

**Aus der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller
Abteilung für Klinische Neurophysiologie
Leiter: Prof. Dr. med. Ulrich Hegerl**

**Manumotorik und hirnvolumertische MRT-Maße
bei schizophrenen Patienten**

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

**vorgelegt von
Nino Buzariashvili
aus Tbilisi**

2005

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ulrich Hegerl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Strupp

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:** Dr. Dipl.-Psych. Roland Mergl

Dekan: Prof. Dr. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 06. 2005

*Zum Andenken an meinen Vater
Tamaz Buzariashvili †*

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	5
1.Theoretischer Teil	7
1.1. Schizophrenie: Ätiopathogenese, Klinik, Diagnostik, Therapie.....	7
1.2. Motorische Störungen bei Schizophrenie.....	11
1.2.2. Neurologische „Soft Signs“ (NSS).....	12
1.2.1. Katatonie.....	14
1.2.3. Pharmakogene Bewegungsstörungen.....	17
1.3. Funktionelle Neuroanatomie des Corpus Callosum und des Kleinhirns.....	20
1.3.1. Corpus Callosum (CC).....	20
1.3.2. Kleinhirn (Cerebellum).....	21
1.4. MRT-Befunde bei Schizophrenie.....	23
1.5. Kinematische Analyse der Handbewegungen.....	26
1.5.1. Anwendungsbeispiele aus der Psychologie.....	26
1.5.2. Anwendungsbeispiele aus der Neurologie.....	27
1.5.2.1. Morbus Parkinson.....	28
1.5.2.2. Chorea Huntington.....	29
1.5.2.3. Multiple Sklerose.....	30
1.5.3. Anwendungsbeispiele aus der Psychiatrie.....	31
1.5.3.1. Schizophrenie.....	31
1.5.3.2. Depressive Störungen.....	33
1.6. Fragestellungen und Hypothesen.....	36
2. Methodik	39
2.1. Untersuchungskollektiv.....	39
2.1.1. Schizophrene Patienten.....	39
2.1.2. Gesunde Probanden.....	42
2.1.3. Vergleich der deskriptiven Daten der schizophrenen Patienten und der gesunden Probanden.....	42
2.2. Beschreibung der Versuche.....	46
2.3. Technische Grundlagen der Manumotorikanalyse.....	48
2.4. Analyse der kinematischen Parameter.....	52
2.5. Technische Grundlagen der MRT.....	53
2.6. Statistische Analysen.....	54
3. Ergebnisse	57
3.1. Frequenz.....	57
3.2. Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit.....	60
3.3. Amplitude.....	62
3.4. Zusammenhang zwischen den manumotorischen Parametern bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen.....	64
3.5. Korrelate der manumotorischen Leistung.....	66
3.5.1. Korrelation zwischen kinematischen Parametern und der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).....	66
3.5.2. Korrelation zwischen kinematischen Parametern und motorischen Ratingskalen (EPS; AIMS; Tardive Dyskinesie).....	67

3.5.3. Korrelation zwischen kinematischen Parametern und psychopathologischen Ratingskalen (PANSS; SANS)	68
3.5.4. Zusammenhänge zwischen kinematischen Parametern und demographischen Variablen (Alter; WST-IQ; Abitur)	71
3.5.5. Medikationseffekte auf die Manumotorik	71
3.5.6. Zusammenhänge zwischen kinematischen Parametern und allgemein klinischen Variablen	72
3.6. MRT-Befunde	73
3.6.1. Corpus Callosum (CC)	73
3.6.2. Kleinhirn (Cerebellum)	75
3.7. Manumotorik und MRT-Befunde (Korrelationsanalysen)	77
3.7.1. Corpus Callosum (CC)	77
3.7.2. Kleinhirn (Cerebellum)	81
3.8. Stratifizierung nach Medikation: Vergleich unterschiedlicher Neuroleptikagruppen	83
3.9. Stratifizierung nach Negativsymptomatik	85
4. Diskussion	88
4.1. Manumotorische Befunde	88
4.1.1. Frequenz	89
4.1.2. Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit	90
4.1.3. Amplitude	91
4.1.4. Distractionseffekte auf die Diadochokinese	92
4.1.5. Seiteneffekte bei der rechts- und linkshändig ausgeführten Diadochokinese	93
4.1.6. Zusammenhang zwischen den manumotorischen Parametern bei schizophrenen Patienten und gesunden Probanden	94
4.2. Volumetrische Befunde	95
4.2.1. Corpus Callosum (CC)	95
4.2.2. Kleinhirn (Cerebellum)	96
4.3. Manumotorik und MRT (Korrelationen)	98
4.3.1. Corpus Callosum (CC)	98
4.3.2. Kleinhirn (Cerebellum)	100
4.3.3. Stratifizierung nach Medikation und Negativsymptomatik	102
4.4. Korrelate manumotorischer Leistung bei schizophrenen Patienten	104
4.4.1. Korrelation zwischen den kinematischen Parametern und psychopathologischen Rating-Skalen	104
4.4.2. Korrelationen zwischen kinematischen Parametern und soziodemographischen Variablen	106
4.4.3. Korrelationen zwischen kinematischen Parametern und allgemein klinischen Variablen	108
4.4.4. Einfluss neuroleptischer Medikation	109
4.5. Manumotorische Leistungen schizophrener Patienten im Kontext anderer Erkrankungen	111
4.6. Diskussion der verwendeten Methode	114
4.7. Ausblick	116
5. Zusammenfassung	117
6. Literaturverzeichnis	121
7. Anhang	141
8. Danksagung	163
9. Lebenslauf	164

EINLEITUNG

Neben psychischen Störungen im Kontext psychiatrischer Krankheiten wurden motorische Störungen seit langem beschrieben. In der Psychiatrie wurde schon früh erkannt (z.B. Katatonie-Konzept von Kahlbaum, 1874; eine Zusammenfassung der psychomotorischen Störungen bei Wernicke, 1900), dass motorische Störungen vor allem in der Psychopathologie der Schizophrenie und Depression eine große Rolle spielen. Einige Autoren interpretierten motorische Störungen als neurologisch-organisch, hingegen versuchten andere, motorische Symptome als psychische Phänomene zu deuten (Rogers, 1992).

Homburger (1932) vertrat die Überzeugung, dass die Ätiologie motorischer Störungen sowohl psychisch als auch hirnpathologisch-neurologisch bedingt sei. Deshalb spielt die Untersuchung motorischer Störungen sowohl in der psychiatrischen (z.B. bei Schizophrenie, Depression, Zwangsstörungen) als auch in der neurologischen (z.B. bei Morbus Parkinson, Chorea Huntington, multipler Sklerose, Demenz vom Alzheimer-Typ) Forschung eine große Rolle. Außerdem wurden seit der Anwendung von Psychopharmaka Medikamenteneffekte auf kinematische Parameter und unerwünschte extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen vieler Neuroleptika untersucht. Bei der Diagnostik dieser Störungen weisen viele Autoren auf die Notwendigkeit, Bewegungsstörungen genauer zu untersuchen, hin (Günther und Gruber, 1983; King, 1954; Wulfeck, 1941). Die verwendeten motorischen Rating-Skalen haben geringe Interraterreliabilität und Spezifität und sind ungenaue Mittel der motorischen Untersuchung. Eine Objektivierung motorischer Störungen bei der Beurteilung des motorischen Status der Patienten ermöglichen apparative Bewegungsanalyseverfahren.

Erste Geräte zur Auswertung der Handbewegungen beim Schreiben und zur diesbezüglichen Unterscheidung von psychiatrischen Patienten und gesunden Kontrollen hat Kraepelin (1896) verwendet.

Eine apparative und methodische Weiterentwicklung der Kraepelin'schen Schreibwaage erfolgte durch Steinwachs (1952) und Kretschmer (1954). Ein nächster, progressiver Schritt war eine MS-DOS-kompatible computerisierte Version der elektrischen Schreibdruckkurvenregistrierung (Steinwachs, 1952). Dieses Verfahren erlaubt es, nicht nur verschiedene Krankheiten voneinander zu

unterscheiden, sondern auch mögliche medikamentöse Einflüsse auf kinematische Parameter zu untersuchen.

In dieser Arbeit werden kinematische Analysen von Handbewegungen (Manumotorik) mittels eines Digitalisierungstabletts (des sog. „Digitizers“) durchgeführt. Damit steht eine relativ neue, elegante, nicht-invasive und relativ einfach zu handhabende Methode zur Verfügung, mit der handmotorische Störungen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Gesunden und anderen psychiatrischen und neurologischen Patienten beschrieben werden können.

Der erste Teil der Arbeit beschreibt ausführlich das Krankheitsbild der Schizophrenie: aktuelle Konzepte zur Ätiopathogenese und motorische Störungen bei der Erkrankung im Rahmen sogenannter motorischer „weicher“ neurologischer Zeichen (neurological Soft Signs). Hier sind auch die Hypothesen dargestellt, die dieser Arbeit zugrunde liegen.

Der zweite Abschnitt der Arbeit informiert über die Methodik kinematischer Analysen der Handbewegungen bei schizophrenen Patienten mittels eines Digitalisierungstabletts und in dem dritten Teil werden die Ergebnisse detailliert.

Die verwendete Methode und die Ergebnisse zu manumotorischen Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten werden im vierten Abschnitt eingegangen.

Ein wichtiger Aspekt der Arbeit ist es, abnorme volumetrische Befunde im Kleinhirn und im Corpus Callosum bei schizophrenen Patienten zu objektivieren und darzustellen, ob die Auffälligkeiten in diesen Hirnarealen mit abnormen Seitenunterschieden in der Motorik und feinmotorischen Koordinationsstörungen einhergehen. Die Untersuchung struktureller Abnormalitäten im Kleinhirn und im Corpus Callosum wurde mittels MRT durchgeführt.

Außerdem werden mögliche Einflüsse klinischer Merkmale und der Neuroleptikamedikation auf kinematische Parameter besonders beachtet.

1. THEORETISCHER TEIL

1.1. Schizophrenie: Ätiopathogenese, Klinik, Diagnostik, Therapie

Schizophrenien sind psychiatrische Erkrankungen aus der Gruppe der endogenen Psychosen. Psychopathologisch sind sie durch Auffälligkeiten des Denkens, der Wahrnehmung und der Affektivität gekennzeichnet und können in unterschiedlichen syndromatischen Erscheinungsformen auftreten (Möller et al., 2001).

Die Erkrankung wurde als „Schizophrenie“ erstmals 1911 von Eugen Bleuler bezeichnet (vgl. Bleuler, 1911).

Ätiopathogenese:

Ursache und Entstehungsmechanismen der Schizophrenie sind noch nicht vollständig geklärt. Es handelt sich um eine multifaktorielle Ätiopathogenese.

Bei der Pathogenese der Schizophrenien spielen folgende Faktoren eine große Rolle:

1. Erbliche Komponente. Zahlreiche Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien haben gezeigt, dass unter Verwandten schizophrener Patienten wesentlich mehr Schizophrene gefunden werden als in der Allgemeinbevölkerung. Zwillingsuntersuchungen ergaben, dass bei eineiigen Zwillingen die Konkordanzrate bei über 50% liegt, bei den zweieiigen Zwillingen bei über 10% (Möller et al., 1999). In den letzten Jahren gewann die molekulargenetische Erforschung (Kopplungs- und Assoziationsuntersuchungen) der Schizophrenie an Bedeutung (Propping et al., 1994). Die Studien führten zu dem Resultat, dass für die Vererbung schizophrener Psychosen kein einzelnes Gen verantwortlich ist, sondern eine polygenetische Pathogenese vorliegt. Mittels Kopplungsuntersuchungen wird der genetische Marker gefunden, dessen chromosomale Lokalisation bekannt ist. In Assoziationsuntersuchungen werden sog. Kandidatengene identifiziert. Ein wichtiger Hinweis in dieser Richtung ist eine bestimmte Lokalisation der Kandidatengene für die verschiedenen Unterformen der Dopaminrezeptoren, u.a. auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 (Straub et al., 1995; Schwab et al., 1995).
2. Morphologische Befunde. Durch eine Vielzahl von Post-mortem- und In-vivo-Untersuchungen des Gehirns wurden morphologische Ursachen der Schizophrenie festgestellt. Bei einem Teil der Patienten sind nicht nur innere

Liquorräume (Seitenventrikel und 3. Ventrikel), sondern auch äußere Liquorräume (kortikale Sulci, Fissuren und Zisternen) erkennbar erweitert. In Untersuchungen an Schizophrenie verstorbenen Patienten wurden in den zentralen limbischen Strukturen abnorme Zellanordnungen (Kovelman u. Scheibel, 1984; Benes et al., 1986), verminderte Nervenzellzahlen (Falkai und Bogerts, 1986; Jeste und Lohr, 1989) und Parenchymverlust (Bogerts et al., 1990; Heckers et al., 1991) gefunden. Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Ursache dieser Veränderungen eine frühe Hirnentwicklungsstörung ist (Bogerts et al., 1993). Außerhalb des limbischen Systems fanden sich Veränderungen im Thalamus, im Corpus Callosum, im Pallidum, in der Substantia nigra und in dem Locus coeruleus (Shenton et al., 2001).

3. Biochemische Befunde. Unter den zahlreichen Hypothesen der Schizophrenie steht heute die Dopamin-Hypothese im Zentrum. Man nimmt heute an, dass die entscheidende Störung in den dopaminergen Synapsen des mesolimbisch-mesokortikalen Traktes liegt. Es handelt sich um eine frontale, mesokortikale dopaminerge Hypoaktivität und mesolimbische dopaminerge Hyperaktivität. In der Pathogenese der Schizophrenie ist nicht nur Dopamin von Bedeutung, sondern auch andere Transmittersysteme: u.a. glutamaterge, serotonerge und GABAerge Systeme (Kornhuber und Weller, 1994). Ausgangspunkt dieser Hypothese ist die komplexe Dysbalance verschiedener Neurotransmitter. Es geht um die Verminderung der glutamatergen Transmission (Kornhuber et al., 1984), serotonerge Überaktivität (Meltzer, 1989) und Reduktion der kortikalen GABAergen Interneurone (Grabutt und van Kammen, 1983).
4. Psychosoziale Faktoren. Verschiedene psychosoziale Faktoren gehören zu den wichtigen Entstehungsfaktoren der Schizophrenie. Belastende Kindheitserlebnisse, zwischenmenschliche Konflikte und Mangel an intensiven menschlichen Beziehungen erhöhen nicht nur das Risiko zu erkranken, sondern auch das Rezidivrisiko (Hirsch und Weinberger, 1995). In diesem Kontext wurde der Einfluß sozialer Faktoren bestätigt.
5. Sonstige Faktoren. Frühe strukturelle Hirnschädigungen durch Infektionen in der Schwangerschaft, Blutungen bei der Geburt, vorzeitige Geburt mit Asphyxie, niedriges Geburtsgewicht erhöhen das Erkrankungsrisiko (Möller et al., 1999).
Biologische Befunde: Die funktionelle Bildgebung (PET- und SPECT-Technik) ermöglicht die Dokumentation einer verminderten Durchblutung bzw. eines

Hypometabolismus des Frontalhirns (Buchsbaum und Haier, 1983).

Neuropsychologische Forschung: In diesem Bereich wurde eine linkshemisphärische Dysfunktion bei Schizophrenie gefunden (Gruzelier, 1984).

Sexualhormone: In letzter Zeit wurde der Einfluss der Östrogene dokumentiert. Östrogene können hiernach die Sensitivität der Dopamin-Rezeptoren reduzieren und deswegen protektiv bei schizophrenen Erkrankungen wirken (Riecher-Rössler, 2002).

Reizfilterfunktionsstörung des Thalamus: Mittels des thalamischen Filtermechanismus wird die sensorische Reizleitung zum Kortex selektiert und reduziert. Die Formatio reticularis kontrolliert die Interaktionen zwischen Thalamus und Kortex. Wenn dieser Prozess gestört ist, ist der Kortex durch die Information überlastet (Carlsson, 1995).

Sensomotorische Befunde: Störungen der Feinmotorik sind bei schizophrenen Patienten häufig (Jogems-Kosterman et al., 2001).

Klinik:

Es gibt zahlreiche Einteilungsversuche schizophrener Symptomatik. Die älteste ist die Unterteilung in verschiedene Subtypen (z.B. Schizophrenia Simplex, Hebephrenie,...). Später wurden die Symptome in positive oder Plusssymptome (z.B. Halluzinationen, Denkstörungen) und negative oder Minussymptome (Verlust vorhandener Funktionen, z.B. Interessenverlust) unterteilt (Möller et al., 2001). Eine moderne empirische Klassifikation unterscheidet zwischen prodromaler, akuter und residueller Symptomatik.

Wichtigste psychopathologische Schizophreniesymptome sind nach Möller (2000):

- 1) Affekt- und Kontaktstörungen;
- 2) Katatone Symptome;
- 3) Formale und inhaltliche Denkstörungen;
- 4) Sinnestäuschungen;
- 5) Störungen des Icherlebens;
- 6) Wahnsymptome;
- 7) Leibliche Beeinflussungssymptome und Zönästhesien.

Diagnostik:

Es ist wichtig, eine Schizophrenie richtig und rechtzeitig zu diagnostizieren. Die

Grundsymptome (Störungen des Denkens, der Affektivität und des Antriebs) und die akzessorischen Symptome (Wahn, Halluzinationen, katatone Erscheinungen) ermöglichen die Diagnose einer Schizophrenie.

Die Diagnostik schizophrener und verwandter Psychosen wurde in den letzten Jahren verändert. Es wurde ein operationalisiertes psychiatrisches System entwickelt, in dem die diagnostischen Kriterien ausführlicher dargestellt sind (Saß und Köhler, 1982). Das wichtigste Klassifikationssystem psychiatrischer Erkrankungen ist ICD-10 (International Classification of Diseases and Related Health Problems; V Kapitel, WHO 1992).

Therapie:

Bei der Therapie schizophrener Psychosen spielen Psychopharmako-, Psycho- und Soziotherapie eine wichtige Rolle. Im Zentrum der Therapie steht die medikamentöse Therapie. Eine richtige Kombination von Pharmakotherapie und psychosozialen Therapiemaßnahmen erwies sich besonders effektiv bei der Therapie schizophrener Patienten (Möller et al., 2001).

Nach der Entdeckung des Chlorpromazins (Delay et al., 1952) hat die Therapie der Schizophrenie einen deutlichen Wandel erlebt. Die Neuroleptika lassen sich heute als wichtige Therapieform einsetzen. Nach chemischer Klassifikation gibt es vier Hauptgruppen der Neuroleptika (nach Möller, 2000):

1. Trizyklische Neuroleptika;
 - a) Phenothiazin-Derivate;
 - b) Thioxanthen-Derivate;
2. Butyrophenone;
3. Diphenylbutylpiperidine;
4. Benzamide.

Nach der antipsychotischen Wirkung unterscheidet man niedrig-, mittel- und hochpotente Neuroleptika. Es gibt auch Depotpräparate mit mittelstarker, starker und sehr starker neuroleptischer Wirkung. Interessant ist, dass schizophrene Patienten sehr unterschiedlich auf Neuroleptika reagieren.

Neben erwünschten Wirkungen zeigen die Neuroleptika auch Nebenwirkungen. Man beobachtet folgende Nebenwirkungen häufiger:

1. Extrapyramidalmotorische Störungen (Frühdyskinesien, Parkinsonoid, Spätdyskinesien, Akathisie);

2. Störungen der Thermoregulation;
3. Pharmakogene Depression;
4. Andere zentralnervöse Störungen (z.B. Beeinträchtigung kognitiver Leistungen, Krampfanfälle, Delir);
5. Kardiovaskuläre, endokrinologische, dermatologische, ophthalmologische und Leberfunktionstörungen;
6. Anticholinerge Nebenwirkungen (Mundtrockenheit; seltener vermehrter Speichelfluss);
7. Blutbildveränderungen;
8. Störungen des Glukosestoffwechsels, des Gewichts und sexuelle Dysfunktionen.

Einen besonderen Stellenwert unter diesen Medikamenten haben atypische Neuroleptika, weil sie neben der antipsychotischen Potenz keine oder deutlich geringere extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen aufweisen (Grohmann et al., 1990; Möller, 1995).

1.2. Motorische Störungen bei Schizophrenie

Seit langem wurde von Befunden motorischer Störungen bei psychiatrischen, vor allem bei schizophrenen Patienten berichtet. Auf dem Gebiet experimentalpsychologischer Untersuchungen der Motorik erscheint als Pionier Emil Kraepelin (1896). Er fand feinmotorische Unterschiede zwischen psychiatrischen Patienten und gesunden Kontrollen. Eine wesentliche Korrelation zwischen motorischen und psychischen Phänomenen wurde erstmals von Wernicke (1900) dargestellt.

In einer weiteren Studie untersuchten Huston und seine Mitarbeiter (1937) 38 männliche schizophrene Patienten. Die Patienten zeigten längere Reaktionszeiten als Gesunde.

Nach der Entwicklung der Psychopharmakotherapie gingen aus Studien mit neuroleptisch medizierten schizophrenen Patienten unterschiedliche Ergebnisse hervor. Nach Owens et al. (1982), die ältere schizophrene Patienten (im Mittel 67 Jahre alt) untersuchten, bestehen bei 53% schizophrener Patienten Bewegungsanomalien. Dagegen wurden bei jungen (im Mittel 20 Jahre alt) und mittelalten (im Mittel 42 Jahre alt) Patienten keine Bewegungsanomalien gefunden

(Chorfi und Moussoui, 1985; McCreadie und Ohaeri, 1994).

In vielen Studien über gestörte Psychomotorik bei Schizophrenen war unklar, welche Anteile – der psychische Anteil, der motorische Anteil oder eine Kombination aus beiden in welchem Umfang zu den vorhandenen Ergebnissen beitragen. Eine Beantwortung dieser Frage wurde in den letzten Jahren in mehreren Studien versucht. Ein Überblick über psychomotorische Störungen bei Schizophrenen findet sich bei Jahn (1999). Im Rahmen klinisch beobachtbarer psychomotorischer Auffälligkeiten hat Jahn (1999) eine sinnvolle Unterteilung motorischer Störungen präsentiert:

- 1) Eine spezielle Klasse diagnostisch unklarer neurologischer Zeichen (neurologische „Soft Signs“; NSS);
- 2) Katatonie;
- 3) Pharmakogene Bewegungsstörungen.

1.2.1. Neurologische „Soft Signs“ (NSS)

NSS definiert man als unspezifische nonlokalisatorische Zeichen. In der deutschen Literatur nennt man NSS „weiche“ oder „diskrete“ neurologische Zeichen (Remschmidt et al., 1988; Kröber et al., 1994). Untersuchungen zu neurologischen Soft Signs im Zusammenhang mit der Katatonie wurden bei schizophrenen Patienten seit den 80er Jahren intensiver durchgeführt. Objektive Symptome wurden vom Arzt, subjektive vom Patienten erfasst.

Unter dem Begriff NSS versteht man nicht nur motorische, sondern auch sensorische Defizite, aber motorische Zeichen haben eine besondere Bedeutung.

Beispiele für NSS sind (vgl. Jahn, 1999): Desinhibition primitiver Reflexe, Rechts-links-Konfusion, kontralateral assoziierte Spiegelbewegungen, unsicheres Gangbild, Verlangsamung und mangelnder Rhythmus bei einfachen oder komplexen repetitiven Bewegungsfolgen, Unsicherheiten bei der Benennung rein taktil wahrgenommener Alltagsgegenstände.

1989 wurden von Buchanan und Heinrichs NSS in 3 Kategorien: *Sensorische Integration, Motorische Koordination und Sequenzierung komplexer Bewegungsfolgen* eingeteilt. Sie untersuchten psychiatrische Patienten und stellten das erste standardisierte und psychometrisch überprüfte Untersuchungsinstrument zur klinischen Einschätzung der NSS vor. Ihre *Neurological Evaluation Scale (NES)*

(Buchanan und Heinrichs, 1989) besteht aus 26 links- oder rechtsseitig auszuführenden Aufgaben.

Ein modernes Instrument zur klinischen Einschätzung neurologischer Soft Signs („Subtle Motor Signs Scale“; SMS-Skala) hat Jahn entwickelt (vgl. Jahn, 1999). Im Zentrum der Untersuchung steht eine Itemanalyse: es wurden Itemschwierigkeit, Trennschärfe und Diskriminationsfähigkeit untersucht. Die Skala besteht aus zwei Subskalen: *Einfache motorische Koordination und komplexe motorische Sequenzierung*.

In der SMS-Skala geht es sowohl um feinmotorische als auch um sensomotorische Aufgaben. Sie besteht aus 12 rechts- bzw. linksseitig durchzuführenden Aufgaben. Die Ergebnisse werden dreistufig (0=normal, 1=abnorm, 2=maximal auffällig) bewertet.

Die Ursachen für NSS sind unspezifisch. Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass das Lebensalter, das Geschlecht und die soziale Schichtzugehörigkeit keine Rolle spielen. Es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf: NSS sind häufiger bei chronisch schizophrenen Patienten (Jahn, 1999).

Genetische Untersuchungen zeigen eine starke genetische Determination neurologischer Soft Signs. Schizophrene Patienten mit psychotisch erkrankten Angehörigen zeigten mehr NSS als Patienten mit nicht erkrankten Angehörigen. High-risk-Studien weisen darauf hin, dass ein Grund für diese Auffälligkeiten genetisch bedingte Neurodysfunktionen bzw. frühe Entwicklungsanomalien sind (Asarnow, 1988; Propping, 1989; Gottesman, 1993).

Funktionelle neurodiagnostische Befunde ergaben Hinweise auf Funktionsstörungen in ganz unterschiedlichen Hirnarealen. Wesentliche Ergebnisse sind folgende: Neuroanatomisch wurden Erweiterungen des dritten Ventrikels und der kortikalen Sulci gefunden. Funktionelle Untersuchungen (SPECT, PET, fMRT) dokumentierten eine diffuse bilaterale Hyperaktivierung und gestörte interhemisphärische bzw. frontokortikal-subkortikale Balance (Jahn, 1999).

In den letzten Jahren bestand zunehmendes Interesse an den Zusammenhängen zwischen NSS und neuroleptischer Dosis, neuroleptischer Expositionszeit und extrapyramidalmotorischen Medikamenten-Nebenwirkungen. Zwischen neurologischen Zeichen und in CPZ (Chlorpromazinäquivalenten nach Jahn und Mussgay, 1989) transformierten Medikamentendosen wurde in vielen Studien (Chen et al., 1995; Cuesta et al., 1996; Jahn, 1999; Liddle et al., 1993; Mohr et al., 1993; Rossi et

al., 1990) keine signifikante Korrelation gefunden. Nur drei Studien (Flashman et al., 1996; King, 1991; Merriam et al., 1990) sprechen für einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen NSS und neuroleptischer Dosis bzw. Expositionszeit. Interessant ist, dass es nach Merriam et al., (1990) eine spezifische Korrelation zwischen neuroleptischer Dosishöhe und bestimmten neurologischen Soft Signs (präfrontalen, parietalen und nonlokalisatorischen) Zeichen gibt.

In mehreren Untersuchungen wurde ein Zusammenhang zwischen NSS und Medikamenten-Nebenwirkungen (EPS, Akathisie und TD) dargestellt. Jahn (1999), Kolakowska et al. (1986) und Liddle et al. (1993) fanden keine Korrelation zwischen motorischen Soft Signs und Medikamenten-Nebenwirkungen. Demgegenüber haben King (1991) und Schultz et al. (1995) bei medizierten schizophrenen Patienten signifikant mehr NSS gefunden als bei unmedizierten Patienten. Eine interessante Hypothese wäre, dass NSS sich bei langdauernder Neuroleptika-Einnahme entwickeln (Jahn, 1999).

Als Erste verglichen Schröder et al. (1993) und Buchanan et al. (1994), dann Jahn et al. (1999) Patienten unter einer Clozapin-Monotherapie mit Patienten unter typischer Neuroleptikatherapie hinsichtlich NSS. Insgesamt zeigen diese Befunde keinen Einfluss atypischer Neuroleptika auf NSS.

Beim Vergleich medizierter und nicht medizierter Patienten bezüglich NSS erhielten die Untersucher verschiedene Ergebnisse. Einige Autoren (Buchanan und Heinrichs, 1989; Schwartz et al., 1990; Walker, 1981) messen der Neuroleptika-einnahme eine geringere Bedeutung bei. Manschreck et al. (1982) berichten, dass bei medizierten Patienten signifikant weniger motorische Zeichen beobachtet werden als bei nichtmedizierten Patienten. Nach Convit et al. (1994) zeigen medizierte Patienten mehr neurologische Auffälligkeiten als Patienten ohne medikamentöse Behandlung. Obwohl NSS wichtige klinisch beobachtbare motorische Auffälligkeiten darstellen und sich viele Forscher mit diesem Problem beschäftigt haben, sind derzeit die Ursachen der NSS noch kaum bekannt.

1.2.2. Katatonie

Mit dem Begriff der Katatonie verbindet sich eine Reihe ungelöster Probleme. Obwohl zahlreiche Autoren darin einig sind, dass Katatonie ein Hauptzeichen schizophrener Bewegungsstörungen ist, gibt es bis heute keine klare Definition des

Begriffs „kataton“.

Ein besonderes Interesse an psychomotorischen Störungen erscheint im 19. Jahrhundert (z.B. Baillarger, 1853; Monro, 1856; Schüle, 1867; Kahlbaum, 1874). In seiner 1874 erschienenen Monographie „Die Katatonie oder das Spannungsirresein“ stellte Karl Ludwig Kahlbaum Katatonie als eine eigene nosologische Einheit meist in Verbindung mit hohem Fieber und tödlichen Verlauf (akute perniziöse Katatonie) dar. Er meinte, dass der Grund der Katatonie zerebrale Funktionsstörungen seien. Später diskutierte Emil Kraepelin nicht nur hirnganische, sondern auch psychische Faktoren als mögliche Ursachen der Katatonie (Kraepelin, 1913).

Wichtige Dokumentationen katatoner Symptome gaben Kleist (1934) und später Leonhard (1936, 1957). Kleist stellte fest, dass eine Funktionsstörung im Frontalhirn und in den „cerebro-kortikalen Bahnen“ vorliegt. Leonhard konkretisierte als Substrat der Katatonie Funktionsstörungen der Basalganglien bzw. Frontalhirn-Dysfunktionen (Jahn, 1999).

In letzter Zeit entwickelten sich neuere Darstellungen des Katatonieproblems. Es wurden zwei Aspekte berücksichtigt: 1) Mangelnde nosologische Spezifität und rückläufige Prävalenz und 2) organische Ursachen der Katatonie.

Mangelnde nosologische Spezifität und rückläufige Prävalenz. Moderne Untersuchungen schizophrener Patienten zeigen die Abnahme der Prävalenz katatoner Schizophrenien. Es wurden weniger Patienten dem traditionellen katatonen Subtyp der Schizophrenie zugeordnet (2-8% weniger nach Höffler und Bräunig, 1995). Die Gründe dieser Abnahme sind verbesserte differentialdiagnostische Möglichkeiten, verbesserte Analyse einzelner katatoner Symptome, Fortschritte in der Behandlung schizophrener Patienten usw.

Organische Ursachen. Mögliche organische Ursachen katatoner Symptome sind (nach Jahn 1999):

- 1) Infektionskrankheiten (z.B. Encephalitis epidemica lethargica, Herpes simplex,...);
- 2) Vaskuläre Störungen (z.B. Basilarthrombosen);
- 3) Metabolische Prozesse (z.B. hepatitische Enzephalopathie, Vergiftungen);
- 4) Drogen (vor allem Alkohol, Lithium, Amphetamine, Steroide);
- 5) Läsionen (des 3. Hirnventrikels, des Hirnstammes und der Basalganglien,

Hirnsklerose);

6) Epilepsien.

Eine Reihe einschlägiger Befunde sind Hypoperfusionen des linken inferioren Temporallappens, Asymmetrien im Glucose-Metabolismus der Basalganglien (Luchins et al., 1989), Dysfunktionen der Basalganglien, v.a. des ventralen striatal-pallidalen Komplexes (Heimer et al., 1982; Joyce, 1983), Atrophien des Hirnstammes und des Cerebellums (Joseph et al., 1985).

Katatonie meint eine Störung der Motorik und des Antriebs: Motorische Immobilität (gekennzeichnet durch Katalepsie (einschließlich wächserner Biagsamkeit) oder Stupor), exzessive motorische Aktivität, extremen Negativismus oder Mutismus, Eigentümlichkeiten der Willkürmotorik, stereotype Bewegungen, deutliche Manierismen oder deutliches Grimassieren, Echolalie oder Echopraxie (Dilling et al., 2000).

Besondere Formen der Katatonie sind die episodische und die perniziöse Katatonie. Unter der katatonen Symptomatik werden folgende Störungen verstanden:

- **Sperrung:** eine Antriebsarmut mit mangelnder Energie und Initiative.

- **Stupor:** Spontane oder reaktive Bewegungen sind reduziert. Das Bewusstsein ist voll erhalten.

- **Mutismus:** Der Antrieb und die sprachliche Aktivität sind maximal vermindert.

- **Negativismus:** Die Patienten versuchen, motorische Aktivitäten zu induzieren und Bewegungen in gegenseitiger Richtung durchzuführen. Unter Negativismus versteht man äußeren (passiven und aktiven oder Widerstands- und Befehlsnegativismus) und inneren (Willens- und intellektuellen) Negativismus.

- **Katalepsie:** Freiwilliges Einnehmen und Beibehalten einer unsinnigen und unbequemen Körperhaltung. Ein Beispiel: Tagsüber steht der Patient auf einem Bein.

- **Erregung:** Zunahme psychomotorischer und sprachlicher Aktivität: der Patient

schreit, hüpf, schlägt gegen die Wand, schimpft, weint, spuckt usw.

