

Eötvös Loránd Tudományegyetem

Pedagógiai és Pszichológiai Kar

Pszichológia szak

Perceptuális összekapcsolási folyamatok Gilles de la Tourette-szindrómában

Országos Tudományos Diákköri Konferencia pályamunka

Heszberger Fatime Tímea

Témavezetők:

Dr. Németh Dezső

egyetemi tanár

Tóth-Fáber Eszter

PhD-hallgató

Budapest, 2022.

1. Előszó

A Gilles de la Tourette (GTS) egy neuropszichiátriai fejlődési zavar, amit 18 éves kor előtt megjelenő, különböző motoros és vokális tikkek, vagyis mozgások és hangadások tartós fennállása jellemez (Amerikai Pszichiátriai Társaság, 2013). A GTS-nek számos aspektusát vizsgálták már, a kognitív és neuroanatómiai eltéréseket sok kutatás alátámasztja, de egyelőre nincs egy átfogó elméleti keret, ami ezek által magyarázatot tudna adni a szindrómával járó tünetek kialakulására, azok hátterére. Egyre növekszik azon eredmények száma, melyek szerint erre alkalmas lehet a cselekvés perceptuális, kognitív és motoros aspektusait integráló eseménykódolási elmélet (Theory of Event Coding; TEC) (Hommel, Musseler, Aschersleben, & Prinz, 2001). Jelen tanulmány célja, hogy az eseménykódolási elmélet bizonyos aspektusait vizsgálja GTS-sel élő gyerekeknél.

2. Elméleti bevezető

A GTS egy gyermekkorban kezdődő neuropszichiátriai zavar, mely diagnózisának a DSM-V (APA, 2013) szerint a kritériumai a következők: 18 éves kor előtt megjelenő, legalább 1 éve fennálló, többféle motoros és legalább egy vokális tik, amelyek nem tudhatóak be gyógyszer vagy egyéb drog, illetve más egyéb egészségügyi állapot hatásának. A tikkek lehetnek egyszerű mozdulatok (pl. vállvonás, fejrándítás) vagy hangok (pl. torokköszörülés), vagy komplex, koordinált mozdulatok, illetve hangok. Az egyszerű tikkek gyorsak és hirtelenek, míg a komplex tikkek hosszabb ideig tartanak és szándékos cselekvésnek tűnhetnek, ilyen lehet például mások szavainak (echolália) vagy mozdulatainak (echopraxia) utánzása, vagy nem helyénvaló, obszcén szavak (coprolália) vagy mozdulatok (copropraxia) véghezvitele (Robertson, 2017). A tikkek az idő során változhatnak súlyosságukat, komplexitásukat tekintve, adott tikkek megjelennek, majd egy időre eltűnnek, illetve bizonyos időszakokban az érintettek többet tikkelnék, míg máskor kevesebbet. A GTS tünetei jellemzően 4-6 éves korban jelennek meg, és 10-12 éves korra érik el a legsúlyosabb szintet, majd a következő évtizedben súlyosságuk csökken, az érintettek 59-85%-nál felnőttkorra a tikkek teljesen eltűnnek, vagy enyhe formában vannak jelen (Hassan & Cavanna, 2012). Ritkábban, de a tikkek fennmaradhatnak, sőt jelentősen súlyosbodhatnak felnőttkorra (Muller-Vahl és mtsai., 2010).

A GTS-t hosszú ideig ritka betegségnek tekintették, de ma már inkább az a felfogás elterjedt, miszerint a tikkek nagyon gyakoriak gyermekkorban, illetve a legtöbb érintett személynek enyhe tünetei vannak (Robertson, 2008). Az aktuális kutatások alapján a GTS prevalenciája

körülbelül 0,52-0,77%-ra tehető (Knight és mtsai., 2012), az érintett fiúk és lányok aránya 3-4:1 (Robertson, 2015). Magasan heritábilis zavar, testvéreknél tizenötször nagyobb valószínűséggel jelenik meg, mint az átlag populációban (Pauls és mtsai., 2014). A GTS mellett az érintettek 90%-ánál jelennek meg komorbid zavarok, leggyakrabban a figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar (ADHD) (60%) (Hirschtritt és mtsai., 2015; Robertson, 2011), illetve az obszesszív-kompulzív zavar (OCD) (41%) (Bloch és mtsai., 2006), ezeken kívül jellemző az obszesszív-kompulzív viselkedés (OCB), és vélhetően az autizmus spektrumzavar is (Robertson, 2017). A GTS mellett gyakran megjelenhetnek olyan pszichopatológiák is, mint a depresszió, szorongás, oppozíciós magatartászavar, viselkedészavar, tanulási nehézségek, illetve személyiségzavarok (Robertson, 2015).

A zavar tüneteiből adódóan a GTS-sel kapcsolatos kutatások nagy része a motoros folyamatokra fókuszál, és a diagnosztikus rendszerek is mozgászavarként kategorizálják (APA, 2013). Az utóbbi időben viszont egyre több vizsgálat eredménye mutat arra, hogy a GTS jobb megértéséhez egy, az általános mozgászavarokat meghaladó, perceptuális aspektusokat is integráló szemléletre lenne szükség (Beste & Münchau, 2018).

A szenzoros folyamatok szerepére mutat rá, hogy sok GTS-sel élő személy számol be a tikkeket megelőző kellemetlen késztetésekről (Kwak, Dat Vuong, & Jankovic, 2003), ami a tikk elvégzésével elmúlik, csökken (Brandt, Beck, és mtsai., 2016). Ezt a késztetést tipikusan fejlődő gyerekeknél ahhoz tudták hasonlítani, mintha valamiféle belső nyomás, feszültség, viszkető érzés lenne, melyet egy adott mozdulattal, vagy mozdulatsorozattal (pl. torokköszörülés, vakarózás) lehet csökkenteni (Kwak és mtsai., 2003). Ezek alapján a tikkek részben akaratlagos mozgásnak tekinthetők, amit az is alátámaszt, hogy a tikkek részben “elnyomhatók” vagy “elhalaszthatók” (Beste & Münchau, 2018). Ez például iskolás gyerekeknél megjelenhet úgy, hogy az iskolában töltött idő alatt keveset tikkelnék, majd mikor hazaérnek és “elengedhetik magukat”, erőteljesebben jelennek meg ezek a tünetek (Beste & Münchau, 2018). A szenzoros feldolgozás elváltozottságára (Buse, Beste, Herrmann, & Roessner, 2016) az is rámutathat, hogy GTS-ben a tikkek mellett jellemző lehet hiperszenzitivitás bizonyos ingerekre, például megjelenhet fokozott distressz taktilis ingerekre (Belluscio, Jin, Watters, Lee, & Hallett, 2011; Cohen & Leckman, 1992).

