

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Untersuchungen zu Streptokokken der Gruppe A und
Mycoplasma pneumoniae als Risikofaktoren für
chronische Tic-Störungen bei Kindern und
Jugendlichen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

M.Sc. Jaana Maria Lucia Schnell

aus

Gräfelfing

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Norbert Müller

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Ingo Borggräfe

Prof. Dr. med. Gerd Schulte-Körne

Mitbetreuung durch die

promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Elif Weidinger

Dekan:

Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Publikationsliste	5
1. Beitrag zu den Veröffentlichungen.....	8
1.1 Beitrag zu Publikation I.....	8
1.2 Beitrag zu Publikation II.....	8
2. Einleitung	10
2.1 Klinik und Epidemiologie von chronischen Tic-Störungen	10
2.2 Ätiologie und Pathogenese von chronischen Tic-Störungen.....	11
2.2.1 PANDAS / PANS.....	12
2.2.2 Streptokokken der Gruppe A (GAS).....	13
2.2.3 Weitere Erreger.....	13
2.2.4 <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (<i>M. pneumoniae</i>)	14
2.3 Die EMTICS-Studie	15
2.3.1 Studiendesign.....	15
2.3.2 Klinische Messungen und Labormessungen.....	16
2.4 Zielsetzung und Einordnung der Ergebnisse	16
2.4.1 Publikation I.....	17
2.4.2 Publikation II.....	18
3. Zusammenfassung.....	20
4. Abstract (English)	21
5. Publikation I.....	22
6. Publikation II	24
7. Literaturverzeichnis	25
Danksagung	33
Affidavit	34

Abkürzungsverzeichnis

ADB	Anti-DNAse B (Antidesoxyribonuclease B)
ADHD	Attention-deficit/hyperactivity disorder
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
APA	American Psychiatric Association
ASO	Antistreptolysin O
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity Scale
CLIA	Chemiluminescence Immunoassay
CNVs	Copy number variants
CTD	Chronische Tic-Störungen (chronic tic disorder)
CY-BOCS	Children's Yale Brown Obsessive Compulsive Scale
DSM-IV-TR	Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen, 4. Textrevision
EMTICS	European Multicentre Tics in Children Study
FP7	Siebtes Rahmenprogramm (Seventh Framework Programme)
GAS	β-hämolsierende Streptokokken der Gruppe A (<i>Streptococcus pyogenes</i>)
GCP	Gute klinische Praxis (Good clinical practice)
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
<i>M. pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
OCD	Zwangsstörung (obsessive-compulsive disorder)
PANDAS	Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infections
PANS	Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome
SNAP-IV	Swanson, Nolan, and Pelham IV
TS	Tourette Syndrom
YGTSS	Yale Global Tic Severity Scale

Publikationsliste

In der Dissertation verwendete Publikationen:

Publikation I:

Martino, D., Schrag, A., Anastasiou, Z., Apter, A., Benaroya-Milstein, N., Buttiglione, M., Cardona, F., Creti, R., Efstratiou, A., Hedderly, T., Heyman, I., Huyser, C., Madruga, M., Mir, P., Morer, A., Mol Debes, N., Moll, N., Müller, N., Müller-Vahl, K., ... **Schnell, J.**, ... Hoekstra, P. J. (2021). Association of group A streptococcus exposure and exacerbations of chronic tic disorders: a multinational prospective cohort study. *Neurology*, 96(12), e1680-e1693.

<https://doi:10.1212/WNL.00000000000011610>

Publikation II:

Schnell, J., Bond, M., Moll, N., Weidinger, E., Burger, B., Bond, R., Dietrich, A., Hoekstra, P. J., Schrag, A., Martino, D., the EMTICS collaborative group, Schwarz, M., Meier, U.-C., & Müller, N. (2022). Mycoplasma pneumoniae IgG positivity is associated with tic severity in chronic tic disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 99, 281-288. <https://doi:10.1016/j.bbi.2021.10.012>

Weitere Publikationen:

Bond, M., Moll, N., Rosello, A., Bond, R., **Schnell, J.**, Burger, B., Hoekstra, P., Dietrich, A., Schrag, A., Kocovska, E., Martino, D., Müller, N., Schwarz, M., Meier, U.-C., & the EMTICS collaborative group (2022). Vitamin D levels in children and adolescents with chronic tic disorders: a multicentre study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 31(8), 1295-1306. <https://doi:10.1007/s00787-021-01757-y>

Buse, J., Rothe, J., Uhlmann, A., Bodmer, B., Kirschbaum, C., Hoekstra, P. J., Dietrich, A., Roessner, V., & EMTICS collaborative group* (2022). Hair cortisol-a stress marker in children and adolescents with chronic tic disorders? A large European cross-sectional study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 31(5), 771-779. <https://doi:10.1007/s00787-020-01714-1>

*EMTICS collaborative group: Apter, A., ... **Schnell, J. M. L.**, ... Weidinger, E.

Schrag, A. E., Martino, D., Wang, H., Ambler, G., Benaroya-Milshtein, N., Buttiglione, M., Cardona, F., Creti, R., Efstratiou, A., Hedderly, T., Heyman, I., Huyser, C., Mir, P., Morer, A., Moll, N., Müller, N., Müller-Vahl, K., Plessen, K., Porcelli, C., ... Hoekstra, P. J. (2022). Lack of Association of Group A Streptococcal Infections and Onset of Tics: European Multicenter Tics in Children Study. *Neurology*, 98(11), e1175-e1183. <https://doi:10.1212/WNL.00000000000013298>

*EMTICS collaborative group: Apter, A., ... **Schnell, J. M. L.**, ... Weidinger, E.

Openneer, T. J., Huyser, C., Martino, D., Schrag, A., EMTICS collaborative group, Hoekstra, P. J., & Dietrich, A. (2022). Clinical precursors of tics: an EMTICS study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 63(3), 305-314. <https://doi:10.1111/jcpp.13472>

*EMTICS collaborative group: Baglioni, V., ... **Schnell, J. M. L.**, ... Weidinger, E.

Garcia-Delgar, B., Servera, M., Coffey, B. J., Lázaro, L., Openneer, T., Benaroya-Milshtein, N., Steinberg, T., Hoekstra, P. J., Dietrich, A., Morer, A., & the EMTICS collaborative group* (2021). Tic disorders in children and adolescents: does the clinical presentation differ in males and females? A report by the EMTICS group. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 1-10. <https://doi:10.1007/s00787-021-01751-4>

*EMTICS collaborative group: Apter, A., ... **Schnell, J. M. L.**, ... Weidinger, E.

Haas, M., Jakubovski, E., Fremer, C., Dietrich, A., Hoekstra, P. J., Jäger, B., Müller-Vahl, K., & the EMTICS collaborative group* (2021). Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS): psychometric quality of the gold standard for tic assessment based on the Large-Scale EMTICS Study. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 1-10. <https://doi:10.3389/fpsyg.2021.626459>

*EMTICS collaborative group: Apter, A., ... **Schnell, J. M. L.**, ... Weidinger, E.

Openneer, T. J., Tárnok, Z., Bognar, E., Benaroya-Milshtein, N., Garcia-Delgar, B., Morer, A., Steinberg, T., Hoekstra, P. J., Dietrich, A., & the EMTICS collaborative group* (2020). The Premonitory Urge for Tics Scale in a large sample of children and adolescents: psychometric properties in a developmental context. An EMTICS study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 29(10), 1411-1424. <https://doi:10.1007/s00787-019-01450-1>

*EMTICS collaborative group: Apter, A., ... **Schnell, J. M. L.**, ... Visscher, F.

Addabbo, F., Baglioni, V., Schrag, A., Schwarz, M. J., Dietrich, A., Hoekstra, P. J., Martino, D., Buttiglione, M., & EMTICS collaborative group* (2020). Anti-dopamine D2 receptor antibodies in chronic tic disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 62(10), 1205-1212. <https://doi:10.1111/dmcn.14613>

*EMTICS collaborative group: Anastasiou, Z., ... **Schnell, J. M. L.**, ... Tarnok, Z.

Baglioni, V., Coutinho, E., Menassa, D. A., Giannoccaro, M. P., Jacobson, L., Buttiglione, M., Petruzzelli, O., Cardona, F., Vincent, A., & EMTICS collaborative group* (2019). Antibodies to neuronal surface proteins in Tourette Syndrome: Lack of evidence in a European paediatric cohort. *Brain, Behavior, and Immunity*, 81, 665-669. <https://doi:10.1016/j.bbi.2019.08.008>

*EMTICS collaborative group: Anastasiou, Z., ... **Schnell, J. M. L.**, ... Tarnok, Z.

Schrag, A., Martino, D., Apter, A., Ball, J., Bartolini, E., Benaroya-Milshtein, N., Buttiglione, M., Cardona, F., Creti, R., Efstratiou, A., Gariup, M., Georgitsi, M., Hedderly, T., Heyman, I., Margarit, I., Mir, P., Moll, N., Morer, A., Müller, N., ... EMTICS collaborative group* (2019). European Multicentre Tics in Children Studies (EMTICS): protocol for two cohort studies to assess risk factors for tic onset and exacerbation in children and adolescents. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 28(1), 91-109. <https://doi:10.1007/s00787-018-1190-4>

*EMTICS collaborative group: Anastasiou, Z., ... **Schnell, J. M. L.**, ... Woods, M.L.

Schnell, J. M., Weidinger, E., & Musil, R. (2019). Patienten mit Tic-Störungen: weit bekannt, doch unversorgt. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 87(10), 577-589. <https://doi:10.1055/a-0996-0944>

Schnell, J. M., Weidinger, E., & Musil, R. (2018). Patienten mit Tics. *MMW-Fortschritte der Medizin*, 160(15), 47-50. <https://doi:10.1007/s15006-018-0886-1>

Vorträge:

Bond, M., Moll, N., Rosello, A., Bond, R., **Schnell, J.**, Burger, B., Hoekstra, P., Dietrich, A., Schrag, A., Kocovska, E., Martino, D., Müller, N., Schwarz, M., Meier, U.-C., & EMTICS collaborative croup (2019, 15.-17. Mai). *Is there an association between hypovitaminosis-D and comorbid attention deficit disorder in children and adolescents with chronic tic disorder?* [Vortrag]. 13th European Conference on Tourette Syndrome & Tic Disorders, Hannover, Deutschland.

Schnell, J., Weidinger, E., Burger, B., Moll, N., Schwarz, M., Martino, D., Schrag, A., Hoekstra P. J., Dietrich, A., Müller, N., & EMTICS collaborative group (2019, 15. Mai). *Streptococcal titers in children and adolescents with chronic tic disorders with and without comorbidities* [Vortrag]. European Multicentre Tics in Children Study (EMTICS) 8th GA Meeting, Hannover, Deutschland.

