Kurlan et al., 1990; Robertson et al., 1990; Sawle et al., 1993), der Thalamus (Babel et al., 2001; Cappabianca et al., 1987; Cooper, 1962; Hassler et al., 1970), das Forel-Feld und die Zona incerta als infrathalamische Strukturen (Babel et al., 2001) sowie das Cerebellum (Nadvornik et al., 1972). Im Rahmen dieser Therapieveruche kam es zu gravierenden unerwünschten Wirkungen, beispielsweise zu Paresen, Dystonien, kognitiven Defiziten, Dysarthrie oder zu einem Kleinhirnsyndrom (Temel et al., 2004).

Die Tiefe Hirnstimulation wurde bei einem Patienten mit Tourette-Syndrom erstmals in Maastricht im Jahre 1997 durch Vandewalle et al. durchgeführt. Als Zielstruktur wählten sie den Schnittpunkt von Nucleus centromedianus, Substantia periventricularis und dem Nucleus ventro-oralis internus im Thalamus (Vandewalle et al., 1999). Sie orientierten sich dabei an von Hassler und Dieckmann durchgeführten bilateralen Koagulationen von medialen und intralaminaren Thalamuskernen sowie dem Ncl. ventro-oralis internus. Diese Koagulationen hatten zu Tic-Reduktionen geführt (Hassler et al., 1970; Rickards et al., 2008; Temel et al., 2004; Vandewalle et al., 1999; Visser-Vandewalle et al., 2003). Vandewalle et al. gingen davon aus, dass durch die Stimulation an diesem Punkt kortikostriatale Netzwerke moduliert werden (Ackermans et al., 2011; Ackermans et al., 2008; Vandewalle et al., 1999). Fünf Jahre nach der Implantation des Stimulationssystems konnte bei dem Patienten eine Tic-Reduktion von 90 % beobachtet werden (Visser-Vandewalle et al., 2003). In der Folge wurden zwei weitere Patienten mit vergleichbaren Ergebnissen mit Tiefer Hirnstimulation behandelt (Visser-Vandewalle et al., 2003).

In den Folgejahren wurde die THS als Therapieoption beim therapierefraktären und im Erwachsenenalter persistierenden Tourette-Syndrom internationaler Forschungsgegenstand. Die erste große (n = 156 Patienten) Metaanalyse (Baldermann et al., 2016) und erste Auswertungen einer internationalen Datenbank zur THS beim Tourette-Syndrom mit fast 200 Patienten (Martinez-Ramirez et al., 2018) erbrachten vielversprechende Ergebnisse. Dabei werden in den verschiedenen Zentren bis heute unterschiedliche Zielpunkte für die Stimulation gewählt, vorrangig Kerngebiete des Thalamus und der Globus pallidus internus (GPI) (Baldermann et al., 2016; Johnson et al., 2019). Bei der Untersuchung einer großen Patientenkohorte (n = 110) mit Datensätzen

aus verschiedenen Zentren zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Therapieansprechens zwischen der Stimulation an diesen beiden Zielpunkten (Johnson et al., 2019).

Die wenigen bislang vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien lieferten Ergebnisse, die insgesamt auf eine Wirksamkeit der THS an beiden Zielpunkten über den Placebo-Effekt hinaus hinweisen. In zwei kleinen randomisierten kontrollierten, doppelblinden Studien mit jeweils 6 (Ackermans et al., 2011) und 5 Patienten (Maciunas et al., 2007) zeigte sich eine signifikante Verbesserung durch bilaterale thalamische Stimulation im Vergleich zu ausgeschalteter Stimulation (Ackermans et al., 2011; Maciunas et al., 2007) bzw. unilateraler Stimulation (Maciunas et al., 2007). Kefalopoulou et al. untersuchten in einer randomisierten doppelblinden Studie im Crossover-Design den Effekt der Tiefen Hirnstimulation im Globus pallidus internus (GPi) bei 13 Patienten. Die Tic-Verbesserung war nach dreimonatiger Stimulation um 15,3 % ausgeprägter als nach dreimonatiger Scheinstimulation (Kefalopoulou et al., 2015). In einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie mit 16 Patienten konnte hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen dreimonatiger off- vs. on-Stimulation im anterioren GPi gezeigt werden. Ein eindeutig positiver Effekt der THS auf die Tic-Intensität zeigte sich in dieser Untersuchung erst nach 12-monatiger Open-Label-Phase (Welter et al., 2017).

Bezüglich des Wirkmechanismus scheinen die Effekte auf Netzwerkebene, vor allem auf die an der Pathogenese des Tourette-Syndroms beteiligten CBGTC-Netzwerke, eine wichtige Rolle zu spielen. Unter thalamischer THS ließ sich bildmorphologisch eine veränderte Durchblutung verschiedener Hirnareale darstellen, unter anderem im prä- und postzentralen Kortex, in der SMA, im cingulären Kortex und im Parietal- und Okzipitallappen (Haense et al., 2016; Jo et al., 2018). Darüber hinaus korrelierte eine veränderte Aktivität unter anderem im sensorimotorischen Kortex und in frontalen Kortexarealen während thalamischer Stimulation mit einer Verbesserung der Tic-Symptomatik nach Tiefer Hirnstimulation (Jo et al., 2018). Des Weiteren wurde beschrieben, dass die strukturelle Konnektivität der Stimulationsstelle zu frontalen und limbischen Arealen (Brito et al., 2019) bzw. zu primär motorischem Kortex und der prä-SMA (Andrade et al., 2020) einen Einfluss auf das Outcome der Tiefen Hirnstimulation

hatte. Zudem scheint thalamische Stimulation die dopaminerge Transmission insbesondere innerhalb des Thalamus deutlich zu reduzieren (Vernaleken et al., 2009).

Obwohl es sich bei der Tiefen Hirnstimulation um eine im Vergleich zu ablativen Prozeduren nebenwirkungsärmere Behandlungsoption handelt, sind schwere unerwünschte Wirkungen nicht zu vernachlässigen. Postoperativ kommt es häufiger als bei anderen Indikationen der THS zu Infektionen (Robertson et al., 2017; Servello et al., 2016). Persistierende Tics, wie beispielsweise das Kratzen an bestehenden Wunden, prädestinieren Patienten mit Tourette-Syndrom für Infektionen. Als stimulationsabhängige Nebenwirkungen wurden Unwohlsein, Übelkeit, Okulomotorikstörungen, Angstzustände, Stimmungsveränderungen, Störungen der Sexualfunktion, Apathie und Energieverlust beschrieben (Ackermans et al., 2011; Baldermann et al., 2016; Robertson et al., 2017).

Zur Optimierung der Zielpunktfindung und in Anbetracht der Invasivität der Behandlung ist ein besseres Verständnis anzustreben, auf welche Netzwerke die Tiefe Hirnstimulation wirkt und wie sie den modulierenden Effekt entfaltet. Aktuelle Studien zur Tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit Morbus Parkinson (Horn et al., 2017c) und Zwangsstörungen (Baldermann et al., 2019b) sowie erste Untersuchungen zum Tourette-Syndrom (Johnson et al., 2020) zeigten, dass der Therapieeffekt der Tiefen Hirnstimulation mit stimulationsabhängigen Konnektivitätsprofilen korrelierte und dass sich anhand der Konnektivität der Stimulationsstelle zu anderen Hirnregionen das Outcome präzisieren ließ.

1.3 Fragestellung

Neuromodulatorische Verfahren rücken als Therapieoption des therapieresistenten Tourette-Syndroms immer weiter in den Fokus des wissenschaftlichen und klinischen Interesses. Bei einem international bisher noch kleinen Patientenkollektiv konnte insgesamt nach Tiefer Hirnstimulation eine deutliche Verbesserung der Symptomatik beobachtet werden (Baldermann et al., 2016; Huys et al., 2016; Martinez-Ramirez et al., 2018). Es wird angenommen, dass durch die Tiefe Hirnstimulation die an der Pathogenese des Tourette-Syndroms beteiligten CBGTC-Netzwerke moduliert werden (Baldermann et al., 2016; Jo et al., 2018; Johnson et al., 2020). Vor diesem Hintergrund war das Ziel dieser Arbeit, zu untersuchen, ob im vorliegenden Patientenkollektiv die strukturelle und funktionelle Konnektivität des Stimulationsfeldes mit kortikalen Hirnregionen mit dem Ausmaß der klinischen Verbesserung nach Tiefer Hirnstimulation assoziiert war. Dabei sollten folgende Hypothesen überprüft werden:

- I) Die Effektivität der Tiefen Hirnstimulation korreliert mit der stimulationsabhängigen strukturellen und funktionellen Konnektivität.
- II) Das klinische Ergebnis ist davon abhängig, inwieweit die Stimulationsstelle mit spezifischen Regionen innerhalb der CBGTC-Netzwerke, insbesondere mit sensorimotorischen Kortexarealen und limbischen Arealen wie der Insula, verbunden ist.
- III) Anhand des Vergleichs der individuellen stimulationsabhängigen Konnektivitätsprofile mit einem berechneten Modell der idealen Konnektivität ist eine Vorhersage für das Therapieansprechen einzelner Patienten möglich.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkohorte

In die retrospektive Studie wurden 14 Patienten und Patientinnen eingeschlossen (10 Männer, 4 Frauen), die zwischen 2011 und 2017 mit der Indikation eines schweren, therapierefraktären Tourette-Syndroms mittels thalamischer Tiefer Hirnstimulation behandelt wurden. Sie erfüllten die ICD-10 Diagnosekriterien des Tourette-Syndroms (ICD-10-GM Version 2019). Bei einer Patientin (Nr. 9) lag ein atypisch später Zeitpunkt der Erstdiagnose mit 29 Jahren vor (für eine Übersicht der Patientencharakteristika siehe Tabelle 7).

Von allen zum Erhebungszeitpunkt an der Universitätsklinik Köln operierten Patienten wurden nur diejenigen eingeschlossen, von denen Bildmaterial in ausreichender Qualität für die weiteren Analysen vorlag. Bei dem benötigten Bildmaterial handelte es sich um präoperativ angefertigte Magnetresonanztomographie-Aufnahmen sowie postoperativ angefertigte Computertomographie-Aufnahmen. Diese bildgebenden Verfahren wurden zur Operationsplanung (MRT) und zur postoperativen Lagekontrolle der Elektroden (CT) angewendet.

Es wurden in der vorliegenden Studie Daten zweier klinischer Studien der Klinischen Forschergruppe (KFO) 219: „Basalganglien-Kortex-Schleifen: Mechanismen pathologischer Interaktionen und ihrer therapeutischen Modulation“ (drks.de, Nr. DRKS00005316 und ClinicalTrials.gov, Nr. NCT03958617) verwendet. Die Probanden erklärten vor Beginn der Behandlung und der Untersuchungen schriftlich ihr Einverständnis. Die oben genannten klinischen Studien wurden durch die Ethikkommission der Universität zu Köln bewilligt.

2.2 Yale Globale Tic-Schweregrad-Skala

Zur Objektivierung des Outcomes wurde die klinische Beurteilungsskala YGTSS (Yale Globale Tic-Schweregrad-Skala) verwendet. Diese Skala dient dazu, den Schweregrad der motorischen und vokalen Tics sowie die subjektive Beeinträchtigung („Impairment“) durch die Tic-Symptomatik einzuschätzen. Beurteilt wird die Symptomatik hinsichtlich der Anzahl, Frequenz, Intensität, Komplexität und Interferenz der Tics. Für motorische und vokale Tics können jeweils maximal 25 Punkte vergeben werden, für die

Beeinträchtigung 50 Punkte. Eine Punktzahl von 100 steht für einen maximalen Schweregrad der Symptomatik, ein Score von 0 bedeutet Symptomfreiheit und keinerlei Beeinträchtigung. Es handelt sich um ein halbstrukturiertes Interview, welches von einem klinisch erfahrenen Beurteiler durchgeführt werden sollte (Leckman et al., 1989). Die Durchführung des Interviews dauert etwa 15 bis 20 Minuten (Martino et al., 2017).

Die YGTSS ist die weltweit am häufigsten verwendete klinische Beurteilungsskala zur Einschätzung des klinischen Schweregrades des Tourette-Syndroms und wird von internationalen Leitlinien empfohlen (Martino et al., 2017; Pringsheim et al., 2019). Die entsprechenden Werte der Probanden wurden präoperativ sowie 12 Monate postoperativ von erfahrenen Beurteilern erhoben und dokumentiert.

Als Schwellenwert für eine erfolgreiche Therapiemaßnahme wurden bisher keine einheitlichen Werte definiert. Einige Autoren bezeichneten eine prozentuale Verbesserung des YGTSS-Gesamtwertes von 25 % als positive Therapieantwort (Jeon et al., 2013), andere eine Verbesserung von 35 % (Storch et al., 2011). Johnson et al. wählten für ihre Studie den Schwellenwert von 40 % zur Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern der Tiefen Hirnstimulation (Johnson et al., 2019). In der vorliegenden Studie wurden die Patienten zur graphischen Darstellung in drei Gruppen eingeteilt: jene Patienten mit gutem (> 50 % Verbesserung des YGTSS-Gesamtwertes), mittlerem (25 – 50 % Verbesserung des YGTSS-Gesamtwertes) und schlechtem (< 25 % Verbesserung des YGTSS-Gesamtwertes) Therapieansprechen.

2.3 Zielstrukturen

Bei allen Patienten wurden thalamische Zielstrukturen anvisiert. Konkret wurden dabei der Nucleus centromedianus (CM), der Ncl. parafascicularis (PF) sowie die ventro-anterioren und ventrolateralen motorischen Anteile des Thalamus (VA/VL) angegeben. In der Nomenklatur nach Hassler (Hassler, 1982) entsprechen diese Areale, wie bereits beschrieben, in etwa den Nuclei ventro-oralis internus (VOI), ventro-oralis posterior (VOP) und ventro-oralis anterior (VOA). Über den Thalamus hinaus anvisierte benachbarte Zielstrukturen waren bei einem Teil der Patienten das Forel-Feld (H1, H2) sowie der limbische Anteil des Nucleus subthalamicus (STN) (Tabelle 3).

Pat. Nr.	Zielgebiet (laut Operationsplanung)
1	Medialer Thalamus (Kerngebiete nicht näher bezeichnet)
2	Thalamus (VL/VA/CM-PF)
3	Thalamus (VOA/VOI/VOP), Forel-Feld H1
4	Medialer Thalamus (CM/VOI)
5	Medialer Thalamus (Kerngebiete nicht näher bezeichnet)
6	Thalamus (VOP/VOA), limbischer Anteil des STN, Forel-Feld H2
7	k. A., nach Rekonstruktion wie Pat. Nr. 6
8	Thalamus (CM/VOI)
9	Thalamus (Kerngebiete nicht näher bezeichnet)
10	Thalamus (Kerngebiete nicht näher bezeichnet)
11	Medialer Thalamus (Kerngebiete nicht näher bezeichnet)
12	Thalamus (CM/VOI)
13	Thalamus (CM/VOI)
14	Thalamus (CM/VOI)

Tabelle 3: Zielstrukturen der Tiefen Hirnstimulation.

2.4 Implantiertes Stimulationssystem

Das System zur Tiefen Hirnstimulation besteht aus drei Komponenten: einem implantierbaren Impulsgenerator, der subkutan unter das Schlüsselbein eingesetzt wird, den Elektroden und deren Verlängerungen. Zur Steuerung der Impulsgeneratoren werden externe Programmiergeräte eingesetzt, über welche die Stimulationseinstellungen (Frequenz, Impulsdauer und Stromstärke) jederzeit verändert werden können (Büntjen, 2017, S. 53).

Bei den implantierten Elektroden handelte es sich um die Modelle 3387 (n=4) und 3389 (n=10) der Firma Medtronic (Tabelle 4 und Abbildung 5). Von Medtronic werden folgende Maße der Elektroden angegeben:

Medtronic-Elektroden	
Durchmesser des Elektrodenkörpers	1,27 mm
Anzahl der Stimulationskontakte	4
Form der Stimulationspole	zylindrisch
<i>Länge der Stimulationskontakte</i>	
Elektrode Modell 3387	1,5 mm
Elektrode Modell 3389	1,5 mm
<i>Abstand der Stimulationskontakte</i>	
Elektrode Modell 3387	1,5 mm
Elektrode Modell 3389	0,5 mm

Tabelle 4: Maße der Medtronic Neurostimulationssysteme. Entnommen aus dem Internetauftritt des Herstellers Medtronic (<http://www.medtronic.com/de-de/fachkreise/produkte/neurologie-schmerztherapie/neurostimulationssysteme-zur-tiefen-hirnstimulation/elektroden-und-verlaengerungen.html>, Zugriff zuletzt am 08.09.2020).

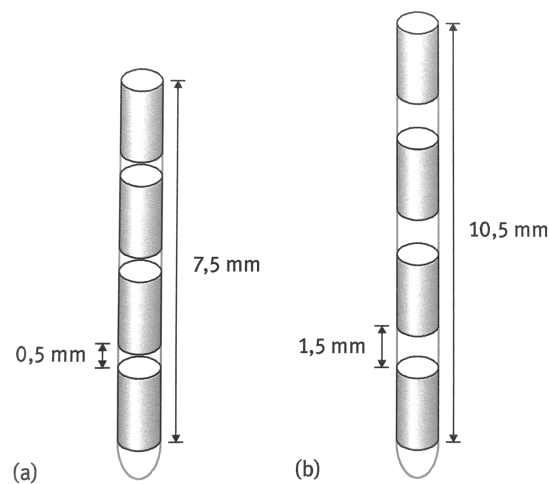


Abbildung 5: Maße der Elektrodenspitzen Medtronic (a) 3389 und (b) 3387. Aus Büntjen, 2017, S.57.

2.5 Rekonstruktion der Elektrodenlage

Basierend auf dem Bildmaterial der Probanden wurde die Elektrodenlage im Gehirn dreidimensional dargestellt und ein Modell des stimulierten Gewebes berechnet.

2.5.1 Bildmaterial

Für alle Patienten lagen zur Operationsplanung aufgenommene MRT-Sequenzen sowie postoperativ zur Lagekontrolle der Elektroden angefertigte CT-Aufnahmen vor.

2.5.2 Koregistrierung

Die folgenden Schritte wurden mithilfe der von Horn et al. entwickelten Toolbox *Lead DBS* (Version 2.0) durchgeführt (Horn et al., 2015). Dieses auf MATLAB (verwendete Version: MATLAB2017b, <https://de.mathworks.com>) basierende Programm wurde eigens dafür entwickelt, die Elektrodenlage nach Tiefer Hirnstimulation präzise zu rekonstruieren, zu visualisieren und damit weitere Analysen durchzuführen. Um die Elektroden im dreidimensionalen Raum zu rekonstruieren, sind präzise Informationen über die Elektrodenlage in Bezug zu subkortikalen Strukturen essenziell. In der MRT werden die subkortikalen Hirnstrukturen genau dargestellt, in der CT hingegen sind die elektrodeninduzierten Artefakte gut erkennbar. Um diese Stärken beider bildgebender Verfahren zu kombinieren, wurden die präoperative MRT-Sequenz und die postoperative CT-Sequenz eines jeden Patienten linear koregistriert. Als Koregistrierung bezeichnet man den räumlichen Abgleich verschiedener Volumenaufnahmen unterschiedlicher Bildgebungsmodalitäten desselben Patienten (Wohlschläger et al., 2013).

Mithilfe von *BRAINSfit* (<https://www.nitrc.org/projects/multimodereg/>) (Johnson H., 2007) und *Advanced Normalization Tools* (ANTS; <http://stnava.github.io/ANTS/>) (Avants et al., 2009) wurden die Bilder so übereinander gelegt, dass sie in jedem Punkt in allen Ebenen übereinstimmten. Alle Ergebnisse der Koregistrierung wurden manuell kontrolliert und korrigiert, sofern das Ergebnis nicht optimal war.

Durch den operativen Eingriff kann ein intrazerebraler Lufteinschluss – auch Pneumocephalus genannt – entstehen, sodass sich das Hirngewebe im Verhältnis zum Schädelknochen verschiebt (Horn et al., 2018). Diese Verschiebung wird als *Brainshift* bezeichnet. Um dies zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu korrigieren, wurde eine

subkortikale *Brainshift correction* nach der von Schönecker (Schönecker et al., 2009) beschriebenen Methode in Lead-DBS durchgeführt.

2.5.3 Normalisierung

Auf den Schritt der Koregistrierung folgte die Normalisierung. Die räumliche Normalisierung bezeichnet den Prozess, das Bild so zu transformieren, dass es auf die Schablone eines Standardgehirns in einem Standardraum passt. Die individuelle Anatomie des Gehirns, vor allem die Größenverhältnisse und exakten Formen der verschiedenen Hirnregionen, unterscheidet sich interindividuell, weshalb die Bilder eines Patienten normalisiert wurden, um sie mit denen anderer Individuen vergleichen zu können (Wohlschläger et al., 2013, S. 156). In *Lead DBS* wurde der *symmetric image normalization* (SyN)-Ansatz in *ANTs* verwendet, um die Patientenbilder in das *ICBM (International Consortium for Brain Mapping) Nonlinear 2009b asymmetric space* zu normalisieren (Avants et al., 2009; Baldermann et al., 2019b; Fonov et al., 2009; Horn et al., 2018).

2.5.4 Lokalisation der Elektroden

Anschließend wurden die Elektroden anhand der in der CT sichtbaren Artefakte rekonstruiert. Im ersten Schritt wurde eine erste Lokalisierung manuell vorgenommen. Der Schnittpunkt des Kreuzes (Abbildung 6) wurde dabei in drei Ebenen (koronar, sagittal und transversal) auf die elektrodeninduzierten Artefakte geführt.

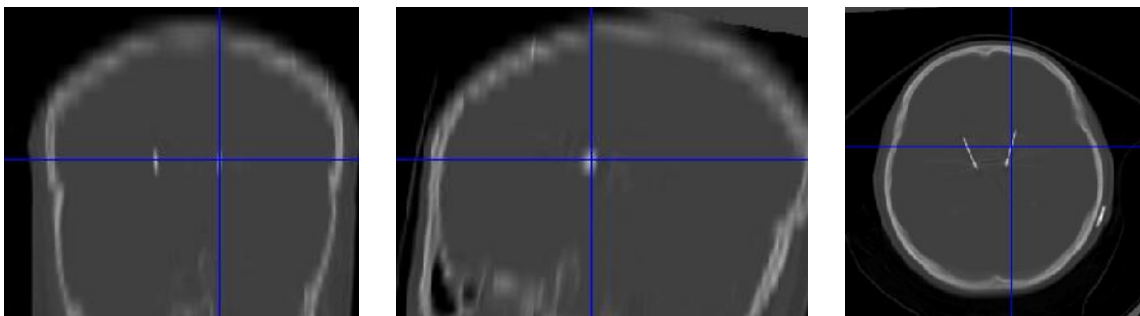


Abbildung 6: Schritt 1 der Elektrodenlokalisierung – manuelle Lokalisation der Elektroden in Lead DBS.

Anschließend wurde jede Elektrode präzise in verschiedenen Ebenen lokalisiert (Abbildung 7), wodurch ein dreidimensionales Modell der Elektrode berechnet wurde.