A kognitív aspektus jelentőségét alátámasztja az is, hogy vélhetően a tikkek gyakorisága és súlyossága függ a figyelemtől. A figyelemnek a tikkekre való koncentrációja növeli a gyakoriságukat, míg más akaratlagos mozgásokra való fókuszálás csökkenti azt (Brandt, Lynn, Obst, Brass, & Münchau, 2014; Misirlisoy és mtsai., 2015). Vélhetően a késztetés érzése is függhet a figyelemtől, ugyanis 8-10 éves gyerekeknek csak a 25%-a, de 15-19 éves

serdülőknek már 60%-a számolt be késztetések megjelenéséről a tikkek előtt (Banaschewski, Woerner, & Rothenberger, 2003), és ez az a kor, amikor jellemzően az interoceptív tudatosság jelentős fejlődést mutat (Hommel, 2004).

Azt, hogy a zavar tünetei túlmutatnak a motoros folyamatokon, olyan korábbi eredmények is támogatják, melyek rigidebb szokásokat mutattak ki GTS-ben. Ezek a kutatások arra engednek következtetni, hogy a tikkek hasonlítanak a szokásokra: ingervezérelt mozdulatok/mozdulat sorozatok, amik idővel változnak, repetitívek és mintázatot alkotnak (Leckman & Riddle, 2000), viszont annál rigidebb, túltanult cselekvések vagy cselekvés sorozatok (Brandt és mtsai, 2016).

A fenti eredmények alapján úgy tűnik, hogy a kognitív és perceptuális folyamatok elváltozása GTS-ben fontos szerepet játszik. Mindezt a GTS-re jellemző neuroanatómiai eltérések is alátámasztják. Vizsgálatok alapján jellemző a szomatoszenzoros kéreg elvékonyodása GTS-sel élő serdülőknél és az elsődleges szomatoszenzoros kéreg alatti fehérállomány rendellenességei GTS-sel élő felnőtteknél (Sowell és mtsai., 2008). Funkcionális MRI vizsgálatok csökkent konnektivitást mutatnak a fronto-parietális hálózatokban (Church és mtsai., 2009; Worbe és mtsai., 2012), amelyek fontos szerepet játszhatnak a vizuális tulajdonságok integrációjában (Castellano és mtsai., 2014). Ezek alapján a motoros és szenzoros információk integrációjának, illetve a perceptuális ingerek feldolgozásának károsodása feltételezhető GTS-ben.

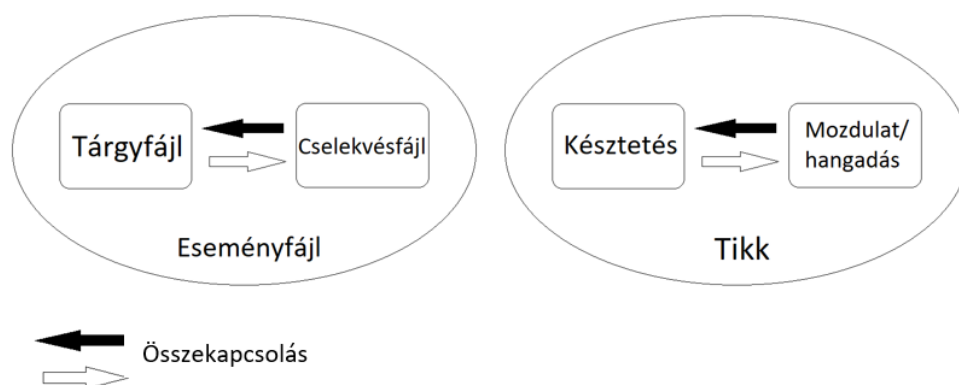
További kutatások megnövekedett konnektivitást találtak a szenzoros ingerek és motoros szelekció integrálásában fontos szerepet játszó bazális ganglionok és a motoros kérgi területek között (Delorme, Salvador, Valabregue, és mtsai, 2016), ami a GTS-re jellemző rigidebb szokások kialakulását támasztja alá. GTS-ben jellemző lehet dopaminergias hiperaktivitás is, aminek hátterében a prefrontális cortexben és a striatumban található dopamin receptorok nagyobb sűrűsége állhat, és eredményeképp a jutalmazó folyamatok túlműködése által szintén hozzájárulhat rigidebb szokások kialakulásához, ez pedig túltanulás révén cselekvéstöbblethez, vagyis a tikkekhez vezethet (Beste & Münchau, 2018).

A GTS-sel kapcsolatos rendelkezésre álló tudásunk alapján tehát azt mondhatjuk, hogy a motoros folyamatok szerepe mellett a szenzoros folyamatok elváltozása is jelentős a tünetek kialakulásában, ezt a neuroanatómiai vizsgálatok is megerősítik. Ez arra enged következtetni, hogy a zavar teljes körű megértéséhez nem elég csak a motoros folyamatokra alapoznunk, hanem egy olyan magyarázó keretrendszerre van szükség, ami mindezeket az aspektusokat egybefoglalja.

Egyre több bizonyítékot találhatunk arra, hogy erre alkalmas lehet egy a cselekvés perceptuális, kognitív és motoros aspektusait integráló elmélet, az eseménykódolás elmélete (Theory of Event Coding; TEC) (Hommel, Musseler, Aschersleben, & Prinz, 2001). Az elmélet célja, hogy modellt alkosson arról, hogy az észlelt és kivitelezett “események” (ingerek és válaszok) hogyan alkotnak mentális reprezentációt, és ezeknek a reprezentációknak az interakciója hogyan formálja a percepciót és a cselekvést (Hommel, 2004). Az elmélet szerint a percepció, a figyelem, a szándék és a cselekvés közös feldolgozási, kódolási keretbe foglalhatóak. Ennek megfelelően a perceptuális feldolgozása egy tárgynak tárgyfájlt alkot, ami a tárgy tulajdonságainak kódolásakor (pl. szín, forma, helyszín, előzetes tudás), azok összekapcsolásával (*binding*) formálódik (Hommel, 2004). Ehhez hasonlóan egy cselekvésfájl pedig összekapcsolja az ahhoz tartozó motoros cselekvések tulajdonságait (pl. mozgás iránya, melyik testrészt, annak melyik részét mozgassuk). Ezek pedig integráltan magasabb szerveződési szintű eseményfájlokként alkotnak mentális reprezentációt, amik információt tárolnak az ingerről, amit a tárgyfájl, illetve a válaszról, amit pedig a cselekvésfájl hordoz magában (Hommel, 2004). Az eseményfájlba történő integrálást befolyásolja, hogy az adott események egy időben történnek-e, vagyis egy olyan idői ablakban jelennek-e meg a tárgy- és cselekvésfájlok, ami lehetővé teszi, hogy azokat integrálni lehessen együtt egy eseményfájlba (Hommel, 2009). A fájlok aktiválódása mintázatbefejező-logikát (*pattern-completion logic*) követ (Hommel, 2009). Tehát, hogy ha a hálózat egy eleme aktiválódik, például egy előzetesen integrált tárggyal újra találkozunk, akkor az aktiválja a hálózat többi tagját is, vagyis az eseményfájlt, amibe a tárgy integrálódott, tehát a vele kapcsolatos cselekvést is. Ennek erősségében, kiterjedtségében fontos szerepet játszhat a szándékos súlyozása egy-egy ingernek/cselekvésnek, illetve ezeknek a relevanciája az adott feladat szempontjából.