Schnell, J. (2018, 14.-16. Mai). *Antistreptococcal antibodies in patients with tic disorders – a cross sectional analysis* [Vortrag]. European Multicentre Tics in Children Study (EMTICS) 7th GA Meeting, Madrid, Spanien.

Poster:

Schnell, J., Bond, M., Moll, N., Weidinger, E., Burger, B., Bond, R., Dietrich, A., Hoekstra, P. J., Schrag, A., Martino, D., the EMTICS collaborative group, Schwarz, M., Meier, U.-C., & Müller, N. (2021, 1.-2. Oktober). *Mycoplasma pneumoniae IgG positivity is associated with tic severity in chronic tic disorders* [Poster]. 13th European Conference on Tourette Syndrome & Tic Disorders, Virtual Meeting.

Schnell, J., Müller, N., & Leitner, B. (2017, 14.-16. Juni). *Children and adolescents with tic-disorders – attachment and aggression* [Poster]. 10th European Conference on Tourette Syndrome & Tic Disorders, Sevilla, Spanien.

Schnell, J., Arteaga-Henríquez, G., Leitner, B., Weidinger, E., Arolt, V., Drexhage, H. A., & Müller, N. (2017, 23.-25. März). *Th17 as a predictor of responsiveness to add-on cyclooxygenase-2 (COX-2) therapy in major depressive disorder* [Poster]. 12th Scientific German-Endocrine-Brain-Immune-Network (GEBIN) Meeting, Münster, Deutschland.

Schnell, J., Müller, N., & Leitner, B. (2016, 23.-26. November). *Bindung und Aggressivität bei Kindern und Jugendlichen mit Tic-Störungen* [Poster]. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) Kongress, Berlin, Deutschland.

1. Beitrag zu den Veröffentlichungen

Die Daten der beiden Veröffentlichungen stammen aus der *European Multicentre Tics in Children Study* (EMTICS), die durch das siebte Rahmenprogramm (FP7) der Europäischen Kommission finanziert wurde. Die EMTICS-Studie ist eine prospektiv beobachtende Kohortenstudie. Sie untersuchte an insgesamt 16 Standorten in Europa und Israel den Zusammenhang zwischen chronischen Tic-Störungen (chronic tic disorders [CTD]) und Umwelt- sowie genetischen Faktoren in einer pädiatrischen Stichprobe. Jaana Schnell war an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München für die Durchführung der EMTICS-Studie zuständig.

1.1 Beitrag zu Publikation I

Jaana Schnell war für die Rekrutierung der Teilnehmenden, die Durchführung der Studienvisiten (inkl. Durchführung und Auswertung der standardisierten Testverfahren und Entnahme der Blutproben unter Supervision), die Datenerhebung, -verarbeitung und Dokumentation sowie die Organisation der Lagerung und des Versandes der Blutproben zuständig.

Ebenso arbeitete sie an der Aufbereitung des gesamten EMTICS-Datensatzes (EMTICS-Masterfile) mit (z. B. Zusammenführung der Daten der 16 Standorte in Europa und Israel von 975 Kindern und Jugendlichen; Aufdecken von Unregelmäßigkeiten bei der Dateneingabe). Dies war entscheidend für die Qualitätssicherung und Benutzbarkeit der Daten der gesamten EMTICS-Studie.

Darüber hinaus leistete sie einen wesentlichen Beitrag zur statistischen Auswertung der Daten zu Antistreptolysin O (ASO) und Antidesoxyribonuclease B (Anti-DNAse B [ADB]). Die Auswertung der Baseline-Daten präsentierte sie im Mai 2018 auf dem *EMTICS 7th GA Meeting Madrid* im Rahmen ihres Vortrages *Antistreptococcal antibodies in patients with tic disorders – a cross sectional analysis*.

Von Mai 2018 bis Ende 2020 war Jaana Schnell im intensiven Dialog mit dem Erstautor zur Durchführung der statistischen Analysen. Sie fertigte den Entwurf der Einleitung des Manuskripts an und stellte die Literatur zum aktuellen Forschungsstand zusammen. Darüber hinaus korrigierte sie die erste sowie die revidierte Fassung des Manuskripts.

1.2 Beitrag zu Publikation II

Jaana Schnell war für die Rekrutierung der Teilnehmenden, die Durchführung der Studienvisiten (inkl. Durchführung und Auswertung der standardisierten Testverfahren und Entnahme der

Blutproben unter Supervision), die Datenerhebung, -verarbeitung und Dokumentation sowie die Organisation der Lagerung und des Versandes der Blutproben zuständig.

Ebenso arbeitete sie an der Aufbereitung des gesamten EMTICS-Datensatzes (EMTICS-Masterfile) mit (z. B. Zusammenführung der Daten der 16 Standorte in Europa und Israel von 975 Kindern und Jugendlichen; Aufdecken von Unregelmäßigkeiten bei der Dateneingabe). Dies war entscheidend für die Qualitätssicherung und Benutzbarkeit der Daten der gesamten EMTICS-Studie.

Darüber hinaus war Jaana Schnell für die gesamte statistische Auswertung der Daten der vorliegenden Publikation zuständig. Sie erstellte die Literaturrecherche zum aktuellen Forschungsstand, verfasste den kompletten Entwurf des Manuskripts (Einleitung, Ergebnisse, Diskussion und Methoden) und überarbeitete diesen in Zusammenarbeit mit den (Ko-)Autoren und (Ko-)Autorinnen gemäß den Anforderungen der Reviewer und Reviewerinnen. Aufgrund der Zusammenarbeit mit Molly Bond bei der Datenauswertung und Manuskripterstellung haben Jaana Schnell und Molly Bond die geteilte Erstautorinnenschaft.

2. Einleitung

Die vorliegende kumulative Dissertation untersucht den Zusammenhang zweier unterschiedlicher infektiöser Erreger, β -hämolsierender Streptokokken der Gruppe A (GAS; *Streptococcus pyogenes*; siehe Publikation I) und *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*; siehe Publikation II), und CTD bei Kindern und Jugendlichen.

2.1 Klinik und Epidemiologie von chronischen Tic-Störungen

CTD sind neuropsychiatrische Erkrankungen, die in der Kindheit beginnen und weltweit verbreitet sind (Robertson, 2015; Robertson et al., 2017). Sie sind durch das Vorliegen von unwillkürlichen, raschen, wiederholten, nicht-rhythmischen Bewegungen (motorischen Tics) und/oder Lautäußerungen (vokalen Tics), die plötzlich einsetzen und keinem erkennbaren Zweck dienen, gekennzeichnet (Dilling & Freyberger, 2019). CTD werden diagnostiziert, wenn motorische Tics und vokale Tics entweder allein (chronische motorische oder vokale Tic-Störung) oder in Kombination (kombinierte vokale und multiple motorische Tics; Tourette-Syndrom [TS]) vor dem 18. Lebensjahr an den meisten Tagen auftreten und mindestens 12 Monate andauern (keine Remission binnen dieses Zeitraumes, die länger als 2 Monate besteht), ohne dass die Tics auf eine physiologische Wirkung einer Substanz oder einen anderen medizinischen Zustand zurückzuführen sind (American Psychiatric Association [APA], 2000; Dilling & Freyberger, 2019; Schrag et al., 2019).

Die Prävalenzrate für das TS wird auf 0.3 % bis 0.9 % geschätzt (Robertson, 2015; Robertson et al., 2017; Scharf et al., 2015). Andere chronische und vorübergehende Tic-Störungen kommen deutlich häufiger vor, wobei sich die Angaben in Abhängigkeit der Stichprobe, des Studiendesigns, der Methodik sowie der diagnostischen Kriterien unterscheiden (Black et al., 2016; Robertson et al., 2009; Scahill et al., 2014). Im Vergleich zu Mädchen und Frauen sind Jungen und Männer mit einem Verhältnis von 2 : 1 bis 4 : 1 deutlich häufiger betroffen (Müller-Vahl, 2014; Robertson, 2015; Scahill et al., 2014; Yang et al., 2016).

Tic-Störungen treten typischerweise im Alter von 4 bis 6 Jahren erstmals auf (Leckman et al., 2014). Im Durchschnitt setzen vokale Tics 2 bis 3 Jahre später ein als motorische Tics (Müller-Vahl, 2014). Der Beginn von Tic-Störungen ist oft langsam mit ausgeprägten Fluktuationen hinsichtlich Art und Häufigkeit der Tics im Verlauf (Müller-Vahl, 2014). Tics erreichen im Alter von 10 bis 11 Jahren den Höhepunkt ihrer Ausprägung (Bloch et al., 2006). Bei einem Großteil der Betroffenen kommt es zu einer Spontanreduktion oder auch Remission im Jugendalter (Bloch et al., 2006; Burd et al., 2001).

Etwa 80 % bis 90 % der Betroffenen von TS haben komorbide psychiatrische Symptome oder Störungen (Freeman et al., 2000; Hirschtritt et al., 2015; Robertson, 2015), wobei durchschnittlich zwei komorbide Störungen vorliegen (Freeman et al., 2000; Hirschtritt et al., 2015). Die häufigsten komorbiden Störungen stellen die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und

die Zwangsstörung (obsessive-compulsive disorder [OCD]) dar (Freeman et al., 2000; Hirschtritt et al., 2015; Robertson, 2015). Nach einer Untersuchung ($n = 1374$) von Hirschtritt et al. (2015) hatten 72.1 % der Personen mit TS entweder eine komorbide OCD oder ADHS. Weitere komorbide psychische Störungen sind unter anderem depressive Erkrankungen und Angststörungen (Hirschtritt et al., 2015; Müller-Vahl, 2014; Robertson, 2015).

CTD können zu einer Minderung der Lebensqualität und deutlichen Belastung im Alltag führen (Eddy et al., 2012; O'Hare et al., 2016). Nach einer ausführlichen Psychoedukation ist zur Behandlung von CTD eine Verhaltenstherapie geeignet (Andrén et al., 2021). Ebenso stehen psychopharmakologische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, insbesondere Antipsychotika (Roessner et al., 2021), sowie in einigen Spezialzentren bei Therapieresistenz die tiefe Hirnstimulation (Szejko et al., 2022). Ein besseres Verständnis der Ätiologie von CTD könnte zur Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten beitragen.

2.2 Ätiologie und Pathogenese von chronischen Tic-Störungen

Bislang ist über die Ätiologie und Pathogenese von CTD wenig bekannt. Angenommen wird eine multifaktorielle Genese, eine Kombination aus genetischer Prädisposition (Mataix-Cols et al., 2015; Zilhão et al., 2017) und Umweltfaktoren (Hoekstra et al., 2013; Robertson et al., 2017), zu welchen unter anderem infektiöse und immunologische Einflussfaktoren zählen (Hoekstra et al., 2013; Robertson et al., 2017).