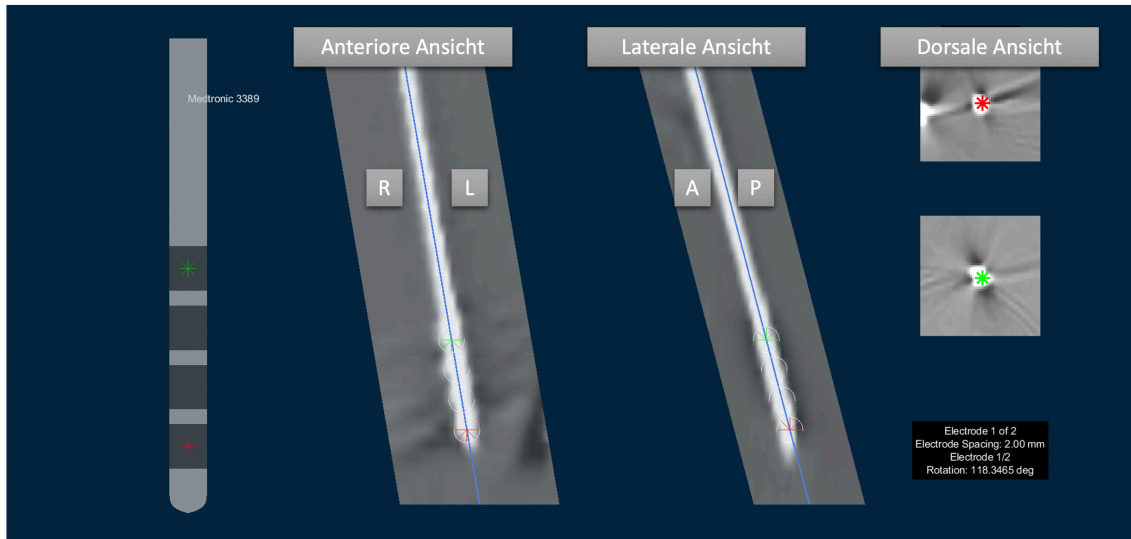


Abbildung 7: Schritt 2 der Elektrodenlokalisierung in Lead DBS.

Unter Verwendung der Software *Lead group* (Treu et al., 2020) wurden alle Elektroden in Bezug zu subkortikalen Strukturen dargestellt. Es wurde der *DISTAL Atlas* (Ewert et al., 2018) zur Darstellung anatomischer Strukturen verwendet (Abbildung 8). Die Nomenklatur richtet sich nach Hassler, Schaltenbrand und Wahren (Hassler, 1982; Schaltenbrand et al., 1998).

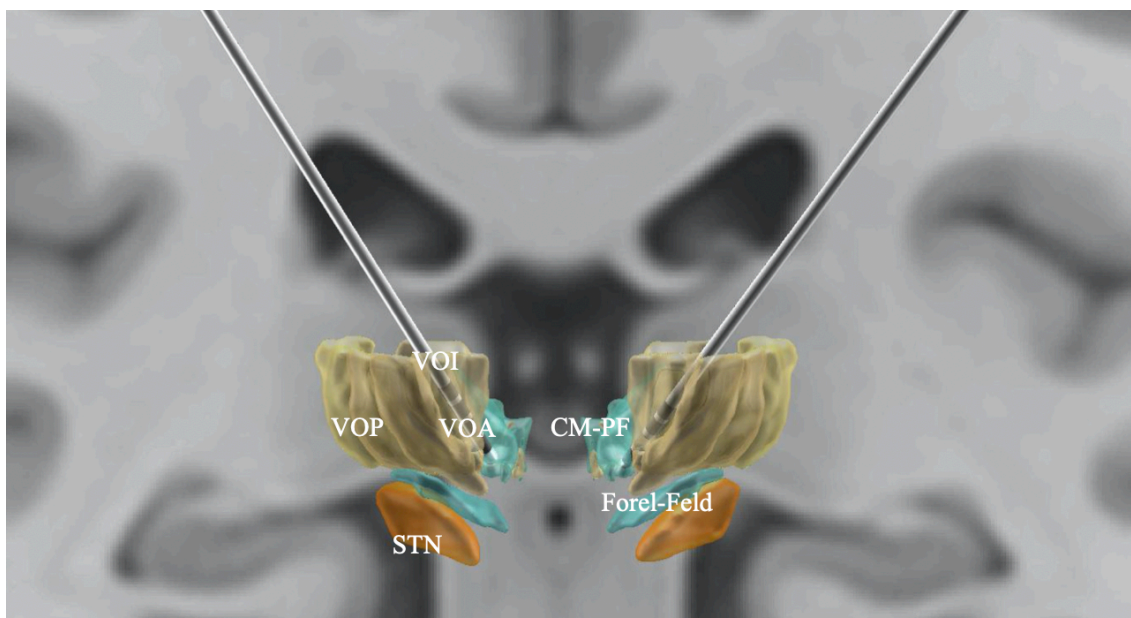


Abbildung 8: Rekonstruierte Elektroden in Lead DBS. Beispielhaft von Pat. Nr. 14, dargestellt in Bezug zu den Zielstrukturen Ncl. vento-oralis internus (VOI), anterior (VOA) und posterior (VOP), dem Ncl. centromedianus-parafascicularis (CM-PF), dem Ncl. subthalamicus (STN) und dem Forel-Feld, definiert nach dem DISTAL-Atlas (Ewert et al., 2018).

2.6 Modellierung des Stimulationsfeldes

Anhand der individuellen Stimulationseinstellungen, die zum Zeitpunkt der Erhebung der YGTSS-Werte nach 12 Monaten aktiv waren (Tabelle 5), wurde das *volume of tissue activated* (VTA) jedes einzelnen Patienten konstruiert (Abbildung 9). Dieses stellt ein Modell des Nervengewebes dar, welches durch die Tiefe Hirnstimulation direkt elektrisch stimuliert wird. Das grundlegende Konzept für die Berechnung eines VTA wurde von McIntyre et al. und Åström et al. beschrieben (Åström et al., 2015; McIntyre et al., 2004) und von Horn et al. angepasst (Horn et al., 2017a).

In Kürze zusammengefasst wurde ein zylindrisches Modell der Elektrode sowie des umliegenden Gewebes konstruiert, wobei vier verschiedene Komponenten unterschieden wurden: leitende und isolierende Teile der Elektrode sowie graue und weiße Hirnsubstanz. Die graue Substanz, entsprechend den subkortikalen Kerngebieten, wurde durch den *DISTAL Atlas* (Ewert et al., 2018) definiert. Daraus entstand ein tetraedrisches Modell, in welchem die elektrische Leitfähigkeit in jedem einzelnen Tetraeder berechnet wurde (Baldermann et al., 2019b; Horn et al., 2018). Dies geschah mithilfe der Software *FieldTrip/SimBio*, die in *Lead DBS* implementiert ist (Oostenveld et al., 2011; Vorwerk et al., 2018); <https://www.mrt.uni-jena.de/simbio/>; <http://www.fieldtriptoolbox.org/>). Im Anschluss wurde anhand der applizierten Spannung mithilfe einer Finite-Elemente-Methode das Modell des elektrischen Felds (*Volume of tissue activated*, VTA) berechnet.

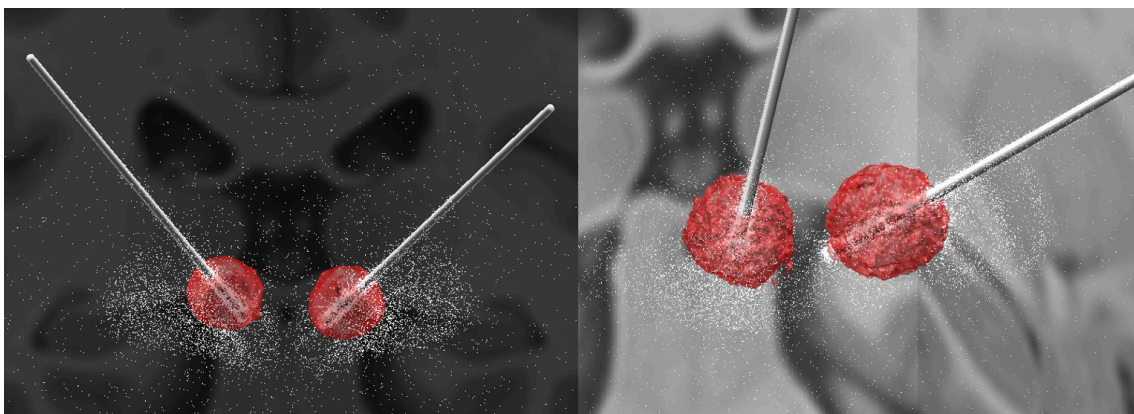


Abbildung 9: Konstruiertes VTA in Lead DBS. Beispielhaft von Pat. Nr. 1.

Pat.	Stimulationseinstellungen			Elektrode
	Links	Rechts	Spannung, Impulsdauer, Frequenz	
1	2-, 3-, c+	10-, 11-, c+	4,4 V; 150 µs; 80 Hz	3389
2	2-, 1-, c+	10-, 9-, c+	4,5 V; 120 µs; 80 Hz	3387
3	0-, c+	8-, c+	3,0 V; 150 µs; 130 Hz	3389
4	1-, 2-, c+	9-, 10-, c+	3,4 V li., 4,3 V re.; 60 µs; 100 Hz	3389
5	2-, 3-, c+	10-, 11-, c+	4,8 V; 60 µs; 80 Hz	3389
6	2-, 3-, c+	10-, 11-, c+	4,6 V; 150 µs; 80 Hz	3387
7	0 -, 1-, c+	8-, 9-, c+	2,9 V; 90 µs; 120 Hz	3389
8	1 -, 2-, c+	9-, 10-, c+	4,0 V; 210 µs; 90 Hz	3387
9	(nur rechts)	8-, c+	1,6 V; 90 µs; 130 Hz	3389
10	3-, 2+	11-, c+	2,7 V; 90 µs; 130 Hz	3387
11	2-, 3-, c+	10-, 11-, c+	4,6 V li., 4,5 V re.; 90 µs, 80 Hz	3389
12	2-, 3+	9+, 10-	5 V; 150 µs; 80 Hz	3389
13	2-, 3-, c+	10-, 11-, c+	4,1 V; 90 µs; 110 Hz	3389
14	2-, 3-, c+	10-, 11-, c+	5,3 V; 90 µs; 110 Hz	3389

Tabelle 5: Aktive Stimulationseinstellungen zum Zeitpunkt des 12-Monats-Follow-ups. Die Kontakte 0 bis 3 liegen auf der linken Elektrode, 8 bis 11 liegen auf der rechten Elektrode. „2-, 3-, c+“ bedeutet, dass Kontakte 2 und 3 die Minuspole und das Gehäuse (C für Case) der Elektrode den Pluspol darstellen. Darüber hinaus sind die Spannung in Volt (V), die Dauer des Stimulationsimpulses in Mikrosekunden (µs) und die Impulsfrequenz in Hertz (Hz) angegeben. Das jeweils implantierte Elektrodenmodell (Medtronic 3389 oder 3387) wurde bei der Rekonstruktion berücksichtigt.

2.7 Konnektivität

Anschließend wurde die Konnektivität der VTAs zu anderen Hirnregionen untersucht. Die Konnektivität ist ein Maß für die Stärke der Verbindungen zwischen zwei verschiedenen Bereichen des Gehirns (Horn, 2016). Man unterscheidet hierbei unter anderem die strukturelle und die funktionelle Konnektivität (Eickhoff et al., 2011; Grefkes et al., 2013, S. 459).

2.7.1 Strukturelle Konnektivität

Bei der strukturellen Konnektivität handelt es sich um die Modellierung der anatomischen Faserverbindungen im Gehirn. Ein Modell der strukturellen Konnektivität kann mithilfe von dMRT-Aufnahmen (*diffusion weighted MRT*) konstruiert werden (Horn, 2016). Wie schnell sich Moleküle durch Diffusion bewegen können, hängt von der Beschaffenheit des Mediums ab, in dem sie sich befinden. Für die Technik des dMRT ist entscheidend, dass sich Moleküle im Gehirn schneller bewegen können, wenn sie entlang der Nervenfaserbündel diffundieren, als wenn sie diese kreuzen. Misst man mittels dMRT die Geschwindigkeit der Diffusion, kann dadurch die Ausrichtung der Faserbündel in

jedem Voxel des Gehirns bestimmt werden (Johansen-Berg et al., 2009). Die gemessene Diffusion in jedem einzelnen Voxel wird durch ein Ellipsoid, auch Tensor genannt, beschrieben. Charakterisiert wird dieser durch seine drei Eigenvektoren und deren Länge (Abbildung 10). In einem flüssigkeitsgefüllten Raum, wie zum Beispiel in den liquorgefüllten Ventrikeln, ist Diffusion *isotrop* und damit in alle Richtungen in gleichem Maße möglich, sodass die Vektoren annähernd gleich groß sind. Im Gegensatz dazu ist die Diffusion in einem Voxel, der in einem Fasertrakt der weißen Substanz liegt, *anisotrop*. Ein Vektor entlang des Faserbündels ist deutlich größer als ein Vektor, der orthogonal zum Faserverlauf steht. Quantifiziert wird diese Richtung der Ellipsoide durch den Parameter der *fraktionellen Anisotropie*. Die fraktionelle Anisotropie kann Werte zwischen 0 (isotrop) und 1 (komplett anisotrop) annehmen (Johansen-Berg et al., 2009).

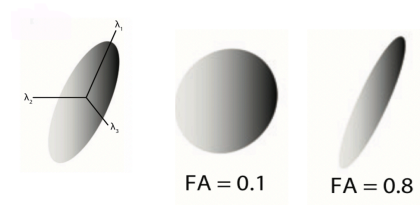


Abbildung 10: Tensoren mit Eigenvektoren und unterschiedlicher fraktioneller Anisotropie. Aus Johansen-Berg et al. (Johansen-Berg et al., 2009). FA = fraktionelle Anisotropie.

Die einzelnen Voxel können dann zu einem Modell des Faserverlaufs im gesamten Gehirn zusammengefügt werden. Diese sogenannte *Traktographie* ist somit eine Methode, Fasertrakte im Gehirn nicht-invasiv und in vivo darzustellen. Die Gesamtheit der so errechneten Fasertrakte im Gehirn ergibt das *Konnektom* eines Menschen. Sammelt man die Datensätze vieler Patienten, resultiert daraus ein *normatives Konnektom* – ein Modell der durchschnittlichen Konnektivität bzw. der „Schaltplan eines Standardgehirns“ (Horn, 2016). Bei dem für diese Studie verwendeten Konnektom handelt es sich um das öffentlich verfügbare *Structural group connectome 32 Adult Diffusion HCP subjects GQI* (<https://ida.loni.usc.edu/login.jsp>) des Human Connectome Project am Massachusetts General Hospital (Horn et al., 2017b; Setsompop et al., 2013). Dieses entstand aus T2-gewichteten dMRT-Aufnahmen 32 gesunder Menschen.

2.7.2 Funktionelle Konnektivität

Die funktionelle Konnektivität wird definiert als die „zeitliche Korrelation zwischen räumlich getrennten neurophysiologischen Ereignissen“ (Friston, 1994). Grundlage für die funktionelle MRT (fMRT) ist der BOLD-Kontrast. BOLD steht hierbei für *blood oxygen level dependent* (Schneider et al., 2013, S. 77). Die Durchblutung und damit das Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin im Blut verändern sich je nach Aktivitätszustand in einem Hirnareal. In der fMRT werden die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von Oxy- und Desoxyhämoglobin genutzt, um die Aktivität in den verschiedenen Hirnarealen aufzuzeichnen (Ogawa, 1990; Schneider et al., 2013, S. 77; Smith et al., 2013). Oxyhämoglobin hat ähnliche magnetische Eigenschaften wie das Hirngewebe. Desoxyhämoglobin hingegen ist paramagnetisch, weshalb eine vermehrte Konzentration zu einem verminderten Signal und eine verminderte Konzentration zu einem verstärkten Signal in der MRT führt. Die Aktivierung einer Hirnregion führt zu einem regional verstärkten Blutfluss, welcher den erhöhten Sauerstoffverbrauch überkompensiert. Dadurch kommt es zu einem Anstieg des Oxyhämoglobin-Anteils, wodurch in T2-gewichteten Aufnahmen das MR-Signal erhöht ist. Durch Veränderungen der Durchblutung einer Hirnregion entsteht eine zeitabhängige hämodynamische Antwortfunktion (Schneider et al., 2013, S. 77).

Auch für die funktionelle Bildgebung gibt es normative Konnektomdaten. Das in dieser Studie verwendete funktionelle Konnektom basiert auf der Methode des rs-fMRT (resting-state functional MRT). Dabei liegen Probanden für längere Zeit in Ruhe im MRT-Gerät. In Ruhe fluktuiert die Aktivität im Gehirn, allerdings nicht im ganzen Gehirn einheitlich, sondern in unterschiedlichen Mustern in den verschiedenen Hirnarealen. Da die Aktivität im Zeitverlauf in miteinander verbundenen Arealen korreliert, somit im Zeitverlauf gleichförmig verläuft, kann man daraus schließen, dass diese Areale funktionell miteinander verbunden sind (Grefkes et al., 2013, S. 461; Smith et al., 2013). Es wurde beispielsweise von verschiedenen Arbeitsgruppen gezeigt, dass spontane BOLD-Fluktuationen im linken somatomotorischen Kortex spezifisch mit spontanen Fluktuationen im rechten somatomotorischen Kortex und in medialen motorischen Arealen korrelieren, und dies ohne das Vorhandensein von motorischer Aktivität (Cordes et al., 2001; Cordes et al., 2000; De Luca et al., 2005; Fox et al., 2006; Lowe et al., 1998). Solchen Beobachtungen liegt die Annahme zugrunde, dass spontane BOLD-Aktivität

kein zufälliges Rauschen ist, sondern auch im Ruhezustand spezifisch organisiert ist (Fox et al., 2007) und somit für Konnektivitätsanalysen genutzt werden kann.

Um die funktionelle Konnektivität der VTAs mit anderen Hirnarealen zu berechnen, wurde der Konnektomdatensatz des *Harvard Brain Genomics Superstruct Project* („GSP-1000“) verwendet (Yeo et al., 2011). Dabei wurden von 1000 jungen, gesunden Erwachsenen rs-fMRT-Aufnahmen akquiriert und zu einem Datensatz zusammengefasst (Horn et al., 2017c).

2.7.3 Berechnung stimulationsabhängiger Konnektivität

Es sollte nun untersucht werden, welche neuronalen Netzwerke durch die Tiefe Hirnstimulation moduliert werden und ob eine Korrelation der stimulationsabhängigen Konnektivität mit dem klinischen Outcome besteht. Das Vorgehen orientierte sich grundsätzlich an der von Horn et al. und Baldermann et al. beschriebenen Methodik, die zuvor zur Untersuchung des Therapieeffektes der THS bei Patienten mit Morbus Parkinson (Horn et al., 2017c) und Zwangsstörungen (Baldermann et al., 2019b) angewandt wurde.

Zur Berechnung eines Modells der stimulationsabhängigen **strukturellen Konnektivität** wurden anhand des normativen Konnektoms diejenigen Fasern ausgewählt, die durch das patientenspezifische VTA verlaufen (Abbildung 11). Die Stärke der strukturellen Konnektivität wird ausgedrückt durch die gewichtete Anzahl an Fasertrakten zwischen den Voxeln innerhalb des VTA und jedem anderen Voxel im Gehirn. Gewichtet bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Fasern, die dort durch das VTA verlaufen, wo das elektrische Feld stark ist, einen höheren Wert zugewiesen bekommen als die Fasern, die durch die peripheren Zonen des VTA verlaufen. Diese Gewichtung der Stärke des elektrischen Feldes erfolgte nach einer Gauß-Verteilung.

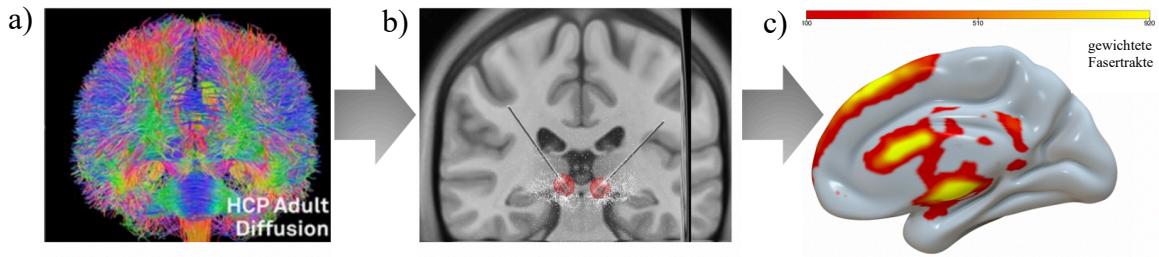


Abbildung 11: Berechnung von Modellen der strukturellen Konnektivität. Grafik modifiziert nach Horn et al. (Horn et al., 2017c). Es wurde berechnet, wie viele Fasertrakte welcher Gewichtung des Konnektomdatensatzes (a) durch das VTA eines Patienten (b) zu den verschiedenen Hirnregionen laufen. Gelb sind die Regionen dargestellt, die stark mit dem VTA verbunden sind, rot gefärbt sind die Regionen, die schwach verbunden sind und grau gekennzeichnet sind Regionen ohne relevante Faserverbindungen zum VTA (c).

Zur Berechnung der **funktionellen Konnektivität** des VTA zu anderen Hirnregionen wurde die BOLD-Kurve der Voxel innerhalb des VTA mit der Kurve jedes anderen Voxels im Gehirn korreliert. Daraus entstanden individuelle Konnektivitäts-Karten der einzelnen Patienten. Die Modelle der funktionellen Konnektivität wurden vor der räumlichen Korrelation Fisher z-transformiert, sodass die Werte um 0 verteilt sind und zwischen -1 und +1 liegen (Horn et al., 2017c). Positive Werte bedeuten, dass die Aktivität in den betrachteten Hirnregionen gleichförmig verläuft, negative Werte stehen für eine Antikorrelation, demnach einen genau gegenläufigen Verlauf der BOLD-Aktivierung. Ein Wert von 0 bedeutet, dass keinerlei Korrelation zwischen dem Verlauf der BOLD-Aktivierung zweier Regionen besteht (Abbildung 12).

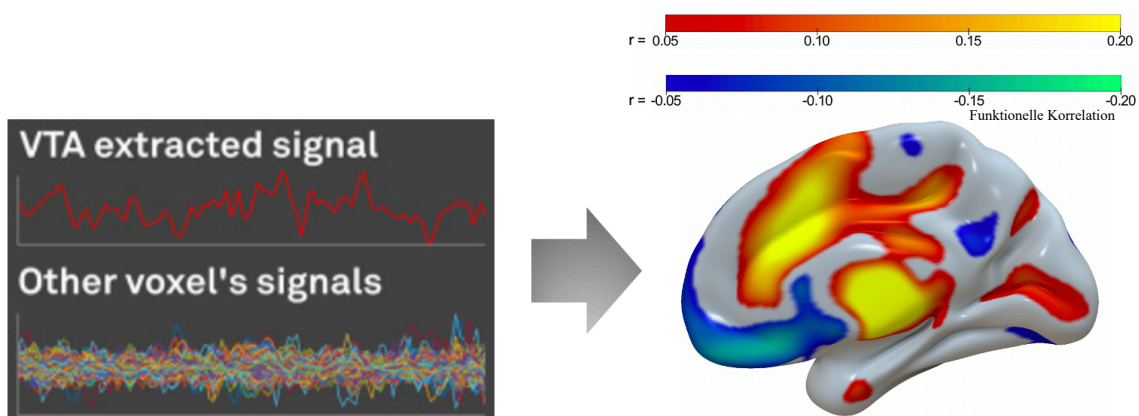


Abbildung 12: Berechnung von Modellen der funktionellen Konnektivität. Grafik modifiziert nach Horn et al. (Horn et al., 2017c). Die BOLD-Kurve in den Voxeln des VTA wurde mit der BOLD-Aktivität aller anderen Voxel im Gehirn des Konnektomdatensatzes korreliert. Warme Farben stehen für eine positive Korrelation, kalte Farben für eine Antikorrelation.