A tárgyfájlok vizsgálatára a Hommel és Colzato (2004) által kidolgozott inger-inger (stimulus-stimulus, S-S) feladat (Hommel & Colzato, 2004) bizonyult alkalmasnak. Ennek segítségével azt tudta kimutatni több kutatás is (Hommel, 1998, 2004; Hommel & Colzato, 2004), hogy ha egy tárgy tulajdonságai összekapcsolásra kerültek, ezeket a tulajdonságokat már nem lehet külön észlelni, így ugyanazon tulajdonságok új kombinációban való észlelése időigényes újrapcsolási folyamatot, és az előző összekapcsolás által kiváltott konfliktus feloldását igényli. Vagyis minél nagyobb mértékű az átfedés a tulajdonságok között, annál nehezebb azokat integrálni egy új tárgyfájlba (Colzato és mtsai., 2006).

Az eseménykódolási elmélet tehát azt feltételezi, hogy a szenzoros ingerek nem csak reprezentációs szerepet játszanak az észlelésben, de cselekvéssel kapcsolatos funkciókat is ellátnak azáltal, hogy közös kódolási keretbe foglalva jelennek meg a motoros folyamatokkal. A TEC keretrendszerén belül értelmezve a GTS tüneteit és a vele járó elváltozásokat, a tikkek az előttük megjelenő késztetésekkel olyan eseményfájlokat reprezentálhatnak, amelyeket rendellenesen erős percepció-cselekvés (inger-válasz) összekapcsolás jellemez (Beste & Münchau, 2018) (1. ábra). Az eseményfájlok hálózatos felépítése miatt feltételezhető, hogy bizonyos helyzetek/szituációk/ingerek, mint például testi érzetek, környezeti ingerek, melyeknek adott tulajdonságaival a tikkek korábban egy eseményt alkottak, automatikusan aktiválhatják a tikket (1. ábra). Mindezt a neuroanatómiai átfedések is úgy tűnik, hogy alátámasztják. Az eseményfájlok kódolását nagyban befolyásolja a dopamin rendszer (Colzato és mtsai., 2013), így a GTS-re jellemző dopaminergiás hiperaktivitás és így az agyi jutalmazó folyamatok intenzívebb működése révén a rigidebb szokások kialakulása és túltanulás is ebbe az irányba mutat. Mint már említettem, a tikkek lehetnek ennek a túltanulásnak köszönhető cselekvéstöbbletek, és figyelembe véve, hogy GTS-ben hiperkonnektivitás jellemző a szenzoros ingerek és motoros szelekció integrálásában fontos szerepet játszó bazális ganglionok és a motoros kérgi területek között, vélhetően az érintetteknek nehezebb “szétkapcsolniuk” a tárgy- és cselekvésfájlokat (Beste & Münchau, 2018). Az eseményfájlok kialakítása már vizsgálatra került GTS-sel élő felnőtteknél egy korábbi kutatásban. Kleimaker és munkatársai (2020) erősebb percepció-cselekvés összekapcsolást találtak GTS-sel élő személyeknél, mint neurotipikus kortársaiknál. Fontos megjegyezni azonban, hogy Beste és munkatársai (2021) nem találtak bizonyítékot erősebb percepció-cselekvés összekapcsolásra GTS-sel élő gyerekeknél.



1. ábra. Az eseményfájlok összekapcsolása

Nemcsak az eseményfájlok, hanem a tárgyfájlok is fókuszba kerültek korábbi kutatásokban GTS-ben. Az eseménykódolási elmélet szerint a tárgyfájlok összekapcsolásában a vizuális tulajdonságok integrációjának központi jelentősége van. Ebben fontos szerepet játszanak a fronto-parietális hálózatok, melyekre csökkent konnektivitás jellemző GTS-ben (Church és mtsai., 2009; Worbe és mtsai., 2012), ami alapján arra következtethetünk, hogy a perceptuális összekapcsolási folyamatok elváltozottak lehetnek GTS-ben. Egy felnőttekkel végzett kutatás (Beste és mtsai., 2016) során GTS-sel élő és neurotipikus személyeknél vizsgálták a tárgyfájlok létrehozását és felülírását, a fentebb ismertetett S-S paradigmát alkalmazva. Az eredmények azt mutatják, hogy a GTS-sel élőknél nem valósult meg a feljebb említett jelenség, miszerint, minél nagyobb az átfedés két tárgy tulajdonságai között, annál nehezebb lesz azokat integrálni az új tárgyfájlba (Colzato és mtsai., 2006), míg a neurotipikus kontroll csoportnál megfigyelhető volt ez a hatás. Ez arra utalhat, hogy egy adott inger tulajdonságainak összekapcsolása GTS-sel élőknél kevésbé volt erős, mint a kontroll csoportnál. A jelenség viszont a kutatás alapján feltételezhető, hogy nincs kapcsolatban a tünet súlyossággal, mivel nem az talált együttjárást a kettő között, így elképzelhető, hogy az elváltozott perceptuális összekapcsolás nem közvetlenül kapcsolódik a tikkekhez.

A GTS-re jellemző tünetek sajátosságai, a vele járó kognitív és neuroanatómiai eltérések azt feltételezik, hogy a GTS nem csak a motoros, de a szenzoros folyamatokat is befolyásolja. Az eseménykódolási elmélet mint potenciális magyarázó keretrendszer szintén támogatja a perceptuális folyamatok szerepének jelentőségét. Neuroanatómiai ismereteink, és Beste és mtsai. (2016) kutatása alapján feltételezhető, hogy GTS-sel élő felnőtteknél a tárgyfájlok létrehozása, vagyis egy tárgy tulajdonságainak összekapcsolása gyengébb, mint a neurotipikus populációban. Mindemellett, mivel a GTS egy fontos jellemzője, hogy a tünetek az életkortól függően jelentősen változhatnak (Roberston, 2017), kiemelt kérdés, hogy a felnőtteknél talált eredmények (Beste és mtsai., 2016) gyerekek mintáján is replikálhatóak-e. Jelen tanulmány célja, hogy megvizsgálja a tárgyfájlok összekapcsolását gyerekekénél is, és ezáltal jobban megérthessük a GTS-sel élő személyek perceptuális folyamatait. Az eddig rendelkezésünkre álló tudás alapján gyengébb perceptuális összekapcsolás várható GTS-sel élő, mint tipikusan fejlődő gyerekekénél. Célunk, hogy jelen tanulmány mindezek által segítsen feltérképezni, hogy a TEC alkalmas keretrendszert nyújthat-e a zavarral járó jellegzetes tünetek kialakulására.