Aus Zwillings- und Adoptionsstudien geht hervor, dass dem TS eine genetische Komponente zugrunde liegt (Hyde et al., 1992; Müller-Vahl, 2014; Price et al., 1985). Ebenso ist eine familiäre Häufung des TS bekannt (Müller-Vahl, 2019; O'Rourke et al., 2009; Qi et al., 2019). Das Risiko Verwandter ersten Grades von Betroffenen mit einer diagnostizierten Tic-Störung ebenfalls eine Tic-Störung zu bekommen ist um das 18-fache erhöht, bei Verwandten zweiten Grades um das 5-fache (Mataix-Cols et al., 2015; Müller-Vahl, 2019). Untersuchungen schätzen die Erblichkeit auf 25 % bis 77 % (Mataix-Cols et al., 2015; Zilhão et al., 2017). Es wird von einer polygenen Ätiologie ausgegangen (Paschou et al., 2014; Qi et al., 2017). Darüber hinaus wurde bei einigen Familien mit Tics eine veränderte Anzahl bestimmter Genabschnitte (copy number variants [CNVs]) gefunden, die als potenziell ursächlich diskutiert werden (Huang et al., 2017).

Es wird angenommen, dass Tics, abhängig von der genetischen Disposition, durch unterschiedliche Umwelteinflüsse ausgelöst werden, die nach Mataix-Cols et al. (2015) 23 % ausmachen. Bei einigen wenigen Betroffenen stellen prä- und perinatale Komplikationen Risikofaktoren dar (Müller-Vahl, 2014). Zu den pränatalen Risikofaktoren gehören Rauchen der Mutter (Browne et al., 2016) und psychosozialer Stress während der Schwangerschaft, Wachstumsverzögerungen und ein niedriges Geburtsgewicht (Chao et al., 2014). Zu den

perinatalen Risikofaktoren werden Frühgeburten sowie die perinatale Hypoxie gezählt (Ludolph et al., 2012).

Der Einfluss von postnatalen Faktoren, wie Stress und Infektionen, auf die Entwicklung und den Verlauf von Tic-Störungen ist bislang nicht eindeutig geklärt (Martino et al., 2020). Lin et al. (2010) beschreiben die multiplikative Interaktion zwischen GAS-Infektionen und psychosozialem Stress als Prädiktor für die Tic-Schwere bei Kindern mit TS. Die Immunreaktionen auf Infektionen und die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse während Stressreaktionen könnten sich möglicherweise wechselseitig beeinflussen, wodurch es zu einer Verschlechterung der Tic-Symptomatik kommen könnte (Martino et al., 2020; Martino et al., 2013). Allerdings konnten Buse et al. (2022) keinen Zusammenhang zwischen der Haar-Cortisol-Konzentration und CTD nachweisen. In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche weitere Studien zu möglichen immunologischen und infektiösen Ursachen von Tic-Störungen durchgeführt (Martino et al., 2020).

2.2.1 PANDAS / PANS

Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Frage gerichtet, ob GAS ursächlich mit Tic-Störungen oder einer Untergruppe von Tic-Störungen zusammenhängen (Martino et al., 2020; Martino et al., 2015; Müller-Vahl, 2014). Ausschlaggebend hierfür war die Beschreibung von erstmals insgesamt 50 Fällen von Kindern mit Tic- und/oder Zwangssymptomen, bei denen es nach einer GAS-Infektion zu einer drastischen Symptomverschlechterung kam, durch Swedo et al. (1998). Für diese Betroffenengruppe wurde das Konzept der *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infections* (PANDAS) eingeführt (Leonard & Swedo, 2001; Swedo et al., 1998), welches in den letzten Jahren kontrovers diskutiert wurde (de Oliveira & Pelajo, 2010; Hoekstra et al., 2013; Macerollo & Martino, 2013; Murphy et al., 2010; Perez-Vigil et al., 2016).

Ein Beispiel für eine Bewegungsstörung, die durch eine abnormale Immunreaktion auf GAS verursacht wird, ist die Chorea Sydenham (Macerollo & Martino, 2013), bei der es zu motorischen Hyperkinesien in Form choreatischer und Tic-ähnlicher Bewegungen sowie depressiven Symptomen, ADHS- und Zwangssymptomen kommen kann (Müller-Vahl, 2014). Wie bei Tic-Störungen, liegt der Chorea Sydenham eine Basalganglienbeteiligung zugrunde (Williams & Swedo, 2015). Es wird postuliert, dass sich bei Kindern und Jugendlichen mit PANDAS, in Analogie zur Chorea Sydenham, nach dem Konzept der molekularen Mimikry, Autoantikörper fälschlicherweise gegen körpereigene Basalganglienantigene richten (Müller-Vahl, 2014; Swedo, 1994; Swedo et al., 1998; Swedo et al., 2004). Grund hierfür ist nach dem Konzept der molekularen Mimikry die ausgeprägte Ähnlichkeit des Antigens auf einem pathologischen Organismus mit der Struktur des Antigens auf gesundem Gewebe (Snider & Swedo, 2003). Im Jahr 2012 wurde das weiter gefasste *Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome* (PANS) vorgeschlagen, welches PANDAS umfasst, aber auch andere mögliche Ätiologien einschließt

(Chang et al., 2015; Swedo et al., 2012). CTD sind, im Gegensatz zu OCD, kein Hauptkriterium von PANS (Swedo et al., 2012; Wilbur et al., 2019).

2.2.2 Streptokokken der Gruppe A (GAS)

Zahlreiche bevölkerungsbasierte Studien (Köhler-Forsberg et al., 2019; Leslie et al., 2008; Mell et al., 2005; Orlovska et al., 2017; Schrag et al., 2009; Wang et al., 2016) sowie klinische Längsschnittstudien (Cardona & Orefici, 2001; Church et al., 2003; Kurlan et al., 2008; Leckman et al., 2011; Lin et al., 2010; Loiselle et al., 2003; Luo et al., 2004; Martino et al., 2011; Müller, Riedel, Straube, et al., 2000; Murphy et al., 2004; Singer et al., 2008) konnten bislang nicht vollständig klären, ob ein Zusammenhang zwischen GAS-Infektionen und Tic-Exazerbationen besteht. Obwohl große, retrospektive, bevölkerungsbasierte Kohortenstudien einen Zusammenhang zwischen Infektionen mit GAS und dem Auftreten von Tics und Zwangssymptomen im Kindesalter beschreiben (Köhler-Forsberg et al., 2019; Leslie et al., 2008; Mell et al., 2005; Orlovska et al., 2017; Wang et al., 2016), konnten andere Untersuchungen keinen Zusammenhang zwischen GAS-Infektionen und der Verschlimmerung von Zwangssymptomen oder Tics finden (Kurlan et al., 2008; Leckman et al., 2011; Luo et al., 2004; Singer et al., 2008). Nach Martino et al. (2011) scheinen GAS-Infektionen, die Jahre nach Beginn der Tics auftreten, keinen Einfluss auf die Schwere der Tic-Symptome zu haben. Auch Schrag et al. (2009) konnten in einer großen bevölkerungsbasierten Stichprobe keinen Zusammenhang zwischen Streptokokkeninfektionen und neuropsychiatrischen Störungen finden.

In der Literatur finden sich im Allgemeinen zwei Arten von Studien im Bereich der GAS-Infektionen bei Kindern mit CTD oder OCD: Studien an vorselektierten PANDAS-Stichproben (Stagi et al., 2014) und Studien an unselektierten Stichproben (Martino et al., 2011; Müller, Riedel, Straube, et al., 2000). Die vorliegende Untersuchung (Publikation I) basiert auf einer unselektierten Stichprobe.

Die vorliegende Arbeit (Publikation I) untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen GAS-Expositionen und Tic-Exazerbationen in einer großen, prospektiven, multizentrischen Längsschnittstudie bei Kindern und Jugendlichen mit CTD gibt. Unseres Wissens hat diese Studie den bisher größten Stichprobenumfang und ist einzigartig in Bezug auf die Bewertung von Komorbiditäten im Bereich der GAS-Expositionen bei Kindern und Jugendlichen mit CTD (Publikation I).

2.2.3 Weitere Erreger

Darüber hinaus wurden weitere Erreger vorgeschlagen, die eine Rolle in der Pathogenese von CTD spielen könnten. Riedel et al. (1998) berichteten von einem Fall von akuter Infektion mit *Borrelia burgdorferi*, der sich als TS präsentierte. Weitere Fallberichte wiesen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Tics und *M. pneumoniae* hin (Dehning et al., 2009; Müller,

Riedel, Förderreuther, et al., 2000). Zudem gibt es auch einige kleinere Fall-Kontroll-Studien, die von erhöhten Antikörperspiegeln bei von CTD Betroffenen berichten. Müller et al. (2004) fanden signifikant mehr Immunglobulin A (IgA) gegen *M. pneumoniae* bei Erwachsenen mit TS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Ebenso wurde ein Zusammenhang zwischen *Herpes Simplex Virus Typ 1* und einer Tic-Exazerbation bei einem Mädchen mit TS beobachtet (Budman et al., 1997). Krause et al. (2010, 2012) stellten eine signifikant höhere Anti-*Chlamydia trachomatis* Immunglobulin G (IgG)-Positivität bei Personen mit TS verglichen mit gesunden Kontrollpersonen fest. Ebenso wurde von einer, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, signifikant höheren Anti-*Toxoplasma gondii* IgG-Positivität bei Personen mit TS sowie bei Personen mit chronischer motorischer oder vokaler Tic-Störung berichtet (Akaltun et al., 2018).

2.2.4 *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*)

Bislang konnte kein infektiöses Agens konsistent mit chronischen Tic-Störungen in Verbindung gebracht werden. Insbesondere die Evidenz aus größeren Stichproben ist begrenzt (Martino et al., 2020).

Es gibt zwei Berichte über Kinder, die nach einer *M. pneumoniae* Enzephalitis Bewegungsstörungen und/oder Basalganglienläsionen entwickelten (Beskind & Keim, 1994; El Hafidi et al., 2012). Darüber hinaus wurden Zwangssymptome mit einer *M. pneumoniae* Infektion in Verbindung gebracht (Ercan et al., 2008). Wie bereits in Abschnitt 2.2.3 erwähnt, haben eine Fall-Kontroll-Studie und Fallberichte darauf hingewiesen, dass Tics mit einer *M. pneumoniae* Infektion zusammenhängen könnten (Dehning et al., 2009; Müller et al., 2004; Müller, Riedel, Förderreuther, et al., 2000).

M. pneumoniae ist ein allgegenwärtiger Infektionserreger, der in der Regel zu leichten, akuten Infektionskrankheiten des oberen und unteren Respirationstraktes führt (Atkinson et al., 2008). Eine *M. pneumoniae* Infektion verläuft in der Regel entweder asymptomatisch oder als selbstlimitierende Erkrankung. Sie ist jedoch ebenso eine häufige Ursache für ambulant erworbene Lungenentzündungen. Extrapulmonale Manifestationen können jedes Organ, auch das Gehirn, betreffen (Korppi et al., 2004).