- **Stereotypien:** Sprachliche Stereotypien (Verbigeration) – wenn der Patient z.B. gleiche Wörter oder gleiche Sätze tagelang vor sich hinmurmelt. Bei Bewegungstereotypien machen die Patienten gleiche Bewegungen oder laufen mit gleicher Schrittzahl.

- **Befehlsautomatie:** kommt sehr häufig vor. Der Patient führt zwanghaft alles aus, was man ihm befiehlt.

- **Echopraxie und Echolalie:** Nachsprechen vorgespochener Sätze und Worte (Echolalie) und Nachmachen vorgemachter Bewegungen (Echopraxie).

Die Prognose der Katatonie ist relativ günstig, außer bei jugendlichen Patienten. Bei Spätschizophrenien und chronisch verlaufenden Schizophrenien wurden katatone Unterformen selten beobachtet. Nach der Entwicklung der Psychopharmaka nahm die Zahl schwerer katatoner Schizophrenien deutlich ab.

1.2.3. Pharmakogene Bewegungsstörungen

Nach der Entdeckung des Chlorpromazins (Delay et al., 1952) wurden die Methoden der Behandlung der Schizophrenie durch die Einführung der Neuroleptikastärke verändert. Trotzdem kann man sagen, dass Wirkungen der Psychopharmaka schwierige Probleme nicht nur für die Kliniker, sondern auch für die Ursachenforscher mit sich bringen (Marder et al., 1991; Blanchard und Neale, 1992). Neuroleptika wirken grundsätzlich psychomotorisch dämpfend, emotional ausgleichend und zur affektiven Ausgeglichenheit (erwünschte Effekte der Neuroleptika). Eine weitere erwünschte Wirkung der niedrig potenten Neuroleptika ist ein antidepressiver Effekt.

Daneben zeigen Neuroleptika auch zahlreiche unerwünschte Effekte, die in zwei große Gruppen – *extrapyramidalmotorische* und *vegetative Nebenwirkungen* - eingeteilt werden (Grohmann et al., 1990). Eine besondere Stelle in diesem Zusammenhang haben die extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen (Extrapyramidale Symptome, EPS) (Tab.1.1). Diese Symptome entwickeln sich in

den ersten 40 Tagen der Krankheit (Frühdyskinesien) oder innerhalb eines Monats bis Jahre später (späte Dyskinesien).

Tab.1.1. Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen neuroleptischer Substanzen (nach Höffler und Bräunig, 1995)

Klinisches Erscheinungsbild	
Frühdyskinesien	Muskelspasmen der Zunge, des Gesichts, des Nackens oder Rückens
Parkinsonsyndrom	Hypokinese, Rigor, Tremor, Maskengesicht, schlüpfender Gang
Akathisie	Unruhe, Bewegungsdrang
Späte Dyskinesien	Orofaziale Dyskinesie, choreo-athetoide Bewegungsstörung

Die Ursache der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen ist wahrscheinlich eine Blockade der Dopamin-Rezeptoren in den Basalganglien (Elbert und Rockstroh, 1993; Müller, 1990). Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wurde in den letzten Jahren dokumentiert, dass schizophrene Patienten mit EPS eine signifikant höhere Dopamin-Rezeptorenbesetzung in den Basalganglien zeigen als Patienten ohne EPS (Nordström et al., 1993). Obwohl alle Neuroleptika auf Dopaminrezeptoren blockierend einwirken, haben sie unterschiedliche Intensität und also unterschiedliche Nebenwirkungsprofile. Hochpotente Butyrophenone und Phenothiazine rufen sehr starke extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen hervor. Atypische Neuroleptika haben entweder keine oder sehr geringe extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen (Möller, 1995).

1) Frühdyskinesien

Frühdyskinesien entwickeln sich zu Beginn (1.-5. Tag) der Neuroleptikabehandlung. Es kommt zu unwillkürlichen Bewegungen, am häufigsten sind Gesichts-, Nacken-, Schlund- und Augenmuskulatur betroffen. Auch Verkrampfungen der Kiefermuskulatur (Trismus) ähnlich dem Tetanus kommen vor. Nach Möller (1993) ist es sinnvoll, gegen Frühdyskinesien Anticholinergika einzusetzen. Außerdem sprechen alle Frühdyskinesien gut auf Antiparkinsonmittel (z.B. Biperiden) an (Möller,

2000).

Frühdyskinesien sind nicht gefährlich, aber beunruhigen den Patienten und sind schmerzhaft (Schlundkrämpfe, Blickkrämpfe). Sie müssen also bei Auftreten der Symptome richtig behandelt werden.

2) Parkinsonsyndrom

5 bis 30 Tage nach Behandlungsbeginn tritt manchmal ein neuroleptisch bedingtes Parkinson-Syndrom auf. Es kommt zu Bewegungsarmut (Akinesie), Muskelstarre (Rigor) und Tremor. Wichtige Merkmale des neuroleptikainduzierten Parkinsonsyndroms sind Amimie (Verlust des Mienenspiels) und kleinschrittiger Gang. Die Akinesie steht im Vordergrund.

Die Ursache des Parkinsonoids sind meist hochpotente Neuroleptika (Möller, 2000). Richtige Maßnahmen beim Auftreten des Parkinson-Syndroms sind Antiparkinsonmittel und eine Dosisreduktion. Häufig sind das Umsetzen auf ein anderes Neuroleptikum und Anticholinergikabehandlung hilfreich.

3) Akathisie

Dieser Zustand der Bewegungsunruhe tritt meistens 5-40 Tage nach Beginn der neuroleptischen Behandlung auf. Die Patienten klagen darüber, dass sie nicht ruhig sitzen, liegen oder stehen bleiben können. Sie laufen unruhig umher (Tachykinese). Der Grund der Akathisie ist die Behandlung mit stark potenten Neuroleptika. Antiparkinsonmittel sind kaum wirksam. Einige Autoren empfehlen Dosisreduktion oder Ersatz eines hochpotenten Neuroleptikums durch ein atypisches oder ein mittelpotentes Neuroleptikum. Eine Kombination mit Betarezeptorenblockern (z.B. Propranolol) oder Benzodiazepinen ist auch praktisch gut wirksam.

4) Späte Dyskinesen (tardive Dyskinesie, terminale Dyskinesie)

Es handelt sich um eine extrapyramidalmotorische Nebenwirkung, die meistens nach längerer Behandlung (Dauer: Monate bis Jahre) auftritt.

Charakteristika der Spätdyskinesie sind spontane und unkontrollierte Mund- und Gesichtsmuskulaturbewegungen (Schmatzbewegungen), Schleuderbewegungen

(Ballismus), Rabbit-Syndrom (rhythmischer Lippentremor), choreatische Bewegungen der Extremitäten. Als Risikofaktor wurde höheres Alter genannt (Greil et al., 1989).

Die Therapie der Spätdyskinesien ist schwierig. Wenn die Dosis des Neuroleptikums herabgesetzt oder das Medikament abgesetzt wird, nimmt die Störung zu (Möller, 2000).

1.3. Funktionelle Neuroanatomie des Corpus Callosum und des Kleinhirns

1.3.1. Corpus callosum (CC)

Wegen der unterschiedlichen Differenzierung der beiden Hirnhemisphären beim Menschen (Lateralisation) sind die Kommissurenbahnen für die Funktion des Gehirns von großer Bedeutung. Die wichtigste Kommissur des phylogenetisch jüngeren Neuhirns (Neokortex) ist der Balken, das Corpus callosum (CC), das etwa 200 Millionen Nerven enthält (Trepel, 1999).

Anatomie: Der vordere Abschnitt des CC ist das *Genu corporis callosi* (Balkenknie) mit dem *Rostrum callosi*, der mittlere der *Trunkus* (Balkenstamm) und das verdickte Ende das *Splenium* (Balkenwulst).

Funktion des CC: Das CC verbindet alle Teile der Hemisphären miteinander. Die U-förmigen Fasern, die durch das Balkenknie ziehen, verbinden die beiden Frontallappen. Man bezeichnet sie als *Forceps minor*. Die beiden Okzipitallappen verbindet der *Forceps major*: Homotope Fasern verbinden die gleichen Kortexbezirke in beiden Hemisphären, heterotope Fasern verschiedene Areale.

Die Fähigkeit des Sprechens und Schreibens ist an bestimmte kortikale Areale gebunden, die in der Regel nur in einer Hemisphäre liegen. Diese nennt man die dominante Hemisphäre; beim Rechtshänder ist dies die linke, beim Linkshänder aber die rechte. Es kann auch die Fähigkeit in beiden Hemisphären vertreten sein. Nach Balkendurchtrennung ist die Verbindung zwischen den Hemisphären unterbrochen und Bewegungen der einen Extremität können nicht von der gegenseitigen Extremität wiederholt werden, denn die eine Hemisphäre verliert die Kontrolle über die von der anderen Hemisphäre gesteuerten motorischen Aktionen (Goldenberg, 2002).

1.3.2. Kleinhirn (Cerebellum)

Das Kleinhirn ist ein wichtiges Steuerzentrum der Motorik, das mit dem Kortex und der Peripherie sowohl afferent als auch efferent verbunden ist. Es ist das Integrationsorgan für die Koordination und Feinabstimmung der Körperbewegungen und für die Regulierung des Muskeltonus zuständig (Trepel, 1999).

Anatomie: Das Kleinhirn sitzt dem Hirnstamm von dorsal her auf. Man unterscheidet einen Mittelteil, den *Wurm* (Vermis cerebelli) und zwei *Hemisphären*. Außerdem unterscheidet man:

- 1) Das *Archicerebellum* (Lingua und Lobus flocculonodularis) – der älteste Anteil, der funktionell mit den Vestibulariskernen verbunden ist (Vestibulocerebellum); er spielt eine große Rolle bei der Lokomotion;
- 2) Das *Paläocerebellum* (Lobus anterior corporis cerebelli). Dieser Teil des Cerebellum ist verantwortlich für die propriozeptive Sensibilität aus der Muskulatur (Spinocerebellum);
- 3) Das *Neocerebellum* (Lobus posterior corporis cerebelli) Es enthält die meisten afferenten Bahnen und stellt den Apparat für die Feinabstimmung der willkürlichen Bewegungen dar.

Im Sagittalschnitt entsteht das Bild des Arbor Vitae. Im Horizontalschnitt kann man jeweils die vier Kleinhirnerne erkennen: Ncl. dentatus, Ncl. emboliformis, Ncl. globulus und Ncl. fastigii.

Funktion des Kleinhirns. Das Kleinhirn hat viele verschiedene Funktionen, aber im Vordergrund stehen die Steuerung und Feinabstimmung der Körperbewegungen. Die wichtigsten Funktionen sind folgende:

- 1) Stützmotorik – Anteile von Haltung und Bewegung, einschließlich Muskeltonus;
- 2) Zielmotorik – willkürliche Zielbewegungen und Sprachmotorik;
- 3) Blickmotorik – Stabilisierung des Blickes auf ein Blickziel.

Funktionelle Einteilung.

Vestibulocerebellum: Durch die afferenten Fasern kommt die Information über die Körperlage und –bewegung (Lokomotion) aus den Vestibulariskernen. Mit den efferenten Fasern projiziert es zu den okulomotorischen Zentren und der Formatio reticularis. Die Hauptfunktionen des Vestibulocerebellums sind demnach Steuerung

der Blickmotorik und Stabilisierung des Standes, des Ganges und deren Koordination mit dem Gleichgewichtsorgan.

Spinocerebellum: Es erhält Afferenzen vom Rückenmark. Efferenzen laufen über den Ncl. ruber und die Formatio reticularis. Korrigierende Impulse kommen wieder zurück ins Rückenmark. Die Hauptfunktionen des Spinocerebellums sind: Gewährleistung der Stellung der Extremitäten und des Rumpfes sowie des Muskeltonus.

Pontocerebellum: Es erhält seine afferenten Verbindungen über den Pons, aber auch über die Olive. Efferent projiziert das Pontocerebellum zum Ncl. ruber und zum Thalamus. Dieser Teil des Kleinhirns ist für die Koordination, die Feinabstimmung und den glatten Ablauf von willkürlichen Zielbewegungen verantwortlich.

Die wichtigsten Funktionsstörungen, die bei einer Kleinhirnschädigung auftreten, kann man in drei Gruppen gliedern:

- 1) Cerebelläre Ataxie;
- 2) Mangelhafte Blickstabilisierung;
- 3) Herabgesetzter Muskeltonus.

Wesentliche Symptome der Kleinhirnschädigung fasst man unter dem Begriff der „Ataxie“ zusammen und meint damit verschiedenartige Störungen in der Gleichgewichtsregulation und der Koordination von Bewegungen (Trepel, 1999). Es gibt unterschiedliche Formen der Ataxie: Gangataxie – beim Gehen, Gliedmaßenataxie – beim Schreiben. Ataktisch nennt man auch die Dysmetrie: wenn Zielbewegungen ein falsches Ausmaß haben. Auch die Dysarthrie – skandierende Sprache (eine die Wortfindung behindernde Sprache) - zählt zu den Ataxien.

Meistens bei cerebellären Läsionen zu beobachtende Symptome sind: Intentionstremor und Dysdiadochokinese. Beim Intentionstremor beginnen die Patienten zu zittern, wenn sie eine Zielbewegung ausführen wollen - und dies um so mehr, je näher die Extremität dem Ziel kommt.

Dysdiadochokinese meint die Unfähigkeit, antagonistische Bewegungen schnell hintereinander auszuführen. Für dieses Phänomen sind u.a. Kleinhirnhemisphärenschädigungen verantwortlich (mangelnde Impulse vom Kleinhirn zu den Extremitäten durch die pyramidalen Bahnen). Man kann sie auch bei einer Pyramidenbahnläsion und Basalganglienerkrankungen finden.

1.4. MRT-Befunde bei Schizophrenie

Seit langem wurde von morphologischen Ursachen bei Schizophrenie berichtet. Schon die Befunde von E. Kraepelin (1919) und E. Bleuler (1911) weisen auf strukturelle Auffälligkeiten des Gehirns bei Schizophrenie bzw. Dementia praecox hin. In einer späteren Studie untersuchten Johnstone und Mitarbeiter (1976) mit Hilfe der Computertomographie die Liquorräume des Gehirns und fanden Erweiterung der Seitenventrikel bei schizophrenen Patienten (Johnstone et al., 1976).

In den letzten Jahren gewannen MRT-Untersuchungen schizophrener Patienten an Bedeutung. Smith und Kollegen sind auf diesem Gebiet Pioniere (Smith et al., 1984). Seit 1984 haben zahlreiche Untersuchungen schizophrener Patienten abnorme strukturelle Befunde in ganz unterschiedlichen Hirnarealen, vor allem im Thalamus, im Corpus Callosum, im Pallidum, in der Substantia nigra, im Kleinhirn, in den Temporallappen und in den Ventrikeln gezeigt. Es wurden auch Veränderungen nicht nur innerer, sondern auch äußerer Liquorräume (kortikale Sulci, Fissuren und Zisternen) gefunden. Obwohl verschiedene Studien zu unterschiedlichen Resultaten führten, ergaben sie wesentliche Korrelationen zwischen der Ätiopathogenese und neurodegenerativen Veränderungen bei Schizophrenie.

1801 untersuchte Pinel (Pinel, 1801) das Gehirn verstorbener schizophrener Patienten. Die Ergebnisse zeigten eine abnorme Verkleinerung des Gehirns. Spätere MRT-Studien fanden, dass die Ursache dieser Verkleinerungen reduzierte graue Substanz ist (Eliez et al., 2001; Job et al., 2002; Lim et al., 1996; Ohnuma et al., 1997; Selemon et al., 2002; Wilke et al., 2001; Zipurski et al., 1998). Sallet et al. (2003) untersuchten 40 schizophrene Patienten nach DSM-IV und 20 gesunde Kontrollpersonen. Im Vergleich zu den Gesunden hatten die Patienten nicht nur ein kleineres Gehirn, sondern darüber hinaus waren die Hemisphären asymmetrischer und es zeigten sich Veränderungen vor allem in der linken Hemisphäre.

Interessant ist, dass bei 80% der schizophrenen Patienten vor allem die Hirnventrikel erweitert sind (Shenton et al., 2001). Insbesondere die Seitenventrikel sind erweitert (Ananth et al., 2002; Andreasen et al., 1990; 1994; Barr et al., 1997; Fannon et al., 2000; Lauriello et al., 1997; Marsh et al., 1999; McDonald et al., 2002; McNeil et al., 2000; Mehler und Warnke, 2002; Nieman et al., 2000; Sanfilipo et al., 2000; Staal et al., 2000). Es gibt Hinweise darauf, dass Chemotherapie und Corticosteroide diese Veränderungen erhöhen (Shenton et al., 2001).

Bei einem Teil schizophrener Patienten sind nicht nur Seitenventrikel, sondern auch III Ventrikel (Fannon et al., 2000; Lawrie und Abukmeil, 1998; McDonald et al., 2002; McNeil et al., 2000; Mehler und Warnke, 2002; Meisenzahl et al., 2002; Sanfilipo et al., 2000; Schmitt et al., 2001; Staal et al., 2000) und IV. Ventrikel (Lawrie und Abukmeil, 1998; Mehler und Warnke, 2002; Schmitt et al., 2001) erkennbar erweitert.

Kraepelin (1919) meinte, dass die Ursache der Halluzinationen abnorme Veränderungen im Temporallappen sind. Zahlreiche MRT-Bilder ergeben Hinweise auf Verkleinerung der Temporallappen, vor allem Veränderungen im medialen Temporallappen bzw. in den Amygdalae, im Hippocampus und im Gyrus Parahippocampalis (Copolov et al., 2000; Eliez et al., 2001; Horvath et al., 2002; Kimm et al., 2000; Krabbendam et al., 2000; Lawrie und Abukmeil, 1998; Nieman et al., 2000; O`Driscoll et al., 2001; Phillips et al., 2002; Razi et al., 1999; Sanfilipo et al., 2000; Staal et al., 2000; Velakoulis et al., 2001). Diese Strukturen haben verschiedene Funktionen im Gehirn: Für das Gedächtnis sind die Amygdalae von Bedeutung, bei affektiven Prozessen spielt der Hippocampus eine große Rolle. Zellenreduktion und Volumenatrophie in diesen Arealen, auch die Asymmetrie der Amygdala-Hippocampus-Formation (linke Seite kleiner als rechte) begünstigen die Pathogenese der Schizophrenie (Shenton et al., 2001; 2002). Die Ursache dieser Veränderungen sind frühe Hirnschädigungen durch Infektionen und Hypoxie in der Schwangerschaft (Copolov et al., 2000).

In mehreren Untersuchungen wurden Reduktion der grauen Substanz und Asymmetrie des Gyrus temporalis superior (STG) (linke Seite kleiner als rechte) bei schizophrenen Patienten gefunden (Bryant et al., 1999; Eliez et al., 2001; Havermans et al., 1999; Job et al., 2002; Matsumoto et al., 2001; Park et al., 2002; Rajarethinam et al., 2000; Sanfilipo et al., 2000).

Buchanan et al. (1998) haben bei schizophrenen Patienten im Frontallappen eine Reduktion der weißen Substanz gefunden. Viele Studien ergaben Hinweise auf die Reduktion sowohl der grauen, als auch der weißen Substanzen im Frontallappen (Convit et al., 2001; Job et al., 2002; Marsh et al., 1999; Matsui et al., 2000; Sanfilipo et al., 2000; Schmitt et al., 2001; Selemon et al., 2002; Staal et al., 2000; Volz et al., 2000).

Es wurden auch Veränderungen im Parietallappen (in 60% der Fälle) und in Okzipitallappen (in 44% der Fälle) gefunden (Shenton et al., 2001). In den beiden

Arealen fand man Rechts/Links-Asymmetrie und Reduktion der grauen Substanz (Bilder et al., 1999; DeLisi et al., 1997; Frederikse et al., 2000; Job et al., 2002; Niznikiewicz et al., 2000; Nopoulos et al., 2001; Park et al., 2002).

In den Basalganglien schizophrener Patienten (Caudatum, Putamen und Globus pallidus) wurde auch Volumenreduktion ermittelt (Corson et al., 1999; Shenton et al., 2001; Staal et al., 2000; Symonds et al., 1999).

Viele Untersuchungen ergaben, dass der Thalamus bei schizophrenen Patienten kleiner ist als bei gesunden Kontrollen (Arciniegas et al., 1999; Gilbert et al., 2001; Hazlett et al., 1998; Lawrie und Abukmeil, 1998; Schmitt et al., 2001; Symonds et al., 1999; Volz et al., 2000). Nach Shenton et al. (2001) zeigen Veränderungen des Thalamus nur 42% der schizophrenen Patienten.

Corpus Callosum (CC). Bigelow und Rosenthal (1972) führten bei schizophrenen Patienten post-mortem Untersuchungen durch. Die Ergebnisse ergaben ein größeres CC bei Schizophrenen als bei gesunden Probanden. Mehrere MRT-Studien zeigten die gleichen Resultate (Chua et al., 2000; DeLisi et al., 1997; Downhill et al., 2000; Meisenzahl et al., 1999; Narr et al., 2000; Tibbo et al., 1998). Eine Studie von Hoppner und Mitarbeitern (2001) ergab, dass bei Schizophrenen der anteriore Teil des CC verkleinert ist. Nach Panizzon et al. (2003) ist nicht nur der anteriore CC es verkleinert, liegen total reduzierte CC-Volumina vor. Rossel et al. (2001) fanden bei akut schizophrenen Patienten im Vergleich zu Gesunden ein kleineres CC. Hingegen zeigten die Resultate der Untersuchung von Agartz et al. (2001) und Kubiski et al. (2002), dass CC-Volumina nur bei chronisch erkrankten Patienten reduziert sind. Interessante Ergebnisse lieferten Flynn et al. (2003): Die Ursache von dieser Verkleinerung sind demyelinisierte Nervenfasern im CC.

Kleinhirn (Cerebellum). In mehreren Untersuchungen schizophrener Patienten wurden Cerebellum - Atrophien und Reduktion der grauen im Cerebellum Substanz dargestellt (Nopoulos et al., 1999; Schmitt et al., 2001; Shenton et al., 2001; Staal et al., 2000; Volz et al., 2000; Wilke et al., 2001). Sullivan et al. (2000) und Deshmukh et al. (2001) haben sowohl Reduktion der grauen Substanz als auch Reduktion der weissen Substanz des Kleinhirns bei schizophrenen Patienten gefunden. Neetje und Mitarbeiter (2003) untersuchten schizophrene Patienten bei Beginn und 2 Jahre nach Beginn der Krankheit. Sie fanden, dass die graue Substanz 2 Jahre nach der Erkrankung signifikant reduziert ist. Bei chronisch erkrankten Patienten wurden verkleinerte Vermis und signifikant kleinere Volumina des gesamten Cerebellum

gefunden (Neeltje et al., 2003).

Außerdem fanden sich abnorme Veränderungen in anderen Arealen des Gehirns schizophrener Patienten: größeres Cavum septi pellucidi (Kwon et al., 1998; Nopoulos et al., 1997; Shenton et al., 2001), Volumen-Reduktion im Bulbus olfactorius (Turetsky et al., 2000), ein größerer Nucleus caudatus (Sowell et al., 2000), ein asymmetrischer Gyrus cinguli (Takahashi et al., 2002), Volumen-Reduktion im Gyrus postcentralis (Job et al., 2002), eine kleinere Insula (Kim et al., 2003).

Morphologische Veränderungen erscheinen schon in der ersten Episode der Krankheit, vor allem in den Basalganglien, im Corpus Callosum und im Thalamus (James et al., 1999).

1.5. Kinematische Analyse der Handbewegungen

Motorische Störungen spielen in der Pathophysiologie verschiedener psychiatrischer und neurologischer Krankheiten eine große Rolle. Um die gestörten Bewegungsabläufe zu erfassen, ist die Messung kinematischer Variablen (vor allem die der Geschwindigkeits- und Automatisationsaspekte) sehr wichtig. Die Verwendung eines Digitalisierungstablettes und der computerunterstützten Analyse der Handbewegungen (Manumotorik) ermöglicht die detaillierte Erfassung motorischer Dysfunktionen. Der Proband zeichnet bzw. schreibt mit einem kugelschreiberähnlichen Stift auf einem dem Digitalisierungstablett aufliegenden Blatt Papier. Die Biosignale werden im PC gespeichert und dann mittels spezieller Auswertungsprogramme (Marquardt und Mai, 1994) analysiert. In vielen humanwissenschaftlichen Fächern, z.B. in Psychologie und Medizin (v.a. Neurologie und Psychiatrie) wird dieses Verfahren zunehmend eingesetzt.

1.5.1. Anwendungsbeispiele aus der Psychologie

1994 hat Singer ein Modell für die Untersuchung der menschlichen Handschrift entwickelt. Dieses Modell ermöglicht die computergesteuerte Wiedererkennung und Reproduktion menschlicher Schreifschrift und hat sinnvolle Anwendung in der Psychologie gefunden. Vorher haben van Galen und Stelmach (1993) wichtige Untersuchungsergebnisse der Handschriftanalyse in 19 Artikeln in der Zeitschrift

„Acta Psychologica“ zusammengestellt.

1994 untersuchten Brewer und White mittels eines digitalisierenden Grafiktablets die Handschriftproben von schwer geistig behinderten Erwachsenen, um auf dieser Basis ein Handschrifttraining zu entwickeln. 6 Patienten sollten auf dem Tablett vorgegebene Buchstaben („q“ unterschiedlicher Größe) schreiben. Die Handschrift der Patienten wurde signifikant besser.

Morgan et al. (1994) untersuchten mit Hilfe eines Digitalisierungstabletts (Abtastrate: 200 Hz, Auflösungsgenauigkeit: 0.2 mm) Händigkeits- und Alterseffekte auf ab- und adduktive Bewegungen von 8 gesunden, rechtshändigen Probanden mit dem Ziel, Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Probanden zu zeigen. Die Probanden sollten erst mit der dominanten (rechten), dann mit der nicht-dominanten (linken) Hand 9 Zielmarkierungen auf dem Tablett verbinden. Die Ergebnisse der kinematischen Analyse zeigten, dass die älteren Probanden längere Strokes und längere Pausen zwischen den einzelnen Zielen produzierten, außerdem kam es zu größerer Treffunsicherheit und Asymmetrien bei den ab- und adduktiven Bewegungen. Im Vergleich zur linken Hand war die rechte genauer, schrieb mit höherer Spitzengeschwindigkeit und höherer positiver Beschleunigung. Morgan et al. (1994) stellten fest, dass eine entscheidende Rolle bei der zentralen Bewegungsprogrammierung und Bewegungsplanung die dominante Hand hat. Mit dieser Hypothese waren später Bloemsaat et al., (2003) beschäftigt; Sie haben ähnliche Ergebnisse dargestellt.

Eine sehr ähnliche Versuchsanordnung verwendeten Lewis und Mooney (2001) bei der Untersuchung von Studenten vor und während der Prüfung (unter Stress). Die Handschriftanalyse zeigte, dass während der Prüfung die Studenten schneller schrieben, aber mehr Fehler machten als vor der Prüfung.

Weil viele psychiatrische und neurologische Erkrankungen durch morbo- und pharmakogene Störungen charakterisiert sind, hat die Verwendung des Digitalisierungstabletts größere Bedeutung in diesen Bereichen.

1.5.2. Anwendungsbeispiele aus der Neurologie

Im Bereich der Neurologie wurden Digitalisierungstabletts zunehmend eingesetzt, besonders bei Patienten mit Basalganglienstörungen wie Chorea Huntington und Morbus Parkinson.

1.5.2.1. Morbus Parkinson

Die computerunterstützte Analyse der Handbewegungen ist eine objektive und nichtinvasive Methode zur Quantifizierung dopamimetischer Effekte. Eichhorn et al. (1996) untersuchten neben 40 rechtshändigen Gesunden drei Gruppen mit Morbus Parkinson: 6 Patienten waren seit langem mit L-DOPA behandelt, 7 waren nicht auf L-Dopa ansprechende Patienten und 16 Patienten wurden neu diagnostiziert und mit L-DOPA behandelt. Alle drei Gruppen führten den Test vor und nach Apomorphin-Injektion durch.

Eichhorn et al., (1996) verwendeten ein digitalisierendes Schreibtablett (Abtastfrequenz: 166 Hz, räumliche Auflösung: 0.05 mm und Genauigkeit: 0.025 mm). Die Probanden sollten möglichst schnell und flüssig übereinanderliegende Kreise zeichnen, ohne dabei den Stift vom Blatt abzusetzen. Die Kreise sollten sich zwischen den vorgegebenen Linien befinden (Abstand: 12 mm). Für die Analyse der aufgezeichneten Kreise wurden die Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit (NIV) sowie die Anzahl der Beschleunigungswechsel (NIA) pro Stroke berechnet. Die Anzahl der Geschwindigkeits- bzw. Beschleunigungswechsel ist ein Maß für die Automatisierung der Bewegung und beträgt idealerweise 1 (Mai und Marquardt, 1992). Für die Minimierung der Fehler und zur Glättung der Biosignale wurden nonparametrische Kernschätzungen der Ordnung ($\sqrt{+4}$) verwendet.

Sowohl die Patienten als auch die gesunden Kontrollen wurden zweimal in 30-minütigem Abstand getestet. Alle kinematischen Parameter waren bei den Gesunden in Ordnung. Im Vergleich zu den gesunden Probanden zeigten die Patienten vor Apomorphin-Gabe signifikant langsamere Maximalgeschwindigkeit und Maximalbeschleunigung. Die NIA- und NIV-Werte waren zudem bei den gesunden Probanden signifikant niedriger als bei den Patienten. Nach Apomorphin-Injektion wurden Veränderungen festgestellt: Bei den beiden L-DOPA-Responder-Gruppen (neu diagnostizierte und Langzeitpatienten) normalisierten sich alle Parameter. Für NIV erreichte der Wert 1 und für NIA 2. Die Maximalgeschwindigkeit und – beschleunigung nahmen signifikant zu. In der Gruppe der unmedizierten Patienten gab es keine Unterschiede vor und nach Apomorphin-Injektion.

Zur Erklärung der gefundenen gestörten Bewegungsmuster der Morbus-Parkinson-Patienten griffen Eichhorn et al. (1996) auf die Begriffe „closed-loop“- und „open-loop“-Bewegungen zurück. „Open-loop“-Bewegungen stehen hierbei für glatte, automatisierte Bewegungen, „closed-loop“-Bewegungen für visuell kontrollierte

Bewegungen. Für Patienten mit Morbus Parkinson waren Störungen von „open-loop“-Bewegungen charakteristisch.

Mit Hilfe eines Digitalisierungstabletts haben Siebner et al. (1999) eine Untersuchung durchgeführt, an der 12 Patienten mit Morbus Parkinson teilgenommen haben. Bei den Patienten wurde der Nucleus subthalamicus mit hoher Frequenz stimuliert. Die letzten 12 Stunden waren die Patienten nicht mediziert. Sie sollten standardisierte Sätze auf dem Digitalisierungstablett nachschreiben. Während der Stimulation verbesserten sich alle untersuchten kinematischen Parameter: Die Bewegungen wurden schneller und glatter („open-loop“-Bewegungen), die Tendenz zur Mikrographie nahm ab.

Propovic et al. (2002) konnten zeigen, dass die Patienten mit Morbus Parkinson Schwierigkeiten bei der Initiation der Bewegungen haben. Sie untersuchten 8 Patienten mit Morbus Parkinson und 8 gesunde Kontrollen. Die Probanden sollten auf dem Digitalisierungstablett einfache Figuren zeichnen. Die Patienten zeigten signifikant langsamere Maximalgeschwindigkeit und –beschleunigung, vor allem in der sog. „motor blocks“-Phase, wenn Bewegungen gebremst sind. Im Vergleich zu den Gesunden konnten sie auch nicht die Bewegungen vorher planen und in der prämotorischen Phase brauchten sie längere Initiationszeiten: Nur 3% von den Patienten konnten im ersten Viertel zu zeichnen anfangen.

Die kinematische Analyse der Handbewegungen kann also klinisch wertvolle Informationen über Morbus Parkinson geben.

1.5.2.2. Chorea Huntington

In Untersuchungen der Bewegungsstörungen bei Patienten mit Chorea Huntington wurden auch Digitalisierungstablette eingesetzt. Elble et al. (1990) untersuchten 12 Patienten und 6 Gesunde, um Frequenz und Amplitude eines pathologischen Tremors zu berechnen. Die Probanden sollten das Wort „because“ und mehrere verbundene Buchstaben „e“ auf die vorgegebene Linie schreiben. Außerdem zeichneten sie eine archimedische Spirale zwischen zwei Linien. Nach Elble et al. (1990) liegt die Frequenz des physiologischen Handtremors zwischen 6 und 12 Hz und die Amplitude (peak-to-peak-Amplitude) bei etwa 0.5 mm. Mit Hilfe dieser Methode ist es möglich, die Tremorformen (normaler, milder, mäßiger und starker Tremor) objektiv zu quantifizieren, weil die Tremor-Rating-Skalen nur eine grobe Einteilung des Tremors ermöglichen. Elble et al. (1990) meinten, dass im Vergleich

zu dem bisher eingesetzten Akzelerometer ein digitalisierendes Schreibtablett billiger, weniger kompliziert und informativer ist. Mit dieser Methode steht ein wichtiges Verfahren zur Tremoranalyse zur Verfügung.

Phillips et al. (1994 und 1995) analysierten auch mittels eines Digitalisierungstabletts (Abtastrate: 200 Hz; Auflösungsgenauigkeit: 0.2 mm) Bewegungsstörungen von Patienten mit Chorea Huntington. Sie untersuchten 10 Patienten (nur 4 Patienten waren mediziert) und 10 gesunde Kontrollen. Die Probanden waren Rechtshänder und sollten 15-mal 4 kleine verbundene Buchstaben „l“ zwischen den vorgegebenen Linien (Abstand: 15 mm) schreiben. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Länge und Spitzengeschwindigkeit pro Stroke zwischen Gesunden und Patienten gefunden. Die Strokedauer war wesentlich länger bei den Huntington-Patienten als bei den gesunden Probanden. Messungen des Signal-Rausch-Verhältnisses (SN-Ratio) zeigen, dass Strokespitzengeschwindigkeiten und –längen der Huntington-Patienten signifikant geringer waren als die der Gesunden. Phillips et al. (1994 ; 1995) untersuchten die Patienten auch in der akuten Phase der Krankheit. Die Ergebnisse zeigen, dass in den choreiformen Episoden die Bewegungsabfolgen deutlich gestört waren, vor allem Strokedauer und Strokellänge.