3. Módszer

3.1. Résztevők

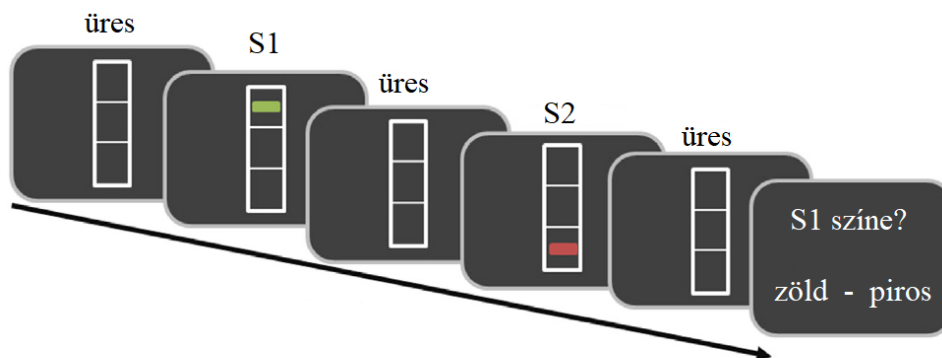
A résztvevők toborzása a Vadaskert Alapítványon keresztül valósult meg. A vizsgálatban 19, 9 és 18 év közötti GTS-sel élő személy, és hozzájuk korban és nemben illesztett 19 tipikusan fejlődő gyerek vett részt. Az érintett populáció 90%-ánál jelennek meg komorbid zavarok, leggyakrabban a figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar (ADHD) (60%) (Hirschtritt és mtsai., 2015; Robertson, 2011), illetve az obszesszív-kompulzív zavar (OCD) (41%), e kettő volt kutatásunkban a GTS-sel élőkénél megengedett komorbiditás is. A tipikusan fejlődő résztvevőknél feltétel volt, hogy ne legyen jelen semmilyen neurológiai, fejlődési vagy pszichiátriai zavar. Ez szülői beszámoló alapján került felmérésre. Az illesztés során a korban alapvetően 6 hónapon belüli volt az egyezés, három esetben ezt 12 hónapra kellett bővíteni. A résztvevők közül 3 személyt ki kellett zárunk szélsőséges teljesítményük miatt (ld: statisztika alfejezet). Végül a vizsgálatban 17 GTS-sel élő (13 fiú, 4 lány; $M_{életkor} = 14,09$; $SD_{életkor} = 2,23$), és 18 tipikusan fejlődő gyerek (13 fiú, 5 lány; $M_{életkor} = 13,77$; $SD_{életkor} = 2,12$) vett részt.

3.2. Eszközök

A résztvevők perceptuális összekapcsolását az S-S paradigmával vizsgáltuk (2. ábra). A feladat során a résztvevők három, függőlegesen elrendezett, 2,7x3,2 cm-es téglalap fehér keretét látják maguk előtt. Egy vékonyabb vonal volt az első (S1) és egy vastagabb vonal volt a második inger (S2). Ezek megjelenhettek a felső vagy alsó keretben, zöld vagy piros színnel, illetve vízszintesen vagy függőlegesen. Tehát az ingereknek 3 tulajdonságuk volt a feladatban, a szín, az elhelyezkedés és az orientáció. S1 és S2 jellemzői változhattak a próbák során, ezáltal különböző változatokat teremtve, melyekben különböző mértékben fedtek át a tulajdonságaik, tehát vagy teljesen átfedtek (3 tulajdonság fed át) vagy részben (2 vagy 1 tulajdonság fed át) vagy nem volt átfedés (0 tulajdonság fed át).

Minden próba (trial) során a személyeknek 2 választ kellett adniuk összesen (R2 és R3). A résztvevők először látták S1-et, majd S2-t, utóbbira egy választ (R2) kellett adniuk azzal kapcsolatban, hogy a vonal vízszintes vagy függőleges volt-e, megnyomva két erre kijelölt gomb egyikét. Ezután a résztvevőknek egy, az S1 valamelyik tulajdonságával kapcsolatos kérdésre kellett válaszolniuk (R3). Ez a kérdés vonatkozhatott az inger színére, elhelyezkedésére vagy orientációjára, és szintén két billentyű egyikének a lenyomásával

válaszolhattak. Az R3 célja az volt, hogy elősegítse S1 tulajdonságainak összekapcsolását. Mindezen változatok pszeudorandom sorrendet követtek és minden alkalom során egyenlő gyakorisággal fordultak elő. S1-et 500 msec-ig látták a résztvevők, ezután a téglalapok 2000 msec-ig üresek voltak, majd S2-t látták a személyek és válasz kellett rá adniuk 2000 msec alatt, majd pedig egy 500 msec-es szünet után a memória tesztelő kérdés következett, ami addig maradt a képernyőn, amíg a személy nem válaszolt, vagy 6000 msec el nem telt.



2. ábra. Az S-S feladat egy próbája.

3.3. Eljárás

A vizsgálat egy klinikai és egy viselkedéses alkalomból állt. A klinikai alkalmon sor került a gyerekekkel pszichiátriai anamnézis felvételére, a kognitív funkciók, a tikk tünet súlyosság és az életminőség felmérésére. A viselkedéses alkalom során a résztvevőkről először a Modified Rush Videotape Rating Scale (Goetz és mtsai, 1999) segítségével 4 db 2,5 perces videófelvétel készült a tikkek vizsgálatára. Ezután a tikkek előtti késztetések felmérése következett egy számítógépes feladattal. A feladatban két kondíció volt, az egyik során a gyerekek szabadon tikkelhettek, a másik során pedig arra kértük őket, hogy nyomják el a tikkjeiket (Brandt és mtsai, 2016). A feladat során arra kértük a gyerekeket, hogy az egér segítségével jelezzék az aktuális késztetéseik erősségét egy 0-tól 100-ig terjedő skálán.

A vizsgálatnak EEG felvétel is a része volt. A feladatok során 64 csatornás EEG-vel rögzítettük az agyi aktivitást. Először nyugalmi agyi aktivitást rögzítettük 5 percig, majd az S-R feladat következett, ennek 384 próbáját végezték el a gyerekek 6 részben, közöttük szünetet tartottak. Ezután az S-S feladat következett, ami 128 próbából állt, ezt 2 részben végezték el a gyerekek, melyek között szintén tarthattak szünetet. A feladatokhoz a Presentation 21.1 programot használtuk (Neurobehavioral Systems).

3.4. Statisztikai eljárás

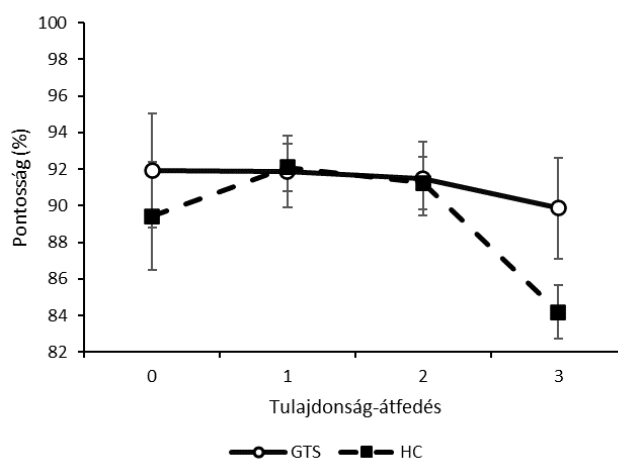
A vizsgálatból 3 személyt kizártunk, mivel mindhárman kilógó értéknek bizonyultak a pontosság (jó válaszok aránya) szempontjából (Tukey, 1977). Ebből 1 személy a kontroll csoportba, 2 személy a GTS-sel élők csoportjába tartozott.