Die vorliegende Studie (Publikation II) untersucht daher den Zusammenhang zwischen einem dieser Infektionserreger von Interesse, *M. pneumoniae*, und dem Vorhandensein einer CTD, dem Erstauftreten von CTD sowie der Tic-Schwere. Soweit wir wissen, hat diese Untersuchung (Publikation II) den bisher größten Stichprobenumfang und ist einzigartig in der Erhebung der *M. pneumoniae* IgG-Positivität vor dem Eintreten von Tics in einer Risikokohorte.

2.3 Die EMTICS-Studie

Die Daten der vorliegenden Untersuchungen (Publikation I und II) stammen aus der EMTICS-Studie. Die jeweiligen Ethikkommissionen der 16 beteiligten Kliniken (siehe Publikation I und II) in Europa und Israel haben der EMTICS-Studie im Vorfeld der Untersuchungen positive Stellungnahmen erteilt. Die EMTICS-Studie erfüllt die Standards der Guten Klinischen Praxis (good clinical practice [GCP]) und stellt sicher, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohlbefinden der Teilnehmenden in Übereinstimmung mit den Prinzipien, die ihren Ursprung in der Deklaration von Helsinki (Juni 1964, letzte Revision Fortaleza 2013; Wiesing & Parsa-Parsi, 2014) haben, geschützt werden (Schrag et al., 2019).

2.3.1 Studiendesign

Die EMTICS-Studie ist eine prospektiv beobachtende Kohortenstudie, die den Zusammenhang zwischen CTD und Umwelt- sowie genetischen Faktoren in einer pädiatrischen Stichprobe untersucht. Sie beinhaltet zwei separate, prospektiv beobachtende Kohorten-Teilstudien: COURSE und ONSET (Schrag et al., 2019).

Die Teilstudie COURSE beobachtete 715 Kinder und Jugendliche mit der Diagnose einer CTD im Alter von 3 bis 16 Jahren nach dem *Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen* (4. Textrevision [DSM-IV-TR]; APA, 2000) über einen Zeitraum von 18 Monaten (Schrag et al., 2019).

Die Teilstudie ONSET beobachtete 260 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 10 Jahren, die Verwandte ersten Grades von Personen mit der Diagnose CTD nach den DSM-IV-TR-Kriterien sind (Geschwisterkinder oder Kinder), selbst aber keine Tics, OCD oder Trichotillomanie haben. Die ONSET-Risikokohorte wurde bis zu 3 Jahre lang beobachtet (Visiten alle 2 Monate), um ein mögliches Auftreten von Tics gemäß dem Studienprotokoll zu beurteilen. Nach Studienende wurden alle nicht von Tics betroffenen Kinder und Jugendlichen der ONSET-Studie erneut kontaktiert, um ein mögliches Erstauftreten von Tics festzustellen (Schrag et al., 2019). Schrag et al. (2019) beschreiben detailliert den Aufbau der Teilstudien COURSE und ONSET.

Die vorliegende Publikation I ist eine Längsschnittstudie, die auf den Daten der COURSE-Kohorte basiert (715 Kinder und Jugendliche mit CTD).

Die vorliegende Publikation II ist eine Querschnittstudie, die Daten von Substichproben der COURSE- und ONSET-Kohorten verwendet. Die Raten der *M. pneumoniae* IgG-Positivität werden hier zwischen drei Gruppen verglichen: 302 Kinder und Jugendliche mit CTD aus der COURSE-Kohorte (Baseline-Daten); 51 Verwandte ersten Grades von Kindern und Jugendlichen mit CTD aus der ONSET-Kohorte, die innerhalb des Studienzeitraums Tics entwickelten (Daten der Visite zum Zeitpunkt des Tic-Beginns); und 88 Verwandte ersten Grades (Geschwister) von Kindern und Jugendlichen mit CTD, die innerhalb des Studienzeitraums selbst keine Tics

entwickelten und zum Zeitpunkt ihrer letzten Untersuchung älter als 10 Jahre waren (Baseline-Daten).

2.3.2 Klinische Messungen und Labormessungen

Zur Erfassung des Schweregrads der CTD wurden die *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS; Leckman et al., 1989) sowie die *Clinical Global Impression – Severity Scale* (CGI-S; Guy, 1976) verwendet. Der Schweregrad der OCD-Symptomatik wurde mittels der *Children's Yale Brown Obsessive Compulsive Scale* (CY-BOCS; Goodman et al., 1989) erfasst, der Schweregrad der ADHS-Symptomatik mittels des *Swanson, Nolan, and Pelham IV* (SNAP-IV)-Elternfragebogens (Gau et al., 2008; Swanson et al., 2001).

Im Rahmen der EMTICS-Studie wurden, wie in Publikation I und II sowie von Schrag et al. (2019) beschrieben, Serumproben zur Bestimmung diverser Immunparameter entnommen. Die Serumproben wurden von den einzelnen Zentren bei - 80° C gelagert und zur Auswertung an das Institut für Laboratoriumsmedizin der LMU München geschickt (DIN EN ISO 15189 akkreditiert).

Zur GAS-Bestimmung wurden ASO- und ADB-Titer gemessen (Publikation I). Für die Bestimmung der ASO-Titer wurde der immunturbidimetrische Test von Beckman Coulter (Brea, Kalifornien) verwendet. Die untere Grenze der Quantifizierung lag bei 100 IU/ml. Zur Bestimmung der ADB-Titer wurde ein immunonephelometrisches Verfahren auf einem BN Prospec-Analysegerät von Siemens Healthineers (Erlangen, Deutschland) verwendet, bei dem die untere Grenze der Quantifizierung bei 71 U/ml lag.

Die Bestimmung der *M. pneumoniae* IgG-Antikörpertiter (Publikation II) erfolgte zu einem späteren Zeitpunkt durch ein DiaSorin Liaison Analysegerät mittels der Chemiluminescence Immunoassay (CLIA) Technologie, wobei der Messbereich bei 1-200 AU/ml lag.

Darüber hinaus wurden im Rahmen der EMTICS-Studie ebenfalls zur GAS-Bestimmung Rachenabstriche entnommen (Publikation II). Diese wurden nach einer einheitlich definierten Methode in jedem klinischen Zentrum auf GAS-Besiedlung untersucht (Plattengussmethode oder Blutagarplatten). Vor Beginn der Datenerhebung musste jedes Zentrum eine externe Qualitätsprüfung bestehen, die von zwei mikrobiologischen Einheiten des EMTICS-Konsortiums geleitet wurde. Alle positiven Rachenabstriche wurden zentral am Istituto Superiore di Sanità (Rom, Italien) gemäß dem *Centers for Disease Control and Prevention protocol* emm-typisiert, wie bereits beschrieben (Creti et al., 2004; Martino et al., 2011).

2.4 Zielsetzung und Einordnung der Ergebnisse

Ziel der vorliegenden kumulativen Dissertation ist es, den Effekt zweier unterschiedlicher Infektionserreger, GAS (Publikation I) und *M. pneumoniae* (Publikation II), auf den Beginn

(Publikation II) und Verlauf (Publikation I und II) von CTD anhand von Daten aus einer großen, prospektiven, multizentrischen Studie bei Kindern und Jugendlichen mit CTD (Publikation I und II) sowie innerhalb einer Risikokohorte (Publikation II) zu untersuchen.

2.4.1 Publikation I

Wie in Abschnitt 2.2.2 beschrieben, konnte bisher, trotz zahlreicher Studien, nicht abschließend geklärt werden, ob ein Zusammenhang zwischen GAS-Infektionen und Tic-Exazerbationen bei Kindern und Jugendlichen mit CTD besteht. Die vorliegende Publikation I untersuchte den Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber GAS im Rachenraum und Tic-Exazerbationen in einer großen Stichprobe von Kindern und Jugendlichen mit CTD. Dabei wurden vier unterschiedlich strenge Definitionen einer GAS-Exposition angewendet (siehe Publikation I). Die Ergebnisse der in Publikation I durchgeführten Analysen legen nahe, dass es keinen Zusammenhang zwischen neuen oder andauernden GAS-Expositionen und Tic-Exazerbationen bei Kindern und Jugendlichen mit CTD gibt. Darüber hinaus konnte kein GAS-*emm*-Typ gefunden werden, der bei Visiten mit Tic-Exazerbationen im Vergleich zu Visiten ohne Tic-Exazerbationen überrepräsentiert war. Daraus lässt sich schließen, dass es höchst unwahrscheinlich ist, dass GAS-Expositionen einen unabhängigen Einfluss auf das Risiko klinisch relevanter Symptomverschlechterung bei Kindern und Jugendlichen mit CTD haben. Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen GAS-Expositionen und dem OCD-Symptomschweregrad ermittelt werden. Ein signifikant positiver Zusammenhang wurde hingegen zwischen GAS-Expositionen und Veränderungen des Schweregrads von Hyperaktivitäts-Impulsivitäts-Symptomen festgestellt (Publikation I).

Die Ergebnisse der Publikation I stehen im Einklang mit den kürzlich veröffentlichten Ergebnissen der EMTICS-Teilstudie ONSET (Schrag et al., 2022). Hier konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Gas-Expositionen und einem Tic-Beginn in einer Risikokohorte (Verwandte ersten Grades von Betroffenen von CTD) festgestellt werden (Schrag et al., 2022). Nach Schrag et al. (2022) spielen GAS-Expositionen zumindest bei Personen mit genetischen Risikofaktoren keine entscheidende Rolle für das Eintreten von Tics. Die Ergebnisse der vorliegenden Publikation I sprechen, ebenso wie die Ergebnisse von Schrag et al. (2022), gegen eine spezifische Diagnostik sowie ein aktives Management von GAS bei Tic-Exazerbationen.

Insgesamt deuten bevölkerungsbasierte Studien auf einen Zusammenhang zwischen Infektionen in der frühen Kindheit und einer späteren psychischen Störung, unter anderem CTD, ADHS und OCD, hin, wobei weitere Untersuchungen bezüglich einer möglichen Kausalität nötig sind (Köhler-Forsberg et al., 2019; Martino et al., 2020). Inwieweit GAS-Expositionen mit dem Verlauf von komorbider ADHS bei Kindern und Jugendlichen mit CTD zusammenhängen, ist in weiteren Untersuchungen zu klären.

Die Durchführung der EMTICS-Studie an 16 Standorten in Europa und Israel ermöglichte die Erhebung einer großen Stichprobe. Der daraus möglicherweise entstandenen Limitation der

Studie, nämlich mögliche Unterschiede hinsichtlich klinischer und mikrobiologischer Bewertungen zwischen den Standorten, wurde durch zentrenübergreifende Schulungen bezüglich der Testverfahren und externe Qualitätskontrollen entgegengewirkt (Schrag et al., 2019; Schrag et al., 2022). In allen statistischen Analysen wurde darüber hinaus für die Variable Standort kontrolliert (Publikation I).