2.8 Modelle der optimalen Konnektivität und Kreuzvalidierung

Im nächsten Schritt wurden diejenigen Voxel identifiziert, deren Konnektivität zum VTA mit dem klinischen Outcome korrelierte. Hierzu wurden für jeden Voxel die Konnektivitätswerte der einzelnen Patienten mit der jeweiligen prozentualen Veränderung der YGTSS-Werte korreliert. Es wurde eine Rangkorrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Hieraus resultierte die *R-Map (Regression Map)*. Diese *R-Map* ist als Modell für die im Hinblick auf den Therapieeffekt optimale Konnektivität zwischen den VTAs und anderen Hirnregionen zu betrachten.

Positive R-Werte bei der strukturellen Konnektivität stehen dafür, dass eine starke Konnektivität der VTAs zu einer Region mit einem guten klinischen Outcome assoziiert war. Negative Werte entsprechen demnach einer negativen Korrelation der Konnektivität mit dem Outcome. Das bedeutet, dass Patienten, deren VTAs mit diesen Regionen verbunden waren, eher nicht von der Intervention profitiert haben. Hierbei ist jedoch einschränkend festzuhalten, dass alle Patienten – wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß - von der Intervention profitierten und somit bezüglich einer Nicht-Response keine a priori Hypothese aufgestellt wurde. Deshalb ist die Interpretation der Ergebnisse nur eingeschränkt möglich, und die Darstellung wurde auf positive Werte beschränkt.

Positive Werte in der funktionellen R-map bedeuten, dass eine starke funktionelle Konnektivität der Stimulationstelle zu der entsprechenden Region mit einem positiven Outcome korrelierte. Negative R-Werte bedeuten im Umkehrschluss, dass eine starke Antikorrelation, d. h. ein gegenläufiger Verlauf der BOLD-Aktivierung der entsprechenden Region, mit einem guten Outcome assoziiert war.

Zur Darstellung der Ergebnisse wurde die Anwendung *Surfice* genutzt (<https://www.nitrc.org/projects/surfice>).

Zur Frage, ob das Outcome eines einzelnen Patienten prädiziert werden kann, indem die Ähnlichkeit des individuellen Konnektivitätsprofils zur *R-map* betrachtet wird, wurde eine Leave-one-out-Kreuzvalidierung durchgeführt. Hierbei wurde bei der Berechnung der *R-maps* schrittweise jeweils ein Patient ausgelassen. Anhand einer räumlichen Korrelation nach Spearman wurde das individuelle Konnektivitätsprofil des ausgelassenen Patienten mit der R-map der restlichen Patienten über alle Voxel hinweg

verglichen. Hieraus ergab sich ein quantitatives Ähnlichkeitsmaß. Mithilfe eines allgemeinen linearen Modells (GLM = general linear model) wurden die errechneten räumlichen Korrelationskoeffizienten auf die YGTSS-Werte transformiert, sodass das prädizierte Outcome in Form von entsprechenden YGTSS-Werten dargestellt werden konnte. Somit konnte das anhand der Ähnlichkeit des patientenspezifischen Konnektivitätsprofils zur R-map prädizierte Outcome mit dem klinisch beobachteten Outcome korreliert werden, um zu bestimmen, ob das Modell zur Prädiktion verwendet werden kann. Für alle statistischen Analysen wurde ein p-Wert $< 0,05$ als Signifikanzniveau festgelegt.

2.9 Regions of interest-Analyse

A priori wurde die Hypothese formuliert, dass das Outcome der Tiefen Hirnstimulation davon abhängt, wie die Stimulationsstelle mit spezifischen Regionen innerhalb der CBGTC-Netzwerke verbunden ist. Um die Konnektivität zu spezifischen Regionen zu betrachten, wurde zusätzlich eine Regions of interest-Analyse für die funktionelle Konnektivität durchgeführt. Als Regions of interest wurden der primär motorische Kortex (M1), der primär somatosensorische Kortex (S1), der supplementär-motorische Kortex (SMA) und die Insula gewählt, definiert nach dem Automated Anatomical Labeling Atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Die Auswahl der Regionen orientierte sich an dem von Conceicao und Kollegen postulierten Netzwerk aus Hirnregionen, die an der Entstehung von Tics und Premonitory Urge beteiligt sein sollen (Conceicao et al., 2017), vgl. Abbildung 4. Für jede Region wurde die Summe der R-Werte aller Patienten und aller Voxel gebildet und mit dem Outcome korreliert. Da es sich um eine Mehrfach-Analyse handelte, wurde zur Korrektur multipler Vergleiche eine FDR-Korrektur (False discovery rate) der p-Werte durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und Outcome

YGTS	Ausgangswert (Mittelwert mit <i>Standard- abweichung</i>)	12 Monate postoperativ (Mittelwert mit <i>Standard- abweichung</i>)	t-Test für verbundene Stichproben (t-Wert, p-Wert und Effektstärke <i>r</i>)	YGTS- Verbesserung (Mittelwert, in %)
Gesamt (max. 100)	80,86 (16,06)	44,43 (27,77)	t = 6,57, p < 0,001 r = 0,88	47,70
Motorisch (max. 25)	20,57 (4,83)	12,86 (6,76)	t = 4,837, p < 0,001 r = 0,8	37,62
Vokal (max. 25)	17,43 (4,96)	8,71 (8,18)	t = 5,074, p < 0,001 r = 0,8	53,93
Impairment (max. 50)	42,86 (8,25)	22,86 (16,38)	t = 6,36, p < 0,001 r = 0,87	50,48
n = 14 (4 w, 10 m), Durchschnittsalter 35,24 Jahre (SA 12,16)				

Tabelle 6: Übersicht Outcome der Tiefen Hirnstimulation.

Die Tiefe Hirnstimulation hatte im vorliegenden Patientenkollektiv einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Schwere der Tic-Symptomatik, gemessen anhand der YGTSS (t = 6,57, p < 0,001, n = 14), s. Tabelle 6. Dies wurde anhand eines t-Tests für verbundene Stichproben untersucht. Ein Jahr nach der Implantation des Systems zur Tiefen Hirnstimulation und fortlaufender Stimulation waren die YGTSS-Werte signifikant niedriger (M = 44,43, SA = 27,77) als präoperativ (M = 80,86, SA = 16,06). Die Effektstärke entsprach mit $r = 0,88$ einem starken Effekt nach Cohen (Cohen, 1992). Durchschnittlich verbesserte sich der YGTSS-Gesamtwert um ca. 48 %. Alle Patienten profitierten von der Intervention, die prozentuale Verbesserung variierte allerdings zwischen 3 % und 100 % (Tabelle 7). Der Therapieeffekt auf die vokalen Tics erwies sich mit einer prozentualen Verbesserung von durchschnittlich 54 % als stärker als der Effekt auf die motorischen Tics (38 %). Die subjektive Einschränkung der Patienten durch ihre Erkrankung verbesserte sich um 50 %.

ID	Geschlecht	Alter bei OP	Krankheitsbeginn (Alter)	Krankheitsdauer vor OP (in Jahren)	Komorbiditäten	Medikation vor THS	YGTSS präop.	YGTSS 12M
1	w	25,4	2	23,4	Stottern, Zwangsstörung, ADHS	Amisulprid, Clomipramin, Tiaprid	100	80
2	m	26,9	10	16,9	keine	keine	73	35
3	w	56,2	12	44,2	Zwangsstörung, Depression	Venlafaxin, Opipramol	56	23
4	w	26,6	5	21,6	Depression, Zwangsstörung, ADHS	Escitalopram, Dronabinol, Risperidon, Quetiapin	95	63
5	m	32,6	10	22,6	Depression, ADHS	Tiaprid, Quetiapin	93	58
6	m	62,5	11	51,5	Zwangsstörung, Depression	Sertralin, Perazin, Promethazin, Ramipril/HCT	76	74
7	m	38,9	Kindheit	ca. 30	Zwangsstörung, Depression	Clomipramin, Clonazepam, Levopromazin	96	81
8	m	19,8	6	13,8	keine	Risperidon, Aripiprazol, Clonazepam	82	39
9	w	32,2	29	3,2	Alkoholabusus (zeitlich begrenzt zwischen 16. -18. L.J)	Risperidon	61	0
10	m	30,7	9	21,7	Cannabisabusus	Haloperidol, Tiaprid	66	42
11	m	26,9	7	19,9	keine	keine	58	6
12	m	46,6	frühe Kindheit	ca. 41	Depression, Zwangsstörung	Aripiprazol, Pipamperon, Quetiapin	100	70
13	m	37,1	8	29,1	Opioidabhängigkeit (substituiert)	Methadon	81	43
14	m	32,4	6	26,4	Zwangsstörung	Mirtazapin	95	8

Tabelle 7: Patientencharakteristika.

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 10 Männern und 4 Frauen. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Implantation des THS-Systems betrug 35,24 Jahre (SA = 12,16). Bis auf eine Ausnahme mit einem atypisch späten Erkrankungsalter von 29 Jahren erkrankten alle Patienten in der Kindheit vor dem 12. Lebensjahr (M = 8,93 Jahre, SA = 6,43). Vor Beginn der Behandlung mittels Tiefer Hirnstimulation hatte die Krankheit durchschnittlich 24,53 Jahre (SA = 12,82) bestanden. Bis auf 3 Ausnahmen waren alle Patienten vor der THS-Operation mit verschiedenen Antipsychotika behandelt worden, ein Patient befand sich aufgrund einer Opioidabhängigkeit in Substitution mit Methadon (Tabelle 7).

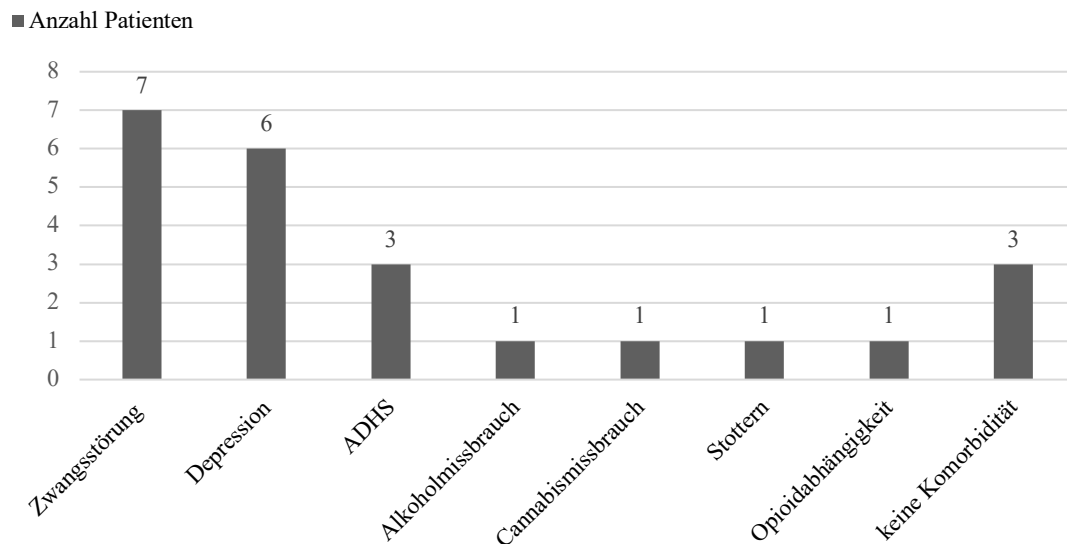


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten.

Die häufigsten Komorbiditäten innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs waren Zwangsstörungen (n = 7), Depressionen (n = 6) und die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS, n = 3). Bei der Hälfte der Patienten (n = 7) lag mehr als eine Komorbidität vor, nur bei 3 Patienten bestand keine Komorbidität (Abbildung 13).

3.2 Darstellung der Elektrodenlage

3.2.1 Elektrodenlage in Beziehung zu subkortikalen Strukturen

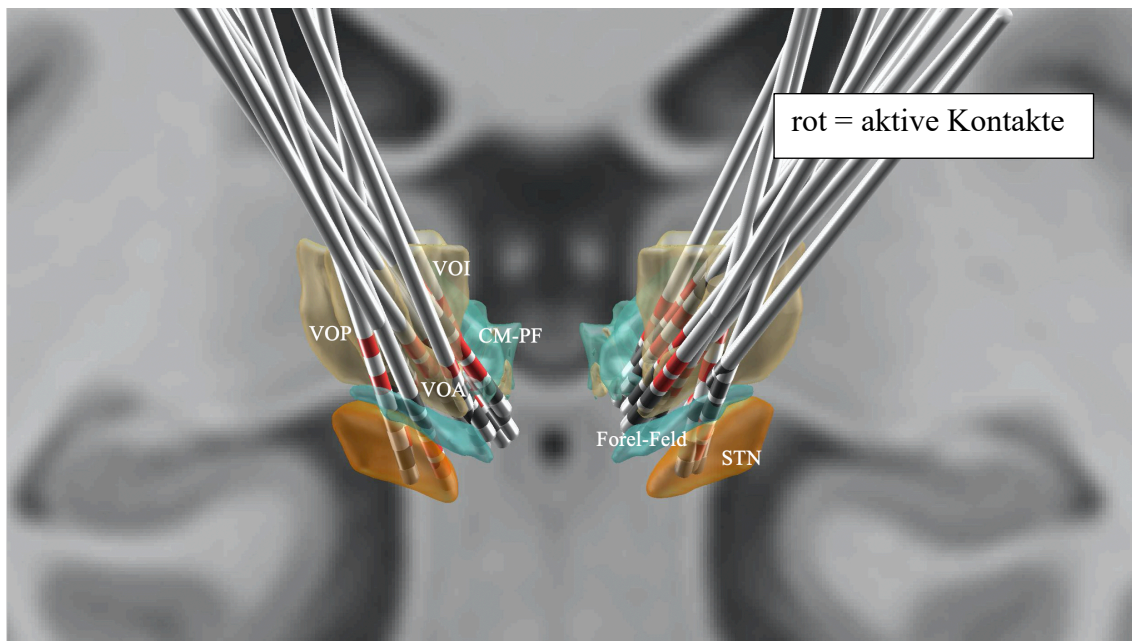


Abbildung 14: Darstellung aller Elektroden in Beziehung zu relevanten Kerngebieten. STN = Nucleus subthalamicus, VOI/VOA/VOP = Ncl. ventro-oralis internus/anterior/posterior, CM-PF = Ncl. centromedianus/parafascicularis; Strukturen definiert nach dem DISTAL Atlas (Ewert et al., 2018).

In Abbildung 14 sind die Elektroden mit ihren aktiven Kontakten in Bezug zu den subkortikalen Kernstrukturen, die präoperativ als Zielpunkte angegeben waren, dargestellt: der Ncl. ventro-oralis internus, ventro-oralis anterior und ventro-oralis posterior, der Centromedianus-parafascicularis-Komplex, der Ncl. subthalamicus sowie das Forel-Feld. Die Nomenklatur richtet sich nach Ewert (Ewert et al., 2018) und Hassler, Schaltenbrand & Wahren (Hassler, 1982; Schaltenbrand et al., 1998). Die Elektroden der Mehrzahl der Patienten lagen an der Schnittstelle zwischen CM-PF und VOI. Bei den anderen Patienten lagen die Elektroden rostral und lateral davon im VOA/VOP, wobei die am weitesten kaudal gelegenen Elektroden bis zum Forel-Feld und zum Ncl. subthalamicus reichten (s. Abbildung 14-16).

3.2.2 Darstellung nach Therapieansprechen

In den folgenden Abbildungen 15 und 16 werden die Elektroden der einzelnen Patienten nach Therapieansprechen dargestellt.

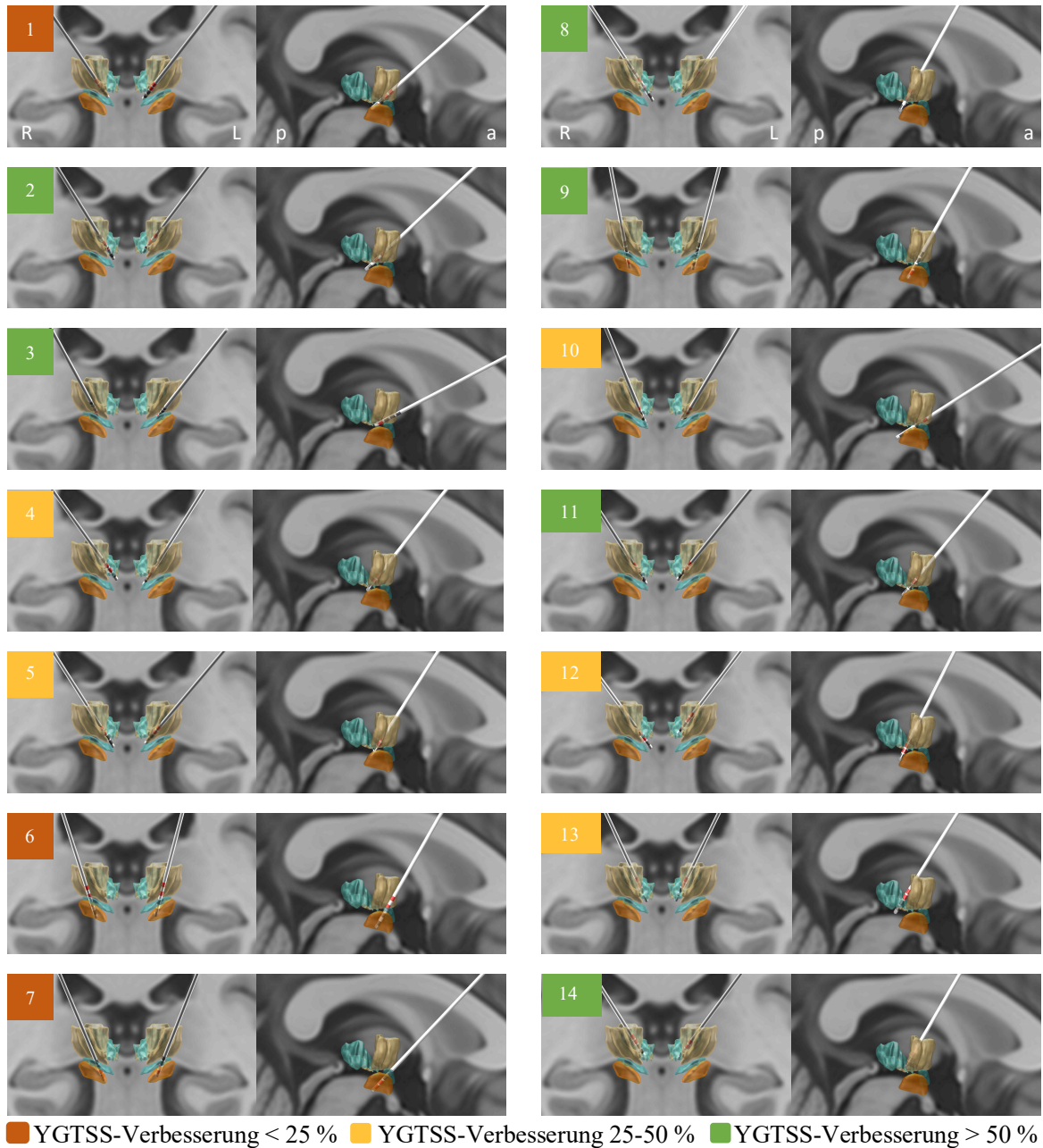


Abbildung 15: Darstellung der Elektrodenlage der einzelnen Patienten nach Therapieansprechen. Dargestellt ist jeweils die koronare Ansicht mit beiden Elektroden (jeweils linkes Bild) und die rechte Elektrode im Sagittalschnitt p → a (jeweils rechtes Bild). Farbige Darstellung von STN (orange), CM-PF (türkis), VOI/VOA/VOP (gelb) und Forel-Feld (blau). Die jeweiligen aktiven Elektrodenkontakte sind rot hervorgehoben.

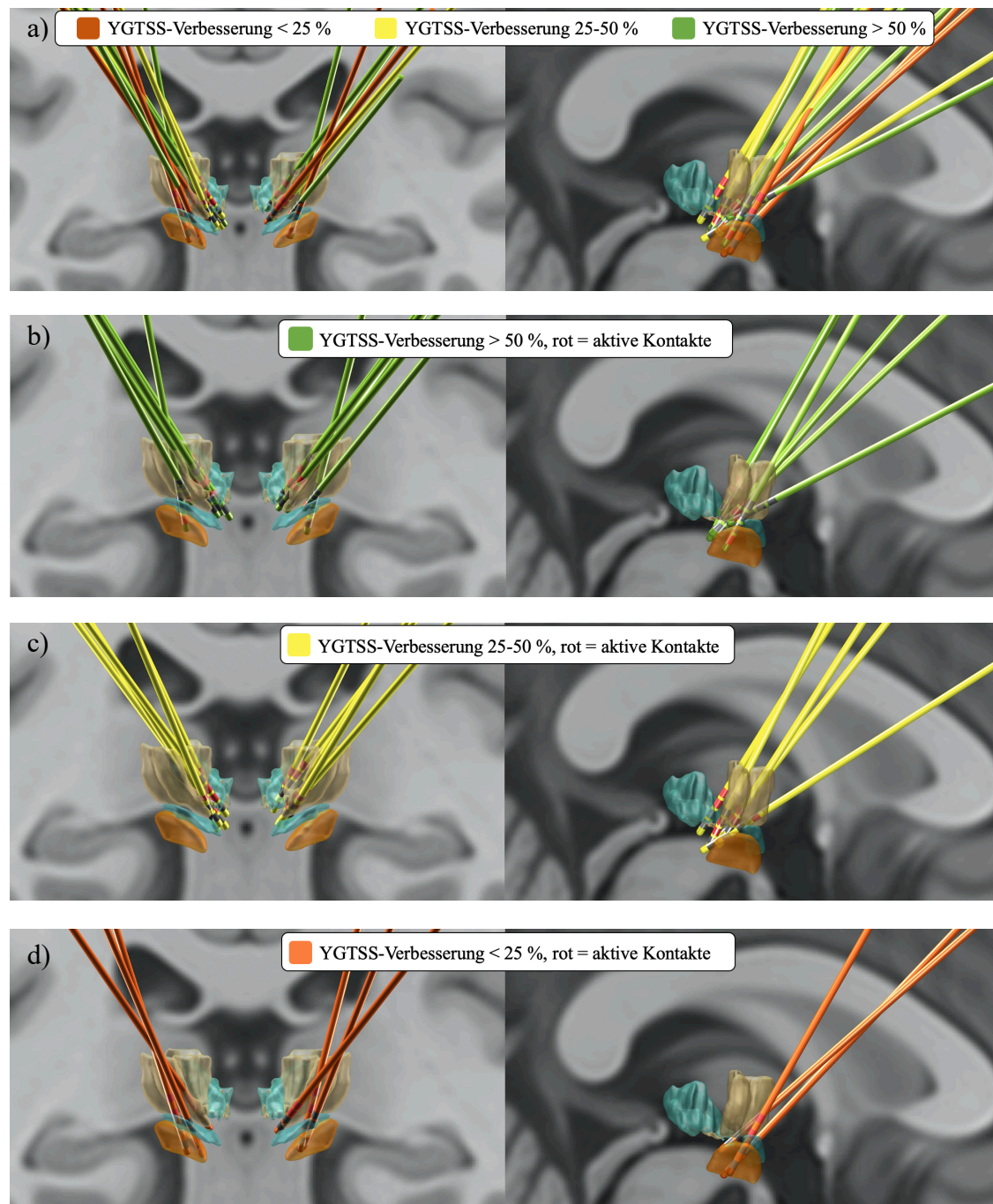


Abbildung 16: Darstellung aller Elektroden nach Therapieansprechen. Links koronare Ansicht, rechts Sagittalschnitt p → a. In a) sind alle Elektroden dargestellt, farblich geordnet nach Therapieansprechen. In b) ist die Elektrodenlage der Patienten mit gutem Therapieansprechen abgebildet (definiert als YGTSS-Verbesserung > 50 %, n = 6, Pat. Nr. 2, 3, 8, 9, 11, 14), c) zeigt die Elektrodenlage der Patienten mit mittlerem Therapieansprechen (definiert als YGTSS Verbesserung 25-50 %, n = 5, Pat. Nr. 4, 5, 10, 12, 13) und d) die Elektrodenlage der Patienten mit schlechtem Therapieansprechen (definiert als YGTSS-Verbesserung < 25 %, n = 3, Pat. Nr. 1, 6, 7). Farbige Darstellung von STN (orange), CM-PF (türkis), VOI/VOA/VOP (gelb) und Forel-Feld (blau). Die jeweiligen aktiven Elektrodenkontakte sind rot hervorgehoben.