Átlag reakcióidőt és pontosságot számoltunk minden résztvevő esetében. Reakcióidő esetében csak azokat a próbákat vettük figyelembe, amelyeken a résztvevők helyes választ adtak. Az adatokat 4 x 2-es elrendezésű vegyes varianciaanalízissel (ANOVA) vizsgáltuk. Az egyik faktor a „tulajdonság-átfedés” volt (4 szint, 0, 1, 2 vagy 3 tulajdonság fed át S1 és S2 között), mint személyen belüli faktor, és a „csoport” (2 szint, GTS-sel élő vagy kontroll csoport), mint csoportosító, személyek közötti változó. Az ANOVA eredményeinek jobb megértéséhez páronkénti összehasonlításokat végeztünk LSD korrekcióval. Ahol a Mauchly's Test of Sphericity alapján a szfericitás feltétele nem teljesül, ott Greenhouse-Geisser korrekciót alkalmaztunk, ezekben az esetekben az eredményeknél az eredeti szabadságfokokat és a korrigált p értéket fogjuk feltüntetni.

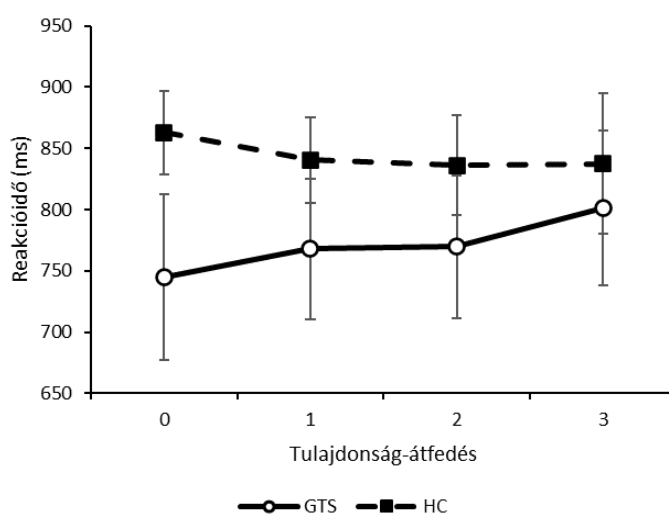
4. Eredmények

A pontosságra vonatkozó adatokat tekintve szignifikáns főhatása van a tulajdonság-átfedésnek ($F(3, 99) = 4,07; p = 0,02; \eta^2 = 0,11$). A páronkénti összehasonlítások alapján a teljes átfedés kondícióban a pontosság ($M = 87,03\%$) szignifikánsan különbözött attól, amikor 1 tulajdonság fedett át ($M = 91,98\%; p < 0,01$), illetve szintén szignifikánsan különbözött attól, amikor 2 tulajdonság fedett át ($M = 91,36\%; p < 0,01$), de nem attól, amikor egyáltalán nem volt átfedés ($M = 90,68\%; p = 0,07$). Az átfedés nélküli kondíciókban látható pontosság nem különbözött szignifikánsan attól, amikor 1 tulajdonság fedett át ($p = 0,42$), sem pedig attól, amikor 1 tulajdonság fedett át ($p = 0,65$) részleges átfedéssel és az átfedés nélküli kondíció nem különbözik egymástól szignifikánsan. A csoportnak nem volt szignifikáns főhatása ($F(1, 33) = 0,64; p = 0,43; \eta^2 = 0,19$). Szintén nem volt szignifikáns a tulajdonság-átfedés $\times$ csoport interakciós hatás ($F(3, 99) = 1,51; p = 0,23; \eta^2 = 0,04$). A csoportok teljesítményét a 3. ábra szemlélteti.

A reakcióidőket tekintve nem volt szignifikáns főhatása a tulajdonság-átfedésnek ($F(3, 99) = 0,33; p = 0,74; \eta^2 = 0,10$), és a csoportnak sem ($F(1, 33) = 1,08; p = 0,37; \eta^2 = 0,32$). Szintén nem volt szignifikáns a tulajdonság-átfedés $\times$ csoport interakciós hatás ($F(3, 99) = 1,51; p = 0,23; \eta^2 = 0,04$). A csoportok teljesítményét a 4. ábra szemlélteti.



3. ábra. A pontosság (találatok aránya %-osan kifejezve) a különböző tulajdonság-átfedési feltételekben a neurotipikus csoportnál (fekete négyzetek) és a GTS-sel élők csoportjánál (fehér körök). Az ábrán az átlagok és az átlagok standard hibája (SEM) látható.



4. ábra. A jó válaszok reakcióideje a különböző tulajdonság-átfedési feltételekben a neurotipikus csoportnál (fekete négyzetek) és a GTS-sel élők csoportjánál (fehér körök). Az ábrán az átlagok és az átlagok standard hibája (SEM) látható.

5. Diskusszió

Jelen tanulmány célja a GTS-re jellemző perceptuális folyamatok jobb megértése volt, és ezáltal annak feltérképezése, hogy az eseménykódolási elmélet alkalmas keretrendszerként nyújthat-e a zavarral járó jellegzetes tünetek kialakulására. A GTS-sel kapcsolatos korábbi kutatások nagy része a motoros folyamatokra fókuszál, viszont a GTS-re jellemző tünetek sajátosságai, a vele járó kognitív és neuroanatómiai eltérések arra engednek következtetni, hogy a GTS nem csak a motoros, de a szenzoros folyamatokat is befolyásolja, így a zavar jobb megértéséhez egy, az általános mozgászavarokat meghaladó, perceptuális aspektusokat is integráló szemléletre lenne szükség (Beste & Münchau, 2018). Erre alkalmas lehet az eseménykódolási elmélet: feltételezhető, hogy a tikkek az előttük megjelenő késztetésekkel túl erősen összekapcsolt eseményfájlokat alkotnak (Beste & Münchau, 2018). Ebben jelentős szerepet játszik a tárgyfájlok kódolása, vagyis a szenzoros tulajdonságok összekapcsolása. A rendelkezésünkre álló neuroanatómiai ismeretek azt mutatják, hogy GTS-sel élőknel károsodott lehet a szenzoros információk integrációja, illetve a perceptuális ingerek feldolgozása (Castellano és mtsai., 2014). Ezen vizsgálatok és Beste és mtsai. (2016) kutatásának eredményei is arra engednek következtetni, hogy GTS-sel élő felnőtteknél a tárgyfájlok létrehozása, vagyis egy tárgy tulajdonságainak összekapcsolása gyengébb, mint a neurotipikus populációban. Ezt eddig felnőttek mintáján sikerült alátámasztani (Beste és mtsai., 2016), viszont a GTS egy fontos jellemzője, hogy a tünetek az életkortól függően jelentősen változhatnak (Robertson, 2017), így jelen tanulmány célja az volt, hogy megvizsgálja, ezek az eredmények gyerekek mintáján is replikálhatóak-e.