Ebenso ist anzumerken, dass die vorliegende Untersuchung den Zusammenhang zwischen GAS-Expositionen und Tic-Exazerbationen in einer Stichprobe von Kindern und Jugendlichen mit CTD untersuchte und nicht in einer Stichprobe von Kindern und Jugendlichen mit PANDAS. Weitere Studien an vorselektierten PANDAS-Stichproben könnten möglicherweise Aufschluss darüber geben, ob bei einer Subgruppe von Betroffenen von Tics ein Zusammenhang zwischen GAS und Tics besteht.

Die vorliegende Untersuchung (Publikation I) an der bisher größten prospektiven Kohorte von Kindern und Jugendlichen mit CTD spricht gegen einen zeitlichen Zusammenhang zwischen GAS-Expositionen und klinisch relevanten Tic-Exazerbationen. Weitere Untersuchungen speziell an PANDAS-Stichproben sind nötig, um Aufschluss über die Frage zu erhalten, inwieweit es einen Zusammenhang zwischen GAS und Tics gibt. Die Frage, ob andere immunaktivierende und/oder entzündungsmediierende Faktoren für Tic-Exazerbationen verantwortlich sind, kann mit dem Studiendesign nicht beantwortet werden.

2.4.2 Publikation II

Wie in Abschnitt 2.2.4 beschrieben deuten Untersuchungen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen *M. pneumoniae* IgG-Positivität und CTD hin. Die vorliegende Publikation II untersuchte daher den Zusammenhang zwischen *M. pneumoniae* IgG und dem Vorhandensein einer CTD, dem Erstauftreten von CTD sowie der Tic-Schwere. Soweit wir wissen, hat diese Studie den bisher größten Stichprobenumfang und ist einzigartig in der Erhebung der *M. pneumoniae* IgG-Positivität vor dem Eintreten von Tics in einer Risikokohorte (Geschwister von Personen mit CTD). Es wurde kein Zusammenhang zwischen *M. pneumoniae* IgG-Positivität und dem Vorhandensein einer CTD oder dem erstmaligen Beginn von Tics festgestellt. Hingegen wurde ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen *M. pneumoniae* IgG-Positivität und einer höheren Tic-Schwere festgestellt (Publikation II).

Auch bzgl. Publikation II ist zu beachten, dass die Durchführung der EMTICS-Studie an 16 Standorten in Europa und Israel einerseits die Stichprobengröße erhöhte, andererseits jedoch möglicherweise aufgrund von Unterschieden hinsichtlich klinischer und mikrobiologischer Bewertungen zwischen den Standorten eine Limitation darstellt. Wie in Abschnitt 2.4.1 beschrieben wurden zentrenübergreifende Schulungen bzgl. der Testverfahren sowie externe Qualitätskontrollen durchgeführt, um dem entgegenzuwirken (Schrag et al., 2019; Schrag et al., 2022). Ebenso wurde in allen statistischen Analysen für die Variable Standort kontrolliert (Publikation II).

Die Ergebnisse der Publikation II basieren auf Querschnittsuntersuchungen. Weitere Untersuchungen mittels Längsschnittstudien zu *M. pneumoniae* und CTD sind nötig, um diesen Zusammenhang differenzierter zu beleuchten und Aussagen über mögliche Kausalitäten zu treffen.

Die vorliegende Publikation II ist die erste Studie, die über einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen *M. pneumoniae* IgG und dem Tic-Schweregrad bei Kindern und Jugendlichen mit CTD berichtet. Nach den Ergebnissen von Publikation II, ist es möglich, dass eine *M. pneumoniae* Infektion den Tic-Schweregrad bei Kindern und Jugendlichen mit CTD beeinflusst. Außerdem könnte ein höherer Tic-Schweregrad das Infektionsrisiko erhöhen (Publikation II). Am wahrscheinlichsten scheint jedoch, wie in Publikation II und vorherigen Studien beschrieben (Martino et al., 2020), dass die Beobachtung auf eine Veranlagung zu verstärkten Immunreaktionen bei Personen mit CTD zurückzuführen ist. Eine größere Tic-Schwere sowie eine *M. pneumoniae* IgG-Positivität würden demnach eher Phänomene eines gemeinsamen zugrundeliegenden Mechanismus darstellen und keinen kausalen Zusammenhang (Publikation II). Einschränkend ist anzumerken, dass durch das Studiendesign, genauer gesagt durch die Auswahl der Stichproben, große Unterschiede in der Größe der Vergleichsgruppen gegeben sind. Zudem stand keine familiär nicht mit Tic-Erkrankungen belastete gesunde Kontrollgruppe zur Verfügung.

Künftige Studien über die Beziehung zwischen Infektionen und CTD könnten Aufschluss über die Mechanismen geben, die dem Erstauftreten der Tics sowie dem Verlauf der CTD zugrunde liegen.

3. Zusammenfassung

Bislang ist über die Ätiologie von chronischen Tic-Störungen (CTD) wenig bekannt. Es wird von einer multifaktoriellen Pathogenese ausgegangen, einem Zusammenspiel von Umwelt- und genetischen Faktoren. Infektiöse Erreger könnten einen Risikofaktor für den Beginn und Verlauf von CTD darstellen. Trotz zahlreicher Studien konnte die Frage, ob Streptokokken der Gruppe A (GAS) mit Tic-Exazerbationen bei Kindern und Jugendlichen mit CTD zusammenhängen, bislang nicht abschließend geklärt werden. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass *Mycoplasma (M.) pneumoniae* Infektionen mit CTD in Zusammenhang stehen könnten.

Publikation I untersuchte anhand einer großen, prospektiven, multizentrischen Studie bei Kindern und Jugendlichen mit CTD den Zusammenhang zwischen GAS-Expositionen und Tic-Exazerbationen. Insgesamt wurden 715 Kinder und Jugendliche mit CTD über durchschnittlich 16 Monate beobachtet, wobei der Schweregrad der CTD sowie der Schweregrad möglicher komorbider Zwangs- und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) alle 4 Monate bewertet wurden. Tic-Exazerbationen wurden mittels der *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS) festgestellt (Klinische Relevanz: Unterschied von 6 Punkten zur vorherigen Testung). GAS-Expositionen wurden anhand von Rachenabstrichen (*emm*-typisiert) und serologischen Analysen (Anti-DNAse B und Antistreptolysin O) definiert. Unseres Wissens ist diese Studie einzigartig in Bezug auf den Stichprobenumfang und die Bewertung von Komorbiditäten im Bereich der Forschung zu GAS-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen mit CTD. Die vorliegende Publikation I konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen GAS-Expositionen und Tic-Exazerbationen feststellen. Hingegen wurde ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen GAS-Expositionen und Veränderungen der Schwere der Hyperaktivitäts-Impulsivitäts-Symptomatik beobachtet. Die Ergebnisse der Publikation I geben keine Anhaltspunkte für eine spezifische Untersuchung und aktive Behandlung von GAS-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen mit CTD. Weitere Untersuchungen von Kindern und Jugendlichen mit CTD und komorbider ADHS sind notwendig, um den Zusammenhang zwischen GAS und dem Verlauf der ADHS-Symptomatik zu beleuchten.

Publikation II untersuchte und verglich die Raten der *M. pneumoniae* IgG-Positivität in drei Gruppen: 302 Kinder und Jugendliche mit CTD; 51 Verwandte ersten Grades von Kindern und Jugendlichen mit CTD, die innerhalb des Studienzeitraums Tics entwickelten; und 88 Verwandte ersten Grades von Kindern und Jugendlichen mit CTD, die innerhalb des Studienzeitraums selbst keine Tics entwickelten und zum Zeitpunkt ihrer letzten Untersuchung älter als 10 Jahre waren. Die vorliegende Publikation II ist die bisher größte Querschnittsstudie zu *M. pneumoniae* Infektionen bei Kindern und Jugendlichen mit CTD und die erste, die eine *M. pneumoniae* Infektion bei Geschwistern im Zusammenhang mit dem Auftreten von Tics untersucht. Zwischen *M. pneumoniae* IgG-Positivität und dem Vorhandensein einer CTD oder dem erstmaligen Beginn von Tics konnte kein Zusammenhang gefunden werden. Hingegen wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen *M. pneumoniae* IgG-Positivität und einer höheren Tic-Schwere festgestellt (Publikation II). Weitere Untersuchungen zu infektiösen Erregern und CTD könnten Aufschluss über die Mechanismen geben, die dem Ausbruch, der Schwere und dem Verlauf der Krankheit zugrunde liegen.

4. Abstract (English)

To date, little is known about the etiology of chronic tic disorders (CTD). A multifactorial pathogenesis is assumed, an interplay of genetic and environmental factors. Infectious agents could be a risk factor for the onset and course of CTD. Despite numerous studies, the question of whether group A streptococci (GAS) are associated with tic exacerbations in children and adolescents with CTD has not been conclusively addressed. In addition, there is evidence that *Mycoplasma (M.) pneumoniae* infections may be associated with CTD.

Publication I examined the association between GAS exposures and tic exacerbations using a large, prospective, multicenter study in children and adolescents with CTD. A total of 715 children and adolescents with CTD were followed up for an average of 16 months. The severity of CTD as well as the severity of possible comorbid obsessive-compulsive (OCD) and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) were assessed every 4 months. Tic exacerbations were determined using the *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS) (clinical relevance: difference of 6 points from previous testing). GAS exposures were defined using throat swabs (*emm*-typed) and serological analyses (anti-DNAse B and antistreptolysin O). To our knowledge, this study is unique in terms of sample size and evaluation of comorbidities in the field of research on GAS infections in children and adolescents with CTD. The present Publication I did not find a significant association between GAS exposures and clinically relevant exacerbations of tics. In contrast, a significant positive association was observed between GAS exposures and changes in hyperactivity-impulsivity symptom severity. The results of Publication I do not provide evidence for specific investigation and active treatment of GAS infections in children and adolescents with CTD. Further studies of children and adolescents with CTD and comorbid ADHD are needed to shed light on the association between GAS and the course of ADHD symptoms.

Publication II examined and compared rates of *M. pneumoniae* IgG positivity in three groups: 302 children and adolescents with CTD; 51 first-degree relatives of children and adolescents with CTD who developed tics within the study period; and 88 first-degree relatives of children and adolescents with CTD who did not develop tics themselves within the study period and were older than 10 years at the time of their last assessment. The present Publication II is the largest cross-sectional study to date regarding *M. pneumoniae* IgG in children and adolescents with CTD and the first to examine *M. pneumoniae* IgG in siblings in relation to the occurrence of tics. No association was found between *M. pneumoniae* IgG positivity and the presence of CTD or the first onset of tics. In contrast, a significant association was found between *M. pneumoniae* IgG positivity and higher tic severity (Publication II). Further studies on infectious agents and CTD may shed light on the mechanisms underlying the onset, severity and course of the disease.