Die Elektroden der Patienten mit gutem (Verbesserung des YGTSS-Gesamtwertes um mehr als 50 %, n = 6) und mittlerem Therapieansprechen (Verbesserung des YGTSS-Gesamtwertes zwischen 25 und 50 %, n = 5) lagen in der Mehrzahl an der Grenze zwischen dem ventrolateralen Thalamus (VOI/VOA) und den intralaminaren Kernen (CM-PF). Es war kein deutlicher Lageunterschied zwischen den Elektroden der Patienten mit gutem und mittlerem Therapieansprechen zu erkennen (Abbildung 15 und 16). Die Elektrodenlage bei zwei der Patienten (Nr. 3, Nr. 9) mit gutem Therapieansprechen wich deutlich von der Lage der anderen guten Responder ab. Die Elektroden von Pat. Nr. 3 verliefen weiter rostral durch den Nucleus ventro-oralis anterior und tangierten die Zona incerta. Bei der unilateralen Stimulation von Pat. Nr. 9 war die Tiefe Hirnstimulation trotz der kaudalen Lage des aktiven Kontaktes der Elektrode direkt dorsal des Ncl. subthalamicus erfolgreich.

Unter den Patienten, die wenig von der Tiefen Hirnstimulation profitierten (Verbesserung des YGTSS-Gesamtwertes um weniger als 25 %, n = 3), lagen die Elektroden der Pat. Nr. 6 und Nr. 7 ebenfalls im subthalamischen Bereich, deutlich kaudaler als diejenigen aller anderen Patienten. Dabei waren nur die aktiven Kontakte von Pat. Nr. 7 direkt dorsal des Ncl. subthalamicus lokalisiert, während die aktiven Kontakte des Pat. Nr. 6 vor dem Ncl. ventro-oralis anterior (VOA) positioniert waren. Die Elektroden von Pat. Nr. 1 – ebenfalls mit schlechtem Therapieansprechen – lagen im thalamischen Bereich, im Vergleich zur Mehrzahl der Elektroden eher rostral im VOA.

3.3 Individuelle Konnektivitätsprofile

3.3.1 Strukturelle Konnektivität

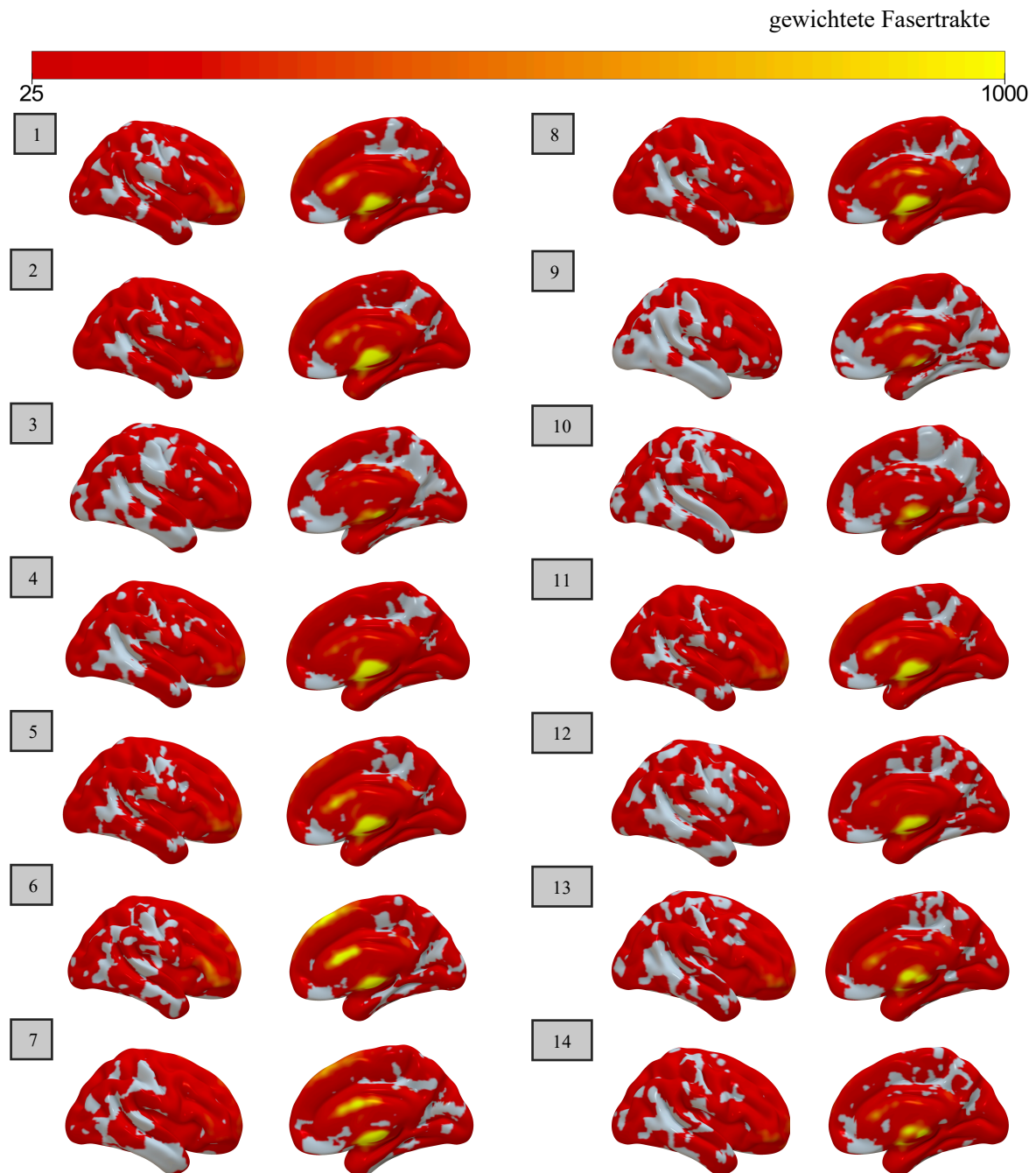


Abbildung 17: Individuelle Konnektivitätsprofile der strukturellen Konnektivität. Farblich dargestellt ist die gewichtete Anzahl der Nervenfasern des normativen Konnektivitätsnetzwerks, die das patientenspezifische VTA (Volume of tissue activated) mit den entsprechenden Hirnregionen verbinden. Gelb steht für eine hohe Anzahl, rot für wenige Fasern, die vom VTA in die jeweilige Hirnregion führen. Gezeigt ist zur Übersichtlichkeit jeweils nur die rechte Großhirnhemisphäre von lateral (links) und medial (rechts).

Die Konnektivitätsprofile der strukturellen Konnektivität (Abbildung 17) aller Patienten ähnelten sich, die strukturellen Verbindungen zwischen dem VTA und den anderen Hirnregionen waren aber unterschiedlich stark ausgeprägt. Die VTAs waren diffus mit

verschiedenen Kortexarealen verbunden, besonders stark mit dem Frontallappen. Dabei zeigten sich bei einigen Patienten besonders ausgeprägte Verbindungen zu präfrontalen Kortexarealen (mit Maximum in der Area 9 und 10 nach Brodmann) und zum supplementär-motorischen Kortex, außerdem zum cingulären Kortex. Faserverbindungen verliefen darüber hinaus diffus in weitere Kortexareale.

3.3.2 Funktionelle Konnektivität

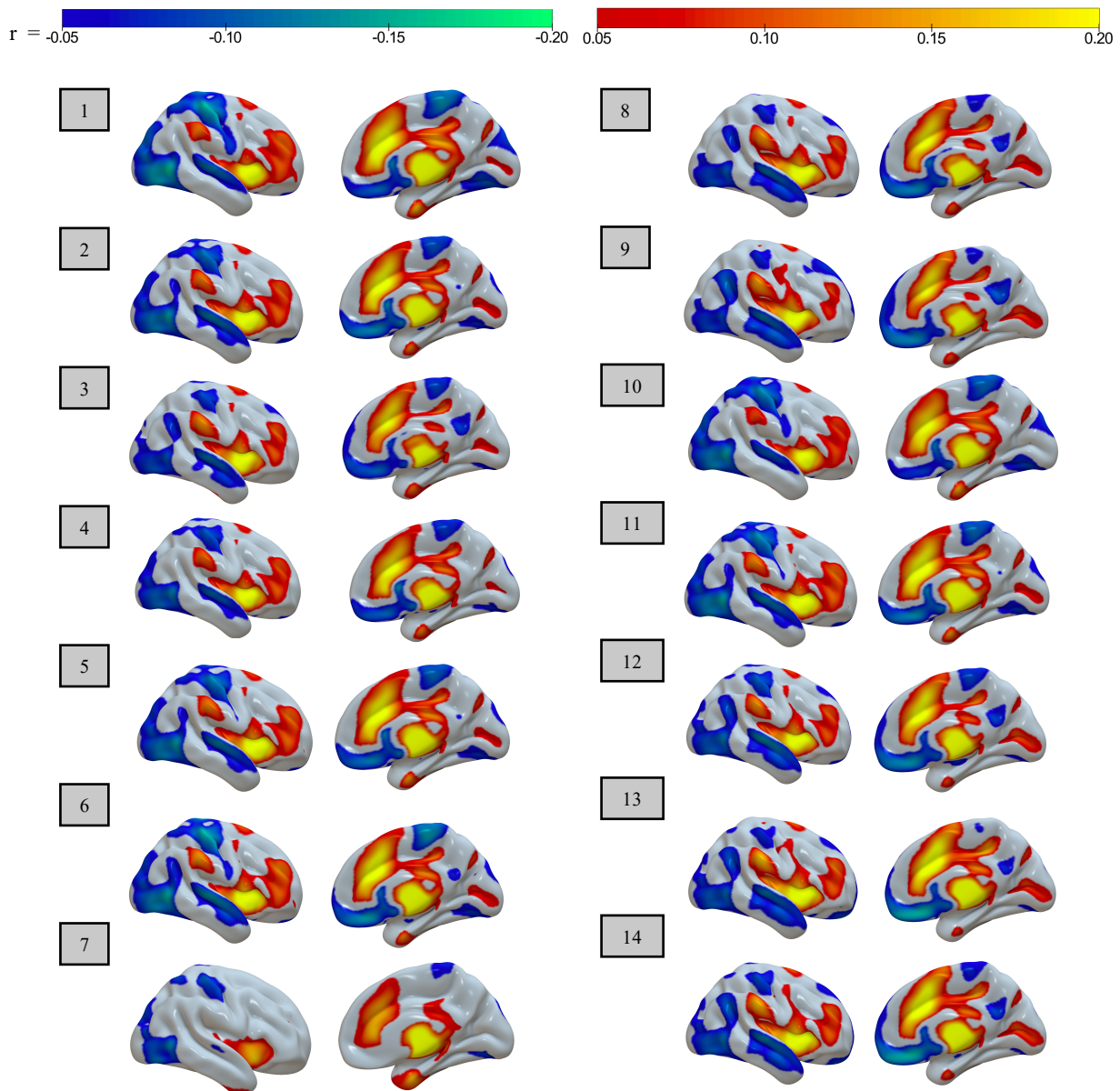


Abbildung 18: Individuelle Konnektivitätsprofile der funktionellen Konnektivität. Farblich dargestellt sind die Korrelationen (r) der BOLD-Aktivität im VTA und den verschiedenen Hirnregionen. Warme Farben zeigen positive Korrelationen, kalte Farben stehen für Antikorrelationen. Dargestellt ist jeweils die rechte Großhirnhemisphäre von lateral (links) und medial (rechts).

Abbildung 18 zeigt die funktionellen Konnektivitätsprofile der einzelnen Patienten, die anhand der VTAs und des normativen Konnektoms zur funktionellen Konnektivität berechnet wurden. Die Konnektivitätsprofile ähnelten sich auch hier bei allen Patienten, jedoch variierte die Stärke der Korrelationen. Positive Korrelationen mit der BOLD-Aktivität im VTA bestanden im präfrontalen Kortex, in der SMA und in der prä-SMA, außerdem im anterioren Gyrus cinguli. Eine sehr starke funktionelle Verbindung gab es darüber hinaus zwischen der Insula und den VTAs der Patienten. Antikorrelationen stellten sich zu Bereichen des orbitofrontalen Kortex, des Parietallappens, des Temporallappens, sowie des Okzipitallappens dar, außerdem bei einigen Patienten zum Bereich des prä- und postzentralen Kortex.

3.4 Modelle der optimalen Konnektivität und Kreuzvalidierung

3.4.1 Strukturelle Konnektivität

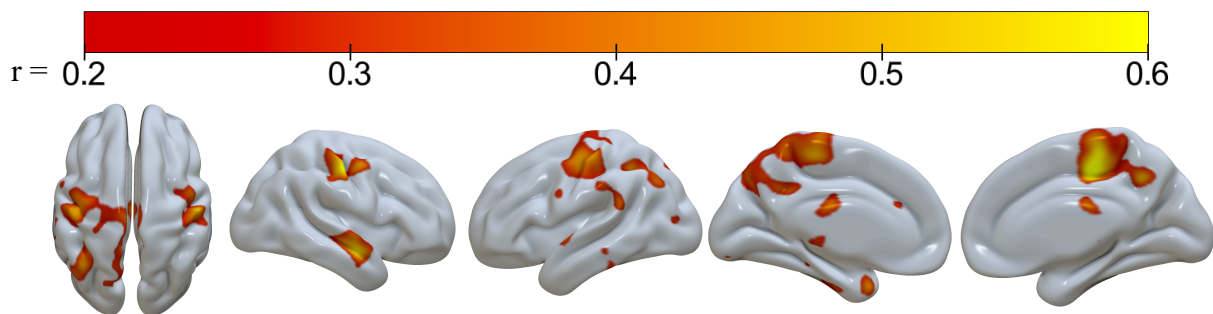


Abbildung 19: R-map für die strukturelle Konnektivität. r = Korrelationskoeffizient nach Spearman. Für jeden Voxel wurden die strukturellen Konnektivitätswerte der einzelnen Patienten mit der jeweiligen prozentualen Veränderung der YGTSS-Werte korreliert.

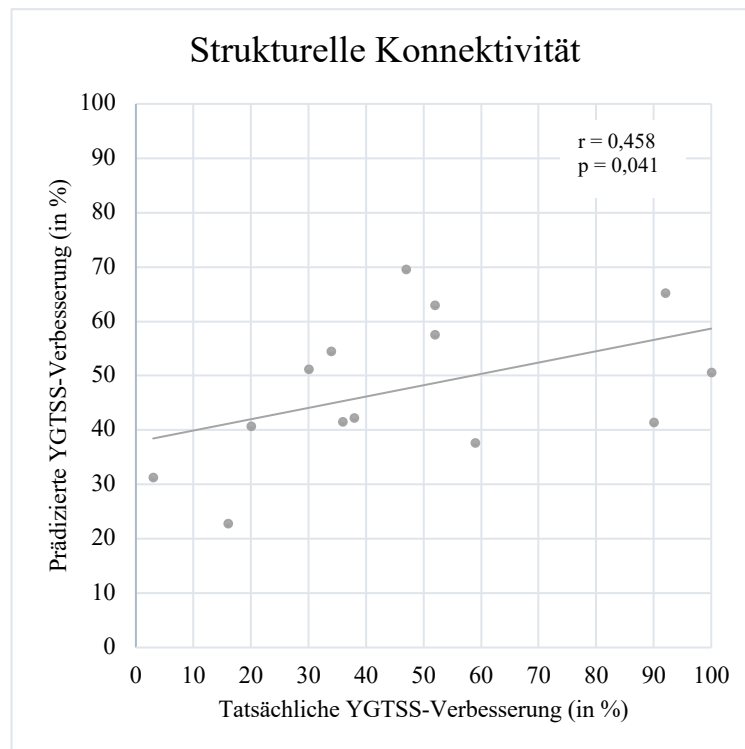


Abbildung 20: Kreuzvalidierung für die R-map der strukturellen Konnektivität. Korreliert wurde die prädizierte Verbesserung, die anhand der Ähnlichkeit des individuellen Konnektivitätsprofils eines Patienten mit der R-map der restlichen 13 Patienten berechnet wurde (y-Achse), mit der klinisch beobachteten Verbesserung der YGTSS-Werte der jeweiligen Patienten (x-Achse).

In der berechneten R-map der strukturellen Konnektivität (Abbildung 19) zeigte sich, dass eine Konnektivität zum primär motorischen (M1) und primär somatosensorischen (S1) Kortex, zum dorsalen supplementär-motorischen Kortex (SMA) sowie zum rechten Temporallappen mit der klinischen Verbesserung der Tic-Symptomatik korrelierte

(dargestellt wurden Korrelationskoeffizienten zwischen 0,2 und 0,6). In der Leave-one-out-Kreuzvalidierung (Abbildung 20) korrelierte die anhand dieses Konnektivitätsmodells prädizierte YGTSS-Verbesserung signifikant positiv mit der klinisch beobachteten YGTSS-Verbesserung ($r = 0,458$, $p = 0,041$).

3.4.2 Funktionelle Konnektivität

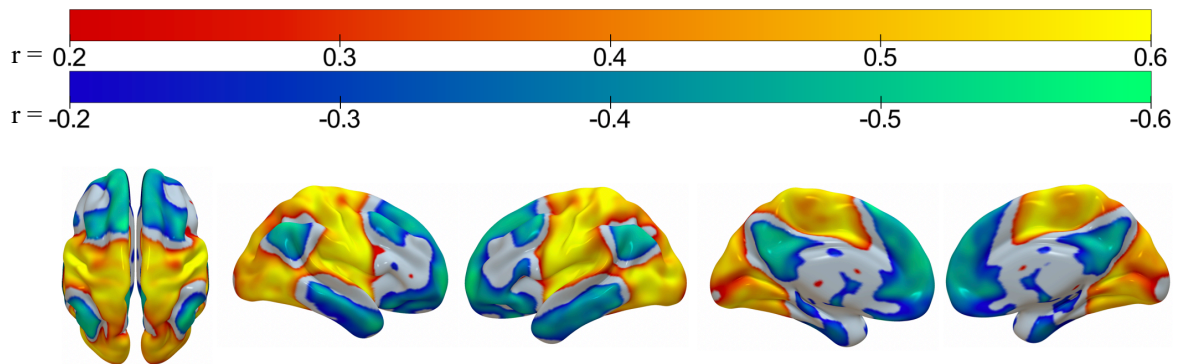


Abbildung 21: R-maps für die funktionelle Konnektivität. r = Korrelationskoeffizient nach Spearman. Für jeden Voxel wurden die funktionellen Konnektivitätswerte der einzelnen Patienten mit der jeweiligen prozentualen Veränderung der YGTSS-Werte korreliert.

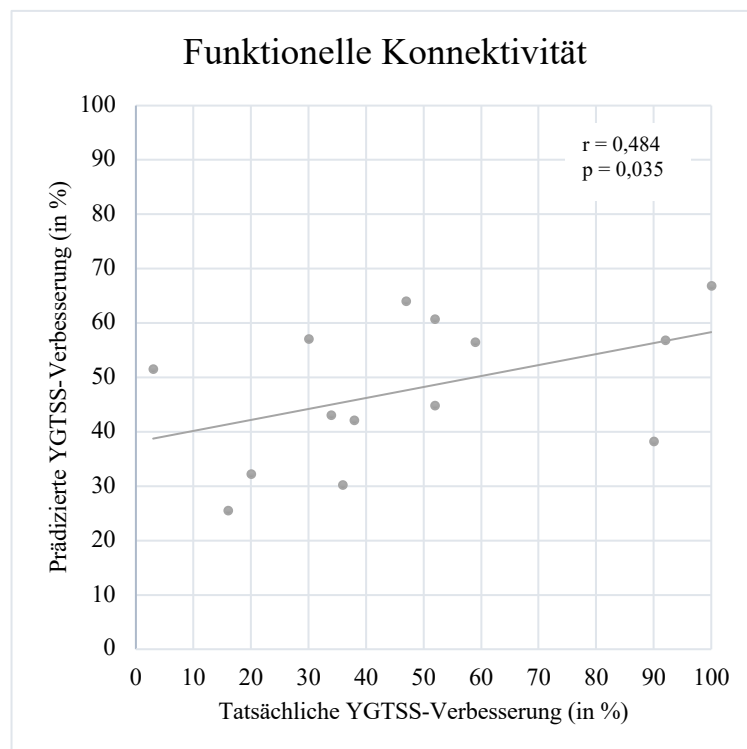


Abbildung 22: Kreuzvalidierung für die R-maps der funktionellen Konnektivität. Korreliert wurde die prädizierte Verbesserung, die anhand der Ähnlichkeit des individuellen Konnektivitätsprofils eines Patienten mit der R-map der restlichen 13 Patienten berechnet wurde (y-Achse), mit der klinisch beobachteten Verbesserung der YGTSS-Werte des jeweiligen Patienten (x-Achse).

In der R-map der funktionellen Konnektivität (Abbildung 21) zeigte sich eine stark positive Korrelation der Konnektivität mit dem Outcome für die Areale M1, S1, SMA, Insula, Teile des cingulären Kortex und den prämotorischen Kortex (Brodmann Areale 6 und 8) sowie den parietalen Kortex bis hin zum okzipitalen Kortex. Ein umschriebenes parietales Areal sowie frontale Bereiche und ein großer Anteil des Temporallappens waren antikorreliert. Auch hier zeigte die Leave-one-out-Kreuzvalidierung (Abbildung 22), dass die anhand des Modells prädizierte Verbesserung signifikant mit der tatsächlichen YGTSS-Verbesserung korrelierte ($r = 0,484$; $p = 0,035$).