Vizsgálatunk eredményei nem tudták alátámasztani a gyengébb perceptuális összekapcsolást GTS-sel élő gyerekeknél. Az S-S feladat vizsgált válaszainak pontossága és reakcióideje nem különbözött szignifikánsan a tipikusan fejlődők és a GTS-sel élők csoportjában. Ez az eredmény ellentmond tehát Beste és munkatársai (2016) kutatásának, amely felnőtt GTS-sel élőknel gyengébb perceptuális összekapcsolási folyamatokat talált a neurotipikus populációhoz képest. Az ellentmondó eredményekre magyarázatot nyújthat a zavar korral való változása. A tünetek általában először 4-6 éves korban jelennek meg, és 10-12 éves korban a legsúlyosabbak, majd a következő évtized során pedig jellemzően csökken a súlyosságuk, felnőttkorra pedig az érintettek 59-85%-nál eltűnnek, vagy nagyon enyhévé válnak a tikkek (Hassan & Cavanna, 2012). Az esetek kisebb részében a tikkek fennmaradhatnak és akár súlyosbodhatnak is felnőttkorra (Muller-Vahl és mtsai., 2010). Robertson (2015) szerint a felnőttkorra is fennmaradó GTS nem reprezentatív a teljes

GTS-sel élő populációra nézve. Mivel a felnőttkorban is fennmaradó GTS gyakran súlyosabb tünetekkel is járhat, mint a gyermekkori, felmerül a kérdés, hogy a jelentős kognitív, perceptuális elváltozások esetleg csak a felnőttkorra is stabilan fennálló GTS esetében vannak-e jelen.

Az eltérő összekapcsolási folyamatok gyerek és felnőtt GTS populációban nemcsak a tárgyfájlokat, hanem az eseményfájlokat tekintve is jellemzőek lehetnek. Ennek vizsgálatára alkalmazott paradigma egy Colzato, Warrens és Hommel (2006) által kidolgozott feladat, az inger-válasz (stimulus-response, S-R) feladat, ami tehát az inger és a válasz összekapcsolását vizsgálja. Segítségével kimutathatóvá vált, hogy amennyiben egy inger-cselekvés összekapcsolás létrejött, utána nehezzé válik új tulajdonságok integrálása az adott eseményfájlba, vagy az adott tulajdonságok más eseményfájlokba kapcsolása (Hommel, 2009). Ezt kódfoglálási hatásnak (*code-occupation*) hívjuk (Hommel, 2009). Ennek megfelelően, egy új tulajdonságnak egy már létrejött eseményfájlba való integrációjakor, vagy egy már integrált tulajdonság új eseményfájlba való kapcsolásakor az eseményfájl struktúrájának “szétkapcsolására” vagy “gyengítésére” van szükség (Hommel, 2004). Tehát, egy előzetesen létrejött összekapcsolás (pl. egy inger-tulajdonság és egy válasz-tulajdonság között) megnehezíti az integrációját más, tulajdonságaikban átfedő, eseményeknek (Hommel, 2004). Kleimaker és munkatársai (2020) GTS-sel élő felnőtteknél erősebb, rigidebb percepció-cselekvés összekapcsolást találtak az S-R paradigmát alkalmazva. Ezzel szemben, Beste és munkatársai (2021) ugyanazt a paradigmát alkalmazva, GTS-sel élő gyerekeknél és serdülőknél nem tudták replikálni az eredményt, viselkedéses szinten a percepció-cselekvés összekapcsolási folyamatok hasonlóak voltak GTS-sel élőknél és tipikusan fejlődő kontroll személyeknél. Fontos azonban megjegyezni, hogy elektrofiziológiai szinten voltak különbségek a két csoport között (Beste és mtsai., 2021). Ezek alapján lehetséges, hogy bár viselkedéses szinten nem, elektrofiziológiai szinten eltéréseket mutathatnak a perceptuális összekapcsolási folyamatokban a GTS-sel élő és tipikusan fejlődő gyerekek. A jelen kutatásban végzett EEG felvétellel nyert adatokat is fontos lehet elemezni, hogy tisztább képet kapjunk a perceptuális összekapcsolás esetleges eltéréseiről, és jobban megértsük a viselkedéses adatokból származó eredményeket. Az eseményhez kötött potenciálok (EKP) vizsgálata megfelelő módszer lenne. Neurotipikus felnőtteken végzett kutatások szerint az eseményfájlok összekapcsolásához többek között a P1 és N1 EKP komponensek köthetők (Petruo et al., 2016), amik a perceptuális gatingben, a kategorizációban és alulról-felfelé irányuló figyelmi folyamatokban játszanak fontos szerepet (Herrmann & Knight, 2001; Klimesch, 2011), így vélhetően a tárgyfájlok kódolásában is. A

perceptuális kategorizációs folyamatokhoz köthető P1 komponens neurotipikus felnőtteknél eltérést mutatott a tulajdonság-átfedés mértékét tekintve az eseményfájlok összekapcsolásánál: a tulajdonság-átfedés csökkenésével emelkedett a P1 amplitúdója (Petruo és mtsai., 2016). Ennek megfelelően, amennyiben elektrofiziológiai szinten detektálható a gyengébb perceptuális összekapcsolási folyamat GTS-ben, az tükröződhet a P1 komponens amplitúdójának eltérésében a GTS és kontroll csoport között.

Az eddigi egymásnak ellentmondó eredmények mellett azt láthatjuk, hogy a perceptuális feldolgozás károsodására utaló neuroanatómiai eltérések, mint a csökkent konnektivitás a szenzoros információk integrálásában fontos szerepet játszó fronto-parietális hálózatokban, serdülőknél is megfigyelhetők (Church, 2009), ami alapján várható lenne a gyerek- és serdülőkorban is a perceptuális összekapcsolási folyamatok sérülése GTS-ben. Ezen inkonzisztenciák feloldására érdemes lenne longitudinális kutatást végezni, és végigkövetni, hogyan változnak a perceptuális összekapcsolási folyamatok a GTS korral való változásaival együtt. A GTS tüneteinek életkorral való változása mellett az is felmerülhet, hogy a gyerekek és felnőttek között talált különbségek azért vannak jelen, mert ezek a folyamatok tipikus fejlődés során is változnak a korral. A továbbiakban tehát az is fontos információval szolgálhat, hogy neurotipikus populáción hogyan alakulnak a tárgykódolási folyamatok az életkortól függően. Hommel és munkatársai. (2001) inger-cselekvés összekapcsolást vizsgáltak gyerekeknél (9-10 évesek), fiatal felnőtteknél (20-31 évesek) és idősebb felnőtteknél (64-76 évesek). Az eredmények alapján a gyerekekre és az idősebb felnőttekre erősebb és rugalmatlanabb összekapcsolás volt jellemző. Az eseményfájlok kialakításában fontos szerepet játszanak a perceptuális összekapcsolás folyamatai, így a tény, hogy az inger-válasz összekapcsolásban volt különbség a kortól függően, azt jelzi, hogy érdemes lenne ezt megvizsgálni a tárgyfájlok terén is.