1.5.2.3. Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine häufige neurologische Erkrankung, die durch verschiedene Bewegungsstörungen charakterisiert ist. Heutzutage hat die Analyse der motorischen Störungen bei der MS zugenommen (Amazeen, 2002; Dounskia et al., 2000; Erasmus et al., 2001; Goodman et al., 2000; Longstaff und Heath, 2000; Newell und Viallancourt, 2001). Feys et al. (2003) untersuchten Augen- und Handbewegungen bei 16 Gesunden und 16 MS-Patienten mit Hilfe eines Digitalisierungstabletts und konnten zeigen, dass es bei den Patienten zur Entwicklung eines Intentionstremors und unordentlichen Bewegungen kommt. Nach Hooper und Whittle (2003) wird durch die tiefe thalamische Stimulation (DBS) der Tremor reduziert und die Handbewegungen normalisieren sich. Schenk et al. (2000) haben dargestellt, dass die Handschrift der Patienten mit MS durch sog. „closed-loop“- Strategien charakterisiert ist.

Longstaff und Heath (2003) untersuchten 7 Patienten mit MS und 17 gesunde Probanden mittels eines Digitalisierungstabletts. Die Probanden sollten das Wort „Lanordam“ sechsmal (in unterschiedlicher Größe) auf vorgegebenen Linien

schreiben. Im ersten Teil der Untersuchung waren die Probanden in einem ruhigen Raum. Der zweite Teil wurde unter Stress durchgeführt. Im Vergleich zu den Gesunden zeigten die Kranken langsamere Geschwindigkeitsprofile, die unter Stress zunahmen. Es gab keine Einflüsse von Alter und den Umgebungsbedingungen auf die Schreibleistung.

1.5.3. Anwendungsbeispiele aus der Psychiatrie

Motorische Störungen sind wichtige Symptome für die Diagnose verschiedener psychiatrischer Erkrankungen, vor allem Schizophrenie und Depression. Um diese Dysfunktionen genauer zu bestimmen, stehen computerunterstützte Analysen zur Verfügung. Diese Methoden ermöglichen nicht nur die Analyse der motorischen Auffälligkeiten, sondern auch die Differenzierung von morbo- und pharmakogenen motorischen Störungen (Mergl et al., 2000). Im Bereich der psychiatrischen Forschung wird zur manumotorischen Feinanalyse ein digitalisierendes grafisches Tablett (räumliche Auflösung ca. 0,05 mm, Genauigkeit ca. 0,2 mm, maximale Übertragungsrate: 200 Hz) und ein drucksensitiver Stift verwendet. Die Übermittlung der Signale erfolgt über eine serielle Leitung an einen konventionellen Personal Computer (PC). Die Signale und die ihnen entsprechende Zeitachse werden abgespeichert zur späteren computerunterstützten Analyse. Im Folgenden sollen Befunde zu Schizophrenie und Depression dargestellt werden.

1.5.3.1. Schizophrenie

1979 wurde von Teulings und Thomassen erstmals in der experimentellen Motorikforschung ein Digitalisierungstablett eingesetzt. Sie versuchten mit Erfolg die Aufzeichnung und Speicherung von Bewegungsfolgen (Teulings und Thomassen, 1979).

Zunehmendes Interesse an der kinematischen Analyse von Bewegungsstörungen erscheint seit den 90er Jahren. In einer Untersuchungsreihe haben Jahn und Mitarbeiter (1995) ein Digitalisierungstablett („TDS Numonics ZedPen+“) verwendet (räumliche Auflösung: 0.05 mm; zeitliche Auflösung: 120 Hz). Sie untersuchten 25 behandelte Schizophrene mit unterschiedlichen ICD-9-Diagnosen und 25 Gesunde in einer natürlichen Schreibsituation. Der Proband saß in bequemer Höhe an einem Tisch und führte repetitive Bewegungen entweder direkt auf der Oberfläche des

Digitalisierungstabletts oder auf einem Blatt Papier durch. Die aktive Fläche des Tablettts ist aus horizontalen und vertikalen Drähten aufgebaut und wird durch ein von dem zugehörigen Stift erzeugtes elektromagnetisches Feld aktiviert. Über Veränderung des elektromagnetischen Feldes registriert ein implementierter Prozessor die Position der Schreibspitze bereits dann, wenn der Stift ca. 1,5 cm über dem Tablett gehalten wird.

Die Untersuchungen wurden mit Hilfe dreier verschiedener Anweisungen durchgeführt: 1) so flüssig wie möglich; 2) flüssig und ein bisschen schneller; 3) so flüssig und schnell wie möglich.

Für die Datenaufzeichnung und für die Unterstützung der Datenaufnahme steht ein spezielles Programm „CS Version 4.2“ zur Verfügung (Mai & Marquardt, 1992) (s. Kap. 2 „Methodik“). Im Vergleich zu gesunden Probanden zeigten schizophrene Patienten deutlich verminderte Frequenz-Werte (FR), geringere mittlere Spitzengeschwindigkeit und –beschleunigung, verbunden mit geringerer Automatisierung. Unter allen drei Bedingungen lagen die FR-Werte bei beiden Gruppen in Bereichen des automatisierten Schreibens von 3-6 Hz.

Gallucci et al. (1997) untersuchten 20 schizophrene Patienten mit unterschiedlichen DSM-IV-Kriterien. 2 Patienten waren unmediziert, 13 Patienten waren unter Einfluss atypischer Neuroleptika, 5 Patienten wurden mit typischen Neuroleptika behandelt. Die Patienten sollten Girlanden und Arkaden zeichnen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Regelmäßigkeit von Strokedauer und Strokelänge bei Schizophrenen verringert war und die Patienten größere Figuren als gesunde Kontrollen zeichneten. Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen motorischen Störungen und extrapyramidalen Nebenwirkungen von Neuroleptika gefunden. Die Autoren meinen, dass für diese Auffälligkeiten Störungen in frontal-subkortikalen Schaltkreisen verantwortlich sind.

In einer anderen Studie untersuchten Tigges et al. (2000) 27 rechtshändige Schizophrene (der Diagnose lagen ICD-10-Kriterien zugrunde) und 31 Gesunde. 13 Patienten waren unmediziert. Von 14 Patienten waren 9 unter dem Einfluss von typischen, 5 Patienten unter dem Einfluss von atypischen Neuroleptika. Die Autoren verwendeten ein Digitalisierungstablett zur Manumotorikanalyse. Außerdem analysierten sie Effekte der Medikation auf die kinematischen Parameter. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen zeigten Schizophrene größere Unterschiede zwischen rechter und linker Hand. Die Patienten, die mit typischen Neuroleptika behandelt wurden, zeichneten längere Strokes und zeigten geringere mittlere

Spitzengeschwindigkeit als mit atypischen Neuroleptika behandelte Patienten. Jogems-Kosterman et al. Haben (2001) die prämotorische Phase der Bewegung bei Schizophrenen untersucht. Ihr Untersuchungskollektiv bestand aus 19 schizophrenen Patienten (nach DSM-III) und 19 gesunden Kontrollen. Die Patienten waren in der stabilen Phase der Krankheit und unter dem Einfluss von Haloperidol. Sie sollten vorgegebene Buchstaben und Figuren nachzeichnen. Die Patienten waren in allen Aufgaben langsamer und zeichneten und schrieben größere Figuren und Buchstaben als Gesunde. Außerdem hatten sie Schwierigkeiten bei der Initiation der Bewegungen in der prämotorischen Phase und brauchten längere Initiationszeiten.

1.5.3.2. Depressive Störungen

Zur Untersuchung von Bewegungsstörungen bei depressiven Patienten benutzten Forscher eine ähnliche Methode der computerunterstützten Analyse. Zunehmendes Interesse an dieser Methode erscheint in der Depressionsforschung seit den 90-er Jahren.

1993 untersuchten van Hoof et al. 20 medizierte Patienten mit einer unipolaren Depression. Die Patienten sollten einfache und komplexere Figuren auf einem Digitalisierungstablett nachzeichnen. Sie fanden statistisch signifikante Unterschiede zwischen Depressiven und Gesunden. Bei Depressiven waren die Reaktions- und Bewegungszeiten verlängert, vor allem war die Bewegungszeit länger. Nach einer Pharmakotherapie wurden 6 Patienten wieder untersucht. 2 Patienten hatten schlechtere Ergebnisse, 2 Patienten bessere und 2 Patienten stark verbesserte klinische und kinematische Parameter.

1995 berichtete Steinwachs über psychomotorische Störungen bei psychiatrischen Erkrankungen, vor allem bei endogenen und reaktiven Depressionen. Die Patienten schrieben das Wort „momom“ und die Dauer und die summative Kraft des Schreibens wurden registriert mit Hilfe in Druckaufnahmeplatten eingebauter drucksensitiver piezoelektrischer Elemente (Schreibdruckkurvenregistrierung). Zur Analyse definierter Parameter steht ein spezielles Computerauswertungsprogramm zur Verfügung. Im Vergleich zu gesunden Probanden zeigten unbehandelte depressive Patienten längere Testwortschreibzeiten und längere Schreibunterbrechungen. Anders behandelte Patienten: Unter erfolgreicher antidepressiver Therapie gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen

Depressiven und Gesunden.

In einer anderen Studie untersuchten Sabbe et al. (1996) 22 medizierte Patienten mit einer schweren Episode einer „Major Depression“ (Mittelwert der Hamilton-Depressionsskala: 24.4). Die Probanden sollten auf einem Digitalisierungstablett vorgegebene Figuren (unterschiedlicher Komplexität) nachzeichnen und teilweise verändern. Interessant ist, dass bei Depressiven Reaktions- und Bewegungszeiten verlängert waren. Außerdem nahmen die Anzahl und Art der registrierten Fehler bei Depressiven mit zunehmender Komplexität zu. Depressions-Rating-Skalen (Hamilton Depression Rating Scale und Zung Self-Rating Scale) zeigten sehr schwache Korrelationen zwischen kinematischen Variablen und Intensität der Depression (Sabbe et al., 1996). Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen neuroleptischer Komedikation und der Bewegungszeit beim Nachzeichnen einfacher Figuren gefunden. Von 22 depressiven Patienten erhielten eine neuroleptische Komedikation nur 7 Patienten. Die Autoren stellten fest, dass für die Ergebnisse nicht nur kognitive, sondern auch motorische Phänomene eine große Rolle spielen und zur Aufklärung dieser Auffälligkeiten es notwendig ist, weitere Untersuchungen durchzuführen.

Für die detaillierte Analyse der motorischen Störungen führten Sabbe et al. weitere Untersuchungen unter Verwendung eines Digitalisierungstabletts durch. In einer Studie untersuchten Sabbe et al. (1997) 22 depressive Patienten vor und nach Behandlung mit Fluoxetin. Sie befassten sich mit der Initiation, der Koordination und der Ausführung von Muskelbefehlen und deren neuromotorischem Feedback. Die Patienten sollten zwei Aufgaben ausführen: entweder verbundene, auf- und abwärts gerichtete Linien unter Variation der vorgegebenen Höhe zeichnen (möglichst schnell und genau) oder vorgegebene Kreise unter Abwandlung von deren vorgegebener Größe mit einem vertikalen Strich verbinden. Die Autoren untersuchten die Bewegungsauffälligkeiten vor der Behandlung und nach sechswöchiger Therapie mit 20 mg/die Fluoxetin. Die Ergebnisse zeigen längere Bewegungszeiten und signifikant geringere Durchschnittsgeschwindigkeiten pro gezeichneter Linie bei depressiven Patienten. Interessant ist, dass nach der Therapie fast keine Unterschiede zwischen Depressiven und Gesunden bei einigen Aufgaben bestanden. Die Durchschnittsgeschwindigkeit dagegen blieb geringer bei Depressiven im Vergleich zu Gesunden. Vor Therapiebeginn zeichneten die Patienten kürzere Linien (wenn die Größe der Bewegungen nicht vorgegeben war) als nach der Therapie. Sabbe et al.

(1997) meinten, dass diese Mikrographie ein Kompensationsmechanismus für die bestehende motorische Verlangsamung ist. Mit größerer Amplitude nahm der Unterschied zwischen Patienten und Gesunden in den Bewegungszeit nicht signifikant zu. Nach der antidepressiven Therapie war dieser Effekt weniger stark ausgeprägt. Es wurde auch festgestellt, dass bei größerer Amplitude sowohl Patienten als auch Gesunde mit größerer Durchschnittsgeschwindigkeit zeichneten. In dem Fall, wenn Probanden möglichst genau schreiben oder zeichnen mussten, war der Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen in der Bewegungszeit größer als normal, aber der Unterschied nahm ab, wenn die beiden Gruppen schnellmöglich schreiben mussten. Nach mehreren Untersuchungen haben Sabbe et al. (1997) festgestellt, dass Depressive mehr Schwierigkeiten bei der Initiation ihrer Bewegungen hatten - im ersten Viertel der Untersuchung brauchen sie längere Bewegungszeiten als gesunde Probanden. Diese Defizite haben die Autoren schon in der prämotorischen Phase bemerkt. „Prämotorische Verlangsamung“ bei Depressiven fanden früher schon Widlöcher und Hardy-Bayle (1989).

Die Verwendung des Digitalisierungstabletts ist somit hilfreich für Diagnostik und Therapie unterschiedlicher Krankheiten, vor allem in der Psychiatrie. In der Schizophrenieforschung wird die Manumotorikanalyse zunehmend eingesetzt und hat weite therapeutische, ätiologische und diagnostische Perspektiven.

1.6. Fragestellungen und Hypothesen

Hauptfragestellungen:

Hängen abnorme manumotorische Leistungen bei schizophrenen Patienten mit strukturellen Auffälligkeiten des Corpus Callosum oder des Kleinhirns zusammen?

1. Gehen Auffälligkeiten im Corpus Callosum mit abnormen Seitenunterschieden in der Motorik schizophrener Patienten einher?
2. Sind die Auffälligkeiten im Kleinhirn mit feinmotorischen Koordinationsstörungen verbunden?

Hypothesen:

1. Im Corpus Callosum sind die Axone kleiner und demyelinisiert (Keshawan et al., 2000). Mit diesen Auffälligkeiten sind abnorme Seitenunterschiede in der Motorik verbunden. (Explorative Testung wegen insuffizienter Studienlage).
2. Im Vergleich zu den Gesunden gibt es bei Schizophrenen Kleinhirn-Atrophien (Wilke et al., 2001) und Reduktion der weißen/grauen Substanz (Deshmukh et al., 2001). Diese Auffälligkeiten gehen mit Dysdiadochokinese einher. (Konfirmatorische Testung; Bonferroni-Korrektur, $p=0.05/6$).

Nebenfragestellungen:

1. Welche Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Probanden ergeben sich hinsichtlich der drei kinematischen Kennwerte Frequenz, mittlere Amplitude und Variationskoeffizient des Geschwindigkeitsmaximums, die als wesentliche Aspekte der Diadochokinese gelten können?
Sind Gruppenunterschiede nur unter bestimmten Instruktionsbedingungen oder generell festzustellen?

Hypothesen:

- 1.1. Im Vergleich zu gesunden Probanden bemerkt man bei Schizophrenen geringere Frequenz (Bradykinese). (Konfirmatorische Testung, $p=0.05/5$).

1.2. Schizophrene Patienten zeigen normale Bewegungsamplitude. (Konfirmatorische Testung, $p=0.05/5$).

1.3. Schizophrene Patienten sind im Vergleich zu Gesunden bei der Diadochokinese abnorm variabel. (Konfirmatorische Testung, $p=0.05/5$).

Gruppenunterschiede in feinmotorischen Störungen sind aufgabenunabhängig festzustellen.

2. Sind die drei kinematischen Kennwerte – Frequenz, mittlere Amplitude und Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit - unkorreliert oder miteinander verbunden?

Hypothese:

Kinematische Hauptparameter: Frequenz, mittlere Amplitude und Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit sind unkorreliert, was ihre unabhängige Interpretation erlaubt (Jahn, 1999). (Konfirmatorische Testung, $p=0.05/3$).

3. Sind mittels MRT bei schizophrenen Patienten abnormale volumetrische Befunde im Kleinhirn und im Corpus Callosum objektivierbar?

Hypothese:

Es werden signifikant kleinere Volumina des gesamten Cerebellum bei schizophrenen Patienten gefunden. (Konfirmatorische Testung, $p=0.05/2$).

Das Corpus Callosum ist kleiner, es gibt weniger Axone. Die Axone sind demyelinisiert und haben kleinere Durchmesser. (Konfirmatorische Testung, $p=0.05$).

4. Mit welchen klinischen Merkmalen hängen die drei kinematischen Kennwerte bei schizophrenen Patienten zusammen?

Hypothese:

Die drei kinematischen Kennwerte hängen mit diesen klinischen Merkmalen zusammen: Negativsymptomatik, Alter bei Beginn der Erkrankung, Krankheitsdauer, Anzahl stationärer Aufenthalte. (Explorative Testung).

5. Welche Unterschiede bestehen zwischen den mit typischen und atypischen Neuroleptika behandelten Patienten? Welcher Zusammenhang besteht zwischen

Neuroleptikadosis in Chlorpromazinäquivalenten (CPZ) und manumotorischen Parametern?

Hypothese:

Bei den Patienten, die typische Neuroleptika erhalten, ist die Strokelänge regelmäßiger und das Geschwindigkeitsprofil weniger regelmäßig als bei Patienten, die mit atypischen Neuroleptika behandelt werden (Tigges et al., 2000). Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen manumotorischen Parametern und neuroleptischer Dosis bzw. Expositionszeit. (Explorative Testung).

2. METHODIK

2.1. Untersuchungskollektiv

2.1.1. Schizophrene Patienten

An der Untersuchung nahmen 46 schizophrene Patienten teil. Sie waren männlich, neuroleptisch mediziert (Tab. 2.1. und 2.2.) und während der Untersuchung wurden sie auf der Spezialstation für schizophrenen Erkrankte in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt.

Alle Patienten nahmen an der Untersuchung freiwillig teil. Für die Durchführung der nichtinvasiven manumotorischen Untersuchungen besteht ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Mit Hilfe eines Fragebogens wurde alle wichtigen demographischen und schriftbezogenen Informationen gesammelt. Ausschlusskriterien waren positive Familienanamnese für psychiatrische Krankheiten, Schädelhirn-Traumata in der Vorgeschichte und Behandlung mit Corticosteroiden in den letzten 3 Monaten.

Das Durchschnittsalter der schizophrenen Patienten betrug 31,2 Jahre ($s=7,4$ Jahre; Minimum: 18 Jahre, Maximum: 55 Jahre). Alle Patienten waren Rechtshänder. Um Lateralitätsquotienten (LQ) zu berechnen, hatten die Patienten vor Testbeginn die 10 Items des Edinburgh-Händigkeits-Fragebogens (Oldfield, 1971) zu bearbeiten. Ihr durchschnittlicher LQ betrug $+90,35$ ($s=12,44$; Minimum: 50, Maximum: 100). Der LQ variiert zwischen -100 und $+100$. $+100$ bedeutet absolute Rechtshändigkeit, -100 absolute Linkshändigkeit.

Bei den Patienten handelte es sich um Patienten mit verschiedenen Formen der Schizophrenie (nach ICD-10).

Die meisten Patienten schrieben fast nie im Alltag (60,9%), verrichteten weder fein- (65,2%) noch grobmotorische Tätigkeiten (60,0%).

Tab. 2.1. Psychopharmakologische Medikation der schizophrenen Patienten (n=46):

Wirkstoff	Tagesdosis	Gesamtzahl
-Amisulprid	n=3; 800mg/die	n=6
	n=1; 300mg/die	
	n=2; 200mg/die	
-Amytriptylin	n=1; 100mg/die	n=1
-Biperiden	n=1; 8mg/die	n=5
	n=1; 2mg/die	
	n=1; 1mg/die	
	n=2*	
-Carbamazepin	n=1; 20mg/die	n=1
-Clozapin	n=1; 550mg/die	n=15
	n=4; 300mg/die	
	n=2; 200mg/die	
	n=3; 150mg/die	
	n=2; 100mg/die	
	n=1; 125mg/die	
	n=2*	
-Citalopram	n=1; 20mg/die	n=1
-Flupentixol	n=2; 10mg/die	n=5
	n=1; 3mg/2 Wochen	
	n=1; 0,75mg/2 Wochen	
	n=1; 1 Inj/2 Wochen**	
-Fluspirilen	n=1; 5ml/Woche	n=3
	n=2*	
-Fluvoxamin	n=1; 25mg/die	n=1
-Haloperidol	n=1; 12,5mg/die	n=4
	n=1; 7,5mg/die	
	n=1; 7mg/die	
	n=1*	
-Haloperidoldecanoat	n=1; 3ml/3x Woche	n=2
	n=1; 1ml/Monat	
-ILP3001	n=1; 1Kapsel/die**	n=1
-Levomepromazin	n=1; 100mg/die	n=2
	n=1	
-Lithium	n=1; 250mg/die	n=1
-Lorazepam	n=2	n=2
-Olanzapin	n=1; 10mg/die	n=4
	n=2; 2Tab./die**	
	n=1; 1Tab./die**	
-Paroxetin	n=2; 30mg/die	n=2
-Perazin	n=2; 125mg/die	n=4
	n=2; 100mg/die	
-Perphenazin	n=1; 1ml/Woche	n=1
-Pimozid	n=1; 2mg/die	n=1
-Propranolol	n=1; 20mg/die	n=2
	n=1	
-Prothipendyl	n=1; 80mg/die	n=1
-Risperidon	n=1; 40mg/die	n=4
	n=3; 4mg/die	
-Sertindol	n=12mg/die	n=1
-Studienmedikation	n=1; 2Kapseln/die**	n=1
-Trimipramin	n=1; 200mg/die	n=2
	n=1; 75mg/die	
-Zopiclon	n=2; 7,5mg/die	n=2
-Zotepin	n=1; 1Tab./die**	n=1

Inj.=Injektion;

*keine Angabe;

**genaue Dosis nicht feststellbar.

Tab. 2.2. Psychopharmakologische Medikation der schizophrenen Patienten, Übersicht über Subgruppen(n=46):

Wirkstoffgruppe		Zusatzmedikation	Gesamtzahl
Butyrophenon-Derivate			
- Haloperidol	n=3	-Clozapin n=1 -Flupentixol n=1 -Levomepromazin n=1 -Perazin n=1	3
Phenothiazin-Derivate			
-Perazin	n=3	-Lithium n=1 -Sertindol n=1 -Trimipramin n=1	3
Neuroleptische Depotpräparat			
-Flupentixol	n=4	-Amisulprid n=1 -Biperiden n=1 -Carbamazepin n=1 -Lorazepam n=1	8
-Fluspirilen	n=2	-Biperiden n=2 -Lorazepam n=1 -Propranolol n=1 -Zopiclon n=1	
-Haloperidoldecanoat	n=2	-Clozapin n=2 -Haloperidol n=1 -Levomepromazin n=1 -Prothipendyl n=1	
Atypische Neuroleptika			
-Clozapin	n=12	-Biperiden n=2 -Citalopram n=1 -Fluspirilen n=1 -Fluvoxamin n=1 -Olanzapin n=1 -Paroxetin n=1 -Pimozid n=1	25
-Risperidon	n=4		
-Olanzapin	n=3	-Amitriptylin n=1	
-Amisulprid	n=5	-Perphenazin n=1 -Paroxetin n=1 -Propranolol n=1 -Trimipramin n=1 -Zopiclon n=1	
-Zotepin	n=1		
Sonstige Medikamente			
-Studienmedikation	n=1		2
-“ILP3001”	n=1		
Keine psychotrope Medikation			5

2.1.2. Gesunde Probanden

An der Untersuchung haben außer 46 schizophrenen Patienten 39 gesunde Probanden unter denselben Umgebungsbedingungen teilgenommen. Sie erhielten eine Aufwandsentschädigung. Alle Probanden waren Rechtshänder.

Das Durchschnittsalter der gesunden Probanden betrug 29,56 Jahre ($s=10$ Jahre; Minimum: 18 Jahre, Maximum: 55 Jahre). Ihr LQ betrug 89,34 ($s=13,41$; Minimum: 40, Maximum: 100). 41,0% der Probanden verrichteten keine feinmotorische und 46,2% keine grobmotorische Tätigkeiten.

Die Probanden waren organisch gesund und hatten keine psychiatrischen Erkrankungen. Von den 39 Personen waren insgesamt nur 4 Probanden mediziert (mit Jothyrox, Asthmaspray, Regazell, Energeen).

2.1.3. Vergleich der deskriptiven Daten der schizophrenen Patienten und der gesunden Probanden

Die Probanden und Patienten waren bezüglich Alter, Händigkeit, Geschlecht, früherem oder gegenwärtigem Nikotinkonsum (Anteil der Nichtraucher) vergleichbar (siehe Tabelle 2.3).

Tab. 2.3. Stichprobenbeschreibung.

Variable		Gesunde Probanden (N=39)	Schizophrene Patienten (N=46)	p
Alter (in Jahren)	-M	29,6	31,2	0,38 ¹
	-s	10	7,40	
Schulabschluss ^a	-Hauptschule	5(12,8%)	14(31,1%)	0,13 ²
	-Realschule	12(30,8%)	11(24,4%)	
	-Gymnasium	19(48,7%)	14(31,1%)	
	-Universität	3(7,7%)	6(13,3%)	
Beruf	-arbeitslos	1(2,6%)	12(26,1%)	0,008 ²
	-Angestellter	10(25,6%)	10(21,7%)	
	-selbständig	4(10,3%)	3(6,5%)	
	-Arbeiter	5(12,8%)	13(28,8%)	
	-Beamter	1(2,6%)	0	
	-Student	8(20,5%)	3(6,5%)	
	-Sonstiges	10(25,5%)	5(10,9%)	
Schreibhand	-rechts	39	46	---
	-links	0	0	
Händigkeit (LQ)	-M	89,34	90,35	0,69 ³
	-s	13,41	12,44	
Schreibdauer pro Tag (in Minuten)	-fast nie	11(28,2%)	28(60,9%)	0,009 ²
	-10-20 Minuten	9(23,1%)	10(21,7%)	
	-20-40 Minuten	7(17,9%)	5(10,9%)	
	-40-80 Minuten	11(28,2%)	2(4,3%)	
	-über 80 Minuten	1(2,6%)	1(2,2%)	
Feinmotorische Tätigkeiten	-ja	23(59,0%)	16(34,8%)	0,026 ²
	-nein	16(41,0%)	30(65,2%)	
Grobmotorische Tätigkeiten	-ja	21(53,8%)	18(39,13%)	0,175 ²
	-nein	18(46,2%)	28(60,87%)	
Nikotinkonsum ^b	-ja	19(52,6%)	23(63,9%)	0,34 ²
	-nein	17(47,4%)	13(36,1%)	
Nikotinkonsum in Zigaretten/Tag ^b	-M	12,63	23,26	0,001 ¹
	-s	8,73	9,81	
WST ⁴ - IQ-Berechnung ^b	-M	110,92	103,30	0,05 ¹
	-s	13,88	17,57	

Anmerkungen: Alle Patienten und Probanden waren männlich.
 LQ=im Edinburgh-Händigkeits Fragebogen Oldfield, 1971) ermittelter Lateralitätsquotient;
 M=Mittelwert; s=Standardabweichung;
¹t-Test für unabhängige Stichproben;
²Chi²-Test für unabhängige Stichproben;
³Mann Whitney U-Test;
⁴Intelligenzquotient im Wortschatztest (Schmidt und Metzler, 1992);
^aBei einem Patienten war der Schulabschluss nicht feststellbar.
^bDiese Variablen waren nur für 36 schizophrene Patienten und 36 gesunde Kontrollen verfügbar.
⁺p≤0,10; ^{*}p≤0,05; ^{**}p≤0,01; ^{***}p≤0,001.

Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die Gesunden über eine höhere verbale Intelligenz (WST-IQ) verfügten als die Schizophrenen (p=0,05*), obwohl im

Schulabschluss kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Gesunden besteht ($p=0,13$). Die Angaben zu den motorischen Tätigkeiten und Schreibdauer machen deutlich, dass die Gesunden im Alltag mehr schreiben ($p=0,009^{**}$) und mehr feinmotorische Tätigkeiten verrichteten ($p=0,026^*$) als Schizophrene. Die schizophrenen Raucher konsumierten signifikant mehr Nikotin ($p=0.001^{***}$) als die gesunden Raucher; unter den schizophrenen Patienten fanden sich mehr Arbeitslose und Arbeiter als unter gesunden Kontrollen.

Die schizophrenen Patienten wurden hinsichtlich Erkrankungsdauer, Anzahl der stationären psychiatrischen Aufenthalte und Fremdbeurteilungsskalen charakterisiert (siehe Tabelle 2.4.). Die durchschnittliche Dauer der Erkrankung lag bei 7,8 Jahren ($s=7,3$ Jahre; Minimum: 5 Jahre; Maximum: 25 Jahre) und die durchschnittliche Anzahl der stationären Aufenthalte bei 3,2 ($s=2,76$; Minimum: 1; Maximum: 14).

Die gegenwärtige psychopathologische Beeinträchtigung wurde mit der *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS; Overall und Gorham, 1962) eingeschätzt. Der mittlere Skalensummenwert betrug 43,75 ($s=10,85$; Minimum: 20; Maximum: 73). Für die Beurteilung der allgemeinen Psychopathologie und zur Bewertung der Positiv- und Negativsymptomatik wurde die *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS; Kay et al., 1987) verwendet (vgl. Tabelle 2.4.). BPRS und PANSS können zur Messung der antipsychotischen Wirksamkeit von Neuroleptika angewandt werden. Um die negativen Symptome zu erfassen, wurde die *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (Andreasen, 1983) eingesetzt. Im Untersuchungskollektiv waren nur 5 Patienten medikamentenfrei. Für die pharmakologisch behandelten Patienten wurden auch *Chlorpromazinäquivalente* (CPE) (vgl. Jahn & Mussgay, 1989) berechnet.

Tab.2.4. Psychopathologische Charakteristika der schizophrenen Patienten (N=36).

Variable	M	s	Spannweite
Erkrankungsdauer (in Jahren)	7,8	7,3	0,5 - 25,0
Anzahl der stationären psych. Aufenthalte	3,1	2,8	1,0 - 14,0
GAF¹	55,4	18,1	25,0 - 99,0
BPRS-Gesamtwert²	43,8	10,9	20,0 - 73,0
PANSS³-Gesamtwert (positiv+negativ)	39,5	9,9	16,0 - 57,0
PANSS³ positive scale- Gesamtwert	13,7	5,2	7,0 - 24,0
PANSS³ negative scale- Gesamtwert	25,7	7,0	9,0 - 35,0
PANSS³-Psychopathologie- Gesamtwert	40,6	10,7	12,0 - 56,0
PANSS³-Gesamtwert	80,1	19,6	32,0 - 109,0
SANS⁴	53,3	20,6	0 - 86,0
EPS⁵	1,7	2,8	0 - 12,0
Tardive Dyskinesie Skala⁶	1,9	5,4	0 - 31,0
AIMS⁷	1,6	2,6	0 - 12,0
CPZ⁸	294,4	198,9	56,0 - 720,0

Anmerkungen: M=Mittelwert; psych=psychiatrisch; s=Standardabweichung;
¹Global Assessment of Functioning (Endicott et al., 1976);
²Brief Psychiatric Rating Scale (Overall & Gorham, 1962);
³Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al., 1987);
⁴Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Andreasen, 1983);
⁵Extrapyramidal-Symptom-Rating-Scale (Simpson & Angus, 1970);
⁶A rating scale for tardive dyskinesia (Simpson et al., 1979);
⁷Abnormal Involuntary Movement Scale (Guy, 1976);
⁸Chlorpromazinäquivalente (Jahn und Mussgay, 1989).

Zur Registrierung extrapyramidaler Medikamenten-Nebenwirkungen, vor allem der Parkinson-Symptomatik wurde die EPS-Skala von Simpson und Angus (1970) verwendet. Mittels *Global Assessment of Functioning* Skala (Endicott et al., 1976) wurden die psychische, soziale und berufliche Funktionsfähigkeit der Patienten beurteilt. Abnorme und unwillkürliche Bewegungen wurden mit der *Abnormal Involuntary Movement Scale* (Guy, 1976) eingeschätzt. Diese Skala ermöglicht neben der *Tardive Dyskinesia Scale* (Simpson et al., 1979) die Erfassung motorischer Störungen im Zusammenhang mit Antipsychotika.

2.2. Beschreibung der Versuche

Während der Untersuchung war es wichtig, dass alle Patienten und Probanden gleiche Umgebungsbedingungen hatten. Deshalb wurde die Untersuchungsreihe an dem selben Arbeitsplatz in einem ruhigen Raum durchgeführt. Die Probanden saßen auf einem individuell höhenangepassten Stuhl an einem Tisch, auf dem das mit dem Computermonitor verbundene Digitalisierungstablett (UltraPad A4 serielles Tablett, Modell DU-1212) auflag. Die Versuchsteilnehmer führten repetitive Handbewegungen auf einem rechtwinklig zu den Seiten des Tablett aufliegenden, unlinierten, weißen Blatt Papier aus (Format: DIN A4). Um eine bequeme und entspannte Schreibposition einzunehmen, konnten die Probanden das Tablett und den Stuhl persönlich umstellen. Die technische Geräte wurden so positioniert, dass Ablenkungseffekte vermieden werden konnten. Die Probanden waren also in einer natürlichen Schreibsituation.