3.5 Regions of interest-Analyse

ROI	links			rechts		
	r	p (original)	p (FDR-korrigiert)	r	p (original)	p (FDR-korrigiert)
M1	0,70	0,005	0,016	0,65	0,012	0,016
S1	0,70	0,006	0,016	0,70	0,006	0,016
SMA	0,55	0,044	0,044	0,66	0,010	0,016
Insula	0,67	0,008	0,016	0,61	0,021	0,024

Tabelle 8: Ergebnisse der Regions of interest (ROI)-Analyse. r = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p-Werte vor und nach FDR (False discovery rate)-Korrektur.

Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der Regions of interest-Analyse der funktionellen Konnektivität. Die funktionelle Konnektivität des VTA zu allen a priori definierten Regions of interest nach dem Automated Anatomical Labeling Atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) korrelierte signifikant positiv mit der YGTSS-Verbesserung. Hierbei wurde für multiple Vergleiche korrigiert (FDR = false discovery rate). Es bestanden signifikant ($p_{\text{FDR}} < 0,05$) positive Korrelationen zwischen dem Outcome und der funktionellen Konnektivität der Stimulationsstelle zum primär motorischen Kortex (M1) (links $r = 0,7$; rechts $r = 0,65$; $p_{\text{FDR}} = 0,016$ bds.), zum primär somatosensorischen Kortex (S1) (beidseits $r = 0,7$; $p_{\text{FDR}} = 0,016$), zum supplementär-motorischen Kortex (SMA) (links $r = 0,55$; $p_{\text{FDR}} = 0,044$; rechts $r = 0,66$; $p_{\text{FDR}} = 0,016$) sowie zur Insula (links $r = 0,67$; $p_{\text{FDR}} = 0,016$; rechts $r = 0,61$; $p_{\text{FDR}} = 0,024$).

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Die Zielsetzung dieser Arbeit war, den Einfluss der stimulationsabhängigen strukturellen und funktionellen Konnektivität auf den Therapieeffekt der Tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit Tourette-Syndrom zu untersuchen.

4.1.1 Klinisches Ergebnis (Outcome)

Der Therapieeffekt wurde anhand der prozentualen Verbesserung des Gesamtwertes auf der Yale Globale Tic-Schweregrad-Skala (YGTSS) gemessen. Die in dieser Studie untersuchten Patienten profitierten insgesamt gut von der Tiefen Hirnstimulation. Der Gesamtwert der YGTSS verbesserte sich nach einem Jahr Tiefer Hirnstimulation durchschnittlich um 48 %. Die Verbesserung des YGTSS-Wertes variierte individuell zwischen 3 % und 100 %. Ähnliche Behandlungserfolge werden in der Literatur beschrieben. Seit 2012 gibt es eine Datenbank der *Tourette Association of America* zur Tiefen Hirnstimulation. Zwischen 2012 und 2016 wurden dort Daten von 185 Patienten gesammelt, die in 31 verschiedenen Zentren in Europa, Nordamerika, Australien und Asien behandelt wurden (Martinez-Ramirez et al., 2018). Durchschnittlich verbesserte sich der YGTSS-Score in diesem Patientenkollektiv von 75,01 präoperativ auf 41 nach 12 Monaten. Dies entspricht einer prozentualen Verbesserung von 45 %. Baldermann et al. beschrieben in einer Metaanalyse (n = 156 Patienten) eine Verbesserung des YGTSS-Scores durch die Tiefe Hirnstimulation von durchschnittlich 52,62 %, bei mehr als 80 % der Patienten verbesserten sich die Symptome um mindestens 25 %, bei 54 % der Patienten um mindestens 50 % (Baldermann et al., 2016).

4.1.2 Elektrodenlage

Mithilfe von *Lead DBS* wurde zunächst die individuelle Elektrodenlage dargestellt (Abbildungen 14-16). Dies war zum einen die Grundlage aller weiteren Berechnungen der Konnektivität. Zum anderen konnte anhand dieser Darstellungen die Lage der Elektroden in Bezug zu wichtigen subkortikalen Hirnstrukturen bei jedem einzelnen Patienten sowie in der Gruppe betrachtet werden. So sollte orientierend eingeschätzt werden, ob Unterschiede der Elektrodenlage erkennbar mit dem Therapieansprechen im Zusammenhang stehen.

Die Elektroden waren im Bereich des Thalamus positioniert, in drei Fällen davon abweichend im subthalamischen Bereich. Die Lageunterschiede resultierten daraus, dass die Patienten in einem Zeitraum von sechs Jahren von verschiedenen Neurochirurgen operiert wurden und es sich bei der Zielpunktfindung um einen teils heuristisch, teils empirisch geleiteten Entscheidungsprozess im Rahmen der individuellen Heilversuche handelte.

Die meisten aktiven Elektrodenkontakte derjenigen Patienten, bei denen eine Verbesserung des YGTSS-Wertes um mindestens 25 % dokumentiert wurde, lagen im Grenzbereich zwischen den intralaminaren Kernen (CM-PF) und dem Ncl. ventro-oralis internus (VOI). Diese Lokalisation entspricht in etwa dem von Vandewalle et al. zuerst anvisierten Zielpunkt für die Tiefe Hirnstimulation bei einem Patienten mit Tourette-Syndrom, nämlich dem Schnittpunkt zwischen Ncl. centromedianus, der Substantia periventricularis und dem Ncl. ventro-oralis internus (Vandewalle et al., 1999). Sie gingen davon aus, dass die Stimulation des Ncl. ventro-oralis internus die Überaktivität dieses Kerns und der assoziierten Areale des präfrontalen Kortex vermindern würde. Die Stimulation der intralaminaren Kerne (CM-PF-Komplex) und der Mittellinienkerne (Substantia periventricularis) sollte die Aktivität von Netzwerken zwischen Striatum und Kortex verringern (Vandewalle et al., 1999), vor allem über eine Unterdrückung exzitatorischer thalamischer Projektionen zu motorischen und limbischen Teilen des Striatums (Ackermans et al., 2011; Ackermans et al., 2008; Vandewalle et al., 1999).

Bei drei Patienten (Nr. 6, 7 und 9) lagen die Elektroden im subthalamischen Bereich. Zwei dieser Patienten profitierten schlecht von der tiefen Hirnstimulation. Bei einer Patientin (Nr. 9) war das Outcome aber sehr gut, obwohl die Elektrode auffallend weit im subthalamischen Bereich positioniert war. Zwar gab es bei dieser Patientin Besonderheiten: Sie wurde als einzige unilateral stimuliert, darüber hinaus lag ein atypisch spätes Erkrankungsalter von 29 Jahren vor. Die Wirksamkeit der Stimulation im Nucleus subthalamicus (STN) könnte aber daraus resultieren, dass der STN über neuronale Projektionen zum Globus pallidus, zur Substantia nigra sowie zum Striatum an inhibitorischen Mechanismen beteiligt ist, welche unerwünschte Bewegungen stoppen (Singer et al., 2019). Martinez-Torres et al. berichteten über einen Patienten, der aufgrund eines Morbus Parkinson im STN stimuliert wurde und gleichzeitig unter motorischen und vokalen Tics litt. In diesem Fall konnte die Tiefe Hirnstimulation nicht nur die Parkinson-

Symptomatik, sondern auch die Tics deutlich lindern. Die Autoren nannten als mögliche Erklärung, dass durch die Stimulation im STN sowohl limbische als auch sensorimotorische Areale moduliert werden (Martinez-Torres et al., 2009).

Bei einer anderen Patientin (Nr. 3), die ebenfalls sehr gut auf die Therapie ansprach, verliefen die Elektroden durch das Forel-Feld. Hier verlaufen Nervenfasern, die den Globus pallidus mit dem ventrolateralen und intralaminaren Thalamus verbinden. Neudorfer et al. stellten die Hypothese auf, dass an dieser Stelle Fasertrakte zwischen den am häufigsten gewählten Zielpunkten getroffen würden. Dies könnte eine Wirksamkeit der Stimulation an dieser Stelle begründen (Neudorfer et al., 2017; Neudorfer et al., 2018).

Insgesamt ergab sich somit die Tendenz, dass die Stimulation im CM-PF/VOI am erfolgreichsten war. Dennoch ließ sich die Varianz des Outcomes nicht alleine auf den anatomischen Stimulationsort zurückführen. Dass die Tiefe Hirnstimulation bei Patienten mit Tourette-Syndrom nicht nur an einem einzigen Zielpunkt effektiv sein kann, zeigten bereits die Befunde verschiedener vorheriger Studien (Ackermans et al., 2011; Ackermans et al., 2006; Baldermann et al., 2016; Johnson et al., 2019; Kefalopoulou et al., 2015; Martinez-Ramirez et al., 2018). Neben der anatomischen Elektrodenlage beeinflussen andere Faktoren - vor allem die Modulation von Netzwerken – den Therapieerfolg maßgeblich (Baldermann et al., 2016; Johnson et al., 2019; Lozano et al., 2013).

4.1.3 Konnektivitätsanalyse

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, dass die Effektivität der Tiefen Hirnstimulation mit der strukturellen und funktionellen Konnektivität des VTA mit spezifischen Hirnregionen korrelierte (**Hypothese I**). Es wurde darüber hinaus die Hypothese bestätigt, dass es sich hierbei um spezifische Regionen innerhalb der CBGTC-Netzwerke handelt (**Hypothese II**).

Die Berechnung der R-maps der **strukturellen Konnektivität** ergab, dass eine starke Konnektivität der Stimulationsstelle zum primär motorischen und primär somatosensorischen Kortex, zum supplementär-motorischen Kortex sowie zu Teilen des Parietal- und Temporallappens mit einem positiven Outcome der Tiefen Hirnstimulation

korrelierte. Es lässt sich schlussfolgern, dass es sich positiv auf das Therapieansprechen auswirkte, wenn diese kortikalen Areale über neuronale Verbindungen zur Stimulationsstelle moduliert wurden.

Auf den R-maps der **funktionellen Konnektivität** waren ebenfalls Verbindungen des VTA zum primär motorischen und zum primär somatosensorischen Kortex, zum supplementär-motorischen Kortex und darüber hinaus zur Insula positiv mit einem guten Therapieeffekt korreliert. In der Regions of interest-Analyse bestätigten sich diese Beobachtungen.

Betrachtet man die individuellen funktionellen Konnektivitätsprofile der einzelnen Patienten (Abbildung 18) im Vergleich zu den R-maps (Abbildung 21), so fällt auf, dass in den R-maps stark positiv mit dem Outcome korrelierte Bereiche, beispielsweise der prä- und postzentrale Kortex, im Konnektivitätsprofil der einzelnen Patienten teilweise funktionell antikorreliert zum VTA sind. Dieser Befund lässt sich dadurch erklären, dass bei den Respondern die Antikorrelation in der entsprechenden Region geringer ausgeprägt war als bei den Non-Respondern. So kommt in der R-map rechnerisch eine positive Korrelation der Konnektivität des VTA zu M1 und S1 mit dem Outcome zustande. Für andere Bereiche, wie die Inselrinde und die SMA, ist in den individuellen Konnektivitätsprofilen der Responder eine stark positive Korrelation der Areale mit dem VTA zu erkennen. Diese ist folglich in den R-maps ebenfalls positiv mit dem Outcome korreliert. Dieser scheinbare Widerspruch lässt sich dadurch erklären, dass es sich bei den R-maps um ein anhand statistischer Methoden errechnetes Modell handelt. Sie stellen ein Modell der optimalen Konnektivität dar, anhand dessen das Outcome bei einzelnen Patienten prädiziert werden kann. Dies entspricht nicht zwangsläufig der tatsächlichen Konnektivität eines bestmöglichen Responders. Ein hoher r-Wert für die Regionen M1 und S1 bedeutet deshalb nicht, dass bei Patienten mit gutem Therapieansprechen eine besonders starke funktionelle Konnektivität des VTA zu diesen Bereichen bestanden haben muss. Je stärker die Bereiche aber funktionell verbunden waren bzw. je weniger sie antikorreliert waren, desto besser war das Outcome.

Negative Korrelationen der funktionellen Konnektivität mit dem Outcome wurden in Teilen des frontalen Kortex, des Temporallappens und einem umschriebenen parietalen Areal beobachtet. Hier war der Therapieeffekt umso besser, je ausgeprägter die BOLD-

Aktivität in den entsprechenden Regionen antikorreliert zur Aktivität im VTA verlief. Antikorrelationen der BOLD-Aktivität in zwei Bereichen des Gehirns bedeuten, dass die Aktivitätskurve in beiden Bereichen genau gegenläufig verläuft und somit die eine Region immer dann aktiv ist, wenn die andere inaktiv ist. Diesem Phänomen könnten verschiedene regulatorische Interaktionen zugrunde liegen, beispielsweise die Inhibition einer Region durch die andere (Gopinath et al., 2015).

Die Kreuzvalidierung ergab, dass die Ähnlichkeit des individuellen Konnektivitätsprofils eines einzelnen Patienten zu den berechneten R-maps signifikant mit dem Outcome korrelierte. Somit konnte anhand der R-maps das Therapieansprechen prädiziert werden (**Hypothese III**). In zwei vorherigen Studien zu Patientenkollektiven mit Morbus Parkinson (Horn et al., 2017c) und Zwangsstörungen (Baldermann et al., 2019b) wurden ebenfalls R-maps berechnet. Es zeigte sich, dass diese sich nicht nur zur Prädiktion des Outcomes innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs eigneten, sondern auch kohortenübergreifend angewendet werden konnten (Baldermann et al., 2019b; Horn et al., 2017c).

In einer kürzlich veröffentlichten Studie, basierend auf einer Kollaboration der internationalen *Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Registry and Database*, wurden anhand der Daten von 66 Patienten (davon $n = 32$ mit thalamischer Stimulation und $n = 34$ mit Stimulation im GPi) ebenfalls kartographische Modelle der strukturellen Konnektivität berechnet (Johnson et al., 2020). Auch diese Modelle wurden durch eine Kreuzvalidierung überprüft und konnten den Therapieeffekt, gemessen in prozentualer YGTSS-Verbesserung, signifikant prädizieren. Die Methodik dieser Studie war ähnlich, unterschied sich aber in einigen Aspekten von der Methodik der vorliegenden Arbeit. Beispielsweise wurden eine andere Software zur Elektrodenlokalisierung und ein anderes normatives Konnektom verwendet. Außerdem wurden binäre Modelle der VTAs statt einer Gauß-Verteilung zur Berechnung der stimulationsabhängigen Konnektivität gewählt. Insgesamt stimmen die Resultate mit denen der vorliegenden Studie weitgehend überein. Johnson et al. charakterisierten eine stimulationsabhängige Konnektivität mit primär motorischem Kortex, primär somatosensorischem Kortex, der SMA, dem Putamen und parieto-temporo-okzipitalen Netzwerken als entscheidend für den Therapieeffekt. Dass trotz Unterschieden in der Methodik und unterschiedlich großen Patientenkollektiven in beiden Studien ähnliche Netzwerke identifiziert wurden, unterstreicht die Validität der Ergebnisse. Die zusätzliche Betrachtung der funktionellen

Konnektivität in der vorliegenden Studie ergänzt wichtige Informationen, beispielsweise die Bedeutung der funktionellen Konnektivität der Stimulationsstelle mit der Insula.

Voneinander abweichende Ergebnisse bei der Analyse struktureller und funktioneller Konnektivität lassen sich anhand der unterschiedlichen Konzepte der Konnektivität erklären. Bei der strukturellen Konnektivität werden direkte anatomische Faserverbindungen zwischen zwei Hirnregionen betrachtet. Zusätzlich können Hirnregionen aber auch über Zwischenstationen funktionell miteinander verbunden und somit simultan aktiviert sein, ohne dass es eine direkte Faserverbindung gibt. Diese funktionellen Verbindungen werden im fMRT abgebildet, nicht aber im dMRT oder DTI. Untersuchungen an Makkaka-Affen unterstützen diesen Erklärungsansatz. Dabei wurde das Korrelationsmuster der BOLD-Aktivität mit etablierten anatomischen Verbindungen, gemessen durch „tract tracing“, verglichen. Die Ergebnisse zeigten zahlreiche funktionelle Korrelationen zwischen Regionen, die keine direkten anatomischen Faserverbindungen aufwiesen (Fox et al., 2007; Vincent et al., 2007).

4.1.4 Relevante Hirnregionen innerhalb der CBGTC-Netzwerke

Insgesamt handelt es sich bei den in der vorliegenden Analyse gefundenen Regionen, deren strukturelle und funktionelle Verbindungen zum VTA mit dem Therapieeffekt assoziiert waren, um Hirnregionen, die laut aktuellem Kenntnisstand in hohem Maße an der Entstehung und Verarbeitung des Premonitory Urges sowie an der Genese und der Ausführung von Tics beteiligt sind. Sie umfassen mit primär motorischem, primär somatosensorischem und supplementär-motorischem Kortex verschiedene Bestandteile des motorischen Systems und mit der Insula und dem cingulären Kortex Teile des limbischen Systems. Darüber hinaus scheint die Modulation von Teilen des Parietal-, Temporal- und Okzipitallappens als Regionen der motorischen Planung, Vorbereitung und Exekution sowie der Somatosensation den Therapieeffekt zu beeinflussen.

Im Folgenden werden diese Ergebnisse zu den beteiligten Hirnregionen, die anhand des von Conceicao et al. postulierten Netzwerks a priori als *Regions of interest* definiert worden waren, im Kontext anderer wissenschaftlicher Ergebnisse betrachtet.

Dass in der vorliegenden Analyse sowohl die strukturelle als auch die funktionelle Konnektivität des VTA zum **primär motorischen (M1) und somatosensorischen (S1)**

Kortex mit der Wirksamkeit der Tiefen Hirnstimulation assoziiert war, lässt sich gut mit bestehenden wissenschaftlichen Erkenntnissen vereinbaren.

In der Zusammenschau deuten diese darauf hin, dass eine Dysfunktion in sensorischen und motorischen Kortexarealen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese des Tourette-Syndroms spielt. Es wird angenommen, dass der sensorische Kortex (S1 und S2) maßgeblich an der Entstehung des Premonitory Urges beteiligt ist und der primär motorische Kortex in die Ausführung von Tics involviert ist (Conceicao et al., 2017). In zwei verschiedenen Studien wurde mittels fMRT eine Aktivierung dieser Areale sowohl zwei Sekunden vor Tic-Beginn (Neuner et al., 2014) als auch während der Ausführung eines Tics gezeigt (Bohlhalter et al., 2006; Neuner et al., 2014). In einer weiteren fMRT-Studie wurde die Aktivierung verschiedener Hirnregionen während der Ausführung von Tics bei Patienten mit Tourette-Syndrom mit gesunden Kontrollprobanden während der Imitation einer Tic-Bewegung verglichen. Auch hier wurde während der Tic-Ausführung bei Patienten mit Tourette-Syndrom eine verstärkte neuronale Aktivität in M1 und S1 beobachtet, nicht jedoch bei gesunden Kontrollprobanden (Z. Wang et al., 2011). In derselben Studie wurde untersucht, auf welche Weise die Aktivität verschiedener Hirnregionen miteinander verbunden ist. Hier zeigte sich ein stärkerer Einfluss der Aktivität des postzentralen Kortex (S1) auf die Aktivität des präzentralen Kortex (M1) bei Patienten mit Tourette-Syndrom während der Ausführung spontaner Tics im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, die Tic-ähnliche Bewegungen ausführten (Z. Wang et al., 2011). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass es bei Patienten mit Tourette-Syndrom eine direkte Verbindung zwischen einfachen Wahrnehmungen und der Ausführung von Tics gibt (Conceicao et al., 2017). Zugrunde liegen könnte ein defekter inhibitorischer Kontrollmechanismus, sodass sensorische Eindrücke ungefiltert in eine motorische Reaktion – den Tic – umgewandelt werden.

Von Worbe et al. wurde bei Patienten mit Tourette-Syndrom eine verstärkte strukturelle Konnektivität in thalamo-kortikalen und kortiko-striatalen Netzwerken, unter anderem mit dem primär somatosensorischen und primär motorischen Kortex, beobachtet (Worbe et al., 2015).

Es wurde außerdem das Phänomen des „cortical thinning“, d.h. einer Verminderung der Kortexdicke, in prä- und postzentralem Gyrus beschrieben (Muellner et al., 2015; Müller-

Vahl et al., 2009; Neuner et al., 2013; Worbe et al., 2010; Worbe et al., 2015). Ein vermindertes Volumen war mit schwereren Tics assoziiert (Draper et al., 2016; Neuner et al., 2013; Worbe et al., 2010).

Wie genau die Tiefe Hirnstimulation mit den pathophysiologischen Veränderungen interferiert, bleibt weiter zu untersuchen. Jo et al. untersuchten mittels fMRT die Änderung der BOLD-Aktivität in verschiedenen Hirnregionen während thalamischer Tiefer Hirnstimulation bei Patienten mit Tourette-Syndrom und korrelierten diese mit dem Outcome. Sowohl im primär somatosensorischen als auch im primär motorischen Kortex korrelierte eine gesteigerte Aktivierung während Tiefer Hirnstimulation mit einer Reduktion der Tic-Schwere (Jo et al., 2018).

Auch der **supplementär-motorische Kortex (SMA)** scheint eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese des Tourette-Syndroms zu spielen. Innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs profitierten Patienten, deren Stimulationsfeld sowohl funktionell als auch strukturell mit der SMA verbunden war, gut von der Tiefen Hirnstimulation.

In den oben genannten fMRT-Studien zur Aktivierung verschiedener Hirnregionen kurz vor und während der Ausführung von Tics war die SMA kurz vor der Ausführung der Tics aktiviert (Bohlhalter et al., 2006; Neuner et al., 2014). Andere Autoren fanden eine Korrelation der Tic-Schwere mit Aktivierungen in der SMA (Polyanska et al., 2017; Z. Wang et al., 2011). Es wird vermutet, dass eine Aktivierung der SMA mit der Entstehung von Tics assoziiert ist (Bohlhalter et al., 2006).

Auch Studien zur nicht-invasiven Hirnstimulation, der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) und der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS = transcranial direct current stimulation), haben die Region des supplementär-motorischen Kortex in den Fokus genommen. Die Unterdrückung der neuronalen Erregbarkeit der SMA über inhibitorische niedrigfrequente transkranielle Magnetstimulation führte zu einer Tic-Reduktion (Jackson et al., 2015; Kwon et al., 2011; Le et al., 2013; Mantovani et al., 2007; Mantovani et al., 2006). Es wurde außerdem gezeigt, dass kathodische transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) der SMA, die hyperpolarisierend auf das stimulierte Kortexareal wirkt, die Ausführung von Handlungsimpulsen unterdrücken kann (Spieser et al., 2015). Die Autoren erklären die Wirksamkeit damit, dass durch die

mit der Hyperpolarisation verbundene reduzierte Erregbarkeit eine verstärkte Effizienz kortikaler Prozesse erreicht wird und die Sensitivität für „neural noise“ gesenkt wird (Spieser et al., 2015).

Die **Insula** scheint ebenfalls im Zusammenhang mit dem Premonitory Urge und der Entstehung von Tics zu stehen. Sie wird als interozeptives Zentrum des Gehirns angesehen und hat somit eine besondere Bedeutung für den Premonitory Urge, der mit einer erhöhten interozeptiven Wahrnehmung verbunden ist (Ganos, 2016; Grados et al., 2018). Die Insula ist mit zahlreichen kortikalen und subkortikalen Hirnregionen verbunden, unter anderem mit dem supplementär-motorischen Kortex, frontalen Kortexarealen, dem cingulären Kortex, den Basalganglien und dem Thalamus (Conceicao et al., 2017; Flynn, 1999; Lerner et al., 2007). In der fMRT wurden bei Patienten mit Tourette-Syndrom verstärkte Verbindungen zwischen Insula und SMA nachgewiesen (Grados et al., 2018; Tinaz et al., 2015). Als Verbindungspunkt zwischen limbischem und motorischem System liegt die Insula günstig, um somato- und viszerosensorische Informationen mit emotionalen und motorischen Reaktionen zu koppeln (Bohlhalter et al., 2006). So könnte sie der Ort sein, an dem sensorische und emotionale Informationen in Tics umgewandelt werden (Conceicao et al., 2017).