A GTS-re jellemző szenzoros túlérzékenység gyakran jelenik meg a taktilis ingerekre adott fokozott distresszként (Belluscio és mtsai., 2011), így a zavar érintheti a szenzoros feldolgozásnak nem csak a vizuális, de más modalitású területeit is. Felmerülhet a kérdés, hogy vajon az összekapcsolási folyamatok eltérései a vizuális ingerek mellett más modalításban is megjelennek-e. Friedrich és munkatársai (2021) szomatoszenzoros ingerek és azokra adott válaszok összekapcsolását vizsgálták felnőtt GTS-sel élő személyeknél. Kutatásukban az S-R paradigma szomatoszenzoros változatát alkalmazták, mely során a résztvevők kezére ragasztott elektródákkal fejtettek ki gyenge elektromos impulzust, és annak megfelelően kellett válaszcselekvést végezniük a személyeknek, hogy az inger hová

érkezett (pl. a kéz eleje vagy hátulja, kisujj vagy hüvelykujj). A kísérlet nem tudta alátámasztani az erősebb percepció-cselekvés összekapcsolást szomatoszenzoros ingerek esetén, míg egy feljebb is említett kutatás (Kleimaker és mtsai., 2020) szerint ez vizuális ingerek esetén kimutatható volt. Ez alapján vélhetően az életkor mellett az ingerek modalitásától is függnének az összekapcsolási folyamatok, így érdemes lenne gyermekeknél is vizsgálni az összekapcsolási folyamatokat szomatoszenzoros ingerekkel.

Kutatásunknak egy fontos limitációja, hogy alacsony elemszámú mintán tudtuk elvégezni a vizsgálatokat. Habár Beste és munkatársai (2016) kutatásukban hasonló méretű mintán vizsgálták a perceptuális összekapcsolást, érdemes lehet több adattal is elvégezni a kutatást, hogy pontosabb képet kapjunk erről a jelenségről.

Jelen tanulmány célja az volt, hogy a perceptuális összekapcsolási folyamatok elváltozásának vizsgálatán keresztül jobban megérthessük a GTS tüneteinek hátterét és magyarázhatóságát az eseménykódolási elmélet által. Az eredmények azt mutatták, hogy a GTS-sel élő gyerekek és serdülők - a korábbi, felnőtt GTS populáción végzett eredményekkel ellentétben - intakt perceptuális összekapcsolási folyamatokat mutattak. Az eredmények inkonzisztenciáját magyarázhatja a GTS életkorral járó változása, így más összefüggést találhatunk felnőtt és gyerek GTS populáción. Továbbá az eredmények magyarázatára az is felmerülhet, hogy az eseménykódolási elmélet csak részben alkalmas a GTS tüneteinek és egyéb jellegzetességeinek magyarázatára, illetve keretbe foglalására. További kutatásokra van szükség, hogy jobban megértsük, a perceptuális összekapcsolási folyamatok milyen szerepet játszanak a GTS viselkedéses tüneteinek kialakulásában.

Szakirodalom

- American Psychiatric Association, & American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. *Arlington, VA*.
- Banaschewski, T., Woerner, W., & Rothenberger, A. (2003). Premonitory sensory phenomena and suppressibility of tics in Tourette syndrome: developmental aspects in children and adolescents. *Developmental medicine and child neurology*, 45(10), 700-703.
- Belluscio, B. A., Jin, L., Watters, V., Lee, T. H., & Hallett, M. (2011). Sensory sensitivity to external stimuli in Tourette syndrome patients. *Movement disorders*, 26(14), 2538-2543.

- Beste, C., & Münchau, A. (2018). Tics and Tourette syndrome—surplus of actions rather than disorder?. *Movement Disorders*, 33(2), 238-242.
- Beste, C., Mückschel, M., Rauch, J., Bluschke, A., Takacs, A., Dilcher, R., ... & Münchau, A. (2021). Distinct brain-oscillatory neuroanatomical architecture of perception-action integration in adolescents with Tourette syndrome. *Biological Psychiatry Global Open Science*.
- Beste, C., Tübing, J., Seeliger, H., Bäumer, T., Brandt, V., Stock, A. K., & Münchau, A. (2016). Altered perceptual binding in Gilles de la Tourette syndrome. *Cortex*, 83, 160-166.
- Bloch, M. H., Peterson, B. S., Scahill, L., Otko, J., Katsovich, L., Zhang, H., & Leckman, J. F. (2006). Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 160(1), 65-69.
- Brandt, V. C., Beck, C., Sajin, V., Baaske, M. K., Bäumer, T., Beste, C., ... & Münchau, A. (2016). Temporal relationship between premonitory urges and tics in Gilles de la Tourette syndrome. *Cortex*, 77, 24-37.
- Brandt, V. C., Lynn, M. T., Obst, M., Brass, M., & Münchau, A. (2015). Visual feedback of own tics increases tic frequency in patients with Tourette's syndrome. *Cognitive neuroscience*, 6(1), 1-7.
- Brandt, V. C., Patalay, P., Bäumer, T., Brass, M., & Münchau, A. (2016). Tics as a model of over-learned behavior—imitation and inhibition of facial tics. *Movement Disorders*, 31(8), 1155-1162.
- Brookshire, B. L., Butler, I. J., Ewing-Cobbs, L., & Fletcher, J. M. (1994). Neuropsychological characteristics of children with Tourette syndrome: evidence for a nonverbal learning disability. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 16(2), 289-302.
- Buse, J., Beste, C., Herrmann, E., & Roessner, V. (2016). Neural correlates of altered sensorimotor gating in boys with Tourette Syndrome: a combined EMG/fMRI study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17(3), 187-197.

- Buse, J., Beste, C., Herrmann, E., & Roessner, V. (2016). Neural correlates of altered sensorimotor gating in boys with Tourette Syndrome: a combined EMG/fMRI study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17(3), 187-197.
- Castellano, M., Plöchl, M., Vicente, R., & Pipa, G. (2014). Neuronal oscillations form parietal/frontal networks during contour integration. *Frontiers in integrative neuroscience*, 8, 64.
- Church, J. A., Fair, D. A., Dosenbach, N. U., Cohen, A. L., Miezin, F. M., Petersen, S. E., & Schlaggar, B. L. (2009). Control networks in paediatric Tourette syndrome show immature and anomalous patterns of functional connectivity. *Brain*, 132(1), 225-238.
- Cohen, A. J., & Leckman, J. F. (1992). Sensory phenomena associated with Gilles de la Tourette's syndrome. *The Journal of clinical psychiatry*.
- Colzato, L. S., Warrens, M. J., & Hommel, B. (2006). Priming and binding in and across perception and action: A correlational analysis of the internal structure of event files. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 59(10), 1785-1804.
- Colzato, L. S., Zmigrod, S., & Hommel, B. (2013). Dopamine, norepinephrine, and the management of sensorimotor bindings: individual differences in updating of stimulus–response episodes are predicted by DAT1, but not DBH5'-ins/del. *Experimental brain research*, 228(2), 213-220.
- Delorme, C., Salvador, A., Valabregue, R., Roze, E., Palminteri, S., Vidailhet, M., ... & Worbe, Y. (2016). Enhanced habit formation in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 139(2), 605-615.
- Goetz, C. G., Pappert, E. J., Louis, E. D., Raman, R., & Leurgans, S. (1999). Advantages of a modified scoring method for the Rush Video-Based Tic Rating Scale. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 14(3), 502-506.
- Eddy, C. M., Rizzo, R., & Cavanna, A. E. (2009). Neuropsychological aspects of Tourette syndrome: a review. *Journal of psychosomatic research*, 67(6), 503-513.