Untersuchungsablauf:

Vor der Untersuchung musste der Teilnehmer den Fragebogen zur Schriftbildanalyse (über persönliche Daten, Händigkeit, Schreibgewohnheiten, fein- und grobmotorische Tätigkeiten, organische Krankheiten) ausfüllen. Der Versuchsleiter erklärte den Ablauf der Untersuchung, dann bat er jeden Patient an, das Tablett so hinzustellen, dass es für ihn bequem war. Der gewünschte Bewegungsablauf wurde vom Versuchsleiter auf einem Extrablatt kurz demonstriert.

Es gab insgesamt 17 Aufgaben. In den Versuchen 1, 2 und 11 zeichneten die Probanden übereinanderliegende Kreise, in den Versuchen 3 und 12 archimedische Spiralen, im Versuch 4 schrieben sie einen Satz, im Versuch 5 ihre Unterschrift, in den Versuchen 6 und 17 zeichneten sie Wellenlinien, in den Versuchen 7, 8, 9 und 10 schreiben sie drei verbundene Buchstaben „aaa“ zwischen den Linien, Versuch 13 und 15 sind Haltetremor -, Versuch 14 und 16 Intentionstremor aufgaben. Die Aufgaben führten die Patienten mit der rechten oder mit der linken Hand durch.

Zu Folgenden sollen jene Versuche dargestellt werden, die in der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden.

Versuch 1:

Im ersten Versuch sollten die Probanden mit der dominanten Schreibhand (also mit der rechten Hand in unserem Untersuchungskollektiv) 30 Sekunden lang übereinanderliegende Kreise zeichnen. Die Probanden zeichneten nicht auf dem Blatt Papier, sondern auf einer darauf befestigten Plastikfolie. Die Kreise sollten sich zwischen den vorgegebenen Linien befinden (Abstand: 12 mm). Es wurde erklärt, dass es wichtig sei, die Kreise möglichst schnell und genau zwischen den Linien zu zeichnen, ohne dabei den Stift vom Blatt Papier abzuheben. Die Kreisbewegung sollte im Handgelenk erzeugt werden, so dass der Ellenbogen auf dem Tisch auflag. Die Aufzeichnung begann und endete automatisch nach 30 Sekunden: dies wurde vom Versuchsleiter angezeigt. Die Bewegungen in der Untersuchung entsprechen der feinmotorischen Diadochokinese. Die Daten wurden gespeichert.

Versuch 2:

Der zweite Versuch bestand in einer Aufgabe für die rechte Hand. Der Patient sollte 10 Sekunden lang möglichst schnell und fließend übereinanderliegende Kreise zwischen den Linien (entsprechend V1) zeichnen, aber gleichzeitig musste er mit der nicht-dominanten linken Hand möglichst häufig ein Zählgerät betätigen. Das Zählgerät wurde mit dem Daumen locker bedient. Nach der Untersuchung wurde die in der Distractionsaufgabe erreichte Drückfrequenz dokumentiert.

Versuch 4:

Im vierten Versuch sollten die Probanden mit ihrer dominanten Hand in gewöhnlicher Handschrift auf eine horizontale vorgegebene Linie den Satz „Der Ball rollt ins Tor“ schreiben. Es wurden die Probanden gebeten, diesen Satz möglichst flüssig zu schreiben. Die Probanden schrieben auf dem Vorlagenblatt.

Versuch 7:

Dieser Versuch bestand in der Aufgabe, mit der dominanten rechten Hand in Schreibschrift 3 nebeneinanderliegende Buchstaben „aaa“ zwischen den vorgegebenen Linien zu schreiben (Abstand: 6 mm), ohne dabei den Stift von dem Papier zu heben. Des Weiteren wurde darum gebeten, möglichst entspannt und flüssig zu zeichnen. In dieser Untersuchung kam es nicht auf Geschwindigkeit oder Schönschrift an.

In den Untersuchungen 8, 9 und 10 sollten die Probanden wieder 3 verbundene Buchstaben „aaa“ zwischen den Linien schreiben, aber in verschiedenen Größen (12, 18 und 24 mm).

Versuch 11:

Beim Versuch 11 zeichneten die Probanden 30 Sekunden lang wieder übereinanderliegende Kreise zwischen den vorgegebenen Linien (Abstand: 12 mm) (genauso wie im Versuch 1), aber mit der nicht dominanten, also mit der linken Hand.

2.3. Technische Grundlagen der Manumotorikanalyse

Für die Aufzeichnung der Schriftspur und deren Verlaufsanalyse wurde ein digitalisierendes grafisches Tablett (Wacom IV, UltraPad A4 serielles Tablett, Modell DU-1212) und ein drucksensitiver kugelschreiberähnlicher Stift (Model UP-801 UltraPen Duo der Firma Wacom, Gesamtgröße: 148 x 11,4 cm; Gewicht: 11 Gramm) verwendet.

Das Digitalisierungstablett verfügt über eine aktive Fläche von 304.8 x 304.8 mm, bei einer Gesamtgröße von 407.0 x 417.0 x 36.3 mm (Breite x Länge x Höhe), mit der Leistungsaufnahme 1.7 Watt und mit einem Eingangsstrom von 140 mA und 12 Volt. Das Tablett ist für das Program CS konfiguriert. Dabei muß zwischen der Konfiguration für die Kommunikation zwischen dem Tablett und dem Computer über eine serielle Schnittstelle (Frequenz: 205 Punkte pro Sekunde, zeitliche Auflösung: etwa 205 Hz) und der erst dann möglichen eigentlichen Datenübertragung des Tablett unterschieden werden. Die einzelnen Datenpunkte werden mit einer Genauigkeit von 0.25 mm bei einer Auflösung von 100 Linien pro Millimeter übertragen.

Die aktive Fläche des Schreibtablett, die aus horizontalen und vertikalen Drähten aufgebaut ist, wird durch ein von dem zugehörigen Stift erzeugtes elektromagnetisches Feld aktiviert. Über Veränderung des elektromagnetischen Feldes registriert der in das Tablett implementierte Prozessor die Position der Schreibspitze bereits dann, wenn der Stift ca. 1,5 cm über dem Tablett gehalten wird. Ein optisches Feedback wird durch die Verwendung einer roten Kugelschreibermine gewährleistet.

Zur Auswertung der aufgezeichneten Signale und zur Unterstützung der Datenaufnahme steht das für die wissenschaftliche Verwendung von Digitalisierungstabletten entwickelte Computerprogramm „CS Version 4.2“ („Computerunterstützte Analyse der Bewegungsabläufe beim Schreiben“, entwickelt von Mai und Marquardt, 1992) zur Verfügung. Dieses Programm ermöglicht mit speziellen mathematischen Verfahren (nonparametrische Kernschätzung) aus den registrierten Ortskurven die Ermittlung der Geschwindigkeits- und Beschleunigungsverläufe.

Registriert wird der Ort der Schreibspitze mit einer räumlichen Auflösung von normalerweise 0.05 mm und einer zeitlichen Auflösung von ca. 200 Hz, die tatsächliche Genauigkeit liegt normalerweise bei ca. 0.2 mm. Die registrierten Ortskoordinaten sind mit räumlichen, zeitlichen und auch systembedingten Fehlern behaftet. Die Filterung der Daten ermöglicht die Minimierung von Fehlern. Zur Fehlerbereinigung werden die Daten im Programm CS fünf hintereinandergeschalteten nonparametrischen Kernschätzungen der Ordnung $(\nu+4)$ unterzogen. Diese Methode ist eine Art gleitender Mittelung der Daten mit einer vorgegebenen und statistisch optimierten Schätzfunktion (Müller et al., 1986). Als Kernschätzungsfilter steht ein FIR-Filter (finite impulse response) zur Verfügung. Der Vorteil dieses Filters gegenüber herkömmlichen Filtermethoden ist eine hohe Rechengeschwindigkeit und die getrennte Adaptation für die verschiedenen Ableitungen (Marquardt & Mai, 1994). Es werden nur Geschwindigkeits- und Beschleunigungsfunktionen gefiltert. Die Zeitdimension wird nicht gefiltert. Durch diese Filterung der Daten werden die resultierenden Fehler auf einen Restfehler von 120 mm/s² bei der Beschleunigungsfunktion, 4 mm/s für die Geschwindigkeitsfunktion und 0.12 mm für die Ortskurven reduziert.

Zur Signalvorverarbeitung und zur Analyse der Schreibbewegungen stehen im Software-Programm CS mehrere graphische und statistische Funktionen zur Verfügung. Die Bewegungsparameter werden als Y/X-Schriftspur gemeinsam mit den zugehörigen Geschwindigkeits- und Beschleunigungskurven dargestellt. Das Grundelement jeder Bewegungseinheit ist der sog. Stroke. Ein Stroke ist definiert als ein Bewegungsabschnitt zwischen zwei aufeinanderfolgenden Umkehrpunkten (Minima und Maxima) der Ortskurve in x- bzw. y-Richtung. Mit Hilfe von Markern ist

es möglich, die interessierenden Abschnitte aus einer Schriftspur für die weitere Analyse zu wählen und am Bildschirm im Detail zu verfolgen.

Im Programm CS gibt es insgesamt 53 klar definierte manumotorische Parameter, die in vier großen Gruppen zusammengefasst werden können:

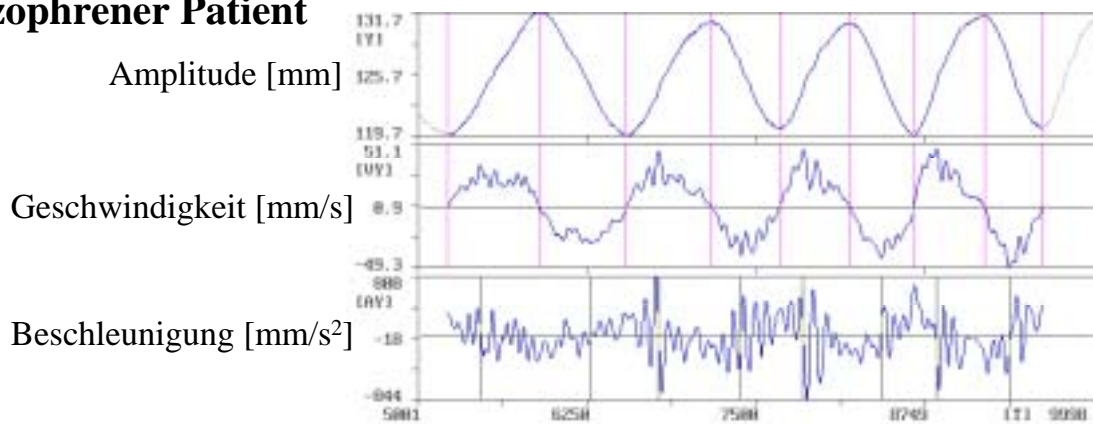
- kinematische Extremwerte;
- Parameter der Zeitstruktur;
- Parameter der Bewegungswechsel;
- statistische Maße.

Jeder Parameter beleuchtet unterschiedliche Aspekte der aufgezeichneten Bewegungen:

1. Kinematische Extremwerte: Hier können die Anzahl, die Mittelwerte der negativen und positiven Extremwerte (Peaks), die Standardabweichungen für Geschwindigkeits- und Beschleunigungskurven und die sog. normierte Geschwindigkeit berechnet werden. Außerdem wird die Gesamtdauer zwischen dem ersten und dem letzten Extremwert mit der resultierenden Frequenz angegeben.
2. Parameter der Zeitstruktur: In dieser Gruppe werden die absolute Dauer der einzelnen Segmente und der Abstand der Geschwindigkeitspeaks von dem Segmentbeginn berechnet. Außerdem wird hier der Abstand zwischen Beschleunigungs- und Geschwindigkeitspeak ermittelt.
3. Parameter der Bewegungswechsel: Mit dieser Funktion werden die mittlere Anzahl der Geschwindigkeitswechsel und die Inversionen der Beschleunigungsfunktion pro Stroke berechnet.
4. Statistische Maße: Hier können die interessierenden Abschnitte aus einer Schriftspur ausgewählt werden und wichtige statistische Maße der manumotorischen Parameter (z.B. Mittelwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung, mittlerer Schreibdruck...) berechnet werden.

Abbildung 2.1. zeigt den Kurvenverlauf eines schizophrenen Patienten und gesunden Probanden beim möglichst schnellen zeichnen übereinanderliegender Kreise mit der dominanten (rechten) Hand. Schon der visuelle Vergleich verdeutlicht, dass der schizophrene Patient langsamer, weniger regelmäßig und weniger automatisiert zeichnete als der gesunde Proband (vgl. Abb. 2.1.).

Schizophrener Patient



Gesunder Proband

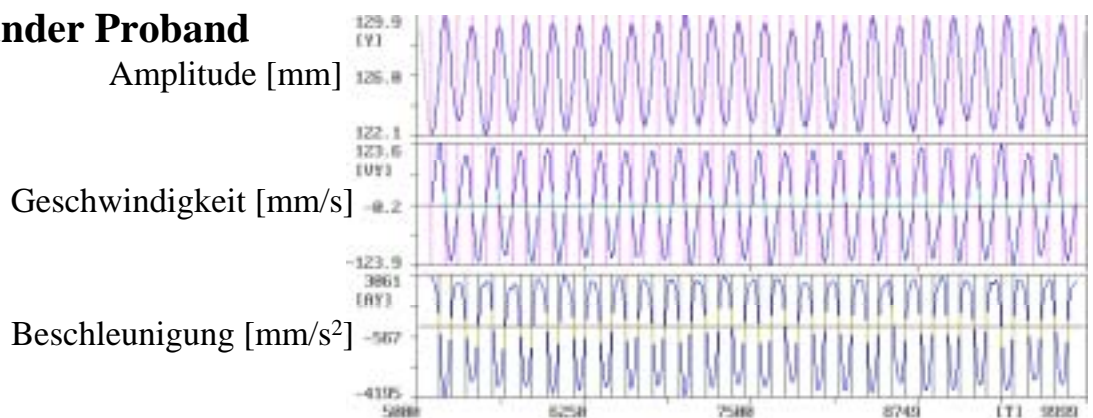


Abb. 2.1. Darstellung des Kurvenverlaufs eines schizophrenen Patienten und gesunden Probanden beim möglichst schnellen Zeichnen übereinanderliegender Kreise mit der dominanten (rechten) Hand. Die Ortskurven zeigen einen Ausschnitt von 5 Sekunden beim Zeichnen der Kreise.

Oben: Schizophrener Patient (35 Jahre alt); LQ=+100%. Anzahl der Geschwindigkeitswechsel pro Stroke=10.50; Anzahl der Beschleunigungswechsel pro Stroke=13.54; Unten: Gesunder Proband (35 Jahre alt); LQ=+80%; Anzahl der Geschwindigkeitswechsel pro Stroke=1.0; Anzahl der Beschleunigungswechsel pro Stroke=1.0. Schon der visuelle Vergleich verdeutlicht, dass der schizophrene Patient langsamer zeichnete als der gesunde Proband (Frequenz 0.95Hz gegenüber 4.81Hz bei dem gesunden Probanden). Ein Blick auf die Geschwindigkeits- und Beschleunigungskurven lehrt, dass sie beim schizophrenen Patienten sehr viel weniger regelmäßig sind als beim gesunden Probanden.

2.4. Analyse der kinematischen Parameter

Für die Betrachtung und Vermessung beliebiger Bewegungsabschnitte stehen zahlreiche leistungsfähige graphische Funktionen zur Verfügung. Die zeitliche Segmentierung aus den Kurven ermöglicht die Berechnung der Kennwerte (Niveauwerte und Zeitwerte). Zu den Niveauwerten gehören die Frequenz (FRQ), die durchschnittliche Anzahl von Inversionen im Geschwindigkeits- (NIV) bzw. Beschleunigungsprofil (NIA) der Trajektorien, die Amplitude (S), das Geschwindigkeits- (V) und das Beschleunigungsmaximum (A) sowie der Quotient aus Geschwindigkeitsmaximum und Amplitude (Q). Zeitwerte sind die Segmentdauer (tS), die absolute (tV) und die relative Zeit (tQ) bis zum Erreichen des Geschwindigkeitsmaximums sowie der zeitliche Abstand zwischen unmittelbar aufeinanderfolgenden Geschwindigkeitsmaxima sowie der zeitliche Abstand zwischen unmittelbar aufeinanderfolgendem Geschwindigkeits- und Beschleunigungsmaximum (tA). Von besonderem Interesse sind folgende Parameter:

- Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Stroke (NIV);
- Anzahl der Richtungswechsel der Beschleunigung pro Stroke (NIA);
- Mittlere tangentielle Geschwindigkeit [mm/s] pro Stroke in den Versuchen 1, 2 und 11 (übereinanderliegende Kreise) mit dem zugehörigen Variationskoeffizienten [%];
- Mittlere Spitzengeschwindigkeit [mm/s] pro Stroke mit dem zugehörigen Variationskoeffizienten;
- Mittelwert der Strokedauer [ms] mit dem zugehörigen Variationskoeffizienten.
- Mittelwert der Spitzenbeschleunigung [mm/s²] pro Stroke mit dem zugehörigen Variationskoeffizienten.
- Mittlere Stokelänge [mm] mit dem zugehörigen Variationskoeffizienten;
- Mittlere Länge des Satzes „Der Ball rollt ins Tor“.

Die wichtigsten von diesen Parametern sind die Frequenz, die mittlere Amplitude und der Variationskoeffizient des Geschwindigkeitsmaximums.

Die kinematischen Kennwerte sind sensitiv und hängen bei gesunden Probanden von Alter, Intelligenz und motorischen Aktivitäten ab (vgl. Mergl et.al., 1999). Bei den Patienten sind mögliche Einfluss faktoren: Schlechte prämorbidie Anpassung, Chronifizierung, negative Symptome, Alter bei Beginn der Erkrankung,

Krankheitsdauer, Familienanamnese, Anzahl stationärer Aufenthalte (vgl. Jahn, 1999).

Die Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit (NIV) sowie die Anzahl der Beschleunigungswechsel pro Stroke reflektieren den Automatisationsgrad der Handbewegungen. Ihr Ideal-Wert beträgt 1 (Mai, 1993). Je geringer das Ausmaß der Automatisierung der Bewegung ist, umso größer ist dieser Wert.

Die Regelmäßigkeit der Beschleunigung variiert intraindividuell. Trotzdem ist es möglich, die Versuchspersonen mittels Variationskoeffizienten miteinander zu vergleichen. Im optimalen Fall, wenn die Bewegungsreplikationen identisch sind, ist der Wert für den Variationskoeffizienten 0.

Die Strokellänge und die mittlere Länge des Satzes: „Der Ball rollt ins Tor“ können als Maß für die Mikro- und Makrographie angesehen werden.

Der Mittelwert der Spitzengeschwindigkeit und der Mittelwert der Spitzenbeschleunigung sowie die mittlere Strokedauer sind Indikatoren der Bradykinese.

Alle diese Parameter sind wichtige Variablen für die objektive Auswertung gestörter Handbewegungen.

2.5. Technische Grundlagen der MRT

Bei der Durchführung der MRT wurde ein klinisches 1,5-Tesla-Magnetom-System (Siemens, Erlangen) verwendet. Die drei-dimensionalen T_1 -gewichteten Bilder wurden mittels einer schnellen Gradient-Echo-Sequenz (MPRAGE) mit den folgenden Parametern aufgenommen: Echozeit (TE)=4.9 ms; Repetitionszeit (TR)=11.6 ms; Zahl der 3D-Akquisition=1; Bildgröße (FOV)=230x230x190mm; Schichtdicke=1.5mm; Matrix=512x512x126mm.

Für die weitere Verarbeitung wurden die Daten reduziert (von 16 auf 8 Bits, Matrix=256x256x126mm; Schichtdicke=1.5mm). Die Analyse der Bilddatensätze erfolgte mittels einer Silicon-Graphic-Workstation (SGI) mit speziell entwickelter Software BRAINS (Andreasen et al. 1992). Für jeden Datensatz wurde eine spezielle drei-dimensionale Ausrichtung vorgenommen. Als erster Schritt wurde die Fissura interhemispherica entsprechend der Koordinatenachse ausgerichtet. Als

zweiter Schritt wurden die Daten gemäß der AC-PC (Commissura anterior-posterior) - Ebene ausgerichtet.

Corpus Callosum. Die CC Areale und fünf Teilbereiche (C₁-C₅) wurden auf den T₁-gewichteten MRI-Bildern ausgerichtet. Es wurden das CC und fünf Teilbereiche in der sagittalen Ausrichtung gemessen, die in der midsagittalen Region besser dargestellt waren (Meisenzahl et al., 1999). Diese Regionen wurden unter Verwendung von Landmarken in einer hierarchischen Ordnung geteilt (Talairach und Tournoux, 1993). Zuerst wurde das Bild ausgewählt, auf dem das CC von weißer Substanz minimal oder fast gar nicht umgeben war. Wenn dies nicht möglich war, dann musste als zweiter Schritt der Thalamus ausgewählt werden. In diesem Fall wurde auf dem Bild die Adhaesio interthalamica zwischen dem rechten und linken Teil des medialen Nucleus thalami dargestellt oder nur ein kleiner Teil des Thalamus der einen oder anderen Seite.

Als dritter Schritt wurden das transparente Septum und der Aquaeductus cerebri ausgewählt (wenn auf den vorgegebenen Bildern thalamische Areale nicht ausführlich darstellbar waren).

Es wurde also das gesamte CC dargestellt und die Daten wurden auf der SGI ausgemessen.

Die Teilung der fünf Teilbereiche des CC wurden so durchgeführt: Zunächst wurde ein Rechteck über dem CC positioniert. Die untere Linie von dem Rechteck war zwischen den tiefsten anterioren und posterioren Punkten des CC. Dann wurden von diesen Punkten zwei perpendikuläre Linien entlang der vorderen und der hinteren Seite des CC gezogen. Zweitens wurde der Mittelpunkt der unteren Linie ausgewählt und 10 radiale Strahlen wurden von diesem Punkt in gleichem Abstand gezeichnet. Mit den vier oberen Strahlen wurde das CC also in fünf Teilbereiche geteilt.

2.6.Statistische Analysen

Für die Analyse der Primärdaten stand das Statistikprogramm SPSS (Version 7.5.) zur Verfügung.

Patienten und Probanden wurden mittels multivariater Varianzanalysen (MANOVA) hinsichtlich manumotorischer Parameter und MRT-Maße verglichen.

Die gruppenstatistische Auswertung erfolgte mit Hilfe 2 x 2 - faktorieller Varianzanalysen mit den beiden Faktoren: Gruppe (Schizophrene vs. Gesunde) und Hand (dominant vs. nicht dominant).

Als erster Schritt wurden die schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen in Gruppen mit unterschiedlichen demographischen Variablen aufgeteilt.

Für nominalskalierte Variablen (wie z.B. Bildungsniveau) wurde der Chi²-Test, für intervallskalierte Variablen (z.B. Alter) der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Bei Zellengrößen <5 wurden die Werte von Fishers exaktem Test übernommen, bei den Vierfelder-Chi²-Tests wurden nach Yates kontinuierlichskorrigierte Ergebnisse mitgeteilt.

Für das Geschlecht wurden keine Zusammenhangsmaße berechnet, weil alle Probanden männlich waren.

Um Gruppenunterschiede hinsichtlich der Händigkeit (Edinburgh-Handedness-Inventory-Score) zu untersuchen, wurde der Mann-Whitney U-Test (für ordinalskalierte Variablen) verwendet.

Die abhängigen Variablen (Frequenz, Amplitude und Variabilität) wurden mit Hilfe der SPSS-Prozedur EXAMINE graphisch und statistisch auf Normalität, Varianzhomogenität und Sphärizität überprüft.

Die Normalverteilungsannahme wurde geprüft mittels Kolmogorow-Smirnow-Tests in der Modifikation von Lilliefors.

Verletzungen der Sphärizität im Falle der Meßwiederholungsfaktoren (Mauchly-Tests) haben für die Gültigkeit varianzanalytischer Ergebnisse eine größere Bedeutung als Verletzungen der Normalverteilungsannahme, die tolerierbar sind. Die Stufen des Messwiederholungsfaktors wurden deshalb generell multivariat behandelt. Die berechnete Prüfgröße war Wilks Lambda, für welche die SPSS-Prozedur MANOVA exakte F-Werte bereitstellt. Hierbei erübrigt sich eine ϵ -Korrektur der Freiheitsgrade.

Den Varianzanalysen folgten pro Variable und Meßwiederholungsstufe post-hoc Vergleiche zwischen Schizophrenen und Gesunden mit Hilfe alpha-adjustierter t-Tests. Im Falle heterogener Varianzen (Levene-Test: $p \leq 0.05$) stehen freiheitsgradkorrigierte t-Tests für unabhängige Stichproben zur Verfügung.

Der Zusammenhang manumotorischer Parameter mit psychopathologischen Ratingskalen (PANSS) wurde mittels Spearman-Brown-Korrelationskoeffizienten

untersucht. Diese Korrelationen ermöglichen nicht nur Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen den feinmotorischen Störungen und Schizophrenie, sondern auch Untersuchungen des möglichen Einflusses von extrapyramidalmotorischen Symptomen auf die kinematischen Parameter.

Die Prüfung auf statistische Signifikanz erfolgte stets zweiseitig.

Es wurden auch Chlorpromazinäquivalenten und Korrelationen zwischen Chlorpromazinäquivalente und kinematischen Parametern mittels Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet (Jahn und Mussgay, 1989).

Statistische Analysen der MRT-Daten. Für die Analyse der MRT-Daten wurden in den vergangenen Jahren einige statistische Vergleichsmethoden entwickelt, aber bis heute gibt es keine allgemein verbindliche Auswertungsmethode.

Mittels multivariater Varianzanalysen (MANOVA) wurden die Patienten und die Kontrollen hinsichtlich volumetrischer MRT-Masse verglichen.

Um Gruppenunterschiede in den CC-Arealen zu untersuchen, wurden t-Tests für unabhängige Stichproben verwendet.

Zusammenhänge zwischen der Händigkeit (Lateralitätsquotient im EHI) und CC-Arealen wurde mit Hilfe von Spearman-Rang-Korrelationen berechnet. Weitere berechnete Lateralitätsquotienten waren:

1. L.Q. der Frequenz (Fr) – (Fr der rechten Hand-Fr der linken Hand/Fr der rechten Hand);
2. L.Q. der Variabilität der Spitzengeschwindigkeit (Var) – (Var der linken Hand-Var der rechten Hand/Var der linken Hand);
3. L.Q. der Amplitude (Amp) – (Amp der linken Hand-Amp der rechten Hand/Amp der linken Hand) (vgl. Henkel et al. 2001).

Es wurden auch LQ für Kleinhirnvolumina berechnet:

1. LQws=(Volumen (WS) der linken Kleinhirnhemisphäre-Volumen (WS) der rechten Kleinhirnhemisphäre/Volumen (WS) der linken Kleinhirnhemisphäre);
2. LQgs=(Volumen (GS) der linken Kleinhirnhemisphäre-Volumen (GS) der rechten Kleinhirnhemisphäre/Volumen (GS) der linken Kleinhirnhemisphäre).

Das Signifikanzniveau ($p \leq 0.05$) wurde, wenn es notwendig war, nach der Bonferroni-Methode korrigiert.

3. ERGEBNISSE

Um die kinematischen Kennwerte Frequenz, Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit und Amplitude bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen zu vergleichen, wurden folgende Versuche betrachtet:

Versuch 1 (V1) – „*rechtshändige Diadochokinese*“;

Versuch 2 (V2) – „*linkshändige Diadochokinese*“;

Versuch 3 (V3) – „*Diadochokinese mit Distraktor*“;

Versuch 4 (V4) – „*Satz*“;

Versuch 5 (V5) – „*Buchstabenfolgen*“.

3.1. Frequenz

Der Vergleich schizophrener Patienten mit gesunden Probanden hinsichtlich der Geschwindigkeit beim Schreiben und Zeichnen (Frequenz) ist von Bedeutung, vor allem bei unterschiedlichen Versuchsbedingungen. In allen Versuchen erzielen die Schizophrenen geringere Werte der Frequenz als die gesunden Probanden. Abbildung 3.1. fasst die Ergebnisse zusammen:

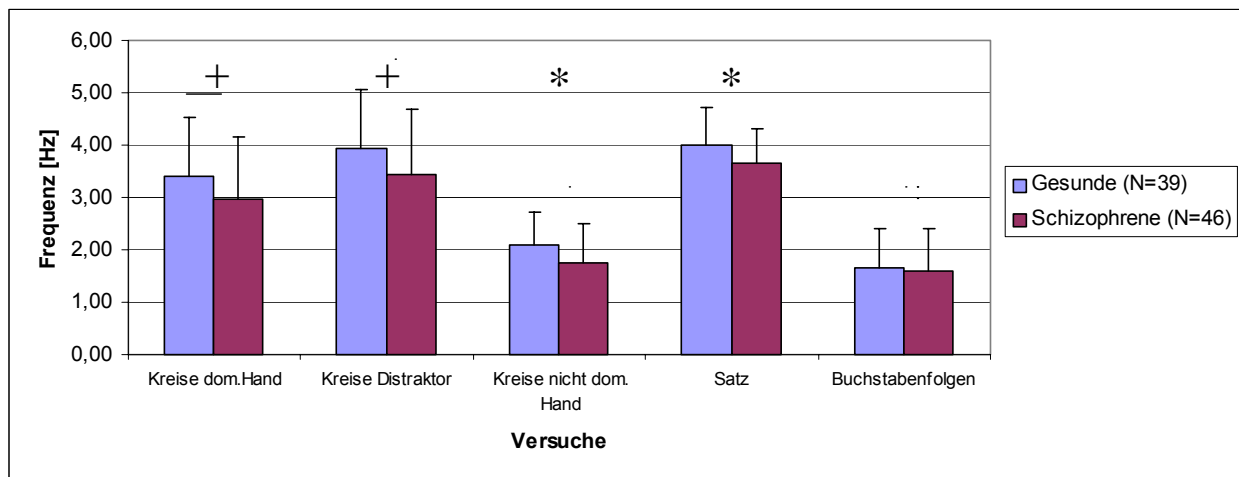


Abb. 3.1: Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten (N=46) und gesunden Probanden (N=39) in der Frequenz (Anzahl der pro Sekunde produzierten Strokes) beim Zeichnen und Schreiben. Kreise dom. Hand: rechtshändige Diadochokinese; Kreise Distraktor: Diadochokinese mit Distraktor; Kreise nicht dom. Hand: linkshändige Diadochokinese; ⁺p < 0.10; *p < 0.05.

In zwei Versuchen erzielen die Patienten signifikant langsamere Geschwindigkeiten (linkshändige Diadochokinese: $t=-2,20$; $df=1,83$; $p=0,03^*$; Satz: $t=-2,34$; $df=1,82$; $p=0,02^*$) als die Gesunden. Bei der Niederschrift des Satzes erscheint dieser Unterschied am größten. Die Schizophrenen zeichnen die Kreise mit der linken Hand langsamer als mit der rechten Hand und mit Distraktor und mit der dominanten Hand langsamer als mit Distraktor.

Beim Zeichnen der Kreise mit der rechten Hand sind Patienten nur tendenziell langsamer (rechtshändige Diadochokinese ohne Distraktor: $t=-1,76$; $df=1,83$; $p=0,08^+$; mit Distraktor: $t=-1,93$; $df=1,82$; $p=0,06^+$) als die gesundeN Probanden.

Sowohl die schizophrenen Patienten als auch die gesunden Kontrollen sind beim Schreiben des Satzes am schnellsten, aber beim Schreiben der Buchstabenfolgen „aaa“ am langsamsten. Trotzdem gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Gesunden in der Geschwindigkeit bei der Niederschrift von Buchstabenfolgen ($t=-0,41$; $df=1,83$; $p=0,68$).

Zur Prüfung der Präsenz abnormer Distraktionseffekte bei schizophrenen Patienten wurde eine 2 x 2-faktorielle multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholungen (MANOVA) zur Geschwindigkeit der feinmotorischen Diadochokinese mit der dominanten Hand ohne Distraktor (Versuch 1) und mit Distraktor (Versuch 3) mit den beiden Faktoren: „Gruppe“ (Schizophrene Patienten vs. Gesunde) und „Instruktion“ verwendet. Die Gesunden zeichneten in beiden Versuchen schneller als die

Patienten (siehe Abb. 3.1.). Mit Distraktor ergeben sich in beiden Gruppen höhere Geschwindigkeiten als ohne Distraktor. Entsprechend hoch signifikant war der Effekt der Instruktion ($p \leq 0.001^{***}$). Es ergab sich nur ein tendenziell signifikanter Haupteffekt des Faktors „Gruppe“ ($p = 0,06^+$); die Interaktion Instruktion x Gruppe war nicht signifikant ($p = 0,7$): Es zeigen sich also keine abnormen Distractionseffekte auf die Geschwindigkeit beim Zeichnen konzentrischer Kreise mit der dominanten Hand in der Gruppe der schizophrenen Patienten.