5. Publikation I

“Association of Group A Streptococcus Exposure and Exacerbations of Chronic Tic Disorders: A Multinational Prospective Cohort Study”

Autoren / Autorinnen: Davide Martino, MD¹, PhD, Anette Schrag, MD, PhD², Zacharias Anastasiou, PhD², Alan Apter, MD³, Noa Benaroya-Milstein, MD, PhD³, Maura Buttiglione, PhD⁴, Francesco Cardona, MD⁵, Roberta Creti, PhD⁶, Androulla Efstratiou, PhD⁷, Tammy Hedderly, MD⁸, Isobel Heyman, MBBS, PhD, FRCPsych⁹, Chaim Huyser, MD, PhD¹⁰, Marcos Madruga, MD¹¹, Pablo Mir, MD, PhD¹², Astrid Morer, MD, PhD¹³, Nanette Mol Debes, MD, PhD¹⁴, Natalie Moll, MSc¹⁵, Norbert Müller, MD¹⁶, Kirsten Müller-Vahl, MD¹⁷, Alexander Munchau, MD¹⁸, Peter Nagy, MD¹⁹, Kerstin Jessica Plessen, MD, PhD²⁰, Cesare Porcelli, MD²¹, Renata Rizzo, MD, PhD²², Veit Roessner, MD, PhD²³, **Jaana Schnell, MSc¹⁶**, Markus Schwarz, MD, PhD¹⁵, Liselotte Skov, MD¹⁴, Tamar Steinberg, MD³, Zsanett Tarnok, PhD¹⁹, Susanne Walitzka, MD, MSc²⁴, Andrea Dietrich, PhD²⁵, and Pieter J. Hoekstra, MD, PhD²⁵, on behalf of the EMTICS Collaborative Group

Affiliationen:

¹Department of Clinical Neuroscience, Cumming School of Medicine & Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary, Canada

²Department of Clinical Neuroscience, UCL Institute of Neurology, University College London, UK

³Child and Adolescent Psychiatry Department, Schneider Children’s Medical Center of Israel, Petah-Tikva, Affiliated to Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel

⁴Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari “Aldo Moro”, Italy

⁵Department of Human Neurosciences, University La Sapienza of Rome, Italy

⁶Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

⁷WHO Global Collaborating Centre for Reference and Research on Diphtheria and Streptococcal Infections, Reference Microbiology, Directorate National Infection Service, Public Health England, London, UK

⁸Evalina London Children’s Hospital GSTT, Kings Health Partners AHSC, London, UK

⁹Psychological Medicine, Great Ormond Street Hospital NHS Foundation Trust, London, UK

¹⁰Department of Child and adolescent psychiatry, De Bascule, Amsterdam UMC, the Netherlands

¹¹Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Seville, Spain

¹²Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Seville, Spain

¹³Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Institute of Neurosciences, Hospital Clínic; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona; Centro de Investigación en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto Carlos III, Madrid; Department of Medicine, University of Barcelona, Spain

¹⁴Child and Adolescent Mental Health Center, Mental Health Services, Capital Region of Denmark and University of Copenhagen, Denmark

¹⁵Institute of Laboratory Medicine, University Hospital, LMU Munich, Germany

¹⁶Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital, LMU Munich, Germany

¹⁷Department of Psychiatry, Social Psychiatry and Psychotherapy, Hannover Medical School, Germany

¹⁸Institute of Neurogenetics, University of Lübeck, Germany

¹⁹Vadaskert Child and Adolescent Psychiatric Hospital, Budapest, Hungary

²⁰Child and Adolescent Mental Health Center, Mental Health Services, Capital Region of Denmark and University of Copenhagen; Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Lausanne University Hospital, Switzerland

²¹ASL BA, Mental Health Department, Adolescence and Childhood Neuropsychiatry Unit, Bari, Italy

²²Child and Adolescent Neurology and Psychiatry, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania, Italy

²³Department of Child and Adolescent Psychiatry, Medical Faculty Carl Gustav Carus, Dresden, Germany

²⁴Clinic of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University of Zurich, Switzerland

²⁵University of Groningen, University Medical Center Groningen, Department of Child and Adolescent Psychiatry, the Netherlands

Journal: Neurology

Volumen: 96

Issue: 12

DOI: 10.1212/WNL.0000000000011610

Quelle: *Neurology* 2021, 96(12), e1680-e1693.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011610>

6. Publikation II

“Mycoplasma pneumoniae IgG positivity is associated with tic severity in chronic tic disorders”

Autoren / Autorinnen: **Jaana Schnell^{1*}**, Molly Bond^{2*}, Natalie Moll³, Elif Weidinger¹, Bianka Burger⁴, Rod Bond⁵, Andrea Dietrich⁶, Pieter J. Hoekstra⁶, Anette Schrag⁷, Davide Martino^{8,9}, the EMTICS collaborative group, Markus Schwarz³, Ute-Christiane Meier^{3,10}, and Norbert Müller¹

Affiliationen: ¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital, LMU Munich, Germany

²Blizard Institute, Queen Mary University of London, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Department of Neuroscience and Trauma, UK

³Institute of Laboratory Medicine, University Hospital, LMU Munich, Germany

⁴Marion von Tessin Memory-Zentrum, Munich, Germany

⁵University of Sussex, Brighton, UK

⁶University of Groningen, University Medical Center Groningen, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Groningen, The Netherlands

⁷University College London, Institute of Neurology, London, UK

⁸Department of Clinical Neuroscience, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Canada

⁹Hotchkiss Brain Institute, Calgary, Canada

¹⁰Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK

*joint first authors

Journal: Brain Behavior and Immunity

Volumen: 99

DOI: 10.1016/j.bbi.2021.10.012

Quelle: *Brain, Behavior, and Immunity* 2022, 99, 281-288.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.10.012>

7. Literaturverzeichnis

- Akaltun, İ., Kara, T., Sertan Kara, S., & Ayaydin, H. (2018). Seroprevalence Anti-Toxoplasma gondii antibodies in children and adolescents with tourette syndrome/chronic motor or vocal tic disorder: A case-control study. *Psychiatry Research*, 263, 154-157. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.020>
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed., text rev.). <https://doi.org/10.1002/9780470479216.corpsy0271>
- Andrén, P., Jakubovski, E., Murphy, T. L., Woitecki, K., Tarnok, Z., Zimmerman-Brenner, S., van de Griech, J., Debes, N. M., Viefhaus, P., & Robinson, S. (2021). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders - version 2.0. Part II: psychological interventions. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 31(3), 403-423. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01845-z>
- Atkinson, T. P., Balish, M. F., & Waites, K. B. (2008). Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *FEMS Microbiology Reviews*, 32(6), 956-973. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00129.x>
- Beskind, D. L., & Keim, S. M. (1994). Choroathetotic movement disorder in a boy with *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis. *Annals of Emergency Medicine*, 23(6), 1375-1378. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(94\)70365-5](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(94)70365-5)
- Black, K. J., Black, E. R., Greene, D. J., & Schlaggar, B. L. (2016). Provisional Tic Disorder: What to tell parents when their child first starts ticcing. *F1000Research*, 5, 696-714. <https://doi.org/10.12688/f1000research.8428.1>
- Bloch, M. H., Peterson, B. S., Scahill, L., Otka, 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. <https://doi.org/10.1001/archpedi.160.1.65>
- Browne, H. A., Modabbernia, A., Buxbaum, J. D., Hansen, S. N., Schendel, D. E., Parner, E. T., Reichenberg, A., & Grice, D. E. (2016). Prenatal Maternal Smoking and Increased Risk for Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 55(9), 784-791. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.06.010>
- Budman, C. L., Kerjakovic, M., & Bruun, R. D. (1997). Viral infection and tic exacerbation. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(2), 162. <https://doi.org/10.1097/00004583-199702000-00004>
- Burd, L., Kerbeshian, P. J., Barth, A., Klug, M. G., Avery, P. K., & Benz, B. (2001). Long-term follow-up of an epidemiologically defined cohort of patients with Tourette syndrome. *Journal of Child Neurology*, 16(6), 431-437. <https://doi.org/10.1177/088307380101600609>
- Buse, J., Rothe, J., Uhlmann, A., Bodmer, B., Kirschbaum, C., Hoekstra, P. J., Dietrich, A., & Roessner, V. (2022). Hair cortisol-a stress marker in children and adolescents with chronic tic disorders? A large European cross-sectional study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 31(5), 771-779. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01714-1>
- Cardona, F., & Orefici, G. (2001). Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population. *The Journal of Pediatrics*, 138(1), 71-75. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.110325>

- Chang, K., Frankovich, J., Cooperstock, M., Cunningham, M. W., Latimer, M. E., Murphy, T. K., Pasternack, M., Thienemann, M., Williams, K., Walter, J., Swedo, S. E., & PANS Collaborative Consortium (2015). Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 25(1), 3-13.
<https://doi.org/10.1089/cap.2014.0084>
- Chao, T. K., Hu, J., & Pringsheim, T. (2014). Prenatal risk factors for Tourette Syndrome: a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 14, 53-72.
<https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-53>
- Church, A. J., Dale, R. C., Lees, A. J., Giovannoni, G., & Robertson, M. M. (2003). Tourette's syndrome: a cross sectional study to examine the PANDAS hypothesis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(5), 602-607.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.74.5.602>
- Creti, R., Cardona, F., Pataracchia, M., Hunolstein, C., Cundari, G., Romano, A., & Orefici, G. (2004). Characterisation of group A streptococcal (GAS) isolates from children with tic disorders. *The Indian Journal of Medical Research*, 119, 174-178.
- de Oliveira, S. K. F., & Pelajo, C. F. (2010). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS): a controversial diagnosis. *Current Infectious Disease Reports*, 12(2), 103-109. <https://doi.org/10.1007/s11908-010-0082-7>
- Dehning, S., Matz, J., Riedel, M., Kerle, I. A., & Müller, N. (2009). Symptom exacerbation in tourette syndrome due to bacterial reinfection. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(11), 1606. <https://doi.org/10.4088/JCP.08l04321whi>
- Dilling, H., & Freyberger, H. J. (Hrsg.). (2019). *Taschenführer zur ICD-10 Klassifikation psychischer Störungen* (9. Aufl.). Hogrefe. <https://doi.org/10.1024/85992-000>
- Eddy, C. M., Cavanna, A. E., Gulisano, M., Cali, P., Robertson, M. M., & Rizzo, R. (2012). The effects of comorbid obsessive-compulsive disorder and attention-deficit hyperactivity disorder on quality of life in Tourette syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 24(4), 458-462.
<https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11080181>
- El Hafidi, N., Allouch, B., Benbrahim, F., Chellaoui, M., & El Mahraoui, C. (2012). Mycoplasma pneumoniae encephalitis associated with basal ganglia necrosis. *Revue Neurologique*, 168(1), 49-52. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2011.01.023>
- Ercan, T. E., Ercan, G., Severge, B., Arpaozu, M., & Karasu, G. (2008). Mycoplasma pneumoniae infection and obsessive-compulsive disease: a case report. *Journal of Child Neurology*, 23(3), 338-340. <https://doi.org/10.1177/0883073807308714>
- Freeman, R. D., Fast, D. K., Burd, L., Kerbeshian, J., Robertson, M. M., & Sandor, P. (2000). An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3500 individuals in 22 countries. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 42(7), 436-447.
<https://doi.org/10.1017/s0012162200000839>
- Gau, S. S., Shang, C. Y., Liu, S. K., Lin, C. H., Swanson, J. M., Liu, Y. C., & Tu, C. L. (2008). Psychometric properties of the Chinese version of the Swanson, Nolan, and Pelham, version IV scale-parent form. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 17(1), 35-44. <https://doi.org/10.1002/mpr.237>
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1989). The yale-brown obsessive compulsive scale: II. Validity. *Archives of General Psychiatry*, 46(11), 1012-1016.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110054008>