In der Literatur finden sich darüber hinaus Berichte über ein verringertes Volumen der Inselrinde bei Patienten mit Tourette-Syndrom (Draper et al., 2016). Je kleiner das Volumen der Insula, desto stärker ausgeprägt war der Premonitory Urge (Draper et al., 2016) und desto gravierender war die Tic-Symptomatik (Fahim et al., 2009; Müller-Vahl et al., 2009). Zudem wurde mittels PET-CT gezeigt, dass die Insula bei Patienten mit Tourette-Syndrom während der Ausführung von Tics aktiviert ist (Lerner et al., 2007). Jo und Kollegen beobachteten in ihrer Analyse der BOLD-Aktivität verschiedener Hirnregionen während thalamischer Tiefer Hirnstimulation eine positive Korrelation von gesteigerter Aktivität in der Inselrinde mit einer Reduktion der Tic-Intensität (Jo et al., 2018).

Auch die hier vorgelegten Ergebnisse der funktionellen Konnektivitätsanalyse deuten darauf hin, dass eine starke funktionelle Verbindung zwischen der Insula und der Stimulationsstelle der Patienten sich günstig auf das Therapieansprechen auswirkt.

Sowohl die Pathogenese des Tourette-Syndroms als auch die Wirkmechanismen der Tiefen Hirnstimulation werden weiterhin diskutiert. Teilweise finden sich widersprüchliche Beobachtungen in der Literatur. Eine Erklärung für diese widersprüchlichen Studienergebnisse ist, dass es sich bei den meisten Veröffentlichungen zum Tourette-Syndrom um kleine, heterogene Patientenkollektive handelt. Dabei werden Gehirne von Patienten unterschiedlichen Alters und somit verschiedener Entwicklungsstadien betrachtet. Dies schränkt die Vergleichbarkeit verschiedener Studien ein (Albin, 2018; Müller-Vahl, 2014, S. 109-110). Aufgrund der hohen Komorbiditätsrate beim Tourette-Syndrom liegen bei den Patienten zudem sehr häufig andere Hirnfunktionsstörungen, z. B. Zwangsstörungen und ADHS, vor, außerdem ist die Einnahme von Psychopharmaka nicht selten. Beides kann zu Veränderungen von Hirnstrukturen führen (Albin et al., 2006; Hashemiyoon et al., 2017; Peterson et al., 2003). Bei allen beobachteten Veränderungen stellt sich zudem die Frage, ob es sich um Ursachen der Symptomatik oder um eine konsekutive neuroplastische Anpassung handelt (Müller-Vahl, 2014, S. 115).

Zusammengefasst liegt der Pathogenese des Tourette-Syndroms am ehesten eine Kombination pathologischer Veränderungen in verschiedenen Hirnregionen und deren Verbindungen zueinander zugrunde. In Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse und der Literaturangaben zur Tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit Tourette-Syndrom stellt die Modulation der Aktivität innerhalb dieser Netzwerke einen wahrscheinlichen Wirkmechanismus dar. Die durchgeführten Konnektivitätsanalysen zeigten eine Beteiligung genau der Regionen, die Conceicao et al. als das Netzwerk zusammenfassten, das maßgeblich an der Entstehung und Prozessierung von Premonitory Urge und Tics beteiligt sei (Conceicao et al., 2017), vgl. Abbildung 4. Insbesondere die Insula, die SMA und der cinguläre Kortex (Cavanna et al., 2017) sowie der somatosensorische Kortex (Conceicao et al., 2017) werden mit der Entstehung des Premonitory Urges in Verbindung gebracht. Inwiefern die THS das Vorgefühl beeinflusst, ist bisher offen. Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen lässt sich jedoch schlussfolgern, dass eine Modulation insbesondere der mit dem Premonitory Urge assoziierten Netzwerke wichtig für die Wirksamkeit der Tiefen Hirnstimulation ist. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um herauszufinden, ob und wie die Tiefe Hirnstimulation das Zusammenspiel somatosensorischer Drangphänomene und motorischer Tic-Ausführung unterbricht.

4.2 Stärken und Limitationen der Methodik

4.2.1 Elektrodenrekonstruktion

Lead DBS wurde bereits in verschiedenen wissenschaftlichen Studien zur Tiefen Hirnstimulation verwendet, etwa zur Überprüfung der exakten Elektrodenlage in Beziehung zu subkortikalen Strukturen (Hohlefeld et al., 2015; Horn et al., 2018; Neumann et al., 2018; Tiedt et al., 2017), zur Untersuchung des Zusammenhangs von Nebenwirkungsprofil und exakter Elektrodenlage (Mosley et al., 2018) und nicht zuletzt zur Untersuchung des Konnektivitätsprofils nach Tiefer Hirnstimulation (Baldermann et al., 2019b; Horn et al., 2018; Horn et al., 2017c).

Horn et al. fanden, dass bereits eine unterschiedliche Platzierung der Elektrode um zwei Millimeter zu bedeutenden Unterschieden im klinischen Outcome führen kann (Horn et al., 2018). Unpräzise Koregistrierung von prä- und postoperativem Bildmaterial würde zu Verschiebungen der Elektrodenlage und damit zu fehlerhaften Schlussfolgerungen führen. Deshalb ist bei der retrospektiven Rekonstruktion anhand von bildgebendem Material höchste Präzision gefordert (Horn et al., 2018). Um Fehler und Ungenauigkeiten zu vermeiden, wurden in der vorliegenden Studie nach jedem Schritt Kontrollmechanismen eingefügt. So wurde jedes Zwischenergebnis manuell überprüft, um ein bestmögliches Endergebnis zu erzielen. Die Elektrodendarstellung und die weiteren Berechnungen mit *Lead DBS* können aber trotz aller Kontrollmechanismen nur eine Annäherung an die Realität darstellen.

4.2.2 Konnektivitätsanalyse

Die Konnektivitätsanalysen wurden anhand normativer Konnektomdaten durchgeführt. Eine Alternative dazu stellt die Verwendung patientenspezifischer Daten dar. Dies setzt die Durchführung einer rs-fMRT sowie einer Diffusionsbildgebung bei jedem einzelnen Patienten voraus. Patientenspezifische Daten sind den normativen Konnektomdaten dahingehend überlegen, dass individuelle anatomische Besonderheiten berücksichtigt werden.

Andererseits bietet die Anwendung der normativen Konnektome gerade bei Patienten mit Tourette-Syndrom zahlreiche Vorteile. Die Anfertigung zerebraler Aufnahmen, insbesondere über längere Zeit im Ruhezustand wie bei der rs-fMRT, ist bei Patienten

mit einer hyperkinetischen Störung wie dem Tourette-Syndrom ohne Sedierung problematisch. Da es für diese Patienten aufgrund von Tics vor allem im Kopf- und Halsbereich nahezu unmöglich ist, während der Durchführung einer Magnetresonanztomographie ruhig zu liegen, sind die Aufnahmen oft mit Bewegungsartefakten behaftet. Die Anwendung standardisierter Konnektome bietet die Möglichkeit, Konnektivitätsanalysen durchzuführen, ohne dass von jedem einzelnen Patienten funktionelle oder strukturelle Bildgebungsdaten vorliegen müssen. Eine weitere Stärke der Anwendung der Konnektome liegt in der Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Forschungsstätten (Horn et al., 2017c).

Ein weiterer Vorteil der Konnektomdaten ist, dass die MRT-Aufnahmen zur Erstellung der großen normativen Konnektome auf eigens für Konnektivitätsanalysen entwickelten hochauflösenden Geräten angefertigt werden, wodurch eine hohe Bildqualität erzielt wird (Horn et al., 2017c).

In zwei Studien zu Konnektivitätsprofilen Tiefer Hirnstimulation bei Patienten mit Morbus Parkinson (Horn et al., 2017c) und Zwangsstörungen (Baldermann et al., 2019b) wurde die Anwendung von patientenspezifischen Konnektivitätsdaten mit der Anwendung normativer Konnektomdaten verglichen. Es zeigte sich, dass die Anwendung der Konnektomdaten valide war und sich die Ergebnisse beider Verfahren kaum unterscheiden. Wang et al. verglichen in einer aktuellen Studie zudem die Anwendung individualisierter sowie alters- und krankheitskorrelierter Konnektivitätsdaten mit normativen Konnektomen. Es zeigte sich, dass die Resultate zwar nicht vollständig austauschbar, aber vergleichbar waren. Es wurde geschlussfolgert, dass die Nutzung normativer Konnektome sinnvoll ist, wenn - beispielsweise aus den oben beschriebenen Gründen - keine individuellen Konnektivitätsdaten verfügbar sind (Q. Wang et al., 2020).

4.2.3 Patientenkollektiv

Eine Limitation dieser Studie ist das kleine Patientenkollektiv. Dies ist bei fast allen Studien mit erwachsenen Patienten mit Tourette-Syndrom der Fall, da das therapierefraktäre Tourette-Syndrom mit Persistenz im Erwachsenenalter selten ist. Die Tatsache, dass die erzielten Ergebnisse bezüglich der strukturellen Konnektivität vergleichbar sind mit jenen einer anderen Studie ähnlicher Methodik mit einem größeren Patientenkollektiv (n = 32), spricht für die Validität der Ergebnisse. Betrachtet man die

epidemiologischen Daten zum Tourette-Syndrom, ist das vorliegende Patientenkollektiv als repräsentativ einzuschätzen. Das Verhältnis von Frauen zu Männern war 1:2,5. In der Literatur ist für das Tourette-Syndrom ein Verhältnis von 1:3-4 angegeben (Robertson, 2008). Bei den meisten Patienten mit Tourette-Syndrom bestehen Komorbiditäten, in der Literatur sind bis zu 80-90 % angegeben (Hirschtritt et al., 2015; Ludolph et al., 2012). In der vorliegenden Studie bestanden bei 11 von 14 Patienten Komorbiditäten, dies entspricht einem Anteil von 80 %. Die häufigsten Komorbiditäten waren Zwangsstörungen und Depressionen. In der Literatur sind Zwangsstörungen und ADHS als die häufigsten Komorbiditäten beschrieben (Hirschtritt et al., 2015).

4.3 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie tragen dazu bei, die für die Pathogenese und Therapie des Tourette-Syndroms relevanten Netzwerke zu identifizieren. Durch die vorliegenden Ergebnisse werden die Theorien verschiedener Forschungsgruppen zu an der Pathogenese (Conceicao et al., 2017; Neuner et al., 2014) bzw. an der Wirksamkeit der Tiefen Hirnstimulation (Jo et al., 2018; Johnson et al., 2020) beteiligten Netzwerken gestützt. Weiterführende Untersuchungen sind notwendig, um zu verstehen, über welche neurophysiologischen Mechanismen die Tiefe Hirnstimulation ihren modulierenden Effekt erzielt.

Die Erkenntnisse zu Konnektivitätsprofilen effektiver Tiefer Hirnstimulation könnten zur Entwicklung einer konnektivitätsbasierten Behandlungsplanung beitragen und die Auswahl von Zielpunkt und Stimulationseinstellungen optimieren. Es gibt bereits erste Modelle der konnektivitätsbestimmten Zielpunktfindung („connectomic targeting“) mittels speziell dafür entwickelter Software (Noecker et al., 2018). Riva-Posse et al. wendeten erfolgreich einen DTI-basierten Ansatz für die Platzierung der Elektroden bei einem kleinen ($n = 11$) Patientenkollektiv mit Depressionen an (Riva-Posse et al., 2018). Baldermann et. al. und Li et al. belegten kürzlich die Bedeutung der Modulation eines bestimmten Faserbündels für den Therapieeffekt der Tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit Zwangsstörungen. Es handelte sich dabei um ein Faserbündel, das die zwei verschiedenen Zielpunkte (ALIC/Nac und STN) zweier verschiedener Stichproben miteinander verband (Baldermann et al., 2019b; N. Li et al., 2020). So könnten bestimmte Fasertrakte als Stimulationsziel sinnvoller sein als einzelne Kerngebiete.

Darüber hinaus wurde in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass die R-maps sowohl der strukturellen als auch der funktionellen Konnektivität zur Prädiktion des Outcomes genutzt werden konnten. Der Vergleich des Konnektivitätsprofils eines Patienten mit der R-map gibt dem Behandler die Möglichkeit zu differenzieren, ob die Ursache eines ausbleibenden Therapieansprechens an den individuellen Stimulationseinstellungen oder einer suboptimalen Platzierung der Elektroden liegt oder ob weitere Ursachen in Betracht gezogen werden sollten. Horn et al. beschrieben den Fall eines Patienten, der schlecht von der Tiefen Hirnstimulation profitierte, obwohl das Konnektivitätsmodell ein gutes Outcome prädiziert hatte. Es wurde deshalb nach weiteren Ursachen für das fehlende Therapieansprechen gesucht. Nachdem die Komorbidität des Patienten, eine schwere Depression, behandelt worden war, zeigte sich eine deutliche Verbesserung der motorischen Symptomatik (Horn et al., 2017c).

Nicht zuletzt können die vorliegenden Ergebnisse zur Entwicklung neuer neuromodulatorischer Therapieoptionen jenseits der Tiefen Hirnstimulation beitragen. Dass die Stimulation verschiedener Punkte innerhalb eines Netzwerkes einen ähnlich positiven Effekt auf die Tic-Symptomatik haben kann, bietet Anhaltspunkte für die Anwendung nicht-invasiver Therapieverfahren wie der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) oder der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS). Mittels dieser Techniken können kortikale Hirnregionen direkt stimuliert werden, ohne invasiv Elektroden in das Gehirn einzubringen. Fox et al. betrachteten neurologische und psychiatrische Krankheitsbilder, bei denen sowohl Tiefe Hirnstimulation (THS) als auch TMS oder tDCS angewandt wurden (Fox et al., 2014). Dazu gehörten unter anderen Morbus Parkinson, Depressionen, Zwangsstörungen, essentieller Tremor und auch das Tourette-Syndrom. Sie untersuchten mittels rs-fMRT-Konnektomdaten, inwiefern die subkortikalen Zielpunkte der THS funktionell mit den kortikalen Zielpunkten der TMS oder tDCS verbunden waren. Es zeigte sich krankheitsübergreifend, dass funktionelle Verbindungen zwischen den Zielpunkten effektiver Tiefer Hirnstimulation (subkortikal) und effektiver transkranieller Magnetstimulation oder transkranieller Gleichstromstimulation (kortikal) bestanden. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei den verschiedenen kortikalen und subkortikalen Stimmulationsstellen um verschiedene Punkte desselben Netzwerkes handelt, die potenziell durch verschiedene Stimmulationsmodalitäten anvisiert werden können (Fox et al., 2014).

Beide Verfahren - TMS und tDCS - kamen in den vergangenen Jahren bei Patienten mit Tourette-Syndrom zur Anwendung. Dabei wurde vor allem der supplementär-motorische Kortex als Zielregion gewählt. In einigen Studien wurde eine signifikante Verbesserung der Tic-Symptomatik durch tDCS (Eapen et al., 2017) und TMS (Kwon et al., 2011; Le et al., 2013; Mantovani et al., 2006) über der SMA beobachtet. In der bis dato größten (n = 20) randomisierten doppelblinden Scheinstimulation-kontrollierten Studie zur TMS über der SMA zeigte sich keine signifikante Verbesserung der Tic-Symptomatik (Landeros-Weisenberger et al., 2015). In einer Open-Label TMS-Studie mit 12 Patienten verbesserten sich die Tics nur bei Patienten mit komorbider Zwangsstörung signifikant (Y. Bloch et al., 2016). Neben der SMA wurden auch andere Kortexareale als Zielregionen gewählt. TMS über dem linken primär motorischen Kortex und dem linken präfrontalen Kortex führte zu einer signifikanten Verbesserung von Tics und komorbiden Zwangssymptomen (Chae et al., 2004), während im Rahmen anderer Studien die Stimulation über dem linken prämotorischen und linken primär motorischen Kortex (Münchau et al., 2002) sowie über dem linken prämotorischen Kortex alleine (Orth et al., 2005) zu keiner signifikanten Verbesserung führte (Grados et al., 2018).

Weitere Untersuchungen zur nicht-invasiven Neuromodulation sind erforderlich, um die Wirksamkeit zu belegen und eine optimale Zielregion zu ermitteln. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen eine Stimulation von sensorimotorischem Kortex, der SMA oder auch der Insula sinnvoll erscheinen.

5 Zusammenfassung

Die Tiefe Hirnstimulation ist eine vielversprechende Therapieoption für Patienten mit therapierefraktärem Tourette-Syndrom. Auf welche Weise sie ihre Effekte auf die Tic-Symptomatik erzielt, ist noch nicht abschließend geklärt. Vieles weist darauf hin, dass der Modulation neuronaler Netzwerke eine besondere Bedeutung zukommt. Im Rahmen dieser Studie sollte untersucht werden, inwiefern der Therapieeffekt der Tiefen Hirnstimulation mit der Konnektivität des stimulierten Gewebes (Volume of tissue activated) korreliert.

Zur Untersuchung dieses Zusammenhangs wurden unter Verwendung individueller prä- und postoperativer Bildgebung von 14 Patienten mit Tourette-Syndrom die exakte Elektrodenlage und das stimulierte Hirngewebe rekonstruiert. Anschließend wurde dessen strukturelle und funktionelle Konnektivität zu entfernt liegenden Hirnregionen jeweils im Hinblick auf das erreichte Outcome betrachtet.

Die strukturelle und funktionelle Konnektivität des stimulierten Gewebes mit primär motorischem Kortex (M1), primär somatosensorischem Kortex (S1), supplementär-motorischem Kortex (SMA) und Insula korrelierte mit der klinischen Verbesserung der Tic-Symptomatik. Dies sind Regionen, die nach heutigem Kenntnisstand an der Entstehung des Premonitory Urges und der Ausführung von Tics beteiligt sind. Die Ähnlichkeit sowohl des strukturellen als auch des funktionellen Konnektivitätsprofils eines einzelnen Patienten zu einem berechneten „idealen Konnektivitätsprofil“ konnte innerhalb des Patientenkollektivs das Therapieansprechen signifikant prädictieren.

Mit der Tiefen Hirnstimulation steht heute im Vergleich zu ablativen Prozeduren der Vergangenheit eine nahezu reversible Option zur Modulation neuronaler Netzwerke zur Verfügung. Konnektivitätsanalysen wie die vorliegende können dazu beitragen, die therapeutische Modulation neuronaler Netzwerke bei Patienten mit Tourette-Syndrom zu optimieren. Mit einem besseren Verständnis der konnektivitätsbasierten Wirkungen und einer damit verbundenen optimierten Zielpunktfindung könnte die Tiefe Hirnstimulation in Zukunft effektiver und nebenwirkungsärmer werden. Darüber hinaus können die vorliegenden Ergebnisse zur Weiterentwicklung anderer neuromodulatorischer Verfahren wie der transkraniellen Magnetstimulation beitragen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ, Baek DY, Stillman AA, Morgan TM, Mathews CA, Pauls DL, Rasin MR, Gunel M, Davis NR, Ercan-Sencicek AG, Guez DH, Spertus JA, Leckman JF, Dure LSt, Kurlan R, Singer HS, Gilbert DL, Farhi A, Louvi A, Lifton RP, Sestan N, State MW (2005). Sequence variants in *SLITRK1* are associated with Tourette's syndrome. *Science*. 310(5746): 317-320
2. Ackermans L, Duits A, van der Linden C, Tijssen M, Schruers K, Temel Y, Kleijer M, Nederveen P, Bruggeman R, Tromp S, van Kranen-Mastenbroek V, Kingma H, Cath D, Visser-Vandewalle V (2011). Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Brain*. 134(Pt 3): 832-844
3. Ackermans L, Temel Y, Cath D, van der Linden C, Bruggeman R, Kleijer M, Nederveen P, Schruers K, Colle H, Tijssen MA, Visser-Vandewalle V, Dutch Flemish Tourette Surgery Study G (2006). Deep brain stimulation in Tourette's syndrome: two targets? *Mov Disord*. 21(5): 709-713
4. Ackermans L, Temel Y, Visser Vandewalle V (2008). Deep brain stimulation in Tourette syndrome. *Neurotherapeutics*. 5: 339-344
5. Albin RL (2018). Tourette syndrome: a disorder of the social decision-making network. *Brain*. 141(2): 332-347
6. Albin RL, Mink JW (2006). Recent advances in Tourette syndrome research. *Trends Neurosci*. 29(3): 175-182
7. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 9: 357-381
8. Andrade P, Heiden P, Hoevens M, Schlamann M, Baldermann JC, Huys D, Visser-Vandewalle V (2020). Modulation of Fibers to Motor Cortex during Thalamic DBS in Tourette Patients Correlates with Tic Reduction. *Brain Sci*. 10(5): 302
9. APA (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
10. Åström M, Diczfalusy E, Martens H, Wardell K (2015). Relationship between Neural Activation and Electric Field Distribution during Deep Brain Stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 62(2): 664-672

11. Avants BB, Tustison N, Song G (2009). Advanced normalization tools (ANTS). *Insight J.* 2: 1-35
12. Babel TB, Warnke PC, Ostertag CB (2001). Immediate and long term outcome after infrathalamic and thalamic lesioning for intractable Tourette's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 70(5): 666-671
13. Baer L, Rauch SL, Ballantine HT, Jr., Martuza R, Cosgrove R, Cassem E, Giriunas I, Manzo PA, Dimino C, Jenike MA (1995). Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. Prospective long-term follow-up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatry.* 52(5): 384-392
14. Baker E (1962). Gilles de la Tourette syndrome treated by bimedial leucotomy. *Can Med Assoc J.* 86: 746-747
15. Baldan LC, Williams KA, Gallezot JD, Pogorelov V, Rapanelli M, Crowley M, Anderson GM, Loring E, Gorczyca R, Billingslea E, Wasyluk S, Panza KE, Ercan-Sencicek AG, Krusong K, Leventhal BL, Ohtsu H, Bloch MH, Hughes ZA, Krystal JH, Mayes L, de Araujo I, Ding YS, State MW, Pittenger C (2014). Histidine decarboxylase deficiency causes tourette syndrome: parallel findings in humans and mice. *Neuron.* 81(1): 77-90
16. Baldermann JC, Bohn KP, Hammes J, Schüller CB, Visser-Vandewalle V, Drzezga A, Kuhn J (2019a). Local and Global Changes in Brain Metabolism during Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder. *Brain Sci.* 9(9): 220
17. Baldermann JC, Melzer C, Zapf A, Kohl S, Timmermann L, Tittgemeyer M, Huys D, Visser-Vandewalle V, Kuhn AA, Horn A, Kuhn J (2019b). Connectivity Profile Predictive of Effective Deep Brain Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry.* 85(9): 735-743
18. Baldermann JC, Schüller T, Huys D, Becker I, Timmermann L, Jessen F, Visser-Vandewalle V, Kuhn J (2016). Deep Brain Stimulation for Tourette-Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimul.* 9(2): 296-304
19. Benabid AL, Torres N (2012). New targets for DBS. *Parkinsonism & Related Disorders.* 18: S21-S23
20. Bloch MH, Leckman JF, Zhu H, Peterson BS (2005). Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome. *Neurology.* 65(8): 1253-1258