Tabelle 3.1. fasst die Ergebnisse zusammen:

Tab. 3.1. Ergebnisse 2 x 2-faktorieller Varianzanalysen für die Frequenz [Hz] bei 46 schizophrenen Patienten und 39 gesunden Probanden unter zwei unterschiedlichen Instruktionsbedingungen (Zeichnen konzentrischer Kreise mit der dominanten Hand mit versus ohne gleichzeitiges Drücken eines Zählgeräts mit der nicht dominanten Hand):

<i>Kinematische Parameter</i>	<i>Effekt</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Frequenz [Hz]	Instruktion	1,82	70,23	$\leq 0,001^{***}$
	Gruppe	1,82	3,66	0,06 ⁺
	Instruktion x Gruppe	1,82	0,16	0,69

Anmerkungen: ⁺ $p \leq 0,10$; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

Mögliche Seiteneffekte beim Zeichnen übereinanderliegender Kreise mit der dominanten (rechten) und nicht-dominanten (linken) Hand wurden auch mittels einer MANOVA mit den beiden Faktoren „Gruppe“ (Schizophrene vs. Gesunde) und „Hand“ (dominant vs. nicht-dominant) untersucht. Der Instruktionseffekt war hoch signifikant ($p \leq 0,001^{***}$): Schizophrene Patienten zeichneten ebenso wie gesunde Probanden mit ihrer dominanten Hand signifikant schneller als mit der nicht dominanten. Die Instruktion x Gruppe-Interaktion war allerdings nicht signifikant ($p = 0,58$): Die manumotorischen Seitendifferenzen waren in beiden Gruppen im Hinblick auf die Frequenz vergleichbar. Gesunde Probanden zeichneten die Kreise schneller als die Patienten; der Haupteffekt des Faktors „Gruppe“ war signifikant ($p = 0,04$).

In Tabelle 3.2. sind die wichtigsten Ergebnisse dargestellt:

Tab. 3.2. Ergebnisse 2 x 2-faktorieller Varianzanalysen für die Frequenz [Hz] bei 46 schizophrenen Patienten und 39 gesunden Probanden unter zwei unterschiedlichen Instruktionsbedingungen (Zeichnen konzentrischer Kreise mit der dominanten Hand versus nicht dominanten Hand):

Kinematische Parameter	Effekt	df	F	p
Frequenz [Hz]	Instruktion	1,83	173,21	0,001***
	Gruppe	1,83	4,43	0,04*
	Instruktion x Gruppe	1,83	0,32	0,58

Anmerkungen: ⁺p≤0,10; *p≤0,05; **p≤0,01; ***p≤0,001.

3.2. Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit

Bei der Untersuchung der Bewegungsabläufe in verschiedenen Versuchen spielen die Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit als ein Maß der Regelmäßigkeit der Bewegungen eine große Rolle.

Für die rechtshändige Diadochokinese ergaben sich sowohl bei den Patienten als auch bei den Gesunden kleinere Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit als in den übrigen Aufgaben. Es bestanden signifikante Gruppenunterschiede beim Zeichnen konzentrischer Kreise mit der dominanten Hand ($t=3,81$; $df=1,79.67$; $p \leq 0,001^{***}$): Mit der rechten (dominanten) Hand produzieren demnach schizophrene Patienten signifikant weniger regelmäßige Strokes als gesunde Kontrollen.

Abbildung 3.2. veranschaulicht die Ergebnisse:

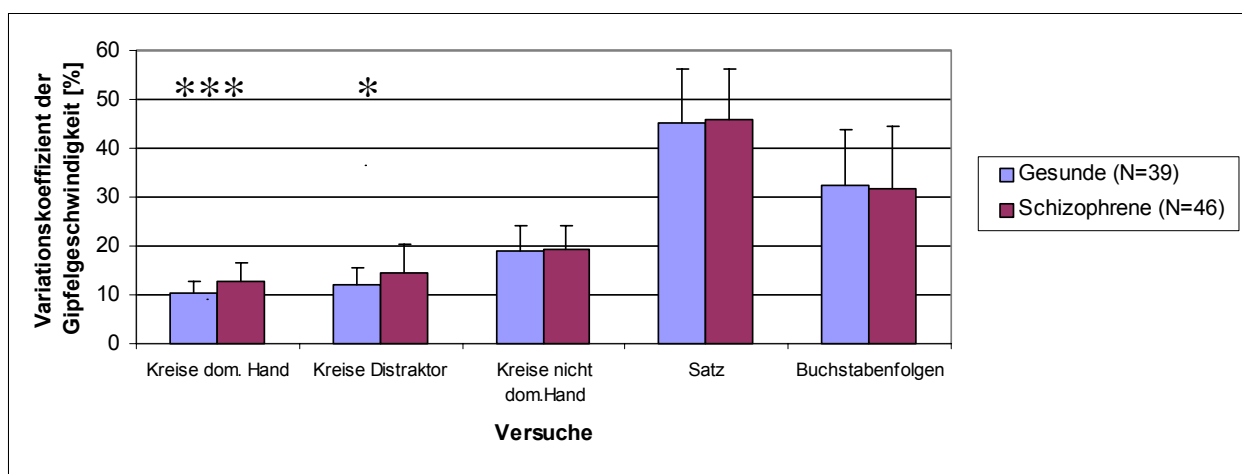


Abb. 3.2: Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten (N=46) und gesunden Probanden (N=39) im Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit. Kreise dom. Hand: rechtshändige Diadochokinese; Kreise Distraktor: Diadochokinese mit Distraktor; Kreise nicht dom. Hand: linkshändige Diadochokinese. *p < 0.05; ***p < 0.01.

Beim Kreisezeichnen mit Distraktor erzielen die schizophrenen Patienten signifikant größere Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit ($t=2,21$; $df=1,71.76$; $p=0,03^*$) als gesunde Probanden.

Für die Versuche 3, 4 und 5 ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit von schizophrenen Patienten und Gesunden sind ähnlich.

Beim Schreiben des Satzes erzielen sowohl schizophrene Patienten als auch gesunde Probanden größere Werte - in beiden Gruppen ist das Schreiben mit weniger regelmäßigen Geschwindigkeitsprofilen verbunden als bei anderen Versuchen.

Für die Prüfung von Distraktoreffekten auf den Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit wurden Berechnungen mit Hilfe der 2 x 2-faktoriellen MANOVA durchgeführt. Für die Patienten ergaben sich in beiden Aufgaben größere Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit als für Gesunde: Der Haupteffekt des Faktors „Gruppe“ war tendenziell signifikant ($p=0,06^+$). Mit Distraktor ist in beiden Gruppen die Gipfelgeschwindigkeit variabler als ohne Distraktor. In diesem Fall sind daher die Instruktionseffekte bedeutsam ($p \leq 0,001^{***}$). Signifikante Wechselwirkungen der beiden Faktoren „Gruppe“ und „Instruktion“ als Hinweis auf abnorme Distractionseffekte auf die Variabilität der Gipfelgeschwindigkeit bei schizophrenen Patienten bestanden nicht.

Tabelle 3.3. illustriert die Ergebnisse:

Tab. 3.3. Ergebnisse 2 x 2 faktorieller Varianzanalysen für den Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit [%] bei 46 schizophrenen Patienten und 39 gesunden Probanden unter zwei unterschiedlichen Instruktionsbedingungen (Zeichnen konzentrischer Kreise mit der dominanten Hand mit versus ohne gleichzeitiges Drücken eines Zählgeräts mit der nicht dominanten Hand):

<i>Kinematische Parameter</i>	<i>Effekt</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit [%]	Instruktion	1,82	19,31	$\leq 0,001^{***}$
	Gruppe	1,82	3,53	$0,06^+$
	Instruktion x Gruppe	1,82	0,01	0,94

Anmerkungen: $^+p \leq 0,10$; $*p \leq 0,05$; $**p \leq 0,01$; $***p \leq 0,001$.

Seiteneffekte beim Zeichnen konzentrischer Kreise mit der dominanten (rechten) und der nicht dominanten (linken) Hand wurden mittels einer 2 x 2-faktoriellen MANOVA untersucht. Die Patienten erzielten grössere Werte der Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit in beiden Versuchen (V1: M=8,51%; s=4,03%; V3: M=13,80%; s=6,69%) als Gesunde (V1: M=6,94%; s=2,21%; V3: M=13,53%; s=4,94%). Die Resultate der MANOVA ergaben hoch signifikante Seitenunterschiede ($p \leq 0,001^{***}$), aber weder signifikante Gruppenunterschiede ($p=0,31$) noch signifikante Wechselwirkungen der beiden Faktoren „Gruppe“ und „Hand“ ($p=0,25$).

Tabelle 3.4. fasst die Ergebnisse zusammen:

Tab. 3.4. Ergebnisse 2 x 2-faktorieller Varianzanalysen für den Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit [%] bei 46 schizophrenen Patienten und 39 gesunden Probanden unter zwei unterschiedlichen Instruktionsbedingungen (Zeichnen konzentrischer Kreise mit der dominanten Hand versus nicht dominanten Hand):

<i>Kinematische Parameter</i>	<i>Effekte</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit [%]	Instruktion	1,83	115,41	$\leq 0,001^{***}$
	Gruppe	1,83	1,06	0,31
	Instruktion x Gruppe	1,83	1,37	0,25

Anmerkungen: ⁺ $p \leq 0,10$; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

3.3. Amplitude

Das Grundelement der Bewegungseinheit ist der Stroke. Für den Vergleich der Bewegungsmuster hat die Stokelänge (Amplitude) unter den anderen kinematischen Parametern eine große Bedeutung.

Die schizophrenen Patienten zeichneten größere Kreise (produzierten längere Strokes) als gesunde Kontrollen. Trotzdem ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Schizophrenen und Gesunden in den Versuchen 1, 2 und 3.

Abbildung 3.3. illustriert die Ergebnisse:

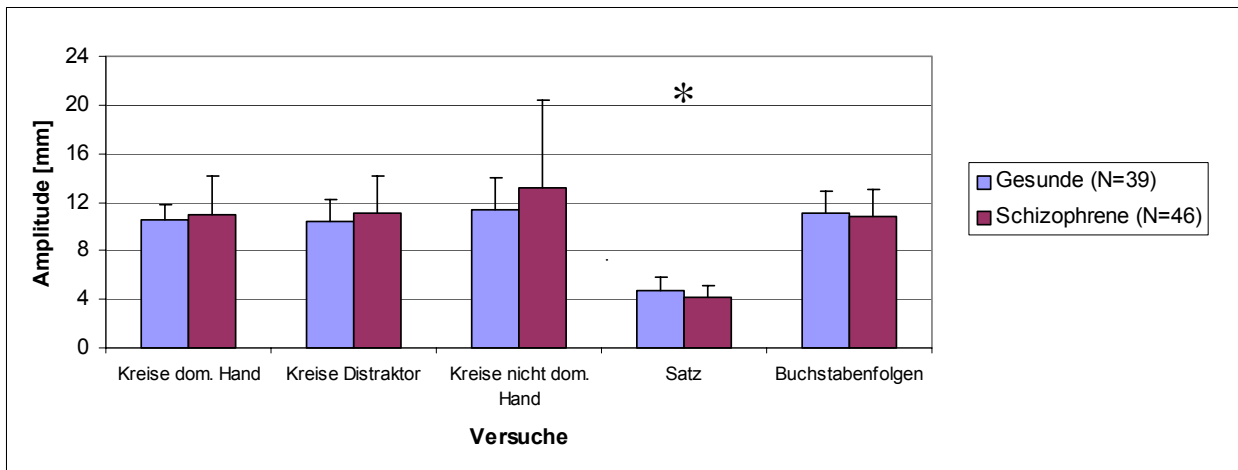


Abb. 3.3: Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten (N=46) und gesunden Probanden (N=39) in der Amplitude. Kreise dom. Hand: rechtshändige Diadochokinese; Kreise Distraktor: Diadochokinese mit Distraktor; Kreise nicht dom. Hand: linkshändige Diadochokinese. * $p < 0.05$.

Sowohl schizophrene Patienten als auch gesunde Kontrollen produzieren die längsten Strokes beim Zeichnen der Kreise mit der linken Hand.

Bei den Schriftproben (Satz und Buchstabenfolgen) fallen die schizophrenen Patienten durch kleinere Strokelängen auf. Im Versuch 4 ist dieser Unterschied zwischen Gesunden und Patienten ($t = -2,38$; $df = 1,82$; $p = 0,02^*$) signifikant. Das ist ein Hinweis auf Mikrographie bei schizophrenen Patienten.

Zum Nachweis der Gruppenunterschiede in der Amplitude in den Versuchen 1 und 2 wurde eine 2 x 2-faktorielle Varianzanalyse (MANOVA) verwendet. Die Resultate der MANOVA zeigen keine signifikanten Instruktions-, Gruppen- und Instruktion x Gruppe-Instruktions-Effekte.

Tabelle 3.5. fasst die Ergebnisse zusammen:

Tab. 3.5. Ergebnisse 2 x 2-faktorieller Varianzanalysen für die Amplitude [mm] bei 46 schizophrenen Patienten und 39 gesunden Probanden unter zwei unterschiedlichen Instruktionsbedingungen (Zeichnen konzentrischer Kreise mit der dominanten Hand mit versus ohne gleichzeitiges Drücken eines Zählgeräts mit der nicht dominanten Hand):

Kinematische Parameter	Effekte	df	F	p
Amplitude [mm]	Instruktion	1,82	0,01	0,9
	Gruppe	1,82	1,20	0,28
	Instruktion x Gruppe	1,82	0,54	0,47

Anmerkungen: $^+ p \leq 0,10$; $* p \leq 0,05$; $** p \leq 0,01$; $*** p \leq 0,001$.

Mögliche Seiteneffekte beim Zeichnen übereinanderliegender Kreise mit der dominanten (rechten) und der nicht dominanten (linken) Hand wurden auch mittels 2 x 2-faktorieller multivariater Varianzanalysen untersucht. Zwecks Normalisierung der Daten (Kolmogorov-Smirnov-Test $p \leq 0,001$) wurden sie logarithmisch transformiert, aber es war kein großer Unterschied zwischen originalen und transformierten Daten. Deshalb wurde die Varianzanalyse mit den originalen Daten durchgeführt. Sowohl Patienten als auch Gesunde produzieren dennach mit der linken Hand längere Strokes (Patienten: $M=13,17$ mm; $s=7,22$ mm; Gesunden: $M=11,43$ mm; $s=2,62$ mm), als mit der rechten Hand (Patienten: $M=11,01$ mm; $s=3,19$ mm; Gesunde: $M=10,52$ mm; $s=1,24$ mm). Die MANOVA ergab nur einen signifikanten Instruktionseffekt ($p=0,02^*$).

Tabelle 3.6. fasst die Ergebnisse zusammen:

Tab. 3.6. Ergebnisse 2 x 2-faktorieller Varianzanalysen für die Amplitude [mm] bei 46 schizophrenen Patienten und 39 gesunden Probanden unter zwei unterschiedlichen Instruktionsbedingungen (Zeichnen konzentrischer Kreise mit der dominanten Hand versus mit der nicht dominanten Hand):

<i>Kinematische Parameter</i>	<i>Effekte</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Amplitude [mm] 0,02*	Instruktion		1,83	6,21
	Gruppe		1,83	2,43
	Instruktion x Gruppe		1,83	1,03

Anmerkungen: [†] $p \leq 0,10$; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

3.4. Zusammenhang zwischen den manumotorischen Parametern für die schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen

Im Folgenden sollen für die Gruppe schizophrener Patienten und gesunder Probanden untersucht werden, ob die drei kinematischen Kennwerte – Frequenz, mittlere Amplitude und Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit - unkorreliert sind, was ihre unabhängige Interpretation erlaubt, oder es signifikante Korrelationen zwischen diesen kinematischen Parametern gibt.

Bei den Gesunden fanden sich in den fünf Versuchen signifikante Korrelationen nur zwischen Amplitude und Frequenz sowie Amplitude und Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit (vgl. Tab. 3.7.): Probanden, die größere Strokes produzieren, sind langsamer beim Zeichnen der Kreise mit der dominanten Hand und regelmäßiger beim Schreiben der Buchstabenfolgen.

Tab. 3.7. Korrelationen zwischen den manumotorischen Parametern bei gesunden Probanden (N=36).

Versuche	Frequenz/Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit	Frequenz/Amplitude	Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit/Amplitude
V1	0.08	-0.36*	0.03
V2	0.11	-0.02	-0.11
V3	0.09	-0.26	-0.15
V4	0.11	-0.01	0.15
V5	0.10	-0.28	-0.71***

Anmerkungen: V1=rechtshändige Diadochokinese; V2=linkshändige Diadochokinese; V3=Diadochokinese mit Distraktor; V4=Satz; V5=Buchstabenfolgen.
*p<0.05; ***p<0.001.

In der Gruppe schizophrener Patienten stand die Frequenz in positivem Zusammenhang mit dem Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit beim Zeichnen der Kreise mit der nicht dominanten Hand: Je schneller die Patienten mit der nicht dominanten Hand zeichnen, umso weniger regelmäßig sind ihre Geschwindigkeitsprofile. Im Versuch 3 (Diadochokinese mit Distraktor) gibt es eine signifikante negative Korrelation zwischen Frequenz und Amplitude: Beim langsamen Zeichnen der Kreise produzieren Schizophrene größere Strokes. Bei den Buchstabenfolgen korreliert die Amplitude signifikant negativ mit der Frequenz und dem Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit: Patienten, die kleinere Buchstaben schreiben, sind schneller und weniger regelmäßig. Tabelle 3.8. fasst die Ergebnisse zusammen:

Tab. 3.8. Korrelationen zwischen den manumotorischen Parametern bei schizophrenen Patienten (N=36).

Versuche	Frequenz/Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit	Frequenz/Amplitude	Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit/Amplitude
V1	0.31	-0.31 ⁺	-0.10
V2	0.43 ^{**}	0.08	-0.06
V3	0.15	-0.34 [*]	-0.17
V4	-0.15	0.29	0.04
V5	0.01	-0.36 [*]	-0.34 [*]

Anmerkungen: V1=rechtshändige Diadochokinese; V2=linkshändige Diadochokinese; V3=Diadochokinese mit Distraktor; V4=Satz; V5=Buchstabenfolgen.
⁺p<0.10; ^{*}p<0.05; ^{**}p<0.01.

3.5. Korrelate der manumotorischen Leistung

Die kinematischen Parameter der Manumotorik wurden bei schizophrenen Patienten mit allgemein-klinischen, psychopathologischen und demographischen Variablen korreliert.

3.5.1. Korrelation zwischen kinematischen Parametern und der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; Overall & Gorham, 1962).

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Korrelationen zwischen den kinematischen Parametern der fünf Versuche und der BPRS-Skala erläutert werden (siehe Tab. 7.5. im Anhang). Zwischen den kinematischen Kennwerten Frequenz, Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit und Amplitude und dem Gesamtwert der BPRS-Skala bestehen keine signifikanten Spearman-Brown-Korrelationen ($-0.33 \leq r_s \leq -0.13$). Auch für die Subskalen BPRS3 (Denkstörung) und BPRS5 (Feindseligkeit/ Misstrauen) ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit kinematischen Parametern. Interessante Ergebnisse fanden sich für BPRS1 (Angst/Depression): Je depressierter der Patient ist, umso langsamer schreibt er den Satz: „Der Ball rollt ins Tor“ ($p=0.02^*$). Patienten mit Anergie (BPRS2) schreiben weniger regelmäßig ($p=0.03^*$) und zeichnen größere Kreise sowohl mit der dominanten Hand ($p=0.02^*$) als auch mit Distraktor ($p=0.004^{**}$) als andere Patienten ohne Anergie.

3.5.2. Korrelation zwischen kinematischen Parametern und motorischen Ratingskalen (EPS, AIMS, Tardive Dyskinesie).

Zur Beurteilung der Parkinson-Symptomatik und Abschätzung extrapyramidaler Nebenwirkungen von Neuroleptika wurde die Extrapyramidal Symptom Rating Scale (EPS, Simpson & Angus, 1970) verwendet. Korrelationen zwischen dieser Skala und den kinematischen Parametern wurden mittels Spearman-Brown-Korrelationen untersucht (siehe Tab. 7.6. im Anhang). Die kinematischen Variablen Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit und Amplitude standen in keinem Zusammenhang mit dem EPS-Gesamtwert ($-0.33 \leq r_s \leq -0.02$). Nur für die Frequenz beim Zeichnen der Kreise mit der dominanten, der nicht dominanten Hand und mit Distraktor ergaben sich negative Zusammenhänge. Je höher der EPS-Wert der Patienten ist, umso langsamer zeichnen sie die Kreise mit der rechten Hand ($r_s = -0.34$; $p = 0.04^*$), mit der linken Hand ($r_s = -0.44$; $p = 0.008^{**}$) und mit Distraktor ($r_s = -0.35$; $p = 0.04^*$).

Für die Beurteilung der tardiven Dyskinesie wurden die Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS; Guy, 1976) und die Tardive Dyskinesie Scale (Simpson et al., 1979) genutzt. Es zeigten sich signifikant positive Korrelationen zwischen AIMS-Gesamtwert und den kinematischen Kennwerten Frequenz, Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit und Amplitude. Die Patienten mit den abnormen und unwillkürlichen Bewegungen sind langsamer beim Zeichnen der Kreise mit Distraktor ($r_s = -0.35$; $p = 0.04^*$) als andere Patienten. Vor allem fanden sich signifikante negative Korrelationen zwischen AIMS und linkshändigen Versuchen. Mit der linken Hand zeichnen die Patienten mit Dyskinesie langsamer ($r_s = -0.52$; $p = 0.001^{***}$; vgl. Abb. 3.4.), regelmässiger ($r_s = -0.40$; $p = 0.02^*$) und die Kreise sind kleiner ($r_s = -0.40$; $p = 0.02^*$). Beim Schreiben der Buchstabenfolgen wird die Variabilität der Gipfelgeschwindigkeit mit zunehmender Dyskinesie größer ($r_s = 0.39$; $p = 0.02^*$) und die Strokelänge kleiner ($r_s = -0.43$; $p = 0.01^{**}$).

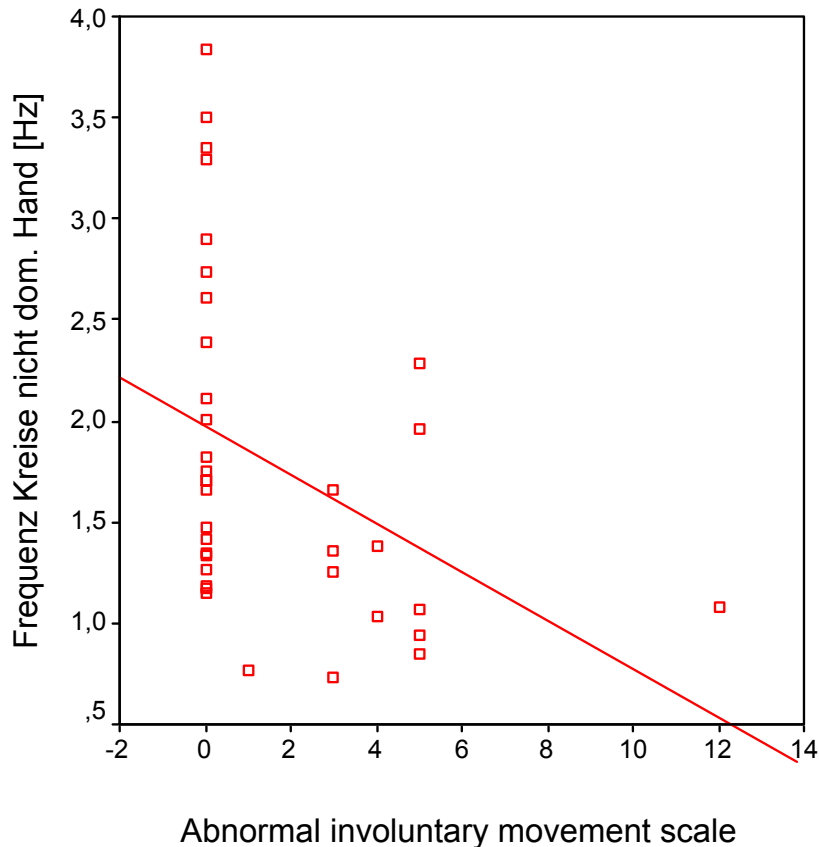


Abb. 3.4. Spearman-Brown-Korrelation zwischen AIMS und Frequenz [Hz] beim Zeichnen übereinanderliegender Kreise mit der nicht dominanten Hand ($r_s=-0.52$; $p=0.001^{***}$).

Die kinematischen Kennwerte Frequenz und Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit zeigen keine Zusammenhänge mit der tardiven Dyskinesie ($-0.10 \leq r_s \leq 0,25$). Nur die Amplitude beim Zeichnen der Kreise mit der nicht dominanten Hand ($r_s=-0.34$; $p=0.04^*$) und bei der Niederschrift der Buchstabenfolgen ($r_s=-0.48$; $p=0.003^{**}$) stand in negativem Zusammenhang mit der tardiven Dyskinesie: Die Patienten mit der tardiven Dyskinesie schreiben kleinere Buchstaben als die ohne Dyskinesie.

3.5.3. Korrelation zwischen kinematischen Parametern und psychopathologischen Ratingskalen (PANSS, SANS).

Für die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay et al., 1987) mit Subskalen bestehen folgende Korrelationen mit den kinematischen Parametern: Die PANSS-Positivskala hat keinen signifikanten Einfluss auf die kinematischen Parameter ($-0.28 \leq r_s \leq 0,19$) (siehe Tab. 7.7.). Für die Gesamtwerte der PANSS (positiv+negativ) ergaben sich negative signifikante Zusammenhänge mit der

Frequenz beim Schreiben des Satzes ($r_s=-0.35$; $p=0.04^*$) und eine positive Korrelation mit der Amplitude beim Zeichnen übereinanderliegender Kreise mit Distraktor ($r_s=0,37$; $p=0.03^*$).

Die kinematischen Kennwerte Frequenz und Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit standen in keinem Zusammenhang mit der PANSS-Negativskala ($-0.01 \leq r_s \leq 0,19$). Nur für die Amplitude ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen den Kreisen und der PANSS-Negativskala: Patienten mit Negativsymptomatik zeichneten größere Kreise nicht nur mit der dominanten Hand ($r_s=0,36$; $p=0.03^*$), sondern auch mit Distraktor ($r_s=0,51$; $p=0.002^{**}$). Deutlich erscheinen vor allem die Auswirkungen der Negativsymptomatik auf den Distraktor-Versuch (vgl. Abb. 3.5.):

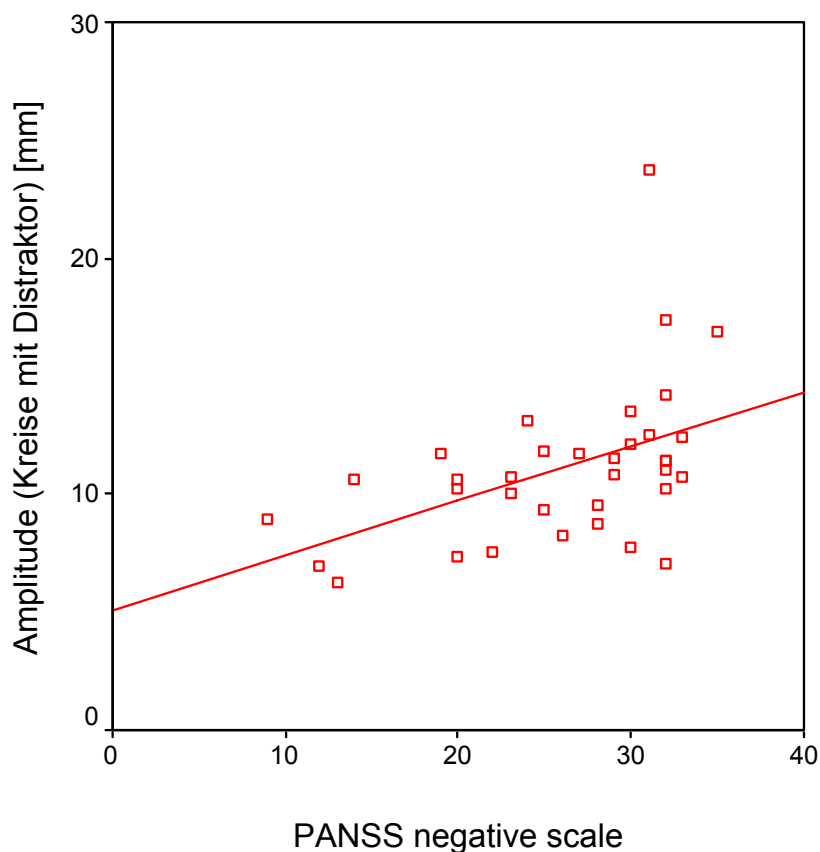


Abb. 3.5. Spearman-Brown-Korrelation zwischen PANSS-Negativskala und Amplitude [mm] beim Zeichnen der Kreise mit Distraktor ($r_s=0.51$; $p=0.002^{**}$).

Die Korrelationen zwischen der Intensität der allgemeinen Psychopathologie und der Frequenz sind nicht signifikant. Der Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit korreliert mit dieser Variable signifikant nur beim Schreiben des Satzes ($r_s=0,37$; $p=0.03^*$). Je höher die Ausprägung der Psychopathologie ist, umso größere Kreise

schreiben die Patienten sowohl mit der rechten Hand ($r_s=0,49$; $p=0,002^{**}$) als auch mit Distraktor ($r_s=0,55$; $p=0,001^{***}$)(vgl. Abb. 3.6.).

Die Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS; Andreasen, 1983) fasst die Negativsymptome zusammen; es bestehen interessante Spearman-Brown-Korrelationen mit den kinematischen Kennwerten. Je stärker die 24 Symptome (Items) der Skala ausgeprägt sind, umso langsamer ($r_s=-0,43$; $p=0,009^{**}$) sind die Patienten beim Schreiben der Buchstabenfolgen. Der Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit korreliert signifikant positiv mit dem SANS-Gesamtwert in beiden Schriftversuchen: Satz ($r_s=0,35$; $p=0,04^*$) und Buchstabenfolgen ($r_s=0,39$; $p=0,02^*$). Analog zur PANSS-Negativskala stand die Amplitude in positivem Zusammenhang mit den SANS-Items beim Zeichnen der Kreise mit der dominanten Hand ($r_s=0,47$; $p=0,004^{**}$) und mit Distraktor ($r_s=0,44$; $p=0,008^{**}$).

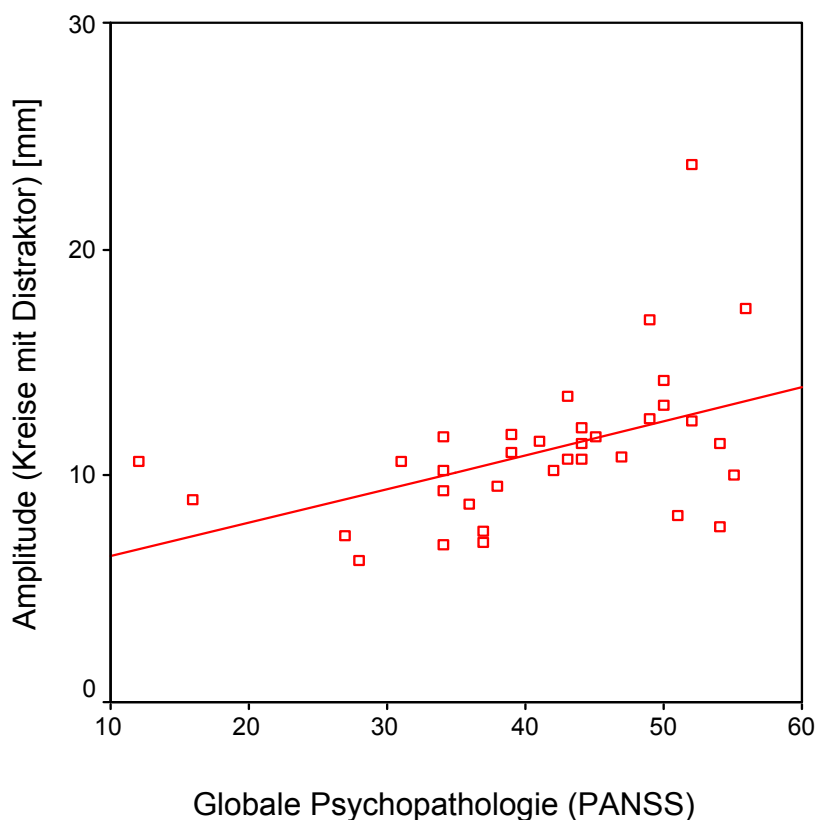


Abb. 3.6. Spearman-Brown-Korrelation zwischen Psychopathologie (PANSS) und Amplitude beim Zeichnen konzentrischer Kreise mit Distraktor ($r_s=0,55$; $p=0,001^{***}$).

3.5.4. Zusammenhänge zwischen kinematischen Parametern und demographischen Variablen (Alter, WST-IQ, Abitur).

Für die kinematischen Kennwerte Frequenz und Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Alter der Studienteilnehmer ($-0.12 \leq r_s \leq 0.15$) (vgl. Tab. 7.8. im Anhang). Nur die Amplitude beim Zeichnen der Kreise mit der dominanten Hand zeigt eine signifikant negative Korrelation mit dem Alter: Ältere Patienten zeichnen kleinere Kreise als jüngere ($r_s = -0.24$; $p = 0.04^*$).

Der Intelligenzquotient im Wortschatztest (WST-IQ; Schmidt und Metzler, 1992) hat keinen Einfluss auf den Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit ($-0.17 \leq r_s \leq 0.14$), aber es ergaben sich positive Zusammenhänge zwischen WST-IQ und Frequenz und Amplitude: Die Patienten mit niedrigem WST-IQ sind langsamer beim Schreiben des Satzes ($r_s = 0.32$; $p = 0.007^{**}$) und zeichnen größere Kreise nicht nur mit der dominanten Hand ($r_s = -0.33$; $p = 0.005^{**}$), sondern auch mit Distraktor ($r_s = -0.37$; $p = 0.002^{**}$) als Patienten mit höherem WST-IQ.