- Friedrich, J., Spaleck, H., Schappert, R., Kleimaker, M., Verrel, J., Bäumer, T., ... & Münchau, A. (2021). Somatosensory perception–action binding in Tourette syndrome. *Scientific Reports*, 11(1), 1-9.
- Hassan, N., & Cavanna, A. E. (2012). The prognosis of Tourette syndrome: implications for clinical practice. *Functional Neurology*, 27(1), 23.
- Herrmann, K., Sprenger, A., Baumung, L., Alvarez-Fischer, D., Münchau, A., & Brandt, V. (2019). Help or hurt? How attention modulates tics under different conditions. *Cortex*, 120, 471-482.
- Hirschtritt, M. E., Lee, P. C., Pauls, D. L., Dion, Y., Grados, M. A., Illmann, C., ... & 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.
- Hommel, B. (1998). Event files: Evidence for automatic integration of stimulus-response episodes. *Visual cognition*, 5(1-2), 183-216.
- Hommel, B. (2004). Event files: Feature binding in and across perception and action. *Trends in cognitive sciences*, 8(11), 494-500.
- Hommel, B. (2009). Action control according to TEC (theory of event coding). *Psychological Research PRPF*, 73(4), 512-526.
- Hommel, B., & Colzato, L. (2004). Visual attention and the temporal dynamics of feature integration. *Visual Cognition*, 11(4), 483-521.
- Hommel, B., Kray, J., & Lindenberger, U. (2011). Feature integration across the lifespan: stickier stimulus–response bindings in children and older adults. *Frontiers in Psychology*, 2, 268.
- Hommel, B., Müsseler, J., Aschersleben, G., & Prinz, W. (2001). The theory of event coding (TEC): A framework for perception and action planning. *Behavioral and brain sciences*, 24(5), 849-878.
- Jankovic, J., & Kurlan, R. (2011). Tourette syndrome: evolving concepts. *Movement disorders*, 26(6), 1149-1156.

- Kleimaker, M., Takacs, A., Conte, G., Onken, R., Verrel, J., Bäumer, T., ... & Beste, C. (2020). Increased perception-action binding in Tourette syndrome. *Brain*, 143(6), 1934-1945.
- Knight, T., Steeves, T., Day, L., Lowerison, M., Jette, N., & Pringsheim, T. (2012). Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric neurology*, 47(2), 77-90.
- Kwak, C., Dat Vuong, K., & Jankovic, J. (2003). Premonitory sensory phenomenon in Tourette's syndrome. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 18(12), 1530-1533.
- O'Rourke, J. A., Scharf, J. M., Platko, J., Stewart, S. E., Illmann, C., Geller, D. A., ... & Pauls, D. L. (2011). The familial association of tourette's disorder and ADHD: the impact of OCD symptoms. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 156(5), 553-560.
- Leckman, J. F., & Riddle, M. A. (2000). Tourette's syndrome: when habit-forming systems form habits of their own?. *Neuron*, 28(2), 349-354.
- Misirilisoy, E., Brandt, V., Ganos, C., Tübing, J., Münchau, A., & Haggard, P. (2015). The relation between attention and tic generation in Tourette syndrome. *Neuropsychology*, 29(4), 658.
- Morand-Beaulieu, S., Leclerc, J. B., Valois, P., Lavoie, M. E., O'Connor, K. P., & Gauthier, B. (2017). A review of the neuropsychological dimensions of Tourette syndrome. *Brain sciences*, 7(8), 106.
- Müller-Vahl, K., Dodel, I., Müller, N., Münchau, A., Reese, J. P., Balzer-Geldsetzer, M., ... & Oertel, W. H. (2010). Health-related quality of life in patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *Movement Disorders*, 25(3), 309-314.
- Pauls, D. L., Fernandez, T. V., Mathews, C. A., State, M. W., & Scharf, J. M. (2014). The inheritance of Tourette disorder: a review. *Journal of obsessive-compulsive and related disorders*, 3(4), 380-385.

- Robertson, M. M. (2008). The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome: Part 1: The epidemiological and prevalence studies. *Journal of psychosomatic research*, 65(5), 461-472.
- Robertson, M. M. (2008). The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome: part 2: tentative explanations for differing prevalence figures in GTS, including the possible effects of psychopathology, aetiology, cultural differences, and differing phenotypes. *Journal of psychosomatic research*, 65(5), 473-486.
- Robertson, M. M. (2011). Gilles de la Tourette syndrome: the complexities of phenotype and treatment. *British journal of hospital medicine*, 72(2), 100-S7.
- Robertson, M. M. (2015). A personal 35 year perspective on Gilles de la Tourette syndrome: prevalence, phenomenology, comorbidities, and coexistent psychopathologies. *The Lancet Psychiatry*, 2(1), 68-87.
- Robertson, M. M., Eapen, V., Singer, H. S., Martino, D., Scharf, J. M., Paschou, P., ... & Leckman, J. F. (2017). Gilles de la Tourette syndrome. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-20.
- Sowell, E. R., Kan, E., Yoshii, J., Thompson, P. M., Bansal, R., Xu, D., ... & Peterson, B. S. (2008). Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome. *Nature neuroscience*, 11(6), 637-639.
- Sukhodolsky, D. G., Landeros-Weisenberger, A., Scahill, L., Leckman, J. F., & Schultz, R. T. (2010). Neuropsychological functioning in children with Tourette syndrome with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of child & adolescent psychiatry*, 49(11), 1155-1164.
- Takacs, A., Bluschke, A., Kleimaker, M., Münchau, A., & Beste, C. (2021). Neurophysiological mechanisms underlying motor feature binding processes and representations. *Human brain mapping*, 42(5), 1313-1327.
- Takacs, A., Bluschke, A., Münchau, A., & Beste, C. (2019). Neuropharmacological Interventions and Event File Coding in Gilles de la Tourette Syndrome. *Zeitschrift für Neuropsychologie*.

Worbe, Y., Malherbe, C., Hartmann, A., Pélégriani-Issac, M., Messé, A., Vidailhet, M., ... & Benali, H. (2012). Functional immaturity of cortico-basal ganglia networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 135(6), 1937-1946.