21. Bloch Y, Arad S, Levkovitz Y (2016). Deep TMS add-on treatment for intractable Tourette syndrome: A feasibility study. *World J Biol Psychiatry*. 17(7): 557-561
22. 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(Pt 8): 2029-2037
23. Brito M, Teixeira MJ, Mendes MM, Franca C, Iglesias R, Barbosa ER, Cury RG (2019). Exploring the clinical outcomes after deep brain stimulation in Tourette syndrome. *J Neurol Sci*. 402: 48-51
24. Browne HA, Hansen SN, Buxbaum JD, Gair SL, Nissen JB, Nikolajsen KH, Schendel DE, Reichenberg A, Parner ET, Grice DE (2015). Familial clustering of tic disorders and obsessive-compulsive disorder. *JAMA Psychiatry*. 72(4): 359-366
25. Büntjen L (2017). THS-Stimulationssysteme. In: Voges J, Timmermann L (ed). *Tiefe Hirnstimulation - Grundlagen, Indikationen, Verfahren*. 1st ed. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH, p. 53-63
26. Buse J, Schoenefeld K, Münchau A, Roessner V (2013). Neuromodulation in Tourette syndrome: Dopamine and beyond. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 37(6): 1069-1084
27. Cappabianca P, Spaziante R, Carrabs G, de Divitiis E (1987). Surgical stereotactic treatment for Gilles de la Tourette's syndrome. *Acta Neurol (Napoli)*. 9(4): 273-280
28. Cath DC, Hedderly T, Ludolph AG, Stern JS, Murphy T, Hartmann A, Czernecki V, Robertson MM, Martino D, Munchau A, Rizzo R, Group EG (2011). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 20(4): 155-171
29. Cavanna AE, Black KJ, Hallett M, Voon V (2017). Neurobiology of the Premonitory Urge in Tourette's Syndrome: Pathophysiology and Treatment Implications. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 29(2): 95-104
30. Ceballos-Baumann A (2004). Pathophysiologie der Basalganglien. In: Krauss JK, Volkman J (ed). *Tiefe Hirnstimulation*. Darmstadt: Steinkopff Verlag, p. 57-81
31. Chae JH, Nahas Z, Wassermann E, Li X, Sethuraman G, Gilbert D, Sallee FR, George MS (2004). A pilot safety study of repetitive transcranial magnetic

- stimulation (rTMS) in Tourette's syndrome. *Cogn Behav Neurol.* 17(2): 109-117
32. Cheng B, Braass H, Ganos C, Treszl A, Biermann-Ruben K, Hummel FC, Müller-Vahl KR, Schnitzler A, Gerloff C, Münchau A, Thomalla G (2014). Altered intrahemispheric structural connectivity in Gilles de la Tourette syndrome. *NeuroImage: Clinical.* 4: 174-181
33. Coenen VA, Amtage F, Volkmann J, Schlapfer TE (2015). Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *Dtsch Arztebl Int.* 112(31-32): 519-526
34. Cohen J (1992). Statistical Power Analysis. *Current Directions in Psychological Science.* 1(3): 98-101
35. Conceicao VA, Dias A, Farinha AC, Maia TV (2017). Premonitory urges and tics in Tourette syndrome: computational mechanisms and neural correlates. *Curr Opin Neurobiol.* 46: 187-199
36. Cooper IS (1962). Dystonia reversal by operation on basal ganglia. *Arch Neurol.* 7: 132-145
37. Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Carew JD, Turski PA, Moritz CH, Quigley MA, Meyerand ME (2001). Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *AJNR Am J Neuroradiol.* 22(7): 1326-1333
38. Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Wendt GJ, Turski PA, Moritz CH, Quigley MA, Meyerand ME (2000). Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 21(9): 1636-1644
39. Crossley E, Eugenio Cavanna A (2013). Sensory phenomena: Clinical correlates and impact on quality of life in adult patients with Tourette syndrome. *Psychiatry Research.* 209(3): 705-710
40. De Luca M, Smith S, De Stefano N, Federico A, Matthews PM (2005). Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. *Exp Brain Res.* 167(4): 587-594
41. Delong MR, Wichmann T (2007). Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia. *Arch Neurol.* 64: 20-24

42. 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
43. Draper A, Jackson GM, Morgan PS, Jackson SR (2016). Premonitory urges are associated with decreased grey matter thickness within the insula and sensorimotor cortex in young people with Tourette syndrome. *Journal of Neuropsychology*. 10(1): 143-153
44. Eapen V, Baker R, Walter A, Raghupathy V, Wehrman JJ, Sowman PF (2017). The Role of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Tourette Syndrome: A Review and Preliminary Findings. *Brain Sci*. 7(12): 161
45. Eckert U, Metzger CD, Buchmann JE, Kaufmann J, Osoba A, Li M, Safron A, Liao W, Steiner J, Bogerts B, Walter M (2012). Preferential networks of the mediodorsal nucleus and centromedian-parafascicular complex of the thalamus-a DTI tractography study. *Hum Brain Mapp*. 33(11): 2627-2637
46. Eickhoff SB, Grefkes C (2011). Approaches for the integrated analysis of structure, function and connectivity of the human brain. *Clin EEG Neurosci*. 42(2): 107-121
47. Ercan-Sencicek AG, Stillman AA, Ghosh AK, Bilguvar K, O'Roak BJ, Mason CE, Abbott T, Gupta A, King RA, Pauls DL, Tischfield JA, Heiman GA, Singer HS, Gilbert DL, Hoekstra PJ, Morgan TM, Loring E, Yasuno K, Fernandez T, Sanders S, Louvi A, Cho JH, Mane S, Colangelo CM, Biederer T, Lifton RP, Gunel M, State MW (2010). L-histidine decarboxylase and Tourette's syndrome. *N Engl J Med*. 362(20): 1901-1908
48. Ewert S, Plettig P, Li N, Chakravarty MM, Collins DL, Herrington TM, Kuhn AA, Horn A (2018). Toward defining deep brain stimulation targets in MNI space: A subcortical atlas based on multimodal MRI, histology and structural connectivity. *Neuroimage*. 170: 271-282
49. Fahim C, Yoon U, Sandor P, Frey K, Evans AC (2009). Thinning of the motor-cingulate-insular cortices in siblings concordant for Tourette syndrome. *Brain Topogr*. 22(3): 176-184
50. Fenoy AJ, Goetz L, Chabardes S, Xia Y (2014). Deep brain stimulation: are astrocytes a key driver behind the scene? *CNS Neurosci Ther*. 20(3): 191-201
51. Flynn FG (1999). Anatomy of the insula functional and clinical correlates. *Aphasiology*. 13(1): 55-78

52. Fonov VS, Evans AC, McKinstry RC, Almlri CR, Collins DL (2009). Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *Neuroimage*. 47: 102
53. Fox MD, Buckner RL, Liu H, Chakravarty MM, Lozano AM, Pascual-Leone A (2014). Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111(41): E4367-4375
54. Fox MD, Raichle ME (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*. 8(9): 700-711
55. Fox MD, Snyder AZ, Zacks JM, Raichle ME (2006). Coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses. *Nat Neurosci*. 9(1): 23-25
56. Friston K (1994). Functional and Effective Connectivity in Neuroimaging: A Synthesis. *Human Brain Mapping*. 2: 56-78
57. Galazky I (2017). Krankheitsbilder - zugelassene Indikationen. In: Voges J, Timmermann L (ed). *Tiefe Hirnstimulation - Grundlagen, Indikationen, Verfahren*. 1st ed. Berlin/ Boston: Walter de Gruyter GmbH, p. 53-63
58. Ganos C (2016). Tics and Tourette's: update on pathophysiology and tic control. *Curr Opin Neurol*. 29(4): 513-518
59. Ganos C, Kahl U, Brandt V, Schunke O, Baumer T, Thomalla G, Roessner V, Haggard P, Munchau A, Kuhn S (2014). The neural correlates of tic inhibition in Gilles de la Tourette syndrome. *Neuropsychologia*. 65: 297-301
60. Ganos C, Martino D (2015). Tics and Tourette syndrome. *Neurol Clin*. 33(1): 115-136
61. Ganos C, Roessner V, Munchau A (2013). The functional anatomy of Gilles de la Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*. 37(6): 1050-1062
62. Georgitsi M, Willsey AJ, Mathews CA, State M, Scharf JM, Paschou P (2016). The Genetic Etiology of Tourette Syndrome: Large-Scale Collaborative Efforts on the Precipice of Discovery. *Front Neurosci*. 10: 351
63. Gilles de la Tourette G (1885). Étude sur une affection nerveuse caractérisée par l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie (jumping, latah, myriachit). *Archives de Neurologie*. 9: 19-42; 158-200

64. Gopinath K, Krishnamurthy V, Cabanban R, Crosson BA (2015). Hubs of Anticorrelation in High-Resolution Resting-State Functional Connectivity Network Architecture. *Brain Connect.* 5(5): 267-275
65. Govindan RM, Makki MI, Wilson BJ, Behen ME, Chugani HT (2010). Abnormal water diffusivity in corticostriatal projections in children with Tourette syndrome. *Hum Brain Mapp.* 31(11): 1665-1674
66. Grados M, Huselid R, Duque-Serrano L (2018). Transcranial Magnetic Stimulation in Tourette Syndrome: A Historical Perspective, Its Current Use and the Influence of Comorbidities in Treatment Response. *Brain Sci.* 8(7)
67. Grefkes C, Eickhoff SB, Fink GR (2013). Konnektivität. In: Schneider F, Fink GR (ed). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie.* 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin, p. 457-469
68. Grill WM, Snyder AN, Miocinovic S (2004). Deep brain stimulation creates an informational lesion of the stimulated nucleus. *Neuroreport.* 15(7): 1137-1140
69. Haber SN, Calzavara R (2009). The cortico-basal ganglia integrative network: The role of the thalamus. *Brain Research Bulletin.* 78(2-3): 69-74
70. Haense C, Müller-Vahl KR, Wilke F, Schrader C, Capelle HH, Geworski L, Bengel FM, Krauss JK, Berding G (2016). Effect of Deep Brain Stimulation on Regional Cerebral Blood Flow in Patients with Medically Refractory Tourette Syndrome. *Front Psychiatry.* 7: 118
71. Hallett M (2015). Tourette Syndrome: Update. *Brain Dev.* 37(7): 651-655
72. Hashemiyooun R, Kuhn J, Visser-Vandewalle V (2017). Putting the Pieces Together in Gilles de la Tourette Syndrome: Exploring the Link Between Clinical Observations and the Biological Basis of Dysfunction. *Brain Topogr.* 30(1): 3-29
73. Hassler R (1982). Architectonic Organization of the Thalamic Nuclei. In: Schaltenbrand G, Walker AE (ed). *Stereotaxy of the Human Brain. Anatomical, Physiological and Clinical Applications.* 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, p. 140-180
74. Hassler R, Dieckmann G (1970). Traitement stéréotaxique des tics et cris inarticulés ou coprolaliques considérés comme phénomène d'obsession motrice au cours de la maladie de Gilles de la Tourette. *123:* 89-100

-
75. Henschen C, Klingler J, Riechert T (1953). Kranio cerebrale Korrelationstopographie thalamofrontaler Bahnen und gezielte Hirnoperationen. *Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie*. 273(1): 548-565
 76. Hirschtritt ME, Lee PC, Pauls DL, Dion Y, Grados MA, Illmann C, King RA, Sandor P, McMahon WM, Lyon GJ, Cath DC, Kurlan R, Robertson MM, Osiecki L, Scharf JM, Mathews CA, Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics (2015). Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry*. 72(4): 325-333
 77. Hoekstra PJ, Dietrich A, Edwards MJ, Elamin I, Martino D (2013). Environmental factors in Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*. 37(6): 1040-1049
 78. Hohlefeld FU, Ehlen F, Tiedt HO, Krugel LK, Horn A, Kuhn AA, Curio G, Klostermann F, Nikulin VV (2015). Correlation between cortical and subcortical neural dynamics on multiple time scales in Parkinson's disease. *Neuroscience*. 298: 145-160
 79. Horn A (2016). Forschung Tiefe Hirnstimulation: Methodische Umbrüche. *Perspektiven der Neurologie (Deutsches Ärzteblatt)*. 02/2016: 20-25
 80. Horn A, Kuhn AA (2015). Lead-DBS: a toolbox for deep brain stimulation electrode localizations and visualizations. *Neuroimage*. 107: 127-135
 81. Horn A, Kuhn AA, Merkl A, Shih L, Alterman R, Fox M (2017a). Probabilistic conversion of neurosurgical DBS electrode coordinates into MNI space. *Neuroimage*. 150: 395-404
 82. Horn A, Li N, Dembek TA, Kappel A, Boulay C, Ewert S, Tietze A, Husch A, Perera T, Neumann WJ, Reiser M, Si H, Oostenveld R, Rorden C, Yeh FC, Fang Q, Herrington TM, Vorwerk J, Kuhn AA (2018). Lead-DBS v2: Towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging. *Neuroimage*. 184: 293-316
 83. Horn A, Neumann W-J, Degen K, Schneider G-H, Kühn AA (2017b). Toward an electrophysiological “sweet spot” for deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *Human Brain Mapping*. 38: 3377–3390
 84. Horn A, Reich M, Vorwerk J, Li N, Wenzel G, Fang Q, Schmitz-Hubsch T, Nickl R, Kupsch A, Volkmann J, Kuhn AA, Fox MD (2017c). Connectivity Predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 82(1): 67-78

-
85. Huys D, Bartsch C, Koester P, Lenartz D, Maarouf M, Daumann J, Mai JK, Klosterkötter J, Hunsche S, Visser-Vandewalle V, Woopen C, Timmermann L, Sturm V, Kuhn J (2016). Motor Improvement and Emotional Stabilization in Patients With Tourette Syndrome After Deep Brain Stimulation of the Ventral Anterior and Ventrolateral Motor Part of the Thalamus. *Biol Psychiatry*. 79(5): 392-401
86. Huys D, Möller M, Kim EH, Hardenacke K, Huff W, Klosterkötter J, Timmermann L, Woopen C, Kuhn J (2011). Die tiefe Hirnstimulation bei psychiatrischen Erkrankungen. *Der Nervenarzt*. 83(9): 1156-1168
87. Hyde TM, Stacey ME, Coppola R, Handel SF, Rickler KC, Weinberger DR (1995). Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: a quantitative MRI study of monozygotic twins. *Neurology*. 45(6): 1176-1182
88. ICD-10-GM Version 2020, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. (2019, Stand: 20. September 2019). 10. Revision. Retrieved from www.dimdi.de – Klassifikationen – Downloads – ICD-10-GM – Version 2020
89. Jackson GM, Draper A, Dyke K, Pépés SE, Jackson SR (2015). Inhibition, Disinhibition, and the Control of Action in Tourette Syndrome. *Trends in Cognitive Sciences*. 19(11): 655-665
90. Jeon S, Walkup JT, Woods DW, Peterson A, Piacentini J, Wilhelm S, Katsovich L, McGuire JF, Dziura J, Scahill L (2013). Detecting a clinically meaningful change in tic severity in Tourette syndrome: a comparison of three methods. *Contemp Clin Trials*. 36(2): 414-420
91. Jo HJ, McCairn KW, Gibson WS, Testini P, Zhao CZ, Gorny KR, Felmlee JP, Welker KM, Blaha CD, Klassen BT, Min HK, Lee KH (2018). Global network modulation during thalamic stimulation for Tourette syndrome. *Neuroimage Clin*. 18: 502-509
92. Johansen-Berg H, Rushworth MF (2009). Using diffusion imaging to study human connective anatomy. *Annu Rev Neurosci*. 32: 75-94
93. Johnson H. H, G., Williams, K (2007). BRAINSFit: mutual information rigid registrations of whole-brain 3D images, using the insight toolkit. *Insight J*
94. Johnson KA, Duffley G, Anderson DN, Ostrem JL, Welter ML, Baldermann JC, Kuhn J, Huys D, Visser-Vandewalle V, Foltynie T, Zrinzo L, Hariz M, Leentjens AFG, Mogilner AY, Pourfar MH, Almeida L, Gunduz A, Foote KD,

- Okun MS, Butson CR (2020). Structural connectivity predicts clinical outcomes of deep brain stimulation for Tourette syndrome. *Brain*. 143(8): 2607–2623
95. Johnson KA, Fletcher PT, Servello D, Bona A, Porta M, Ostrem JL, Bardinet E, Welter ML, Lozano AM, Baldermann JC, Kuhn J, Huys D, Foltynie T, Hariz M, Joyce EM, Zrinzo L, Kefalopoulou Z, Zhang JG, Meng FG, Zhang C, Ling Z, Xu X, Yu X, Smeets AY, Ackermans L, Visser-Vandewalle V, Mogilner AY, Pourfar MH, Almeida L, Gunduz A, Hu W, Foote KD, Okun MS, Butson CR (2019). Image-based analysis and long-term clinical outcomes of deep brain stimulation for Tourette syndrome: a multisite study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 90(10): 1078-1090
96. Kahan J, Urner M, Moran R, Flandin G, Marreiros A, Mancini L, White M, Thornton J, Yousry T, Zrinzo L, Hariz M, Limousin P, Friston K, Foltynie T (2014). Resting state functional MRI in Parkinson's disease: the impact of deep brain stimulation on 'effective' connectivity. *Brain*. 137(Pt 4): 1130-1144
97. Kalanithi PS, Zheng W, Kataoka Y, DiFiglia M, Grantz H, Saper CB, Schwartz ML, Leckman JF, Vaccarino FM (2005). Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102(37): 13307-13312
98. Kataoka Y, Kalanithi PS, Grantz H, Schwartz ML, Saper C, Leckman JF, Vaccarino FM (2010). Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome. *J Comp Neurol*. 518(3): 277-291
99. Kefalopoulou Z, Zrinzo L, Jahanshahi M, Candelario J, Milabo C, Beigi M, Akram H, Hyam J, Clayton J, Kass-Iliyya L, Silverdale M, Evans J, Limousin P, Hariz M, Joyce E, Foltynie T (2015). Bilateral globus pallidus stimulation for severe Tourette's syndrome: a double-blind, randomised crossover trial. *Lancet Neurol*. 14(6): 595-605
100. Kellaway P (1946). The William Osler Medal Essay: The part played by electric fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy. *Bulletin History Medicine*. 20: 112-137
101. Kim JP, Min H-K, Knight EJ, Duffy PS, Abulseoud OA, Marsh MP, Kelsey K, Blaha CD, Bennet KE, Frye MA, Lee KH (2013). Centromedian-Parafascicular Deep Brain Stimulation Induces Differential Functional Inhibition of the

- Motor, Associative, and Limbic Circuits in Large Animals. *Biological Psychiatry*. 74(12): 917-926
102. Knight T, Steeves T, Day L, Lowerison M, Jette N, Pringsheim T (2012). Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol*. 47(2): 77-90
103. Krauss JK, Volkman J (2004). *Tiefe Hirnstimulation*. 1st ed. Darmstadt: Steinkopff.
104. Kuhn J, Grundler TO, Lenartz D, Sturm V, Klosterkötter J, Huff W (2010). Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 107(7): 105-113
105. Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, Huff W, Lee SH, Koulousakis A, Klosterkoetter J, Sturm V (2007). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette-syndrome. *J Neurol*. 254(7): 963-965
106. Kurlan R, Kersun J, Ballantine HT, Jr., Caine ED (1990). Neurosurgical treatment of severe obsessive-compulsive disorder associated with Tourette's syndrome. *Mov Disord*. 5(2): 152-155
107. Kwon HJ, Lim WS, Lim MH, Lee SJ, Hyun JK, Chae JH, Paik KC (2011). 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with Tourette's syndrome. *Neurosci Lett*. 492(1): 1-4
108. Landeros-Weisenberger A, Mantovani A, Motlagh MG, de Alvarenga PG, Katsoyich L, Leckman JF, Lisanby SH (2015). Randomized Sham Controlled Double-blind Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Adults With Severe Tourette Syndrome. *Brain Stimul*. 8(3): 574-581
109. Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Zumsteg D, Wennberg R, Keren R, Wherrett J, Naglie G, Hamani C, Smith GS, Lozano AM (2010). A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 68(4): 521-534
110. 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. *J Clin Neurosci*. 20(2): 257-262
111. Leckman JF (2016). Deep Brain Stimulation for Tourette Syndrome: Lessons Learned and Future Directions. *Biol Psychiatry*. 79(5): 343-344

112. Leckman JF, Bloch MH, Smith ME, Larabi D, Hampson M (2010). Neurobiological substrates of Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 20(4): 237-247
113. Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J, Cohen DJ (1989). The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 28(4): 566-573
114. Leckman JF, Walker DE, Cohen DJ (1993). Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry.* 150(1): 98-102
115. Lerner A, Bagic A, Boudreau EA, Hanakawa T, Pagan F, Mari Z, Bara-Jimenez W, Aksu M, Garraux G, Simmons JM, Sato S, Murphy DL, Hallett M (2007). Neuroimaging of neuronal circuits involved in tic generation in patients with Tourette syndrome. *Neurology.* 68(23): 1979-1987
116. Li N, Baldermann JC, Kibleur A, Treu S, Akram H, Elias GJB, Boutet A, Lozano AM, Al-Fatly B, Strange B, Barcia JA, Zrinzo L, Joyce E, Chabardes S, Visser-Vandewalle V, Polosan M, Kuhn J, Kuhn AA, Horn A (2020). A unified connectomic target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Nat Commun.* 11(1): 3364
117. Li S, Kirouac GJ (2008). Projections from the paraventricular nucleus of the thalamus to the forebrain, with special emphasis on the extended amygdala. *J Comp Neurol.* 506(2): 263-287
118. Lowe MJ, Mock BJ, Sorenson JA (1998). Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *Neuroimage.* 7(2): 119-132
119. Lozano AM, Lipsman N (2013). Probing and Regulating Dysfunctional Circuits Using Deep Brain Stimulation. *Neuron.* 77(3): 406-424
120. Ludolph AG, Roessner V, Munchau A, Müller-Vahl KR (2012). Tourette syndrome and other tic disorders in childhood, adolescence and adulthood. *Dtsch Arztebl Int.* 109(48): 821-288
121. Maciunas RJ, Maddux BN, Riley DE, Whitney CM, Schoenberg MR, Ogrocki PJ, Albert JM, Gould DJ (2007). Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. *J Neurosurg.* 107(5): 1004-1014