Höhere Schulbildung (Abitur) der Versuchsteilnehmer geht lediglich bei der rechtshändigen Diadochokinese ($t = -2,05$; $df = 1,70$; $p = 0.04^*$) und Diadochokinese mit Distraktor ($t = -2,38$; $df = 1,69$; $p = 0.02^*$) signifikant mit höherer Frequenz. Die Probanden ohne Abitur zeichneten also langsamer und sind regelmäßiger beim Zeichnen mit der nicht dominanten Hand ($t = -2,55$; $df = 1,70$; $p = 0.01^{**}$). Für die Amplitude ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

3.5.5. Medikationseffekte auf die Manumotorik.

Um den Einfluss der Medikation auf die gemessenen kinematischen Parameter zu beurteilen, wurden die 31 medizierten Schizophrenen in zwei große Medikationsgruppen aufgeteilt: Patienten, die typische Neuroleptika ohne zusätzliche atypische Neuroleptika erhielten ($N = 7$) und Patienten mit atypischen Neuroleptika ohne zusätzliche atypische Neuroleptika ($N = 17$). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit typischen und atypischen Neuroleptika in der Amplitude. Die Patienten mit atypischen Neuroleptika sind weniger regelmäßig beim Zeichnen übereinanderliegender Kreise mit der dominanten Hand ($t = -2,21$; $df = 1,22$; $p = 0.04^*$) und mit Distraktor ($t = -2,51$; $df = 1,21$; $p = 0.02^*$) als Patienten mit typischen Neuroleptika. Abb. 3. 7. fasst die Ergebnisse zusammen:

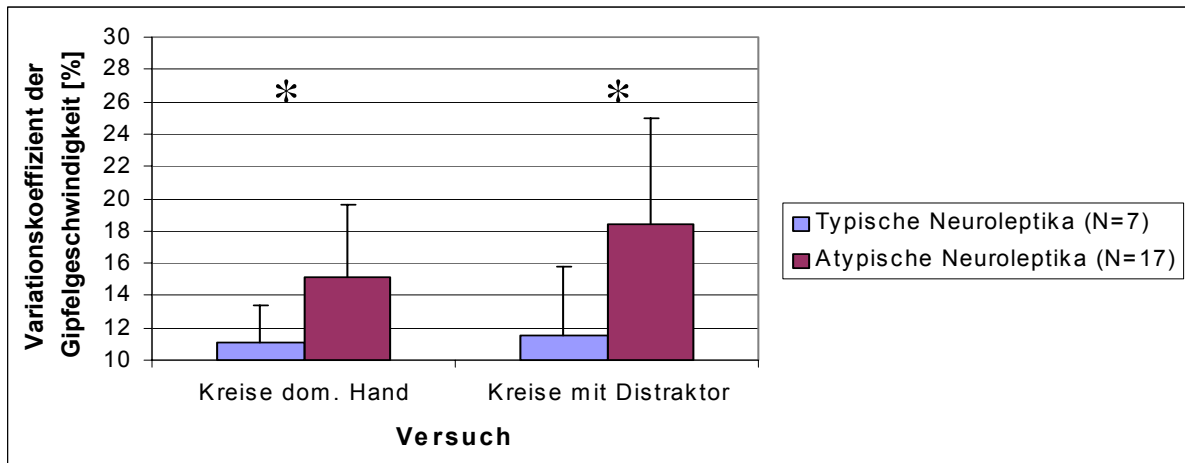


Abb. 3.7. Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten mit typischen und atypischen Neuroleptika im Variationskoeffizienten der Gipfelfeschwindigkeit [%]. Kreise dom. Hand: rechtshändige Diadochokinese. Kreise nicht dom. Hand: linkshändige Diadochokinese.
* $p \leq 0.05$.

Die neuroleptische Medikation hat auch einen Einfluss auf die Frequenz beim Zeichnen konzentrischer Kreise mit der nicht dominanten Hand ($t=-2,75$; $df=1,21.56$; $p=0.01^*$): Patienten mit typischen Neuroleptika zeichneten signifikant langsamer als Patienten mit atypischen Neuroleptika (vgl. Tabelle 7.9. im Anhang).

In den beiden Gruppen fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der durchschnittlichen neuroleptischen Tagesdosis (CPZ) und den kinematischen Parametern.

3.5.6. Zusammenhänge zwischen kinematischen Parametern und allgemein klinischen Variablen.

Die klinischen Variablen Alter bei Beginn der Krankheit, Erkrankungsdauer (in Jahren) und Anzahl der stationären psychiatrischen Aufenthalte standen in keinem Zusammenhang mit den kinematischen Parametern ($-0.02 \leq r_p \leq 0.28$). Nur in zwei Fällen zeigten sich signifikante Korrelationen (siehe Tabelle 7.10. im Anhang): Für die Amplitude beim Schreiben des Satzes ergab sich eine positive Korrelation mit dem Alter bei Beginn der Krankheit: Die Patienten schreiben um so größer, je früher sie erkrankt sind ($r_p=0.34$; $p=0.04^*$) und die Anzahl der stationären Behandlungen korrelierte signifikant negativ mit der Frequenz beim Zeichnen der Kreise mit der nicht dominanten Hand ($r_p=-0.44$; $p=0.007^{**}$).

Global Assessment of Functioning (GAF; Endicott et al., 1976) korreliert nicht signifikant mit Frequenz und Amplitude ($-0,06 \leq r_s \leq 0,25$). Nur beim Schreiben des Satzes sind die Patienten umso regelmässiger ($r_s = -0,39$; $p = 0,02^*$), je größer die GAF-Werte sind.

3.6. MRT- Befunde

3.6.1. Corpus callosum (CC)

Mögliche Gruppenunterschiede im Bereich des CC und der fünf Subregionen des CC wurden mittels univariater ANCOVA geprüft. Kovariablen waren die weisse Substanz des Gehirns und das Alter der Studienteilnehmer. Obwohl die Patienten größere CC-Volumina haben als die Probanden (vgl. Tab. 3.9.), gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Schizophrenen und Gesunden ($F = 2,00$; $df = 1,70$; $p = 0,16$). Auch für die fünf CC-Subregionen zeigen die Berechnungen keine Gruppenunterschiede (**C1**: $F = 2,85$; $df = 1,70$; $p = 1,00$; **C2**: $F = 1,08$; $df = 1,70$; $p = 0,3$; **C3**: $F = 0,42$; $df = 1,70$; $p = 0,51$; **C4**: $F = 1,03$; $df = 1,70$; $p = 0,31$; **C5**: $F = 0,91$; $df = 1,70$; $p = 0,34$). Es ergab sich keine signifikante Wechselwirkung von CC-Subregionvolumina und Gruppe ($F = 0,57$; $df = 2,94$; $p = 0,63$).

Tab. 3.9. Corpus callosum-Volumina bei schizophrenen Patienten (N=36) und gesunden Probanden (N=36).

Corpus callosum	Volumen (mm ³)			
	Schizophrene Patienten (N=36)		Gesunde Probanden (N=36)	
	M	s	M	s
Gesamtfläche	606.51	89.58	591.72	95.21
- C1	167.37	24.09	161.73	30.18
- C2	89.49	19.14	87.73	16.50
- C3	76.27	18.88	75.78	15.21
- C4	78.54	21.01	75.30	20.94
- C5	161.84	27.51	159.33	26.03

Anmerkungen: M=Mittelwert; s=Standardabweichung.

Das gesamte CC-Volumen, C1, C3, C4 und C5 zeigen für beide Gruppen keine Alterskorrelationen (vgl. Tab. 7.13. im Anhang). Nur das C2-Volumen bei gesunden Probanden korreliert signifikant negativ mit dem Alter ($r_p=-0,40$; $p=0,02^*$): Bei den älteren Patienten ist das C2-Volumen kleiner als bei den jüngeren (siehe Abb. 3.8.).

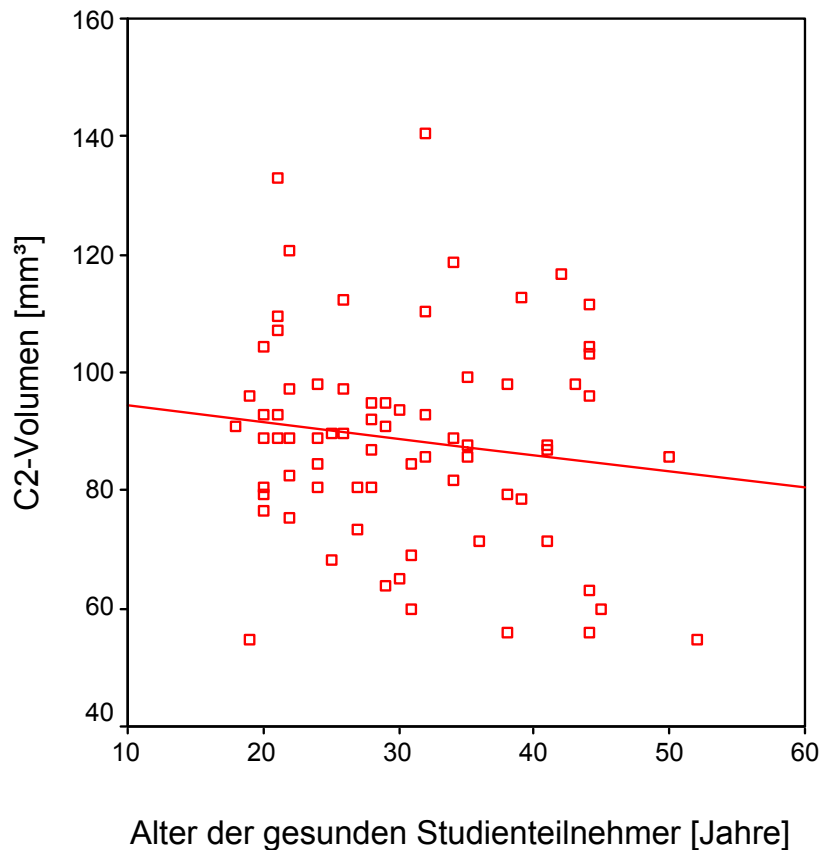


Abb. 3.8. Produkt-Moment-Korrelation (nach Pearson) zwischen Alter und C2-Volumen bei gesunden Probanden ($r_p=-0.40$; $p=0.02$).

Für die Stichprobe schizophrener Patienten ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen CC-Volumen und PANSS-Werten (siehe Tab. 7.12 im Anhang), aber höhere PANSS (pos.+neg.)-Gesamtwerte und PANSS–Negativskala gehen mit einer tendenziell kleineren C2-Subregion einher (PANSS (neg.+pos.): $r_s=-0.31$; $p=0.07^+$; PANSS-Negativskala: $r_s=-0.32$; $p=0.06^+$). Der entsprechende Zusammenhang mit der Intensität der globalen Psychopathologie ist sogar auf dem 5% Niveau signifikant ($r_s=-0.37$; $p=0.03^*$). Die klinischen Variablen: Alter bei Beginn der Krankheit, Erkrankungsdauer (in Jahren), Anzahl der stationären psychiatrischen Aufenthalte und die Chlorpromazinäquivalente standen in keinem Zusammenhang mit dem CC-Gesamtvolumen und den Subregionen-Volumina (siehe Tab. 7.11. und

7.13. im Anhang). Nur das C2-Volumen korreliert tendenziell signifikant mit der Erkrankungsdauer in Jahren ($r_p=0.29$; $p=0.08^+$): Die Patienten haben umso größere C2-Volumina, je länger sie erkrankt sind.

3.6.2. Kleinhirn (Cerebellum)

Graue Substanz des Kleinhirns.

Mit Hilfe einer multivariaten Varianzanalyse mit Messwiederholungen (MANOVA) wurde untersucht, ob Unterschiede in grauer Substanz zwischen linker und rechter Hemisphäre des Kleinhirns bestehen ($F=0,02$; $df=1,68$; $p=0,90$). Obwohl die Probanden eine größere graue Substanz haben als die Patienten (siehe Tab. 3.10.), ergaben sich nach den Ergebnissen univariater ANCOVAs keine signifikanten Unterschiede zwischen den gesunden Probanden und schizophrenen Patienten in der linken ($F=0,29$; $df=1,68$; $p=0,59$) und in der rechten Kleinhirn Hemisphäre ($F=0,61$; $df=1,68$; $p=0,44$).

Tab. 3.10. Kleinhirn-Volumina bei schizophrenen Patienten (N=36) und gesunden Probanden (N=36).

Kleinhirn	Volumen (mm ³)			
	Schizophrene Patienten (N=36)		Gesunde Probanden (N=36)	
	M	s	M	s
Graue Substanz				
- linke Kleinhirnhemisphäre	55.26	6.06	55.41	5.62
- rechte Kleinhirnhemisphäre	52.13	5.83	53.98	6.62
Weisse Substanz				
- linke Kleinhirnhemisphäre	23.66	4.87	24.68	4.87
- rechte Kleinhirnhemisphäre	23.24	4.94	25.75	4.98

Anmerkungen: M=Mittelwert; s=Standardabweichung.

Für die graue Substanz des Kleinhirns ergab sich eine negative signifikante Korrelation mit dem Alter der Studienteilnehmer (linke Kleinhirnhemisphäre: $r_p=-0,23$; $p=0.05^*$; rechte Kleinhirnhemisphäre: $r_p=-0,25$; $p=0.03^*$): bei den älteren Studienteilnehmern ist die graue Substanz auf beiden Seiten kleiner als bei den jüngeren Studienteilnehmern. Andere Variablen wie z.B. PANSS-Werte, Erkrankungsdauer, Anzahl der stationären psychiatrischen Aufenthalte und Chlorpromazinäquivalente standen in keinem Zusammenhang mit dem Volumen der

grauen Kleinhirns substanz (siehe Tab. 7.14. und 7.16. im Anhang). Nur eine Variable (Alter bei Beginn der Krankheit) korreliert signifikant negativ mit der grauen Substanz der rechten Kleinhirnhemisphäre ($r_p = -0,43$; $p = 0,009^{**}$): Je früher der Patient erkrankt ist, umso größer ist die graue Substanz in der rechten Kleinhirnhemisphäre (siehe Abb. 3.9.).

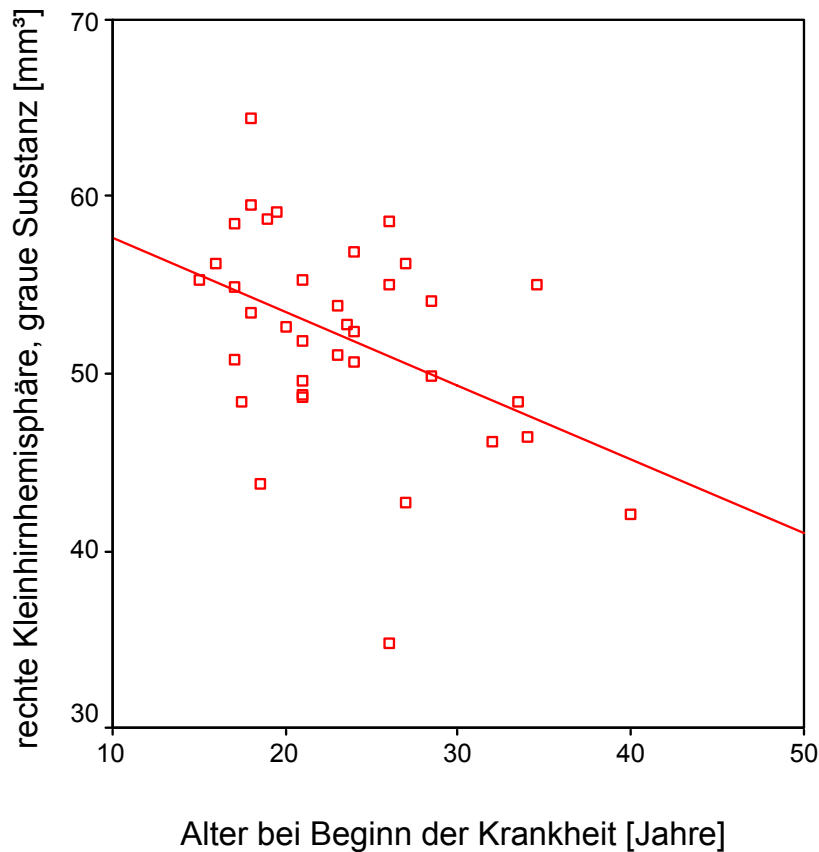


Abb. 3.9. Produkt-Moment-Korrelation (nach Pearson) zwischen Alter bei Beginn der Schizophrenie und dem Volumen der grauen Substanz der rechten Kleinhirnhemisphäre ($r_p = -0,43$; $p = 0,009$).

Weisse Substanz des Kleinhirns.

Unterschiede zwischen Patienten und Gesunden in der weissen Substanz des Kleinhirns wurden mittels multivariater Varianzanalyse (MANOVA) untersucht. Es wurde kein signifikanter Gruppenunterschied gefunden ($F = 0,97$; $df = 1,69$; $p = 0,33$). Es ergab sich aber eine signifikante Wechselwirkung von Hemisphäre und Gruppe ($F = 5,86$; $df = 1,69$; $p = 0,02^*$) (siehe Abb. 3.10). Univariate ANCOVAs (Kovariable war weisse Substanz des Gesamtgehirns) ergaben keine signifikanten Unterschiede

zwischen Patienten und Gesunden in der weissen Substanz der linken ($F=0,11$; $df=1,69$; $p=0,74$) und der rechten Kleinhirnhemisphäre ($F=2,51$; $df=1,69$; $p=0,12$).

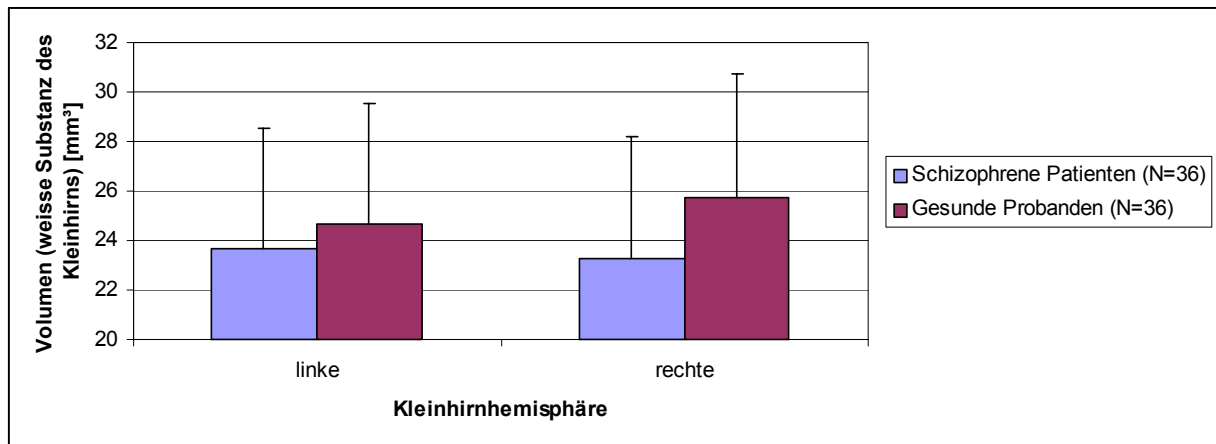


Abb. 3.10. Interaktion zwischen der linken und der rechten Kleinhirnhemisphäre bei schizophrenen Patienten (N=36) und gesunden Probanden (N=36). ($F=5,86$; $df=1,69$; $p=0,02^*$).

Die Variablen Alter des Studienteilnehmers, Erkrankungsdauer (in Jahren), Anzahl der stationären psychiatrischen Aufenthalte, Chlorpromazinäquivalente und PANSS-Werte (Gesamtwerte von der Positive-, Negative- und Psychopathologie-Skala) korrelieren nicht signifikant mit der weissen Substanz des Kleinhirns (siehe Tab. 7.14., 7.15. und 7.16. im Anhang).

3.7. Manumotorik und MRT-Befunde (Korrelationsanalysen)

3.7.1. Corpus callosum (CC)

Das gesamte CC-Volumen, C1-, C2-, C3-, C4- und C5-Volumina zeigen sowohl für die schizophrenen Patienten als auch für die gesunden Kontrollen keine signifikanten Korrelationen mit dem Nikotinkonsum (ja oder nein) (t-Test für unabhängige Stichproben ($-1,02 \leq t \leq 0,56$; $df=1,70$; $0,32 \leq p \leq 0,82$) und dem Nikotinkonsum pro Tag ($-0,28 \leq r_p \leq 0,21$). Für den WST-IQ ergab sich ein positiver signifikanter Zusammenhang mit dem C2-Volumen in der Gesamtgruppe ($r_p=0,27$; $p=0,02^*$) und bei den schizophrenen Patienten ($r_p=0,35$; $p=0,04^*$) und mit dem C3-Volumen bei den gesunden Probanden ($r_p=0,36$; $p=0,03^*$). Je intelligenter der Patient ist, umso größer ist das C2-Volumen.

Es wurden auch die Lateralitätsquotienten für die Frequenz (LQ_{fr}), für den Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit (LQ_{pvs}) und für die Amplitude (LQ_a) berechnet. Nikotinkonsum, das Alter der Studienteilnehmer und die WST-IQ-Werte standen in keinem Zusammenhang mit den LQ für beide Gruppen. Auch für die psychopathologischen Rating-Skalen (BPRS-Gesamt- und Subskalen-Werte, GAF, EPRS, AIMS, PANSS und Tardive-Dyskinesie-Skala) ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit den LQ ($-0.32 \leq r_s \leq 0.28$). Nur in einem Fall korreliert die BPRS4 (Subskala für Aktivierung) mit dem LQ_{fr} ($r_s = ,35$; $p = 0,04^*$): Je aktiver der Patient ist, umso größer sind die Seitenunterschiede in der Geschwindigkeit beim Zeichnen.

Die Variablen Alter der Studienteilnehmer, Erkrankungsdauer (in Jahren), Anzahl der stationären psychiatrischen Aufenthalte und Alter bei Beginn der Krankheit standen in keinem Zusammenhang mit den LQ ($-0.28 \leq r_p \leq 0.26$).

Es wurde kein signifikanter Zusammenhang von LQ und Chlorpromazinäquivalenten gefunden ($-0,14 \leq r_p \leq 0,13$). Die Medikation (typische vs. atypische Neuroleptika) korrelierte nicht signifikant mit den LQ ($p \geq 0,2$).

Korrelationen zwischen CC und LQ. Es wurden Korrelationen zwischen CC-Gesamtvolumen, C1-, C2-, C3-, C4-, C5-Volumina und LQ (LQ_{fr} ; LQ_{pvs} , LQ_a) untersucht (siehe Tab. 3.11.)

Tab. 3.11. Produkt-Moment-Korrelationen (nach Pearson) zwischen Corpus Callosum (CC) und manumotorischen Lateralitätsquotienten (LQ):

	CC (Ges.-Vol.)	C1	C2	C3	C4	
C5						
¹ LQ _{fr}						
- Gesamtgruppe (N=72)	-,10	-,11	-,07	-,13	-,03	-,00
- Patienten (N=36)	-,23	-,27	-,19	-,22	-,15	-,09
- Probanden (N=36)	,87	,08	,14	,05	,15	,14
² LQ _{pvs}						
- Gesamtgruppe (N=72)	,06	,00	,07	,06	-,11	,18
- Patienten (N=36)	-,02	-,04	,09	-,08	-,35*	,22
- Probanden (N=36)	,18	,09	,09	,26	,18	,17
³ LQ _a						
- Gesamtgruppe (N=72)	,07	,15	,02	,07	,06	-,02
- Patienten (N=36)	,06	,17	,06	,05	,05	-,06
- Probanden (N=36)	,05	,11	-,08	,11	,06	,02

Anmerkungen: Ges.Vol=Gesamtvolumen; CC=Corpus callosum;

¹Lateralitätsquotient für die Frequenz;

²Lateralitätsquotient für den Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit;

³Lateralitätsquotient für die Amplitude;

*p≤0.10; *p≤0.05.

Für die Stichprobe schizophrener Patienten korreliert das C4-Volumen signifikant negativ mit dem LQ_{pvs} ($r_p = -0,35$; $p = 0,04^*$) (siehe Abb. 3.11). In der Gesamtgruppe und bei den Gesunden standen CC-Gesamtvolumen sowie C1-, C2-, C3-, C4- und C5-Volumina in keinem Zusammenhang mit den LQ ($-0,11 \leq r_p \leq 0,26$).

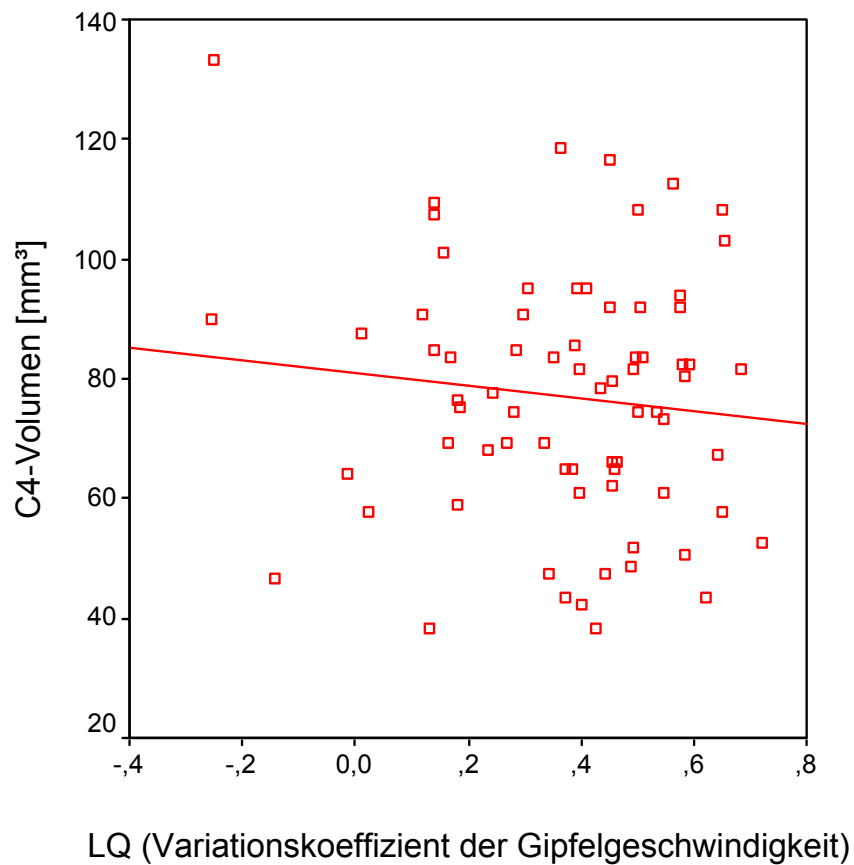
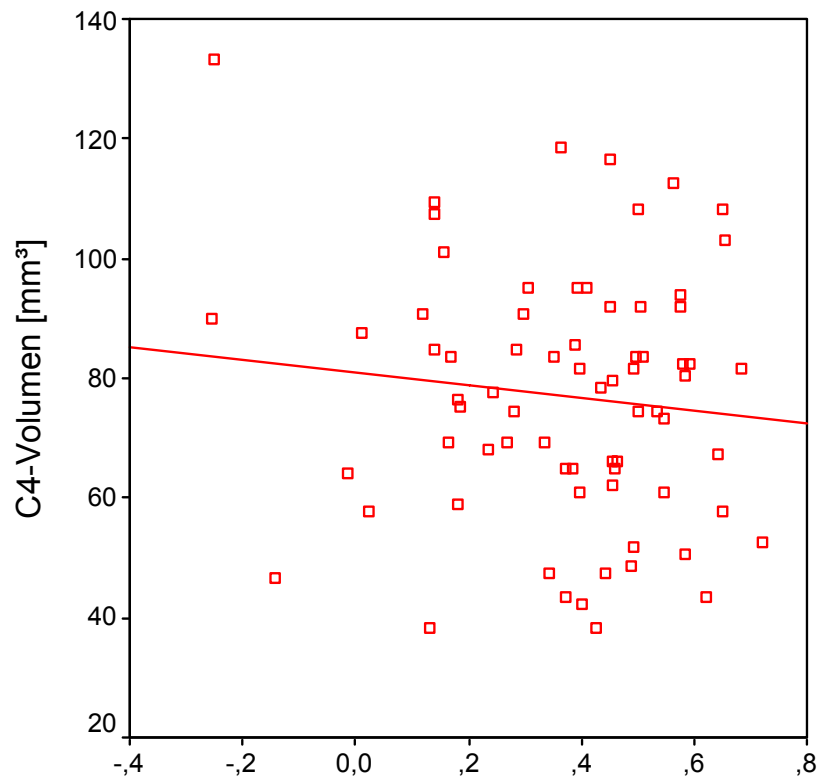


Abb. 3.11. Produkt-Moment-Korrelation (nach Pearson) zwischen dem C4-Volumen und dem Lateraliitätsquotienten für den Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit (LQ_{pvs}) bei 36 schizophrenen Patienten.

Für die anderen Parameter LQ_{fr} und LQ_a ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit dem CC-Gesamtvolumen und den CC-Subregionenvolumina ($-0,27 \leq r_p \leq 0,18$).

3.7.2. Kleinhirn (Cerebellum)

Es wurden Korrelationen zwischen manumotorischen Parametern (Frequenz [Hz], Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit [%] und Amplitude [mm]) beim



LQ (Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit)

Zeichnen konzentrischer Kreise sowohl mit der dominanten, als auch mit der nicht dominanten Hand einerseits und den Kleinhirn-Volumina andererseits berechnet.

Graue Substanz. Die kinematischen Parameter standen in keinem signifikanten Zusammenhang mit dem Kleinhirnvolumen beim Zeichnen übereinanderliegender Kreise mit der dominanten Hand (linke Kleinhirnhemisphäre: Schizophrene: $-0,05 \leq r_p \leq 0,11$; Gesunde: $-0,06 \leq r_p \leq 0,13$; rechte Kleinhirnhemisphäre: Schizophrene: $-0,08 \leq r_p \leq 0,01$; Gesunde: $0,01 \leq r_p \leq 0,15$) und mit der nicht dominanten Hand (linke Kleinhirnhemisphäre: Schizophrene: $-0,02 \leq r_p \leq 0,23$; Gesunde: $0,13 \leq r_p \leq 0,15$; rechte Kleinhirnhemisphäre: Schizophrene: $-0,01 \leq r_p \leq 0,14$; Gesunde: $0,17 \leq r_p \leq 0,22$).

Weisse Substanz. Die Volumina der weissen Substanz des Kleinhirns korrelieren nicht signifikant mit den manumotorischen Parametern beim Zeichnen der Kreise sowohl mit der dominanten (linke Kleinhirnhemisphäre: Schizophrene: $-0,29 \leq r_p \leq -0,01$; Gesunde: $0,01 \leq r_p \leq 0,15$; rechte Kleinhirnhemisphäre: Schizophrene: $-0,28 \leq r_p \leq 0,06$; Gesunde: $-0,06 \leq r_p \leq 0,13$) als auch mit der nicht dominanten Hand (linke Kleinhirnhemisphäre: Schizophrene: $-0,25 \leq r_p \leq 0,04$; Gesunde: $-0,04 \leq r_p \leq 0,13$; rechte Kleinhirnhemisphäre: Schizophrene: $-0,22 \leq r_p \leq -0,01$; Gesunde: $0,05 \leq r_p \leq 0,16$). Es wurde auch der Lateralitätsquotient des Kleinhirns berechnet. Der LQ der weissen Substanz des Kleinhirns (LQ_{ws}) korreliert signifikant negativ mit dem LQ_{pvs} ($r_p = -0,26$; $p = 0,03^*$). Je kleiner der LQ_{ws} ist, umso größer ist der LQ_{pvs} (siehe Tab. 3.12).

Tab. 3.12. Produkt-Moment-Korrelationen (nach Pearson) zwischen den Lateralitätsquotienten der weissen/grauen Substanz des Kleinhirns ($LQ_{ws/gs}$) und manumotorischen Lateralitätsquotienten (LQ):

	⁴ LQ_{gs}	⁵ LQ_{ws}
¹ LQ_{fr}		
-Gesamtgruppe (N=72)	0,00	0,06
-Patienten (N=36)	-0,01	-0,09
-Probanden (N=36)	0,01	0,25
² LQ_{pvs}		
-Gesamtgruppe (N=72)	-0,18	-0,26*
-Patienten (N=36)	-0,12	-0,08
-Probanden (N=36)	-0,13	-0,29
³ LQ_a		
-Gesamtgruppe (N=72)	0,13	0,18
-Patienten (N=36)	0,16	0,11
-Probanden (N=36)	0,03	0,18

Anmerkungen: ¹Lateralitätsquotient für die Frequenz;
²Lateralitätsquotient für den Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit;
³Lateralitätsquotient für die Amplitude;
⁴Lateralitätsquotient für die graue Substanz des Kleinhirns;
⁵Lateralitätsquotient für die weisse Substanz des Kleinhirns;
⁺ $p \leq 0,10$; * $p \leq 0,05$.

Der LQ_{gs} stand in keinem Zusammenhang mit den LQ_{fr} , LQ_{pvs} , LQ_a ($-0,29 \leq r_p \leq 0,18$). Es gibt auch keine signifikanten Korrelationen zwischen LQ_{fr} , LQ_a und LQ_{ws} ($-0,18 \leq r_p \leq 0,16$).

3.8. Stratifizierung nach Medikation: Vergleich unterschiedlicher Neuroleptikagruppen

Im vorliegenden Zusammenhang wurden die Medikamente nach extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen (extrapyramidale Symptome, EPS) klassifiziert. Trotz der heterogenen neuroleptischen Medikation war es möglich, 31 der insgesamt 36 Patienten in zwei Medikamentengruppen aufzuteilen: Neuroleptika mit höherem EPS-Risiko (Typische Neuroleptika + Risperidon; N=12) und Neuroleptika mit niedrigerem EPS-Risiko (Atypische Neuroleptika; N=19). Somit wurden Effekte der neuroleptischen Medikation auf die manumotorischen Leistungen dieser Untergruppe untersucht.

Es gab keine signifikante Unterschiede in kinematischen Parametern und MRT-Maßen zwischen beiden Gruppen.

Die Patienten in beiden Gruppen wurden bezüglich demographischer (siehe Tab. 7.1. im Anhang) und psychopathologischer (siehe Tab. 7.2. im Anhang) Variablen charakterisiert. Interessanterweise zeigten schizophrene Patienten mit höherem EPS-Risiko signifikant geringer ausgeprägte Negativsymptomatik (SANS-, PANSS-negative-Skala; PANSS-negativ: $p=0.03^*$; SANS: $p=0.01^{**}$) als alle andere Patienten (siehe Tab. 7.2. im Anhang). Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass bezüglich anderer Variablen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestanden (vgl. Tab. 7.1. und 7.2. im Anhang).