- Guy, W. (1976). The clinical global impression scale. In W. Guy (Hrsg.), *The ECDEU assessment manual for psychopharmacology revised* (S. 217-222). U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs.
- Hirschtritt, M. E., Lee, P. C., Pauls, D. L., Dion, Y., Grados, M. A., Illmann, C., King, R. A., Sandor, P., McMahon, W. M., & Lyon, G. J. (2015). Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 325-333. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2650>
- Hoekstra, P. J., Dietrich, A., Edwards, M. J., Elamin, I., & Martino, D. (2013). Environmental factors in Tourette syndrome. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(6), 1040-1049. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.010>
- Huang, A. Y., Yu, D., Davis, L. K., Sul, J. H., Tsetsos, F., Ramensky, V., Zelaya, I., Ramos, E. M., Osiecki, L., Chen, J. A., McGrath, L. M., Illmann, C., Sandor, P., Barr, C. L., Grados, M., Singer, H. S., Nöthen, M. M., Hebebrand, J., King, R. A., ... Gilles de la Tourette Syndrome GWAS Replication Initiative (GGRI) (2017). Rare Copy Number Variants in NRXN1 and CNTN6 Increase Risk for Tourette Syndrome. *Neuron*, 94(6), 1101-1111.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.010>
- Hyde, T. M., Aaronson, B. A., Randolph, C., Rickler, K. C., & Weinberger, D. R. (1992). Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology*, 42(3), 652-658. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.3.652>
- Köhler-Forsberg, O., Petersen, L., Gasse, C., Mortensen, P. B., Dalsgaard, S., Yolken, R. H., Mors, O., & Benros, M. E. (2019). A Nationwide Study in Denmark of the Association Between Treated Infections and the Subsequent Risk of Treated Mental Disorders in Children and Adolescents. *JAMA Psychiatry*, 76(3), 271-279. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3428>
- Korppi, M., Heiskanen-Kosma, T., & Kleemola, M. (2004). Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology*, 9(1), 109-114. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2003.00522.x>
- Krause, D., Matz, J., Weidinger, E., Wagner, J., Wildenauer, A., Obermeier, M., Riedel, M., & Müller, N. (2010). Association between intracellular infectious agents and Tourette's syndrome. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 260(4), 359-363. <https://doi.org/10.1007/s00406-009-0084-3>
- Krause, D., Weidinger, E., Matz, J., Wildenauer, A., Wagner, J. K., Obermeier, M., Riedel, M., Möller, H. J., & Müller, N. (2012). Infectious Agents are Associated with Psychiatric Diseases. *Mental Illness*, 4(1), 38-42. <https://doi.org/10.4081/mi.2012.e10>
- Kurlan, R., Johnson, D., & Kaplan, E. L. (2008). Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study. *Pediatrics*, 121(6), 1188-1197. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2657>
- Leckman, J. F., King, R. A., & Bloch, M. H. (2014). Clinical features of Tourette syndrome and tic disorders. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 3(4), 372-379. <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2014.03.004>
- Leckman, J. F., King, R. A., Gilbert, D. L., Coffey, B. J., Singer, H. S., Dure, L. S., Grantz, H., Katsovich, L., Lin, H., & Lombroso, P. J. (2011). Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(2), 108-118.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.10.011>

- Leckman, J. F., Riddle, M. A., Hardin, M. T., Ort, S. I., Swartz, K. L., Stevenson, J., & Cohen, D. J. (1989). The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28(4), 566-573. <https://doi.org/10.1097/00004583-198907000-00015>
- Leonard, H. L., & Swedo, S. E. (2001). Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 4(2), 191-198. <https://doi.org/10.1017/S1461145701002371>
- Leslie, D. L., Kozma, L., Martin, A., Landeros, A., Katsovich, L., King, R. A., & Leckman, J. F. (2008). Neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: a case-control study among privately insured children. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*, 47(10), 1166-1172. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181825a3d>
- Lin, H., Williams, K. A., Katsovich, L., Findley, D. B., Grantz, H., Lombroso, P. J., King, R. A., Bessen, D. E., Johnson, D., & Kaplan, E. L. (2010). Streptococcal upper respiratory tract infections and psychosocial stress predict future tic and obsessive-compulsive symptom severity in children and adolescents with Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 67(7), 684-691. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.020>
- Loiselle, C. R., Wendlandt, J. T., Rohde, C. A., & Singer, H. S. (2003). Antistreptococcal, neuronal, and nuclear antibodies in Tourette syndrome. *Pediatric Neurology*, 28(2), 119-125. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(02\)00507-6](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(02)00507-6)
- Ludolph, A. G., Roessner, V., Münchau, A., & Müller-Vahl, K. (2012). Tourette syndrome and other tic disorders in childhood, adolescence and adulthood. *Deutsches Ärzteblatt International*, 109(48), 821-828. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0821>
- Luo, F., Leckman, J. F., Katsovich, L., Findley, D., Grantz, H., Tucker, D. M., Lombroso, P. J., King, R. A., & Bessen, D. E. (2004). Prospective longitudinal study of children with tic disorders and/or obsessive-compulsive disorder: relationship of symptom exacerbations to newly acquired streptococcal infections. *Pediatrics*, 113(6), e578-e585. <https://doi.org/10.1542/peds.113.6.e578>
- Macerollo, A., & Martino, D. (2013). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): an evolving concept. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 3, 1-13. <https://doi.org/10.7916/D8ZC81M1>
- Martino, D., Chiarotti, F., Buttiglione, M., Cardona, F., Creti, R., Nardocci, N., Orefici, G., Veneselli, E., Rizzo, R., & Group, I. T. S. S. (2011). The relationship between group A streptococcal infections and Tourette syndrome: a study on a large service-based cohort. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 53(10), 951-957. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04018.x>
- Martino, D., Johnson, I., & Leckman, J. F. (2020). What Does Immunology Have to Do With Normal Brain Development and the Pathophysiology Underlying Tourette Syndrome and Related Neuropsychiatric Disorders? *Frontiers in Neurology*, 11(567407), 1-27. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.567407>
- Martino, D., Macerollo, A., & Leckman, J. F. (2013). Neuroendocrine aspects of Tourette syndrome. *International Review of Neurobiology*, 112, 239-279. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411546-0.00009-3>
- Martino, D., Zis, P., & Buttiglione, M. (2015). The role of immune mechanisms in Tourette syndrome. *Brain Research*, 1617, 126-143. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.04.027>

- Mataix-Cols, D., Isomura, K., Pérez-Vigil, A., Chang, Z., Rück, C., Larsson, K. J., Leckman, J. F., 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. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0627>
- Mell, L. K., Davis, R. L., & Owens, D. (2005). Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder. *Pediatrics*, 116(1), 56-60. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2058>
- Müller, N., Riedel, M., Blendinger, C., Oberle, K., Jacobs, E., & Abele-Horn, M. (2004). Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette's syndrome. *Psychiatry Research*, 129(2), 119-125. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.04.009>
- Müller, N., Riedel, M., Förderreuther, S., Blendinger, C., & Abele-Horn, M. (2000). Tourette's syndrome and mycoplasma pneumoniae infection. *American Journal of Psychiatry*, 157(3), 481-482. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.3.481-a>
- Müller, N., Riedel, M., Straube, A., Gunther, W., & Wilske, B. (2000). Increased anti-streptococcal antibodies in patients with Tourette's syndrome. *Psychiatry Research*, 94(1), 43-49. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(00\)00125-6](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(00)00125-6)
- Müller-Vahl, K. (2014). *Tourette-Syndrom und andere Tic-Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter*. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Müller-Vahl, K., Brandt, V., Jakubovski, E., & Münchau, A. (2019). *Tourette-Syndrom und andere Tic-Störungen. Mit einem Manual zum Habit Reversal Training*. Kohlhammer.
- Murphy, T. K., Kurlan, R., & Leckman, J. (2010). The immunobiology of Tourette's disorder, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus, and related disorders: a way forward. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 20(4), 317-331. <https://doi.org/10.1089/cap.2010.0043>
- Murphy, T. K., Sajid, M., Soto, O., Shapira, N., Edge, P., Yang, M., Lewis, M. H., & Goodman, W. K. (2004). Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics. *Biological Psychiatry*, 55(1), 61-68. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00704-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00704-2)
- O'Hare, D., Helmes, E., Reece, J., Eapen, V., & McBain, K. (2016). The differential impact of Tourette's syndrome and comorbid diagnosis on the quality of life and functioning of diagnosed children and adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing*, 29(1), 30-36. <https://doi.org/10.1111/jcap.12132>
- O'Rourke, J. A., Scharf, J. M., Yu, D., & Pauls, D. L. (2009). The genetics of Tourette syndrome: a review. *Journal of Psychosomatic Research*, 67(6), 533-545. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.06.006>
- Orlovska, S., Vestergaard, C. H., Bech, B. H., Nordentoft, M., Vestergaard, M., & Benros, M. E. (2017). Association of streptococcal throat infection with mental disorders: testing key aspects of the PANDAS hypothesis in a nationwide study. *JAMA Psychiatry*, 74(7), 740-746. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0995>
- Paschou, P., Yu, D., Gerber, G., Evans, P., Tsetsos, F., Davis, L. K., Karagiannidis, I., Chaponis, J., Gamazon, E., Mueller-Vahl, K., Stuhrmann, M., Schloegelhofer, M., Stamenkovic, M., Hebebrand, J., Noethen, M., Nagy, P., Barta, C., Tarnok, Z., Rizzo, R., ... Scharf, J. M. (2014). Genetic association signal near NTN4 in Tourette syndrome. *Annals of Neurology*, 76(2), 310-315. <https://doi.org/10.1002/ana.24215>
- Perez-Vigil, A., Fernandez de la Cruz, L., Brander, G., Isomura, K., Gromark, C., & Mataix-Cols, D. (2016). The link between autoimmune diseases and obsessive-compulsive and tic disorders: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 71, 542-562. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.025>