122. Mahone EM, Puts NA, Edden RAE, Ryan M, Singer HS (2018). GABA and glutamate in children with Tourette syndrome: A (1)H MR spectroscopy study at 7T. *Psychiatry research. Neuroimaging*. 273: 46-53
123. Mai JK, Forutan F (2012). Thalamus. In: Mai JK, Paxinos G (ed). *The Human Nervous System*. Vol. 3. Amsterdam: Elsevier, p. 618-666
124. Makki MI, Govindan RM, Wilson BJ, Behen ME, Chugani HT (2009). Altered fronto-striato-thalamic connectivity in children with Tourette syndrome assessed with diffusion tensor MRI and probabilistic fiber tracking. *J Child Neurol*. 24(6): 669-678
125. Mantovani A, Leckman JF, Grantz H, King RA, Sporn AL, Lisanby SH (2007). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Supplementary Motor Area in the treatment of Tourette Syndrome: report of two cases. *Clin Neurophysiol*. 118(10): 2314-2315
126. Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol*. 9(1): 95-100
127. Martinez-Ramirez D, Jimenez-Shahed J, Leckman JF, Porta M, Servello D, Meng FG, Kuhn J, Huys D, Baldermann JC, Foltynie T, Hariz MI, Joyce EM, Zrinzo L, Kefalopoulou Z, Silburn P, Coyne T, Mogilner AY, Pourfar MH, Khandhar SM, Auyeung M, Ostrem JL, Visser-Vandewalle V, Welter ML, Mallet L, Karachi C, Houeto JL, Klassen BT, Ackermans L, Kaido T, Temel Y, Gross RE, Walker HC, Lozano AM, Walter BL, Mari Z, Anderson WS, Changizi BK, Moro E, Zuber SE, Schrock LE, Zhang JG, Hu W, Rizer K, Monari EH, Foote KD, Malaty IA, Deeb W, Gunduz A, Okun MS (2018). Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in Tourette Syndrome: The International Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Public Database and Registry. *JAMA Neurol*. 75(3): 353-359
128. Martinez-Torres I, Hariz M, Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P (2009). Improvement of tics after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology*. 72: 1787-1789
129. Martino D, Pringsheim TM, Cavanna AE, Colosimo C, Hartmann A, Leckman JF, Luo S, Munchau A, Goetz CG, Stebbins GT, Martinez-Martin P, Members of the MDSCoRSD (2017). Systematic review of severity scales and screening

- instruments for tics: Critique and recommendations. *Mov Disord.* 32(3): 467-473
130. Martino D, Zis P, Buttiglione M (2015). The role of immune mechanisms in Tourette syndrome. *Brain Res.* 1617: 126-143
131. Mataix-Cols D, Isomura K, Perez-Vigil A, Chang Z, Ruck C, Larsson KJ, Leckman JF, Serlachius E, Larsson H, Lichtenstein P (2015). Familial Risks of Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorders. A Population-Based Cohort Study. *JAMA Psychiatry.* 72(8): 787-793
132. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron.* 45(5): 651-660
133. McCairn KW, Nagai Y, Hori Y, Ninomiya T, Kikuchi E, Lee JY, Suhara T, Iriki A, Minamimoto T, Takada M, Isoda M, Matsumoto M (2016). A Primary Role for Nucleus Accumbens and Related Limbic Network in Vocal Tics. *Neuron.* 89(2): 300-307
134. McIntyre CC, Anderson RW (2016). Deep brain stimulation mechanisms: the control of network activity via neurochemistry modulation. *J Neurochem.* 139 Suppl 1: 338-345
135. McIntyre CC, Grill WM, Sherman DL, Thakor NV (2004). Cellular Effects of Deep Brain Stimulation: Model-Based Analysis of Activation and Inhibition. *J Neurosci.* 24(4): 1457-1469
136. McIntyre CC, Hahn PJ (2010). Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. *Neurobiol Dis.* 38(3): 329-337
137. Mink JW (2001). Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis. *Pediatr Neurol.* 25(3): 190-198
138. Minzer K, Lee O, Hong JJ, Singer HS (2004). Increased prefrontal D2 protein in Tourette syndrome: a postmortem analysis of frontal cortex and striatum. *J Neurol Sci.* 219(1-2): 55-61
139. Mosley PE, Smith D, Coyne T, Silburn P, Breakspear M, Perry A (2018). The site of stimulation moderates neuropsychiatric symptoms after subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neuroimage Clin.* 18: 996-1006
140. Muellner J, Delmaire C, Valabregue R, Schupbach M, Mangin JF, Vidailhet M, Lehericy S, Hartmann A, Worbe Y (2015). Altered structure of cortical sulci in

- Gilles de la Tourette syndrome: Further support for abnormal brain development. *Mov Disord.* 30(5): 655-661
141. Müller-Vahl KR (2013). Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behav Neurol.* 27(1): 119-124
 142. Müller-Vahl KR (2014). Tourette-Syndrom und andere Tic-Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter. 2nd ed. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG.
 143. Müller-Vahl KR, Grosskreutz J, Prell T, Kaufmann J, Bodammer N, Peschel T (2014). Tics are caused by alterations in prefrontal areas, thalamus and putamen, while changes in the cingulate gyrus reflect secondary compensatory mechanisms. *BMC Neurosci.* 15: 6
 144. Müller-Vahl KR, Kaufmann J, Grosskreutz J, Dengler R, Emrich HM, Peschel T (2009). Prefrontal and anterior cingulate cortex abnormalities in Tourette Syndrome: evidence from voxel-based morphometry and magnetization transfer imaging. *BMC Neuroscience.* 10(1)
 145. Münchau A, Bloem BR, Thilo KV, Trimble MR, Rothwell JC, Robertson MM (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome. *Neurology.* 59(11): 1789-1791
 146. Nadvornik P, Sramka M, Lisy L, Svicka I (1972). Experiences with dentatotomy. *Confin Neurol.* 34(5): 320-324
 147. Neudorfer C, El Majdoub F, Hunsche S, Richter K, Sturm V, Maarouf M (2017). Deep Brain Stimulation of the H Fields of Forel Alleviates Tics in Tourette Syndrome. *Front Hum Neurosci.* 11: 308
 148. Neudorfer C, Maarouf M (2018). Neuroanatomical background and functional considerations for stereotactic interventions in the H fields of Forel. *Brain Struct Funct.* 223(1): 17-30
 149. Neumann WJ, Huebl J, Brucke C, Lofredi R, Horn A, Saryyeva A, Müller-Vahl KR, Krauss JK, Kuhn AA (2018). Pallidal and thalamic neural oscillatory patterns in Tourette syndrome. *Ann Neurol.* 84(4): 505-514
 150. Neuner I, Kupriyanova Y, Stocker T, Huang R, Posnansky O, Schneider F, Tittgemeyer M, Shah NJ (2010). White-matter abnormalities in Tourette syndrome extend beyond motor pathways. *Neuroimage.* 51(3): 1184-1193
 151. Neuner I, Schneider F, Shah NJ (2013). Functional neuroanatomy of tics. *Int Rev Neurobiol.* 112: 35-71

152. Neuner I, Werner CJ, Arrubla J, Stöcker T, Ehlen C, Wegener HP, Schneider F, Shah NJ (2014). Imaging the where and when of tic generation and resting state networks in adult Tourette patients. *Frontiers in Human Neuroscience*. 8: 362
153. Noecker AM, Choi KS, Riva-Posse P, Gross RE, Mayberg HS, McIntyre CC (2018). StimVision Software: Examples and Applications in Subcallosal Cingulate Deep Brain Stimulation for Depression. *Neuromodulation*. 21(2): 191-196
154. Novotny M, Valis M, Klimova B (2018). Tourette Syndrome: A Mini-Review. *Front Neurol*. 9: 139
155. Oehr C, Weber I (2017). Wirkweise der tiefen Hirnstimulation. In: Voges J, Timmermann L (ed). *Tiefe Hirnstimulation - Grundlagen, Indikationen, Verfahren*. 1st ed. Berlin/ Boston: Walter de Gruyter GmbH, p. 74-88
156. Ogawa S (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on bloodoxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*
157. Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen JM (2011). FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci*. 2011: 156869
158. Orth M, Kirby R, Richardson MP, Snijders AH, Rothwell JC, Trimble MR, Robertson MM, Munchau A (2005). Subthreshold rTMS over pre-motor cortex has no effect on tics in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Clin Neurophysiol*. 116(4): 764-768
159. Pappert EJ, Goetz CG, Louis ED, Blasucci L, Leurgans S (2003). Objective assessments of longitudinal outcome in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology*. 61(7): 936-940
160. Parent A, Hazrati LN (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev*. 20(1): 91-127
161. Parent M, Parent A (2005). Single-axon tracing and three-dimensional reconstruction of centre median-parafascicular thalamic neurons in primates. *J Comp Neurol*. 481(1): 127-144
162. Paschou P (2013). The genetic basis of Gilles de la Tourette Syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*. 37(6): 1026-1039

163. Pauls DL, Fernandez TV, Mathews CA, State MW, Scharf JM (2014). The Inheritance of Tourette Disorder: A review. *J Obsessive Compuls Relat Disord.* 3(4): 380-385
164. Peterson BS, Thomas P, Kane MJ, Scahill L, Zhang H, Bronen R, King RA, Leckman JF, Staib L (2003). Basal Ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 60(4): 415-424
165. Piacentini J, Woods DW, Scahill L, Wilhelm S, Peterson AL, Chang S, Ginsburg GS, Deckersbach T, Dziura J, Levi-Pearl S, Walkup JT (2010). Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA.* 303(19): 1929-1937
166. Plessen KJ, Gruner R, Lundervold A, Hirsch JG, Xu D, Bansal R, Hammar A, Lundervold AJ, Wentzel-Larsen T, Lie SA, Gass A, Peterson BS, Hugdahl K (2006). Reduced white matter connectivity in the corpus callosum of children with Tourette syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 47(10): 1013-1022
167. Polyanska L, Critchley HD, Rae CL (2017). Centrality of prefrontal and motor preparation cortices to Tourette Syndrome revealed by meta-analysis of task-based neuroimaging studies. *Neuroimage Clin.* 16: 257-267
168. Pringsheim T, Okun MS, Müller-Vahl KR, Martino D, Jankovic J, Cavanna AE, Woods DW, Robinson M, Jarvie E, Roessner V, Oskoui M, Holler-Managan Y, Piacentini J (2019). Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology.* 92(19): 896-906
169. Rickards H, Wood C, Cavanna AE (2008). Hassler and Dieckmann's seminal paper on stereotactic thalamotomy for Gilles de la Tourette syndrome: Translation and critical reappraisal. *Movement Disorders.* 23(14): 1966-1972
170. Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE, Crowell AL, Garlow SJ, Rajendra JK, McIntyre CC, Gross RE, Mayberg HS (2018). A connectomic approach for subcallosal cingulate deep brain stimulation surgery: prospective targeting in treatment-resistant depression. *Mol Psychiatry.* 23(4): 843-849
171. Robertson MM (2008). The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: the epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res.* 65(5): 461-472

172. Robertson MM, Doran M, Trimble M, Lees AJ (1990). The treatment of Gilles de la Tourette syndrome by limbic leucotomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 53(8): 691-694
173. Robertson MM, Eapen V, Singer HS, Martino D, Scharf JM, Paschou P, Roessner V, Woods DW, Hariz M, Mathews CA, Crncec R, Leckman JF (2017). Gilles de la Tourette syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 3: 16097
174. Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, Strand G, Stern JS, Termine C, Hoekstra PJ, Group EG (2011). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 20(4): 173-196
175. Sawle GW, Lees AJ, Hymas NF, Brooks DJ, Frackowiak R (1993). The metabolic effects of limbic leucotomy in Gilles de la Tourette syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 56:1016-1019
176. Schaltenbrand G, Hassler R, Wahren W (1998). Atlas for stereotaxy of the human brain. 2nd ed. Stuttgart: Thieme.
177. Schneider F, Fink GR (2013). Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
178. Schönecker T, Kupsch A, Kühn AA, Schneider G-H, Hoffmann K-T (2009). Automated Optimization of Subcortical Cerebral MR Imaging—Atlas Coregistration for Improved Postoperative Electrode Localization in Deep Brain Stimulation. 30(10): 1914-1921
179. Servello D, Zekaj E, Saleh C, Lange N, Porta M (2016). Deep Brain Stimulation in Gilles de la Tourette Syndrome: What Does the Future Hold? A Cohort of 48 Patients. *Neurosurgery*. 78(1): 91-100
180. Setsompop K, Kimmlingen R, Eberlein E, Witzel T, Cohen-Adad J, McNab JA, Keil B, Tisdall MD, Hoecht P, Dietz P, Cauley SF, Tountcheva V, Matschl V, Lenz VH, Heberlein K, Potthast A, Thein H, Van Horn J, Toga A, Schmitt F, Lehne D, Rosen BR, Wedeen V, Wald LL (2013). Pushing the limits of in vivo diffusion MRI for the Human Connectome Project. *Neuroimage*. 80: 220-233
181. Singer HS, Augustine F (2019). Controversies Surrounding the Pathophysiology of Tics. *J Child Neurol*. 34(13): 851-862
182. Singer HS, Reiss AL, Brown JE, Aylward EH, Shih B, Chee E, Harris EL, Reader MJ, Chase GA, Bryan RN, et al. (1993). Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. *Neurology*. 43(5): 950-956

183. Smith SM, Beckmann CF, Andersson J, Auerbach EJ, Bijsterbosch J, Douaud G, Duff E, Feinberg DA, Griffanti L, Harms MP, Kelly M, Laumann T, Miller KL, Moeller S, Petersen S, Power J, Salimi-Khorshidi G, Snyder AZ, Vu AT, Woolrich MW, Xu J, Yacoub E, Ugurbil K, Van Essen DC, Glasser MF, Consortium WU-MH (2013). Resting-state fMRI in the Human Connectome Project. *Neuroimage*. 80: 144-168
184. Spieser L, van den Wildenberg W, Hasbroucq T, Ridderinkhof KR, Burle B (2015). Controlling your impulses: electrical stimulation of the human supplementary motor complex prevents impulsive errors. *J Neurosci*. 35(7): 3010-3015
185. Stone SS, Teixeira CM, Devito LM, Zaslavsky K, Josselyn SA, Lozano AM, Frankland PW (2011). Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory. *J Neurosci*. 31(38): 13469-13484
186. Storch EA, De Nadai AS, Lewin AB, McGuire JF, Jones AM, Mutch PJ, Shytle RD, Murphy TK (2011). Defining treatment response in pediatric tic disorders: a signal detection analysis of the Yale Global Tic Severity Scale. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 21(6): 621-627
187. Temel Y, Visser-Vandewalle V (2004). Surgery in Tourette syndrome. *Mov Disord*. 19(1): 3-14
188. Thomalla G, Siebner HR, Jonas M, Baumer T, Biermann-Ruben K, Hummel F, Gerloff C, Muller-Vahl KR, Schnitzler A, Orth M, Munchau A (2009). Structural changes in the somatosensory system correlate with tic severity in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*. 132(Pt 3): 765-777
189. Tiedt HO, Ehlen F, Krugel LK, Horn A, Kuhn AA, Klostermann F (2017). Subcortical roles in lexical task processing: Inferences from thalamic and subthalamic event-related potentials. *Hum Brain Mapp*. 38(1): 370-383
190. Tinaz S, Malone P, Hallett M, Horovitz SG (2015). Role of the right dorsal anterior insula in the urge to tic in Tourette syndrome. *Mov Disord*. 30(9): 1190-1197
191. Trepel M (2017). *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*. 7th ed. München: Elsevier.
192. Treu S, Strange B, Oxenford S, Neumann WJ, Kuhn A, Li N, Horn A (2020). Deep brain stimulation: Imaging on a group level. *Neuroimage*. 219: 117018

193. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002). Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *Neuroimage*. 15(1): 273-289
194. van de Griendt JM, Verdellen CW, van Dijk MK, Verbraak MJ (2013). Behavioural treatment of tics: habit reversal and exposure with response prevention. *Neurosci Biobehav Rev*. 37(6): 1172-1177
195. Van der Werf YD, Witter MP, Groenewegen HJ (2002). The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain Res Brain Res Rev*. 39(2-3): 107-140
196. Vandewalle V, van der Linden C, Groenewegen HJ, Caemaert J (1999). Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet*. 353(9154): 724
197. Veerakumar A, Berton O (2015). Cellular mechanisms of deep brain stimulation: activity-dependent focal circuit reprogramming? *Curr Opin Behav Sci*. 4: 48-55
198. Verdellen C, van de Griendt J, Hartmann A, Murphy T, Group EG (2011). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part III: behavioural and psychosocial interventions. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 20(4): 197-207
199. Vernaleken I, Kuhn J, Lenartz D, Raptis M, Huff W, Janouschek H, Neuner I, Schaefer WM, Grunder G, Sturm V (2009). Bithalamic deep brain stimulation in tourette syndrome is associated with reduction in dopaminergic transmission. *Biol Psychiatry*. 66(10): e15-17
200. Vincent JL, Patel GH, Fox MD, Snyder AZ, Baker JT, Van Essen DC, Zempel JM, Snyder LH, Corbetta M, Raichle ME (2007). Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*. 447(7140): 83-86
201. Visser-Vandewalle V, Temel Y, Boon P, Vreeling F, Colle H, Hoogland G, Groenewegen HJ, van der Linden C (2003). Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. Report of three cases. *J Neurosurg*. 99(6): 1094-1100

-
202. Vorwerk J, Oostenveld R, Piastra MC, Magyari L, Wolters CH (2018). The FieldTrip-SimBio pipeline for EEG forward solutions. *Biomed Eng Online*. 17(1): 37
203. Wang Q, Akram H, Muthuraman M, Gonzalez-Escamilla G, Sheth SA, Oxenford S, Yeh FC, Groppa S, Vanegas-Aroyave N, Zrinzo L, Li N, Kuhn A, Horn A (2020). Normative vs. patient-specific brain connectivity in deep brain stimulation. *Neuroimage*. 224: 117307
204. Wang Z, Maia TV, Marsh R, Colibazzi T, Gerber A, Peterson BS (2011). The neural Circuits that Generate tics in Tourette's Syndrome. *Am J Psychiatry*. 168: 1326–1337
205. Welter M-L, Houeto J-L, Thobois S, Bataille B, Guenot M, Worbe Y, Hartmann A, Czernecki V, Bardinet E, Yelnik J, du Montcel ST, Agid Y, Vidailhet M, Cornu P, Tanguy A, Ansquer S, Jaafari N, Poulet E, Serra G, Burbaud P, Cuny E, Aouizerate B, Pollak P, Chabardes S, Polosan M, Borg M, Fontaine D, Giordana B, Raoul S, Rouaud T, Sauvaget A, Jalenques I, Karachi C, Mallet L, Welter ML, Cuny E, Derkinderen P, Fontaine D, Houeto JL, Jalenques I, Mallet L, Pollak P, Thobois S, Welter ML, Bissery A, Oya H, Bardinet E, Yelnik J, Welter ML, Buot A, Houeto JL, Czernecki V, Jalenques I, du Montcel ST, Tanguy A, Hajji M, Houeto JL, Mallet L, Tanguy A, du Montcel ST, Welter ML, Karachi C, Mallet L, Welter ML, Hartmann A, Czernecki V, Yelnik J, Bardinet E, Agid Y, Worbe Y, Dormont D, Buot A, Vidailhet M, Cornu P, Aouizerate B, Burbaud P, Cuny E, Jalenques I, Durif F, Fauchon C, Rondepierre F, Derost P, Aya Kombo M, Polosan M, Chabardès S, Krainik A, Krack P, Piallat B, Pollak P, Thobois S, Guenot M, Poulet E, Klinger H, Serra G, Broussolle E, Rouaud T, Sauvaget A, Derkinderen P, Damier P, Raoul S, Fontaine D, Borg M, Giordana B, Magnie-Mauro MN, Houeto JL, Jaafari N, Bataille B, Ansquer S, Benatru I, Fradet A, Dugast E, Ouerdani A, Rabois E, Quintin M, Palfi S (2017). Anterior pallidal deep brain stimulation for Tourette's syndrome: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet Neurology*. 16(8): 610-619
206. Wohlschläger A, Kellermann T (2013). Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung. In: Schneider F, Fink GR (ed). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin, p. 151-171

207. Wong DF, Brasic JR, Singer HS, Schretlen DJ, Kuwabara H, Zhou Y, Nandi A, Maris MA, Alexander M, Ye W, Rousset O, Kumar A, Szabo Z, Gjedde A, Grace AA (2008). Mechanisms of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in Tourette syndrome: clues from an in vivo neurochemistry study with PET. *Neuropsychopharmacology*. 33(6): 1239-1251
208. Woods DW, Piacentini J, Himle MB, Chang S (2005). Premonitory Urge for Tics Scale (PUTS): initial psychometric results and examination of the premonitory urge phenomenon in youths with Tic disorders. *J Dev Behav Pediatr*. 26(6): 397-403
209. Worbe Y, Gerardin E, Hartmann A, Valabregue R, Chupin M, Tremblay L, Vidailhet M, Colliot O, Lehericy S (2010). Distinct structural changes underpin clinical phenotypes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*. 133(Pt 12): 3649-3660
210. Worbe Y, Marrakchi-Kacem L, Lecomte S, Valabregue R, Poupon F, Guevara P, Tucholka A, Mangin JF, Vidailhet M, Lehericy S, Hartmann A, Poupon C (2015). Altered structural connectivity of cortico-striato-pallido-thalamic networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*. 138(Pt 2): 472-482
211. Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, Roffman JL, Smoller JW, Zollei L, Polimeni JR, Fischl B, Liu H, Buckner RL (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*. 106(3): 1125-1165

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Im Rahmen der Pathophysiologie des Tourette-Syndroms relevante Hirnstrukturen.....	16-17
Abbildung 2: Vereinfachtes Modell der CBGTC-Netzwerke mit hyperdirekter, direkter und indirekter Schleife.....	18
Abbildung 3: Relevante Thalamuskern.....	20
Abbildung 4: Regionen, die nach Conceicao et al. am Premonitory Urge und dem Erlernen und der Ausführung von Tics beteiligt sind.....	23
Abbildung 5: Maße der Elektrodenspitzen Medtronic (a) 3389 und (b) 3387.....	37
Abbildung 6: Schritt 1 der Elektrodenlokalisierung – manuelle Lokalisierung der Elektroden in Lead DBS.....	39
Abbildung 7: Schritt 2 der Elektrodenlokalisierung in Lead DBS.....	40
Abbildung 8: Rekonstruierte Elektroden in Lead DBS.....	40
Abbildung 9: Konstruiertes VTA in Lead DBS.....	41
Abbildung 10: Tensoren mit Eigenvektoren und unterschiedlicher fraktioneller Anisotropie.....	43
Abbildung 11: Berechnung von Modellen der strukturellen Konnektivität.	46
Abbildung 12: Berechnung von Modellen der funktionellen Konnektivität.....	46
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten.....	51
Abbildung 14: Darstellung aller Elektroden in Beziehung zu relevanten Kerngebieten...52	
Abbildung 15: Darstellung der Elektrodenlage der einzelnen Patienten nach Therapieansprechen.....	53
Abbildung 16: Darstellung aller Elektroden nach Therapieansprechen.....	54
Abbildung 17: Individuelle Konnektivitätsprofile der strukturellen Konnektivität.....	56
Abbildung 18: Individuelle Konnektivitätsprofile der funktionellen Konnektivität.....	57
Abbildung 19: R-map für die strukturelle Konnektivität.....	59
Abbildung 20: Kreuzvalidierung für die R-map der strukturellen Konnektivität.....	59
Abbildung 21: R-maps für die funktionelle Konnektivität.....	60
Abbildung 22: Kreuzvalidierung für die R-maps der funktionellen Konnektivität.....	60

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiele für die verschiedenen Tic-Varianten.....	12
Tabelle 2: Einteilung von Tic-Störungen nach ICD-10-GM Version 2020.....	13
Tabelle 3: Zielstrukturen der Tiefen Hirnstimulation.....	36
Tabelle 4: Maße der Medtronic Neurostimulationssysteme	37
Tabelle 5: Aktive Stimulationseinstellungen zum Zeitpunkt des 12-Mon.-Follow-ups...	42
Tabelle 6: Übersicht Outcome der Tiefen Hirnstimulation.....	49
Tabelle 7: Patientencharakteristika.....	50
Tabelle 8: Ergebnisse der Regions of interest (ROI)-Analyse.....	61

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.