Es wurden für beide Subgruppen Zusammenhänge zwischen Corpus-Callosum-Volumina und manumotorischen Lateralitätsquotienten berechnet, um die Seitenunterschiede zu untersuchen. Dabei waren signifikante Korrelationen nachweisbar: C(Ges.Vol.)-, C1-, C2- und C3-Volumina standen in negativem Zusammenhang mit der LQ_{fr} der Patienten mit NL mit niedrigerem EPS-Risiko. Das bedeutet folgendes: Je größer die CC-Volumina sind, umso kleiner sind die Unterschiede zwischen linker und rechter Hand in der Frequenz. Dies gilt aber nur für Patienten mit atypischen Neuroleptika (außer Risperidon). Tab. 3.13. fasst die Ergebnisse zusammen:

Tabelle 3.13. Produkt-Moment-Korrelationen (nach Pearson) zwischen Corpus Callosum (CC) und manumotorischen Lateralitätsquotienten (LQ) bei schizophrenen Patienten mit Neuroleptika mit höherem (N=12) und niedrigerem (N=19) EPS-Risiko.

Variablen	¹ LQ _{fr}		² LQ _{pvs}		³ LQ _a	
	NL mit höherem EPS-Risiko	NL mit niedrigerem EPS-Risiko	NL mit höherem EPS-Risiko	NL mit niedrigerem EPS-Risiko	NL mit höherem EPS-Risiko	NL mit niedrigerem EPS-Risiko
C (Ges. Vol.)	.25	-.41 ⁺	.11	.01	.51	-.34
C1	-.12	-.41 ⁺	.18	-.03	.36	-.27
C2	.40	-.44 ⁺	.49	-.03	.31	-.16
C3	.30	-.41 ⁺	.07	-.03	.38	-.32
C4	.01	-.15	-.34	-.32	.37	-.27
C5	.32	-.23	-.02	.31	.44	-.31

Anmerkungen: CC=Corpus Callosum; Ges.Vol.=Gesamtvolumen;
 NL=Neuroleptika;
 EPS-Risiko=Risiko, extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen unter Neuroleptika zu entwickeln;
¹Lateralitätsquotient für die Frequenz;
²Lateralitätsquotient für den Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit;
³Lateralitätsquotient für die Amplitude;
⁺p<0.10.

In beiden Gruppen wurden auch Korrelationen zwischen manumotorischen Lateralitätsquotienten und Lateralitätsquotienten der weißen und grauen Substanz des Kleinhirns berechnet (siehe Tab. 3.14). Nur in einem Fall besteht eine signifikante Korrelation: LQ_{ws} korreliert signifikant negativ mit dem LQ_{fr} bei Patienten mit Neuroleptika mit höherem EPS-Risiko: Je kleiner die Seitenunterschieden der weißen Substanz des Kleinhirns sind, umso größer sind die Unterschiede zwischen linker und rechter Hand in der Frequenz.

Tabelle 3.14. Produkt-Moment-Korrelationen (nach Pearson) zwischen den Lateralitätsquotienten der weißen/grauen Substanz des Kleinhirns ($LQ_{ws/gs}$) und manumotorischen Lateralitätsquotienten (LQ) bei schizophrenen Patienten mit höherem (N=12) und niedrigerem (N=19) EPS Risiko:

Variablen	¹ LQ _{fr}		² LQ _{pvs}		³ LQ _a	
	NL mit höherem EPS-Risiko	NL mit niedrigerem EPS-Risiko	NL mit höherem EPS-Risiko	NL mit niedrigerem EPS-Risiko	NL mit höherem EPS-Risiko	NL mit niedrigerem EPS-Risiko
⁴ LQ _{ws}	-.68*	.19	.58	-.33	.58	.35
⁵ LQ _{gs}	-.36	.09	-.05	-.29	.14	.40

Anmerkungen: NL=Neuroleptika;
 EPS-Risiko=Risiko, extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen unter Neuroleptika zu entwickeln;
¹Lateralitätsquotient für die Frequenz;
²Lateralitätsquotient für den Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit;
³Lateralitätsquotient für die Amplitude;
⁴Lateralitätsquotient für die weiße Substanz des Kleinhirns;
⁵Lateralitätsquotient für die graue Substanz des Kleinhirns;
 *p<0.05.

3.9. Stratifizierung nach Negativsymptomatik

Die Gruppe schizophrener Patienten wurde mittels Medianhalbierung nach Negativsymptomatik stratifiziert: Patienten mit ausgeprägter Negativsymptomatik (N=19) und Patienten mit niedrigerer Negativsymptomatik (N=17). Eine wichtige Frage war, ob sich diese Gruppen hinsichtlich manumotorischer und volumetrischer Parameter unterscheiden. Es gab keine signifikante Unterschiede in kinematischen Parametern und MRT-Maßen zwischen beiden Gruppen.

Es wurden sowohl die Korrelationen zwischen Corpus-Callosum-Volumina und manumotorischen Lateralitätsquotienten als auch zwischen Seitenunterschieden in der weißen/grauen Substanz des Kleinhirns und manumotorischen Lateralitätsquotienten berechnet. Es wurden folgende signifikante Korrelationen gefunden: Je größer CC-Volumina (C1-C2) sind, umso größer sind die Unterschiede zwischen linker und rechter Hand in der Frequenz, umso größer in der Amplitude (C1) und umso kleiner in dem Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit (C2, C4). Dies gilt aber nur für Patienten mit ausgeprägter Negativsymptomatik (siehe Tab. 3.13). Bei Patienten mit niedrigerer Negativsymptomatik waren die

entsprechenden Ergebnisse anders: Je größer CC-Volumina sind (C-Ges.-Vol., C1), umso kleiner sind die Unterschiede zwischen linker und rechter Hand in der Frequenz, umso größer in dem Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit (C2) (vgl. Tab. 3.15).

Tabelle 3.15. Produkt-Moment-Korrelationen (nach Pearson) zwischen Corpus Callosum (CC) und manumotorischen Lateralitätsquotienten (LQ) bei schizophrenen Patienten mit ausgeprägter (N=19) und niedrigerer (N=17) Negativsymptomatik:

Variablen	¹ LQ _{fr}		² LQ _{pvs}		³ LQ _a	
	N ⁺	N ⁻	N ⁺	N ⁻	N ⁺	N ⁻
C (Ges. Vol.)	.42	-.52*	-.38	.30	.27	-.32
C1	.52*	-.57*	-.41	.26	.51*	-.32
C2	.62**	-.40	-.46*	.45 ⁺	.26	-.20
C3	.32	-.42	-.29	.02	.25	-.28
C4	.10	-.31	-.48*	-.20	.12	-.11
C5	.31	-.18	-.05	.39	.05	-.23

Anmerkungen: CC=Corpus Callosum; Ges.-Vol.=Gesamtvolumen;
N⁺=Patienten mit ausgeprägter Negativsymptomatik;
N⁻=Patienten mit niedrigerer Negativsymptomatik;
¹Lateralitätsquotient für die Frequenz;
²Lateralitätsquotient für den Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit;
³Lateralitätsquotient für die Amplitude;
⁺p<0.10; *p<0.05; **p<0.01.

Bei der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen manumotorischen Lateralitätsquotienten und Kleinhirnvolumina wurden keine signifikanten Korrelationen gefunden (siehe Tab. 3.16).

Tabelle 3.16. Produkt-Moment-Korrelationen (nach Pearson) zwischen den Lateralitätsquotienten der weißen/grauen Substanz des Kleinhirns (LQ_{ws}/LQ_{gs}) und manumotorischen Lateralitätsquotienten (LQ) bei schizophrenen Patienten mit ausgeprägter (N=19) und niedrigerer (N=17) Negativsymptomatik:

Variablen	¹ LQ _{fr}		² LQ _{pvs}		³ LQ _a	
	N ⁺	N ⁻	N ⁺	N ⁻	N ⁺	N ⁻
⁴ LQ _{ws}	-.13	.06	-.27	.12	.42⁺	-.16
⁵ LQ _{gs}	.04	.04	-.06	-.31	-.06	.41

Anmerkungen: N⁺=Patienten mit ausgeprägter Negativsymptomatik;
N⁻=Patienten mit niedrigerer Negativsymptomatik;
¹Lateralitätsquotient für die Frequenz;
²Lateralitätsquotient für den Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit;
³Lateralitätsquotient für die Amplitude;
⁴Lateralitätsquotient für die weiße Substanz des Kleinhirns;
⁵Lateralitätsquotient für die graue Substanz des Kleinhirns;
⁺p<0.10.

Im Folgenden werden die Patienten in beiden Gruppen bezüglich demographischer und psychopathologischer Variablen charakterisiert. Interessanterweise verfügten Patienten mit niedrigerer Negativsymptomatik tendenziell über eine höhere verbale Intelligenz als Patienten mit ausgeprägter Negativsymptomatik (vgl. Tab. 7.3. im Anhang). Außerdem zeigen die Patienten mit ausgeprägter Negativsymptomatik höhere BPRS-, PANSS- (positiv+negativ), PANSS- (globale Psychopathologie) und SANS-Werte (siehe Tab. 7.4.).

4. DISKUSSION

Wesentliches Ziel dieser Arbeit war folgendes:

1. Mit Hilfe eines Digitalisierungstabletts zu untersuchen, ob sich erwachsene schizophrene Patienten beim Zeichnen und Schreiben mit der dominanten und nicht dominanten Hand von gesunden Personen unterscheiden.
2. Ob die Auffälligkeiten im Corpus Callosum und im Kleinhirn mit abnormen manumotorischen Leistungen verbunden sind.

Ein zentraler Aspekt bestand darin, die bei schizophrenen Patienten häufig beschriebene Dysdiadochokinese zu objektivieren und die Patienten bezüglich dreier kinematischer Kennwerte (Frequenz, mittlere Amplitude und Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit) von Gesunden zu differenzieren.

Es sollte auch geprüft werden, ob mögliche Kovariablen (u.a. neuroleptische Medikation) auf die manumotorischen Parameter Einfluss haben.

4.1. Manumotorische Befunde

Zahlreiche Publikationen zu motorischen Störungen bei schizophrenen Patienten (Bellgrove et al., 2001; Downing et al., 1998; Gallucci et al., 1997; Jahn et al., 1995; Jahn, 1999; Jogems-Kosterman et al., 2001; Liddle und Morris, 1991; Mergl et al., 2000; Nelson et al., 1990; Tabarés-Seisdedos et al., 2003; Tigges et al., 2000) geben Hinweise darauf, dass schizophrene Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden die feinmotorische Diadochokinese langsamer und weniger regelmäßig ausführen. Außerdem produzieren sie längere Strokes beim Zeichnen und zeigen Tendenz zur Mikrographie beim Schreiben (Jahn, 1999; Jogems-Kostermann et al., 2001). Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse können diese Hypothese bestätigen.

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass schizophrene Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden in allen Versuchen langsamer und weniger regelmäßig sind, längere Strokes beim Zeichnen produzieren und kleinere Amplituden beim Schreiben (Mikrographie). Schizophrene Patienten führen auch die Bewegungen mit geringerer Automatisierung (signifikant größerer Anzahl von Inversionen der Geschwindigkeit bzw. Beschleunigung pro Stroke; siehe Abb. 2.1.) aus. Diese Beeinträchtigungen der Motorik sind nicht nur bei schizophrenen Patienten zu finden, sondern auch bei

anderen psychiatrischen Patienten, z. B. Depressiven, aber die Schizophrenen sind langsamer als andere Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen (z.B. Depression) (van Hoof et al., 1998; Sabbe et al., 1996).

4.1.1. Frequenz

Im Untersuchungskollektiv sind die Patienten in den Versuchen: „Kreise mit der nicht dominanten Hand“ und „Satz“ signifikant langsamer und beim Zeichnen der Kreise mit der dominanten Hand und mit Distraktor tendenziell langsamer als gesunde Probanden. Beim Schreiben der Buchstabenfolge „aaa“ sind Schizophrene und Probanden in ihrer Geschwindigkeit ähnlich. Sowohl die Patienten als auch die Gesunden erzielen beim Zeichnen mit der nicht dominanten Hand und bei der Niederschrift von Buchstabenfolgen („aaa“) Frequenzen zwischen 1-2 Hz. Das entspricht nicht automatisierten Handschriftbewegungen nach Mai (1993; der Frequenzbereich der automatisierten Bewegungen liegt zwischen 3-5 Hz.). Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Gesunden und Patienten beim Zeichnen übereinanderliegender Kreise mit der nicht dominanten (linken) Hand gefunden. Walker et al., (1994) wie auch Niethammer et al., (1998) sehen als Ursache eine Dysfunktion im Bereich der rechten Hirnhemisphäre. Als Substrat dieser rechthemisphärischen Dysfunktion wäre eine Hirnentwicklungsstörung zu diskutieren (vgl. hierzu Crow, 1990).

Dass Schizophrene langsamer sind als Gesunde und vor allem mit der nicht dominanten Hand, bestätigen zahlreiche Voruntersuchungen. Nach Jogems-Kosterman et al. (2001) sind schizophrene Patienten beim Zeichnen und Schreiben 3-mal langsamer als gesunde Kontrollen. Das erscheint besonders ausgeprägt beim Beginn der Bewegungen. Schizophrene Patienten haben senso- und psychomotorische Defizite, darum haben sie Schwierigkeiten bei der Planung und Durchführung der motorischen Leistungen (King, 1991).

Jahn (1999) bestätigt auch die Verlangsamung der Schizophrenen. Er untersuchte die Patienten unter drei Instruktionsbedingungen: 1) flüssig, 2) schneller, 3) so schnell wie möglich. Unter der Instruktion „flüssig“ unterscheiden sich die Patienten noch nicht von den Gesunden, aber mit steigender Anforderung an die Geschwindigkeit verlangsamt sich die Bewegung deutlich. Dagegen haben Gallucci et al. (1997) gar keine und Tigges et al. (2000) nur tendenzielle Bradykinesie bei

Schizophrenen gefunden. Interindividuelle Unterschiede und unterschiedliche neuroleptische Medikation in der Patientengruppe könnten die Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse sein.

4.1.2. Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit

Interessant ist die Tatsache, dass die wesentliche Abweichung schizophrener Patienten die intraindividuelle Variabilität der Geschwindigkeit bei der feinmotorischen Diadochokinese ist. Die Ergebnisse im Untersuchungskollektiv zeigen, dass die Patienten in allen Versuchen weniger regelmäßig sind als Gesunde. Die Auffälligkeiten der motorischen Leistungen erscheinen vor allem beim Zeichnen übereinanderliegender Kreise mit der dominanten Hand und mit Distraktor. In diesen Versuchen produzieren schizophrene Patienten signifikant weniger regelmäßige Strokes als gesunde Kontrollen. Obwohl die Patienten in den anderen Versuchen auch unregelmäßige Geschwindigkeitsprofile aufweisen, gibt es keine signifikante Unterschiede zwischen Schizophrenen und Gesunden beim Zeichnen der Kreise mit der nicht dominanten Hand und bei der Niederschrift des Satzes und der Buchstabenfolgen.

Diese Beeinträchtigungen fanden auch Tigges et al. (2000) in ähnlich aufgebauten Untersuchungen an schizophrenen Patienten: Sie zeigten, dass die Patienten im Vergleich zu den Gesunden mit einer größeren Variabilität Handbewegungsmuster ausführen. Nach der Theorie von Meehl (1990) sind unter den Instruktionsbedingungen „schneller“ und „so schnell wie möglich“ ca. 70% der Patienten bei der Diadochokinese abnorm variabel. Er hat die Dysdiadochokinese als einen aussagekräftigen Indikator für das der Schizophrenie zugrundeliegende neurointegrative Defizit dargestellt.

In seiner Studie konnte Jahn (1999), der 111 schizophrene Patienten untersuchte, zeigen, dass eine signifikant erhöhte intraindividuelle Variabilität im Sinne einer geringeren Wiederholungsgenauigkeit oder eine abnorme Verlangsamung der feinmotorischen Diadochokinese bei 80% der schizophrenen Patienten nachzuweisen ist. Es bestehen signifikante Auffälligkeiten der Regularität der manumotorischen Leistungen bei Schizophrenen, wie sie bereits Voruntersuchungen (z.B. Jahn et al., 1995) festgestellt haben.

In ihrer kinematischen Studie geben auch Jogems-Kosterman et al. (2001) Hinweise auf die Variabilität der Geschwindigkeitsprofile der schizophrenen Patienten beim Zeichnen und Schreiben unter verschiedenen Instruktionsbedingungen.

4.1.3. Amplitude

Ein wichtiges Maß für Beeinträchtigungen der Motorik ist die Amplitude. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten schizophrenen Patienten zeichnen größere Kreise, produzieren also längere Strokes - vor allem mit der linken Hand - als gesunde Kontrollen. Der Unterschied zwischen Patienten und Gesunden ist nur in einem Fall - beim Schreiben des Satzes - signifikant. In den anderen Versuchen sind die Patienten ebenfalls auffällig, aber es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Schizophrenen und Gesunden. Bei der Niederschrift des Satzes und der Buchstabenfolgen fallen die Patienten durch kleinere Strokelänge auf. Das ist ein Hinweis auf Mikrographie bei schizophrenen Patienten. Interessant ist, dass bei verschiedenen psychopathologischen Zuständen psychiatrische Patienten verschiedene Bewegungsamplituden zeigen. So beobachtete Court (1964) akut erkrankte psychiatrische Patienten und hat folgende charakteristische Veränderungen der Amplitude gefunden: Beim Beginn der Krankheit schreiben die Depressiven größere, die Schizophrenen dagegen kleinere Buchstaben. Andererseits hat Haase (1954) postuliert, dass die Behandlung mit Psychopharmaka die Bewegungsamplitude beeinflusst. Er untersuchte mit Megaphen medizierte psychiatrische Patienten und hat festgestellt, dass die Patienten unter dieser Behandlung Veränderungen der Handschrift im Sinne einer Mikrographie zeigen.

In späteren Studien bestätigten Jahn (1999) und Jogems-Kosterman et al. (2001) die Existenz einer Mikrographie bei schizophrenen Patienten.

Tigges et al. (2000) untersuchten 27 schizophrene Patienten (13 ohne neuroleptische Medikation) und 31 gesunde Kontrollen. Obwohl die Patienten längere Strokes produzierten (vor allem mit der linken Hand), fanden sie keinen signifikanten Unterschied zwischen Schizophrenen und Gesunden in der Amplitude beim Zeichnen der Kreise mit der dominanten und nicht dominanten Hand.

Interessanterweise haben Gallucci et al. (1997) in ihrem Untersuchungskollektiv (20 medizierte schizophrene Patienten) Tendenz zur Makrographie gefunden. Weil aus der Datenanalyse kein Effekt der Medikation auf die Motorik hervorging, meinten die

Autoren, dass die Ursache dieser Auffälligkeiten Störungen in frontal-subkortikalen Schaltkreisen sein könnten.

4.1.4. Distractionseffekte auf die Diadochokinese

Zahlreiche Untersuchungen von schizophrenen Patienten (Bellgrove et al., 2001; Fuller und Jahanshahi, 1999; Jäncke et al., 2000; Tabarés-Seisdedos et al., 2003; Wolf et al., 1998) geben Hinweise darauf, dass die Unterschiede zwischen Schizophrenen und Gesunden gering ausgeprägt sind, wenn sie einfache Aufgaben ausführen. Bei komplexeren Aufgaben (z.B. beidhändig ausgeführten Aufgaben) sind die Beeinträchtigungen motorischer Bewegungsmuster größer. In vorliegender Arbeit zeichneten Patienten übereinanderliegende Kreise einmal mit Distraktor (möglichst schnelles Zeichnen mit der dominanten (rechten) Hand und gleichzeitig möglichst schnelles Drücken eines Zählgerätes mit der nicht dominanten (linken) Hand) und einmal ohne Distraktor. Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass sich in beiden Gruppen mit Distraktor höhere und variabelere Geschwindigkeitsprofile ergeben als ohne Distraktor, aber in der Gruppe schizophrener Patienten gibt es keine abnormen Distractionseffekte auf die Geschwindigkeit, auf den Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit und auf die Amplitude.

Tabarés-Seisdedos et al. (2003) untersuchten 84 rechtshändige schizophrene Patienten und 31 gesunde Kontrollen. Die Probanden hatten verschiedene Aufgaben, sowohl nur mit einer Hand, als auch beidhändig auszuführen. Eine Aufgabe war folgende: Mit der rechten Hand sollte der Proband zeichnen und gleichzeitig mit der linken Hand auf einen Knopf möglichst schnell 15-mal drücken. Obwohl die Patienten in dieser Aufgabe variabler waren als Gesunde, gab es keine abnormen Distractionseffekte in der Gruppe schizophrener Patienten. Gleiche Ergebnisse haben auch Fuller und Jahanshahi (1999) bei Untersuchungen von 11 rechtshändigen schizophrenen Patienten gefunden.

Interessant ist, dass in beidhändigen Aufgaben depressive Patienten schneller sind als Schizophrene und sie hochgradigautomatisierte, sog. „open-loop“ - Bewegungen mit der dominanten Hand durchführen (Tanger et al., 1990; Purcell et al., 1997). Nach Wolf et al. (1998) und Gorynia und Egenter (2000) spielt eine wichtige Rolle bei beidhändigen motorischen Beeinträchtigungen das Corpus callosum. Dagegen meinen Serrien und Wiesendanger (2000), dass das Cerebellum wesentliche

Verantwortung für beidhändige Tätigkeiten hat. Jäncke et al. haben (2000) mittels fMRT festgestellt, dass Ursache dieser Auffälligkeiten neben dem Corpus callosum und Cerebellum die SMA (supplementary motor area) sein könnte.

4.1.5. Seiteneffekte bei der rechts- und linkshändig ausgeführten Diadochokinese

Viele Voruntersuchungen (z.B. Blyler et al., 1996; Henkel et al., 2001; Klar, 1999; Maruff et al., 1997; Tigges et al., 2000), in denen rechts- und linkshändig ausgeführte Kreisbewegungen verglichen werden bestätigen, dass bei Rechtshändern die linke Hand langsamer ist als die rechte.

In dieser Arbeit vorgenommene Analysen der rechts- und linkshändigen Diadochokinese zeigen, dass rechtshändige schizophrene Patienten wie die rechtshändigen gesunden Kontrollen mit der rechten Hand schneller zeichnen als mit der linken. Hoch signifikante Seitenunterschiede ergaben sich in dem Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit: Mit der nicht dominanten Hand sind Patienten und Gesunde demnach variabler als mit der dominanten Hand. Außerdem werden mit der linken Hand in den beiden Gruppen längere Strokes produziert als mit der rechten. Die Seitendifferenzen in den beiden Gruppen in kinematischen Parametern (Frequenz, Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit und Amplitude) waren vergleichbar und es gab keine abnormen Seitenunterschiede in der Gruppe schizophrener Patienten.

Interessanterweise untersuchten Tigges et al. (2000) 27 rechtshändige schizophrene Patienten, die mit der dominanten und nicht dominanten Hand übereinanderliegende Kreise (Abstand: 12 mm) zeichneten. Sie haben einen hoch signifikanten Rechts-Links-Unterschied in der Gruppe schizophrener Patienten gefunden.

Diese Ergebnisse könnten als Hinweise auf eine Dysfunktion der rechten Hirnhemisphäre bei schizophrenen Patienten gelten und stehen in Einklang mit anderen Studien, die strukturelle und funktionelle Asymmetrien bei schizophrenen Patienten dokumentieren (Niethammer et al., 1998; Walker et al., 1994).

Dass in der vorliegenden Studie abnorme manumotorische Seitenunterschiede bei schizophrenen Patienten nicht nachweisbar waren, mag an der Heterogenität der Stichprobe bezüglich psychopathologischer Variablen und neuroleptischer Medikation gelegen haben.

4.1.6. Zusammenhang zwischen den manumotorischen Parametern für die schizophrenen Patienten und gesunden Probanden.

Ein wichtiges Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob die drei kinematischen Haupt-Parameter – Frequenz, mittlere Amplitude und Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit - miteinander korreliert oder unabhängig sind.

Die Amplitude stand in der Gruppe gesunde Probanden in signifikant negativem Zusammenhang mit der Frequenz beim Zeichnen der Kreise mit der dominanten (rechten) Hand und dem Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit beim Schreiben der Buchstabenfolgen (siehe Tab. 3.7.): Probanden, die größere Strokes produzieren, sind beim Kreisezeichnen langsamer und bei der Niederschrift der Buchstabenfolgen regelmäßiger.

Erwähnenswert scheint hier die Tatsache, dass in der Gruppe schizophrener Patienten sich mehr signifikante Korrelationen zwischen den kinematischen Parametern als bei gesunden Probanden finden ließen: Beim Zeichnen der Kreise mit Distraktor korreliert die Frequenz signifikant negativ mit der Amplitude und im Versuch 2 (linkshändige Diadochokinese) signifikant positiv mit dem Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit (vgl. Tab. 3.8.). Beim Schreiben der Buchstabenfolgen stand die Amplitude in signifikant negativem Zusammenhang mit der Frequenz und dem Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit: Patienten, die kleinere Buchstaben schreiben, sind schneller und weniger regelmäßig.

In diesem Kontext erscheint es von besonderem Interesse, das manumotorische Leistung der schizophrenen Patienten mit den motorischen Leistungen gesunder Probanden zu vergleichen. Im Versuch 1 (rechtshändige Diadochokinese) sind schizophrene Patienten im Vergleich zu Gesunden signifikant weniger regelmäßig und tendenziell langsamer (vgl. Abb. 3.1. und 3.2.). In der Amplitude gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gesunden und Patienten. Man kann sagen, dass beim Zeichnen der Kreise mit der dominanten Hand die kinematischen Kennwerte „Frequenz“ und „Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit“ nicht signifikant korreliert sind. Die entsprechenden Gruppen-unterschiede verweisen also auf unterschiedliche motorische Aspekte. Bei den Schriftproben fanden sich keine signifikanten manumotorischen Unterschiede zwischen gesunden Probanden und schizophrenen Patienten. Nur in einem Fall – beim Schreiben des Satzes - sind die

Patienten signifikant langsamer als die Gesunden (siehe Abb. 3.1.) und schreiben mit kleinerer Amplitude. In diesem Zusammenhang (Schreiben eines Satzes) sei darauf hingewiesen, dass die kinematischen Kennwerte „Frequenz“ und „Amplitude“ - miteinander unkorreliert sind, was ihre unabhängige Interpretation erlaubt.

4.2. Volumetrische Befunde

Ein wichtiger Schwerpunkt dieser Arbeit war, mit Hilfe von In-vivo-MRT-Untersuchungen eines Patientenkollektivs männlicher schizophrener rechtshändiger Patienten abnorme volumetrische Befunde im Kleinhirn und im Corpus Callosum zu objektivieren. Basierend auf früheren Untersuchungsergebnissen (z.B. Cahn et al., 2002; Ho et al., 2003; Innocenti et al., 2003; Woodruff et al., 1997) kann die Hypothese aufgestellt werden, dass es keine strukturellen Veränderungen des Corpus Callosum und des Kleinhirns in der Patientengruppe gibt.

4.2.1. Corpus Callosum (CC)

Die hier vorgenommenen MRT-Untersuchungen des CC zeigen, dass im Vergleich zu Gesunden es keine abnormen Veränderungen im CC bei schizophrenen Patienten gibt. Obwohl die Patienten größere CC-Volumina sowie C1-, C2-, C3-, C4- und C5-Volumina haben als die gesunden Probanden, wurden keine signifikanten diesbezüglichen Unterschiede zwischen Schizophrenen und Gesunden gefunden. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit einer Vielzahl von Voruntersuchungen (Casanova et al., 1990; Colombo et al., 1993, 1994; Günther et al., 1991; Hauser et al., 1989; Innocenti et al., 2003; Jacobsen et al., 1997; Kelsoe et al., 1988; Matthew et al., 1985; Meisenzahl et al., 1999; Raine et al., 1990; Woodruff et al., 1997), die keine abnormen Veränderungen des CC bei schizophrenen Patienten fanden.

Meisenzahl et al. (1999) untersuchten mittels MRT 23 männliche rechtshändige schizophrene Patienten. Fünf Patienten hatten eine positive Familienanamnese. Es wurde eine sagittale Schicht ausgewählt und der Balken in fünf Subregionen geteilt (vgl. Hampel et al., 1998). Die Messungen des gesamten CC-Volumens und der C1-C5-Volumina zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen. Interessanterweise wurde in der familiär belasteten Patientengruppe eine abnorm kleine C3-Subregion gefunden (die C3-Subregion stellt anatomisch den Trunkus des CC dar).

Nach Shenton et al. (2001) haben 63% der schizophrenen Patienten abnorm große CC-Volumina. Bei 37% der Patienten sind keine strukturellen CC-Abnormitäten nachweisbar.

Erste Post-mortem-Untersuchungen des Gehirns schizophrener Patienten gaben Hinweise auf ein vergrößertes CC im Vergleich zu Gesunden (Bigelow und Nasrallah 1983; Rosenthal und Bigelow, 1972). Viele In-vivo-Untersuchungen bestätigen diese Befunde (z.B. Chua et al., 2000; Colombo et al., 1994; Kawasaki et al., 1993; Woodruff et al., 1997). Hingegen fanden mehrere Studien abnorm kleine CC-Volumina bei schizophrenen Patienten (Agartz et al., 2001; DeLisi et al., 1997; Downhill et al., 2000; Hoppner et al., 2001; Narr et al., 2000; Panizzon et al., 2003; Tibbo et al., 1998; Woodruff et al., 1997). Woodruff und Mitarbeiter (1995) existieren in der Metaanalyse eine abnorme Reduktion des CC-Volumens. Colombo et al. (1994) bestätigen, dass bei schizophrenen Patienten nur der anteriore Anteil des CC vergrößert ist. Nach van Hoff et al. (1994) sind die CC-Volumina kleiner bei Frauen, die an Schizophrenie erkrankt sind, als bei schizophrenen Männern.

In der vorliegenden Arbeit besteht kein Einfluss des Alters, der PANSS-Werte und anderer klinischer Variablen (Alter bei Beginn der Krankheit, Erkrankungsdauer, Anzahl stationärer psychiatrischer Aufenthalte und Chlorpromazinäquivalente) auf die CC-Volumina sowie C1-, C3-, C4- und C5-Volumina. Nur das C2-Volumen bei Gesunden korreliert signifikant negativ mit dem Alter und das C2-Volumen bei schizophrenen Patienten signifikant negativ mit Gesamtwerten in der PANSS (pos.+neg.) und PANSS–Negativskala. Die Region C2 stellt anatomisch das Rostrum des Balkens dar und verbindet Frontalhirn-Anteile (Pandya und Seltzer, 1986). Bagwell et al. (1995) untersuchten 22 schizophrene Patienten und 18 gesunde Kontrollen. Sie haben gefunden, dass das Alter mit dem CC nur bei den Gesunden korreliert. Burke und Yeo (1994) haben dagegen keine signifikante Korrelation zwischen Alter und CC bei über 60 Jahre alten Gesunden gefunden.

Unterschiedliche Medikation, heterogene Krankheitsgruppen und Anwendung einer Vielzahl unterschiedlicher Messverfahren könnten die Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse sein.

4.2.2. Kleinhirn (Cerebellum)

Die vorliegende Arbeit konnte keine signifikanten strukturellen Kleinhirnveränderungen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden

Probanden finden. Obwohl die Patienten eine kleinere graue und weiße Substanz haben als die Gesunden, wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen in den Volumina der linken und der rechten Kleinhirnhemisphäre gefunden. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit zahlreichen anderen Studien, die keine strukturellen Auffälligkeiten des Kleinhirns bei schizophrenen Patienten aufdecken konnten (siehe dazu Cahn et al., 2002; Ho et al., 2003; Ichimiya et al., 2001; Jacobsen et al., 1997; Levitt et al., 1999; Nopoulos et al., 1999). Nach Shenton et al. (2001) weisen 69% der Studien auf Kleinhirnatrophie bei schizophrenen Patienten hin (Rossi et al., 1993; Staal et al., 2000; Uematsu und Kaiya, 1989). Interessanterweise haben Seidman et al. (2000) dargestellt, dass es keinen signifikanten Unterschied im Volumen der grauen Substanz des Kleinhirns zwischen schizophrenen und Gesunden gibt, aber schizophrene Patienten eine signifikant größere weiße Kleinhirn-Substanz haben als gesunde Kontrollen. In ähnlicher Weise fanden auch einige Autoren sowohl eine größere weiße als auch eine grössere graue Substanz des Kleinhirns bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden (Andreasen et al., 1994; Breier et al., 1992; DeLisi et al., 1997; Levitt et al., 1999).

Im Untersuchungskollektiv wurden signifikante Unterschiede in den Kleinhirn-Hemisphären-Volumina gefunden: Bei gesunden Kontrollen ist die linke Kleinhirnhemisphäre kleiner als die rechte. Umgekehrt ist diese Phänomen bei schizophrenen Patienten: Die rechte Kleinhirnhemisphäre ist demnach kleiner als die linke. In ihrer Studie haben Levitt et al. (1999) gleiche Ergebnisse gefunden. Eine mögliche Ursache für diese Seitenunterschiede könnte ein genetischer Faktor sein, der der Rechts-links-Asymmetrie bei schizophrenen Patienten zugrundeliegt (Crow, 1999).

In dieser Arbeit ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen den Volumen der grauen Substanz des Kleinhirns und dem Alter. Sowohl auf der linken als auch auf der rechten Seite ist die graue Substanz kleiner bei älteren Patienten und Probanden.

Das Alter bei Beginn der Schizophrenie korreliert auch signifikant negativ mit dem Volumen der grauen Substanz der rechten Kleinhirnhemisphäre.