- Price, R. A., Kidd, K. K., Cohen, D. J., Pauls, D. L., & Leckman, J. F. (1985). A twin study of Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 42(8), 815-820. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1985.01790310077011>
- Qi, Y., Zheng, Y., Li, Z., Liu, Z., & Xiong, L. (2019). Genetic Studies of Tic Disorders and Tourette Syndrome. In F. Kobeissy (Hrsg.), *Psychiatric Disorders. Methods in Molecular Biology* (Vol. 2011, S. 547-571). Humana. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9554-7_32
- Qi, Y., Zheng, Y., Li, Z., & Xiong, L. (2017). Progress in Genetic Studies of Tourette's Syndrome. *Brain Sciences*, 7(10), 134-167. <https://doi.org/10.3390/brainsci7100134>
- Riedel, M., Straube, A., Schwarz, M. J., Wilske, B., & Müller, N. (1998). Lyme disease presenting as Tourette's syndrome. *Lancet*, 351(9100), 418-419. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)78357-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)78357-4)
- 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. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00132-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00132-1)
- Robertson, M. M., Eapen, V., & Cavanna, A. E. (2009). The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective. *Journal of Psychosomatic Research*, 67(6), 475-483. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.07.010>
- Robertson, M. M., Eapen, V., Singer, H. S., Martino, D., Scharf, J. M., Paschou, P., Roessner, V., Woods, D. W., Hariz, M., Mathews, C. A., Črnčec, R., & Leckman, J. F. (2017). Gilles de la Tourette syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-20. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.97>
- Roessner, V., Eichele, H., Stern, J. S., Skov, L., Rizzo, R., Debes, N. M., Nagy, P., Cavanna, A. E., Termine, C., & Ganos, C. (2021). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders - version 2.0. Part III: pharmacological treatment. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 31(3), 425-441. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01899-z>
- Scalhill, L., Specht, M., & Page, C. (2014). The Prevalence of Tic Disorders and Clinical Characteristics in Children. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 3(4), 394-400. <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2014.06.002>
- Scharf, J. M., Miller, L. L., Gauvin, C. A., Alabiso, J., Mathews, C. A., & Ben-Shlomo, Y. (2015). Population prevalence of Tourette syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(2), 221-228. <https://doi.org/10.1002/mds.26089>
- Schrag, A., Gilbert, R., Giovannoni, G., Robertson, M. M., Metcalfe, C., & Ben-Shlomo, Y. (2009). Streptococcal infection, Tourette syndrome, and OCD: is there a connection? *Neurology*, 73(16), 1256-1263. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bd10fd>
- Schrag, A., Martino, D., Apter, A., Ball, J., Bartolini, E., Benaroya-Milstein, N., Buttiglione, M., Cardona, F., Creti, R., Efstratiou, A., Gariup, M., Georgitsi, M., Hedderly, T., Heyman, I., Margarit, I., Mir, P., Moll, N., Morer, A., Müller, N., ... EMTICS Collaborative Group (2019). European Multicentre Tics in Children Studies (EMTICS): protocol for two cohort studies to assess risk factors for tic onset and exacerbation in children and adolescents. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 28(1), 91-109. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1190-4>
- Schrag, A. E., Martino, D., Wang, H., Ambler, G., Benaroya-Milstein, N., Buttiglione, M., Cardona, F., Creti, R., Efstratiou, A., Hedderly, T., Heyman, I., Huyser, C., Mir, P., Morer, A., Moll, N., Müller, N. E., Müller-Vahl, K. R., Plessen, K. J., Porcelli, C., ... European Multicentre Tics in Children Study (EMTICS) (2022). Lack of Association of Group A Streptococcal Infections and Onset of Tics: European Multicenter Tics in Children Study. *Neurology*, 98(11), e1175–e1183. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013298>

- Singer, H. S., Gause, C., Morris, C., & Lopez, P. (2008). Serial immune markers do not correlate with clinical exacerbations in pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Pediatrics*, 121(6), 1198-1205. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2658>
- Snider, L. A., & Swedo, S. E. (2003). Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Current Opinion in Neurology*, 16(3), 359-365. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000073938.19076.31>
- Stagi, S., Rigante, D., Lepri, G., Bertini, F., Matucci-Cerinic, M., & Falcini, F. (2014). Evaluation of autoimmune phenomena in patients with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Autoimmunity Reviews*, 13(12), 1236-1240. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.009>
- Swanson, J. M., Kraemer, H. C., Hinshaw, S. P., Arnold, L. E., Conners, C. K., Abikoff, H. B., Clevenger, W., Davies, M., Elliott, G. R., & Greenhill, L. L. (2001). Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40(2), 168-179. <https://doi.org/10.1097/00004583-200102000-00011>
- Swedo, S. E. (1994). Sydenham's chorea: a model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA*, 272(22), 1788-1791. <https://doi.org/10.1001/jama.272.22.1788>
- Swedo, S. E., Leckman, J. F., & Rose, N. R. (2012). From research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatrics and Therapeutics*, 2(2), 113-121. <https://doi:10.4172/2161-0665.1000113>
- Swedo, S. E., Leonard, H. L., Garvey, M., Mittleman, B., Allen, A. J., Perlmuter, S., Dow, S., Zamkoff, J., Dubbert, B. K., & Lougee, L. (1998). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *The American Journal of Psychiatry*, 155(2), 264-271. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.2.264>
- Swedo, S. E., Leonard, H. L., & Rapoport, J. L. (2004). The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: separating fact from fiction. *Pediatrics*, 113(4), 907-911. <https://doi.org/10.1542/peds.113.4.907>
- Szejko, N., Worbe, Y., Hartmann, A., Visser-Vandewalle, V., Ackermans, L., Ganos, C., Porta, M., Leentjens, A., Mehrkens, J. H., Huys, D., Baldermann, J. C., Kuhn, J., Karachi, C., Delorme, C., Foltynie, T., Cavanna, A. E., Cath, D., & Müller-Vahl, K. (2022). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part IV: deep brain stimulation. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 31(3), 443-461. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01881-9>
- Wang, H.-C., Lau, C.-I., Lin, C.-C., Chang, A., & Kao, C.-H. (2016). Group A streptococcal infections are associated with increased risk of pediatric neuropsychiatric disorders: a Taiwanese population-based cohort study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(7), e848-854. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09728>
- Wiesing, U., & Parsa-Parsi, R. (2014). Die neue Deklaration von Helsinki, verabschiedet in Fortaleza 2013. *Ethik in der Medizin*, 26(2), 161-166.
- Wilbur, C., Bitnun, A., Kronenberg, S., Laxer, R. M., Levy, D. M., Logan, W. J., Shouldice, M., & Yeh, E. A. (2019). PANDAS/PANS in childhood: Controversies and evidence. *Paediatrics & Child Health*, 24(2), 85-91. <https://doi.org/10.1093/pch/pxy145>
- Williams, K. A., & Swedo, S. E. (2015). Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham's chorea, PANDAS and beyond. *Brain Research*, 1617, 144-154. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.071>

Yang, J., Hirsch, L., Martino, D., Jette, N., Roberts, J., & Pringsheim, T. (2016). The prevalence of diagnosed tourette syndrome in Canada: A national population-based study. *Movement Disorders*, 31(11), 1658-1663. <https://doi.org/10.1002/mds.26766>

Zilhão, N. R., Olthof, M. C., Smit, D. J., Cath, D. C., Ligthart, L., Mathews, C. A., Delucchi, K., Boomsma, D. I., & Dolan, C. V. (2017). Heritability of tic disorders: a twin-family study. *Psychological Medicine*, 47(6), 1085-1096. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002981>

Danksagung

Ein besonderes Dankeschön geht an alle Kinder und Jugendlichen, die an der EMTICS-Studie teilgenommen haben, sowie an ihre Eltern, für das mir und dem gesamten EMTICS-Team entgegengebrachte Vertrauen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Norbert Müller für die Überlassung des interessanten Themas. Durch seine Begeisterung, Geduld, Erfahrung und Expertise entstand eine Zusammenarbeit, die mich in sehr anregender Weise für die Wissenschaft begeistert hat. Er hat mich zu jeder Zeit herausgefordert und tatkräftig unterstützt.

Bei Frau Dr. Elif Weidinger möchte ich mich für die hervorragende Betreuung, die kollegiale Zusammenarbeit und die jederzeit tatkräftige Unterstützung bedanken.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Peter Falkai, der es mir ermöglichte die Untersuchung an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München durchzuführen.

Mein Dank gilt ebenso allen Mitarbeitenden der Tourette-Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München für die tatkräftige Unterstützung bei der Probandenrekrutierung und Durchführung der EMTICS-Studie. Insbesondere möchte ich Frau Bianka Burger danken, die meine Motivation für den Forschungsbereich der chronischen Tic-Störungen weckte.

Darüber hinaus möchte ich allen Mitarbeitenden des Instituts für Laboratoriumsmedizin der LMU München danken, insbesondere Herrn Prof. Markus Schwarz und Frau Natalie Moll, die die Analysen der Serumproben durchführten.

Bei Frau PD Dr. Ute Meier möchte ich mich herzlichst für die Möglichkeit und bei der Stiftung Immunität und Seele für die Finanzierung meines Forschungsaufenthalts an der Queen Mary University of London bedanken.

Darüber hinaus möchte ich allen Ko-Autoren und Ko-Autorinnen, ganz besonders Frau Molly Bond, Herrn Prof. Dr. Davide Martino, Frau Prof. Dr. Anette Schrag, Frau Dr. Andrea Dietrich und Herrn Prof. Dr. Pieter Hoekstra, für die intensive Zusammenarbeit und den kollegialen Austausch danken. Herrn Dr. Rod Bond danke ich vielmals für seine intensive Beratung hinsichtlich der statistischen Analysen.

Abschließend möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meinem Partner sowie meinen engsten Freunden und Freundinnen für ihre beständige Unterstützung, Motivation und Geduld während meines gesamten Promotionsstudiums danken.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Schnell, Jaana Maria Lucia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Untersuchungen zu Streptokokken der Gruppe A und *Mycoplasma pneumoniae* als Risikofaktoren für chronische Tic-Störungen bei Kindern und Jugendlichen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Berlin, 24.11.2023

Ort, Datum

Jaana Schnell

Unterschrift Doktorandin