In der vorliegenden Arbeit wurde kein Einfluss Medikation auf die Volumina der weissen und grauen Kleinhirns substanz gefunden. Dieses Ergebnis fanden auch

DeLisi et al. (1999) und Hulshoff Pol et al. (2002) in ihren Untersuchungen bei schizophrenen Patienten.

Unterschiedliches Alter, unterschiedliche neuroleptische Medikation, unterschiedlicher Krankheitsbeginn und Unterschiede verwendeter Methodik könnten für die unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich sein.

4.3. Manumotorik und MRT (Korrelationen)

4.3.1. Corpus Callosum (CC)

Eine wichtige Fragestellung der vorliegenden Arbeit war es, ob die Auffälligkeiten im Corpus Callosum mit abnormen Seitenunterschieden in der Motorik schizophrener Patienten einhergehen. Basierend auf Literaturangaben zu Korrelationen zwischen motorischen Leistungen und strukturellen Auffälligkeiten des Corpus Callosum (Clarke et al., 1994; Hines et al., 1992; Kertesz et al., 1987; O'Kusky et al., 1988; Preuss et al., 2002; Steinmetz et al., 1992) kann die Hypothese aufgestellt werden, dass abnorme Seitenunterschiede in der Motorik nicht mit Auffälligkeiten des Corpus Callosum verbunden sind. Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse zeigen, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen CC-Gesamtvolumen, C1-, C2-, C3-, C4- und C5-Volumina und manumotorischen Lateralitätsquotienten (LQ_{fr} , LQ_{pvs} , LQ_a) gibt. Nur für die Stichprobe schizophrener Patienten korreliert das C4-Volumen signifikant negativ mit dem LQ_{pvs} : Bei kleinerem C4-Volumen sind die Seitenunterschiede beim Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit größer. Die Region C4 stellt anatomisch den Isthmus des CC dar und verbindet neben der C5-Region mit den Okzipitallappen. Nach Aboitiz (1992) sind die meisten motorischen Nervenfasern in dem Genu und dem Isthmus lokalisiert. Je kleiner dieses Areal ist, umso größer ist demnach der LQ des Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit.

Die manumotorischen Lateralitätsquotienten für beide Gruppen standen in keinem Zusammenhang mit Nikotinkonsum, mit dem Alter der Studienteilnehmer, Erkrankungsdauer (in Jahren), Anzahl der stationären psychiatrischen Aufenthalte, Alter bei Beginn der Krankheit und den WST-IQ-Werten. Es wurden auch keine signifikanten Korrelationen zwischen psychopathologischen Rating-Skalen (BPRS-Gesamt- und Subskalen-Werte, AIMS, PANSS, GAF, EPRS und Tardive-Dyskinesie-

Skala) und den LQ der Motorik gefunden. Nur in einem Fall korreliert BPRS4 (Subskala für Aktivierung) mit dem LQ_{fr}: bei aktiven Patienten sind die Seitenunterschiede bei der Geschwindigkeit beim Zeichnen größer.

In ähnlicher Weise haben Preuss et al. (2002) auch mögliche Korrelationen zwischen Corpus-Callosum-Morphologie und manumotorischen Lateralitätsquotienten dargestellt. Sie untersuchten 46 rechtshändige männliche gesunde Probanden. Die Händigkeit wurde mittels HDT (Händigkeitsdominanztest, Steingrüber und Lienert, 1971) festgestellt. Die Probanden waren sowohl konsistente (N=32) als auch nicht konsistente (N=14) Rechtshänder. Die Probanden mit HDT-Werten über 0,1 galten als konsistente Rechtshänder, die mit HDT-Werten unter 0.1 als nicht konsistent (Jäncke, 1996). Es wurde auch ein Lateralitätsquotient $[(R-L)/(R+L)]$ berechnet. Das CC wurde in fünf Subregionen geteilt (vgl. Hampel et al., 1998). Die Autoren fanden keine Zusammenhänge zwischen CC-Gesamtvolumen, C1-, C2-, C3-, C4-, C5-Volumina und Händigkeit. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Studie von Steinmetz et al. (1992). Sie untersuchten 26 männliche und 26 weibliche schizophrene Patienten, die nicht nur Rechtshänder, sondern auch Linkshänder waren. Die Resultate zeigen keine signifikanten Korrelationen zwischen der Händigkeit und CC-Volumina.

Dagegen wurde erst in post-mortem-Untersuchungen (Witelson, 1989; Witelson und Goldsmith, 1991) und dann mittels einer in-vivo-MRT-Studie (Habib et al., 1991) gefunden, dass bei nicht-konsistenten rechtshändigen schizophrenen Patienten das Corpus Callosum größer ist als bei konsistenten rechtshändigen Patienten. In beiden Studien mussten die Probanden und Patienten einen Fragebogen für die Händigkeit ausfüllen (12 Fragen über links- und rechtshändige Tätigkeiten). Als konsistente Rechtshänder galten die Personen, die die Aufgaben nur mit der rechten Hand durchgeführt haben. Nicht konsistente Rechtshänder machten alles nur mit der linken Hand. Ein gravierender Mangel dieser Studie war die unklare Definition der Händigkeit.

Kertesz et al. (1987) untersuchten 52 rechts- und 52 linkshändige Kontrollen (Alter zwischen 18-49 Jahren). Sie wurden in drei Gruppen aufgeteilt: 1) Konsistente Rechtshänder; 2) Konsistente Linkshänder; 3) Gemischte Gruppe. Die Ergebnisse zeigen, dass es keinen Zusammenhang zwischen CC und Händigkeit gibt. Denenberg et al. (1991) haben die Daten nochmals analysiert und die Gruppen nach Witelson (1989) differenziert. Sie fanden einen größeren Isthmus bei nicht-

konsistenten Rechtshändern. Ein signifikant vergrößertes posteriores CC (Isthmus und Splenium) bei konsistenten Rechtshändern (97 gesunden Kontrollen) haben in ihren Untersuchungen Burke und Yeo (1994) gefunden.

O`Kusky et al. (1988) untersuchten 50 Patienten mit Epilepsie und 50 gesunde Kontrollen. Mit Hilfe eines Fragebogens (EHI; Oldfield, 1971) wurde Information über die Händigkeit gesammelt. In den beiden Gruppen waren sowohl konsistente Links- und Rechtshänder als auch nicht konsistente. Es wurden keine Zusammenhänge zwischen CC-Volumina und Händigkeit gefunden. Interessanterweise haben Hines et al. (1992) in ihrer Studie bei der Untersuchung nur weiblicher Kontrollen keine Korrelationen zwischen CC und Händigkeit gefunden. Einige Autoren (Aboitiz et al., 1996; Crow, 1999; Highley et al., 1999; McDonald et al., 2000) meinen, dass es diesbezügliche Geschlechtsunterschiede nur bei psychiatrischen Patienten gibt. Aboitiz et al. (1996) fanden beispielsweise ein signifikant dickeres CC bei weiblichen schizophrenen Patienten als bei männlichen.

Im vorliegenden Untersuchungskollektiv wurden nur männliche Patienten und Probanden untersucht, beide Gruppen waren konsistente-Rechtshänder. Es war daher nicht möglich, Geschlechtsunterschiede und Korrelationen zwischen nicht konsistenten Rechts- oder Linkshändern zu prüfen. Weil anatomische und MRT-basierte Messungen des CC nicht gleich sind und die Autoren unterschiedliche Messverfahren und Händigkeits-Fragebögen anwandten, waren unterschiedliche Ergebnisse zu erwarten.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse zeigen keinen Zusammenhang zwischen manumotorischen Lateralitätsquotienten und CC-Gesamtvolumina, C1-, C2-, C3-, C4- und C5-Volumen und stehen somit im Einklang mit den Resultaten der Studien von Preuss et al. (2002) und Steinmetz et al. (1992), die keine signifikanten Korrelationen zwischen CC und Händigkeit bei schizophrenen Patienten bzw. gesunden Kontrollen gefunden haben.

4.3.2. Kleinhirn (Cerebellum)

Basierend auf Literaturangaben zu Korrelationen zwischen den motorischen Leistungen und dem Kleinhirnvolumen bei schizophrenen Patienten (z.B. Leube et al., 2003; Pierson et al., 2002; Szabo et al., 2003) kann die Hypothese aufgestellt werden, dass Auffälligkeiten im Kleinhirn mit feinmotorischen Koordinationsstörungen nicht verbunden sind.

In der vorliegenden Arbeit wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen den Volumina der grauen Substanz in den beiden Kleinhirnhemisphären und den kinematischen Parametern (Frequenz, Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit und Amplitude) gefunden. Die Volumina der weissen Substanz in der rechten und der linken Kleinhirnhemisphäre stehen auch in keinem signifikanten Zusammenhang mit den manumotorischen Parametern. Es wurde auch keine signifikante Korrelation zwischen den Lateralitätsquotienten des Kleinhirns (LQ_{ws} und LQ_{gs}) und den LQ_{fr} , LQ_{pvs} und LQ_a gefunden. Nur in einem Fall korreliert der LQ der weissen Substanz des Kleinhirns signifikant negativ mit dem LQ_{pvs} : Je größer die Unterschiede zwischen den Hemisphären im Hinblick auf die weiße Substanz sind, umso kleiner sind die Seitenunterschiede bei dem Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit.

In diesem Kontext erscheinen von besonderem Interesse die Ergebnisse von Pierson et al. (2002). Sie untersuchten mittels MRT die Rolle des Kleinhirns bei schizophrenen Patienten. Neben der MRT-Untersuchung führten die Patienten ein- und beidhändige Tätigkeiten aus. Es wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen der Handmotorik und Kleinhirn-Volumina gefunden.

Szabo et al. (2003) untersuchten 34 (19 weibliche und 15 männliche) gesunde Kontrollen, die sowohl Rechtshänder als auch Linkshänder waren. Die Probanden führten 10 manuelle Aufgaben durch. Korrelationsanalysen haben keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Händigkeit und Kleinhirn-Volumina gezeigt. Interessanterweise war bei den Frauen die Rechts-Links-Asymmetrie der Kleinhirnhemisphären signifikant größer als bei den Männern.

Cerebellum, Thalamus und Basalganglien spielen eine wichtige Rolle für die Regelmäßigkeit der Handbewegungen (Sadato et al., 1996; Turner et al., 1998). Vor allem das Kleinhirn ist für rhythmische und koordinierte Bewegungen verantwortlich (Ramnani et al., 2001). Dhamala et al. (2003) untersuchten 13 gesunde Kontrollen mittels fMRT. Die Probanden sollten 20-mal rhythmisch in 1-5-Minuten-Intervallen auf einen Knopf drücken. Die Autoren fanden, dass die Geschwindigkeit des Drückens signifikant positiv mit der Aktivierung der SMA (supplementary motor area), der Basalganglien, des Thalamus und des Kleinhirns korreliert. Gleiche Ergebnisse fanden Müller et al. (2002) bei 40 schizophrenen Patienten, die in einer ähnlichen Untersuchungsreihe (fMRT- und „Drück“-Aufgaben) hoch signifikante Korrelationen zwischen den Handbewegungen und der Aktivierung des Kleinhirns gezeigt haben.

Nach Crespo-Facorro et al. (2000) haben schizophrene Patienten Dysfunktionen cortico-cerebello-thalamo-cortikaler Schaltkreise. In ihrer Studie untersuchten sie 14 schizophrene Patienten und 13 gesunde Kontrollen mittels PET und fanden, dass der Blutstrom und die metabolischen Prozesse bei schizophrenen Patienten signifikant verlangsamt sind.

Tashiro et al. (1999) untersuchten einen 39-jährigen schizophrenen Patienten mit progressiver spinocerebellärer Ataxie (Typ 6; SCA6) und Dysdiadochokinese. Der Patient war mit 52 Jahren gestorben. Mittels Autopsie haben die Autoren gefunden, dass Purkinje-Zellen, die eine wichtige Rolle bei Bewegungen spielen, bei diesem Patienten signifikant reduziert waren.

Die Reduzierung der Purkinje-Zellen und Verlangsamung der metabolischen Prozesse im Kleinhirn können Bewegungsstörungen verursachen. Obwohl es im Kleinhirn schizophrener Patienten strukturelle Auffälligkeiten gibt, wurden in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Korrelationen zwischen manumotorischen Parametern und Kleinhirn-Volumina gefunden und Ergebnisse anderer Studien (z.B. Pierson et al., 2002; Szabo et al., 2003) somit bestätigt.

4.3.3. Stratifizierung nach Medikation und Negativsymptomatik

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten schizophrenen Patienten nahmen zum Untersuchungszeitpunkt mehrheitlich neuroleptische Medikamente. Zum Zwecke einer genaueren Analyse wurden die Patienten nachträglich in zwei Teilstichproben aufgeteilt: in Patienten ohne und mit erhöhtem EPS-Risiko. Von den 36 schizophrenen Patienten waren insgesamt 31 mediziert: 12 mit Neuroleptika mit höherem EPS-Risiko (Typische Neuroleptika+Risperdal) und 19 mit Neuroleptika mit niedrigerem EPS-Risiko (Atypische Neuroleptika). Trotz der auf Grund der sehr kleinen Fallzahlen deutlich eingeschränkten statistischen Aussagekraft wurden die einzelnen Medikamentengruppen mittels des Mann-Whitney U-Tests getestet, der bei kleineren Stichproben eingesetzt werden kann (vgl. Bortz und Lienerf, 2003).

Es wurden in beiden Gruppen Korrelationen zwischen manumotorischen Lateralitätsquotienten und CC-Volumen sowie zwischen manumotorischen Lateralitätsquotienten und LQ des Kleinhirnvolumens berechnet, um Seitenunterschiede zu untersuchen. CC-Volumen, C1-, C2- und C3-Volumina korrelieren signifikant negativ mit LQ der Frequenz: Je größer CC-Volumina sind,

umso kleiner sind die Unterschiede zwischen linker und rechter Hand in der Frequenz bei den Patienten mit NL mit niedrigerem EPS-Risiko.

Beim Kleinhirn korreliert LQ_{fr} signifikant negativ mit dem LQ_{ws} bei schizophrenen Patienten mit höherem EPS-Risiko. Das bedeutet folgendes: Je kleiner die weiße Substanz des Kleinhirns ist, umso größer sind die Unterschiede zwischen linker und rechter Hand in der Frequenz.

In ähnlicher Weise wurde die Gruppe schizophrener Patienten nach Negativsymptomatik klassifiziert: Patienten mit ausgeprägter Negativsymptomatik (N=19) und Patienten mit niedriger Negativsymptomatik (N=17). In beiden Gruppen wurden Korrelationen zwischen CC-Volumina und manumotorischen Lateralitätsquotienten berechnet. In der Gruppe der Patienten mit ausgeprägter Negativsymptomatik waren folgende signifikante Korrelationen nachweisbar: Je größer das CC-Volumen ist, umso größer sind die Unterschiede zwischen linker und rechter Hand in der Frequenz (C1, C2) sowie in der Amplitude (C1) und umso kleiner in dem Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit (C2, C4) (siehe Tab. 3.15). Bei Patienten mit niedriger Negativsymptomatik standen C(Ges.-Vol) und C1 in signifikant negativem Zusammenhang mit dem LQ_{fr} . Das bedeutet Folgendes: Je größer CC-Volumina sind, umso kleiner sind die Unterschiede zwischen linker und rechter Hand in der Frequenz (vgl. Tab. 3.15.).

1997 haben Woodruff und Mitarbeiter gefunden, dass bei Schizophrene abnorm viele Axone des Corpus Callosum vorliegen, ihr CC also größer ist als bei normalen Probanden, die Axone aber kleinere Durchmesser haben und häufiger demyelinisiert sind. Es handelt sich um Gliose und degenerative Veränderungen des Myelins bei schizophrenen Patienten (Hoff et al., 1994). Deshalb funktionieren die Axone des CC nicht normal und die Verbindung der Gehirnhemisphären ist schwächer ausgeprägt (Crow, 1998; Schrift et al., 1986; Craft et al., 1987).

Interessanterweise haben Flynn und Mitarbeiter (2003) bei schizophrenen Patienten mit Hilfe der MRS (Magnetresonanzspektroskopie) entdeckt, dass die Konzentration des Neurodegenerationsmarkers N-Acetylaspartat (NAA) in den Axonen geringer ist und deshalb weniger Impulse zwischen den Hemisphären zu finden sind. So haben auch Uranova und Mitarbeiter (2001) Glia-Zellen-Apoptose und -nekrose bei schizophrenen Patienten gefunden.

Weil das CC eine wichtige Rolle bei der Erleichterung des interhemisphärischen Austauschs motorischer Informationen spielt, kann man sagen, dass bei

schizophrenen Patienten mit niedriger ausgeprägter Negativsymptomatik und niedrigerem EPS-Risiko es stärkere Verbindung zwischen den Gehirnhemisphären und deshalb geringere Links-Rechts-Unterschiede in der Geschwindigkeit beim Zeichnen gibt.

4.4. Korrelate manumotorischer Leistung bei schizophrenen Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurde auch der Einfluss soziodemographischer und psychopathologischer Variablen auf manumotorische Parameter bei schizophrenen Patienten untersucht. Basierend auf Ergebnissen einschlägiger Voruntersuchungen (z.B. Jogems-Kosterman et al., 2001; Tigges et al., 2000) kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die kinematischen Kennwerte mit klinischen Merkmalen zusammenhängen.

4.4.1. Korrelationen zwischen den kinematischen Parametern und psychopathologischen Rating-Skalen

Im Untersuchungskollektiv wurden die schizophrenen Patienten mittels Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; Overall & Gorham, 1962), Extrapiramidal Symptom Rating Scale (EPS; Simpson und Angus, 1970), Tardive Dyskinesie Scale (Simpson et al., 1979), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS; Guy, 1976), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay et al., 1987) und der Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS; Andreasen, 1983) charakterisiert. Es gibt folgende signifikante Korrelationen zwischen diesen Skalen-Werten und den kinematischen Parametern (Amplitude, Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit und Frequenz): Deprimierte Patienten sind signifikant langsamer beim Schreiben des Satzes: „Der Ball rollt ins Tor“ (BPRS1-Angst/Depression). Die Patienten mit höheren Anergiewerten (BPRS2) sind weniger regelmäßig beim Schreiben und zeichnen größere Kreise mit der dominanten Hand (mit und ohne Distraktor).

Die schizophrenen Patienten mit höheren EPS-Werten zeichnen signifikant langsamer übereinanderliegende Kreise (mit der rechten und der linken Hand, auch mit Distraktor). Relativ ausgeprägt sind die Zusammenhänge zwischen AIMS und manumotorischen Parametern: Die Patienten mit abnormen und unwillkürlichen Bewegungen sind langsamer und weniger regelmäßig beim Zeichnen der Kreise mit Distraktor und mit der linken Hand (siehe Abb. 7.6. im Anhang) und variabler beim

Schreiben der Buchstabenfolgen. Sie schreiben auch kleinere Buchstaben, als die Patienten mit ohne unwillkürlichen Bewegungen. Die Tardive-Dyskinesie-Skalen-Werte korrelieren signifikant nur mit der Niederschrift der Buchstabenfolgen: Die Patienten mit tardiver Dyskinesie schreiben kleinere Buchstaben und zeichnen kleinere Kreise mit der nicht dominanten Hand als die ohne Dyskinesie.

Außerdem sind die Patienten mit ausgeprägter Positiv- und Negativ-Symptomatik (PANSS pos.+neg.) langsamer beim Schreiben des Satzes und zeichnen größere Kreise mit Distraktor. Die Patienten mit Negativsymptomatik (PANSS-Negativskala) und stärker ausgeprägter Psychopathologie (PANSS-Subskala-Psychopathologie) zeichnen größere Kreise mit der rechten Hand und mit Distraktor.

Dass die Negativsymptomatik Einfluss auf kinematische Parameter hat, zeigen auch die Korrelationen zwischen den SANS-Werten und manumotorischen Kennwerten: die Patienten mit Negativsymptomatik sind langsamer und weniger regelmäßig beim Schreiben der Buchstabenfolgen und produzieren ähnlich wie Patienten mit höheren Werten in der PANSS-Negativskala längere Strokes beim Zeichnen der Kreise mit der dominanten Hand und mit Distraktor.

In ihrer Studie untersuchten Tigges et al. (2000) 27 schizophrene Patienten. Die Patienten wurden mit PANSS- und EPS-Skalen charakterisiert. Die Autoren haben signifikant negative Korrelationen zwischen PANSS-Positivskala und Frequenz ($p=0.02^*$), dem Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit ($p=0.03^*$) und der Amplitude ($p=0.04^*$) beim Zeichnen übereinanderliegender Kreise mit der linken (nicht dominanten) Hand gefunden. Für PANSS (pos.+neg.), die PANSS-Negativskala und die EPS-Skala ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge mit den kinematischen Parametern. In der Gruppe neuroleptisch medizierter Patienten wurde nur eine signifikante positive Korrelation zwischen EPS und der Amplitude beim Zeichnen der Kreise mit der dominanten (rechten) Hand dokumentiert.

Jogems-Kosterman et al. (2001) konnten in ihrem Untersuchungskollektiv (19 schizophrene Patienten und 19 gesunde Kontrollen) signifikant negative Zusammenhänge zwischen PANSS-Negativskala-Werten und der Frequenz beim Zeichnen einer Linie nachweisen. Für andere Skalen-Werte (z.B. PANSS-Positivskala, EPS und AIMS) ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit den kinematischen Parametern.

Jahn et al., (1999) untersuchten gezielt den Zusammenhang zwischen motorischen Soft Signs (u.a. Dysdiadochokinese, Seiltänzerengang) und Leistungen in Rating-Skalen (BPRS, EPS, SANS, PANSS) bei 82 schizophrenen Patienten. Sie haben einen engen Zusammenhang zwischen motorischen Soft Signs einerseits und BPRS-, EPS-, SANS- und PANSS-Skalen-Werten andererseits gefunden. Viele Studien weisen auf hoch signifikante Korrelationen zwischen neurologischen Soft Signs und Negativsymptomatik bei schizophrenen Patienten hin (z.B. Cuesta et al., 1996; King 1991; Merriam et al., 1990; Schwartz et al., 1990). Interessanterweise hat Jahn (1999) keine Korrelationen zwischen kinematischen Kennwerten und BPRS-Gesamtwert gefunden ($-0.19 < r_s < 0.25$). BPRS-Subskalenwerte standen ebenfalls in keinem signifikanten Zusammenhang mit den manumotorischen Parametern ($-0.28 < r_s < 0.22$). Für die EPS-Skala fanden sich nur unwesentliche Korrelationen mit Frequenz, Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit und Amplitude. Eine Erklärung dafür könnte darin bestehen, dass in dieser Studie ein relativ großer Anteil ambulant behandelter Patienten war und die Bewertung der Symptomatik für diese andere war als bei stationär behandelten Patienten.

Die Ergebnisse aus vorausgegangenen Studien weisen auf nur geringe Korrelationen zwischen den Werten klinischer Rating-Skalen und kinematischen Parametern hin. In der vorliegenden Arbeit fanden sich höhere Korrelationen. Man kann darauf sagen, dass in einzelnen Skalen allgemeine Psychopathologie sowie positive und negative Symptome unterschiedlich eingeschätzt werden und in den verwendeten klinischen Skalen die psychomotorischen Aspekte gering gewichtet sind. Außerdem waren in dem Untersuchungskollektiv waren die Patienten stationär behandelt, also schwerer krank und sie mediziert. Dies könnte höhere Korrelationen zwischen manumotorischen Parametern und psychopathologischen Rating-Skalen in der vorliegenden Arbeit erklären.

4.4.2. Korrelationen zwischen kinematischen Parametern und soziodemographischen Variablen

Alter. Die Veränderungen unterschiedlicher Funktionen des Gehirns (z.B. Wahrnehmungsschwellen, Muskelkraft, Tremor, Koordinationsphänomene) sind altersabhängig (Biedert und Stuckstedte, 1993). Untersuchungen gesunder Probanden im Alter von 50-90 Jahren zeigen, dass bei über Achtzigjährigen die motorische Leistungsfähigkeit nachweisbar abnimmt (Jenkyn et al., 1985). Bei einfachen Extremitätenbewegungen ist bei gesunden Achtzigjährigen die

Geschwindigkeit um 14%-27% niedriger als bei Zwanzigjährigen (Biedert und Stuckstedte, 1993).

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten und Probanden waren zwischen 18 und 55 Jahre alt. Es wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen Alter der Studienteilnehmer und den kinematischen Parametern gefunden. Nur die Amplitude beim Zeichnen der Kreise mit der dominanten Hand stand im signifikanten Zusammenhang mit dem Alter der schizophrenen Patienten: Ältere Patienten zeichneten kleinere Kreise als jüngere.

Nach Amrhein und Theos (1993) waren gesunde ältere Probanden beim Schreiben signifikant langsamer als jüngere. Vor allem bei den Aufgaben, die den Probanden wenig oder gar nicht bekannt waren. Gleiche Ergebnisse fanden auch Dixon et al. (1993) in ihrer Studie bei der Untersuchung gesunder Probanden.

Mergl et al. (1999) haben positive Korrelationen zwischen der Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Stroke und dem Alter gefunden: Mit zunehmendem Alter sind die Handschriftbewegungen weniger automatisiert.

Lovelace und Aikens (1990) postulierten, dass im höheren Alter die Probanden nicht nur langsamer sind, sondern es auch zum Verlust der Akkuratessse von Handbewegungen kommt.

Insgesamt kann man sagen, dass die meisten Studien (z.B. Braun et al., 1995; Jahn, 1999; Keshavan und Schooler, 1994; Mohr et al., 1996) keine signifikanten Korrelationen zwischen manumotorischen Parametern und dem Alter bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen (Höchstalter: 60 Jahre) gefunden haben. Die vorliegenden Ergebnisse sind mit diesen Befunden kompatibel.

Intelligenz. Eine wichtige Variable, die Schreiben und Zeichnen beeinflusst, ist die Intelligenz, vor allem die verbale Intelligenz (WST-IQ). Im Untersuchungskollektiv waren die Studienteilnehmer mit niedrigem WST-IQ langsamer beim Schreiben des Satzes und zeichneten kleinere Kreise mit der dominanten Hand und mit Distraktor als die Studienteilnehmer mit höherem WST-IQ.

Nach Mergl et al. (1999) gibt es eine positive Korrelation zwischen der mittels des Wortschatztests (Schmidt und Metzler, 1992) erhobenen verbalen Intelligenz und der Frequenz. Außerdem stand die Anzahl von Geschwindigkeitsinversionen in negativem Zusammenhang mit verbaler Intelligenz. Mit der Handschrift (sprachlich)

intelligenterer Probanden gehen also schnellere und regelmäßige Bewegungen der Hand einher.

Mögliche Einflüsse der Intelligenz auf manumotorische Leistungen wurden von vielen Autoren untersucht (z.B. Jahn, 1999; Merriam et al., 1990), aber sie fanden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Intelligenz und den manumotorischen Parametern. Interessanterweise ergaben nur 15% der einschlägigen Studien signifikante Korrelationen zwischen der Intelligenz und den kinematischen Variablen (Mohr et al., 1996).

Bildungsniveau (Abitur). Obwohl die Schulbildung einen großen Einfluss auf motorische Leistungen haben könnte, wurde diese Variable selten untersucht. Einige Autoren (z.B. Braun et al., 1995; Flashman et al., 1996; Merriam et al., 1990) fanden keinen Zusammenhang zwischen neurologischen Zeichen (Summenwert) und Bildungsniveau (Anzahl der Schuljahre), Mohr et al. (1996) und Rossi et al. (1990) berichteten über eine signifikante positive Korrelation zwischen motorischen Soft Signs und Anzahl der Schuljahre bei schizophrenen Patienten, d.h. je besser der Patient ausgebildet ist, umso in der motorische Auffälligkeiten zeigt er.

In der vorliegenden Arbeit zeichneten Probanden ohne Abitur langsamer mit der dominanten Hand sowie variabler mit Distraktor als Probanden mit Abitur.

4.4.3. Korrelationen zwischen kinematischen Parametern und allgemein klinischen Variablen

Die meisten Studien (z.B. Braun et al., 1995; Gureje et al., 1988; Martin et al., 1995; Merriam et al., 1990; Mohr et al., 1993) fanden keine Korrelationen zwischen Alter bei Beginn der Krankheit, Erkrankungsdauer (in Jahren), Anzahl der stationären psychiatrischen Aufenthalte und kinematischen Parametern. In der vorliegenden Arbeit wurden signifikante Korrelationen nur in zwei Fällen gefunden: Die Patienten schreiben umso größere Buchstaben beim Schreiben des Satzes, je später sie erkrankt sind, und zeichnen die Kreise mit der nicht dominanten Hand umso langsamer, je öfter sie hospitalisiert sind. Hinzu kommt, dass bei schizophrenen Patienten ein höheres globales Funktionsniveau mit regelmäßigen Geschwindigkeitsprofilen beim Schreiben assoziiert ist. Ähnliche Ergebnisse hat Jahn (1999) in seiner Studie gefunden: Länger erkrankte und häufiger stationär

behandelte Patienten zeichneten größere Kreise mit der dominanten Hand. Rossi et al. (1990) haben keine Unterschiede zwischen früherem (<24.5 Jahre) und späterem (>24.5 Jahre) Krankheitsbeginn und motorischen Soft Signs gefunden. Nach Jahn et al., (1999) finden sich mehr motorische Soft Signs bei akut erkrankten Patienten als bei chronisch erkrankten Patienten.

Heterogenität der untersuchten Patientengruppen sowie eine grobe und unterschiedliche Definition der akuten und chronischen Schizophrenie könnten die unterschiedlichen Ergebnisse verursacht haben.

4.4.4. Einfluss neuroleptischer Medikation.

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten schizophrenen Patienten erhielten zum Untersuchungszeitpunkt in der Mehrzahl Neuroleptika. Trotz der heterogenen Medikation (siehe Tab. 2.1. und 2.2.) war es möglich, den Einfluss der Medikation auf die motorischen Leistungen zu untersuchen. Dabei waren keine signifikanten Unterschiede zwischen typischen und atypischen Neuroleptika hinsichtlich der Amplitude nachweisbar. Es wurde aber ein signifikanter Medikationsgruppenunterschied dem Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit gefunden: Mit atypischen Neuroleptika behandelte Patienten waren weniger regelmäßig in der Geschwindigkeit beim Zeichnen der Kreise mit der dominanten Hand und mit Distraktor als Patienten, die mit typischen Neuroleptika behandelt wurden. Mit der nicht dominanten (linken) Hand zeichneten die Patienten unter typischen Neuroleptika signifikant langsamer als die unter atypischen Neuroleptika.

Im Untersuchungskollektiv wurden auch mögliche Korrelationen zwischen neuroleptischer Tagesdosis (Chlorpromazinäquivalente: CPZ) und motorischen Variablen untersucht. Es wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen den kinematischen Parametern und der durchschnittlichen neuroleptischen Tagesdosis (CPZ) gefunden. Insgesamt waren in der Stichprobe der Patienten die Effekte unterschiedlicher Neuroleptika auf die Manumotorik relativ gering.

Mögliche Einflüsse neuroleptischer Medikation auf kinematische Parameter sind auch in anderen Studien dokumentiert.

In einer kinematischen Studie untersuchten Schröter et al. (1998) schizophrene Patienten unter typischen Neuroleptika (Haloperidol) drei Tage nach Beginn der

neuroleptischen Behandlung. Sie haben eine signifikante Abnahme der Frequenz bei der Durchführung von Handbewegungen unter Haloperidol gefunden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen partiell im Einklang mit den Ergebnissen einer Studie von Tigges et al. (2000). Sie verglichen den Einfluss typischer und atypischer Neuroleptika auf kinematische Parameter bei 27 schizophrenen Patienten. Von 27 Patienten waren 14 mit typischen (Haloperidol und Perazin) und mit atypischen (Clozapin) Neuroleptika mediziert. Beim möglichst schnellen Zeichnen übereinanderliegender Kreise mit der dominanten (rechten) und nicht dominanten (linken) Hand wurde nachgewiesen, dass die neuroleptische Medikation die manumotorischen Parameter stark beeinflusst. Die Patienten - unter typischen Neuroleptika zeichnen mit weniger regelmäßiger Geschwindigkeit als die unter atypischen Neuroleptika, aber die Strokelänge war unter atypischen Neuroleptika weniger regelmäßig.

Jahn (1999) untersuchte 44 schizophrene Patienten. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren nur zwei Patienten nicht mediziert. Die Gruppe der neuroleptisch medizierten Patienten war heterogen, sowohl mit typischen als auch mit atypischen Neuroleptika mediziert. Im Vergleich zu den unbehandelten Patienten zeigten die Patienten unter neuroleptischer Medikation eine relative Verlangsamung der Diadochokinese und größere Variabilität der Maximalgeschwindigkeit. Es ergaben sich aber in der von Jahn (1999) untersuchten Patientenstichprobe keine signifikanten Zusammenhang zwischen CPZ und kinematischen Parametern.

Gallucci et al. (1997) konnten zeigen, dass schizophrene Patienten, die mit typischen Neuroleptika behandelt sind, eine signifikant regelmäßigeren Strokedauer zeigen als mit atypischen Neuroleptika behandelte Patienten.

Mögliche Einflüsse neuroleptischer Medikation auf Handschriftproben wurden auch von Künstler et al. (2000) untersucht. Die Autoren postulierten, dass unter typischen Neuroleptika die Schrift um 13-30% verkleinert ist. Unter atypischen Neuroleptika wurden deutliche interindividuelle Unterschiede in der Verkleinerung der Schrift (Amplitude) beobachtet (20-80%).

Interessanterweise haben Jogems-Kosterman et al. (2001), die nur 19 mit Haloperidol medizierte schizophrene Patienten untersuchten, gefunden, dass die Medikation keinen signifikanten Einfluss auf kinematische Parameter hat.

Haase (1954) untersuchte schizophrene Patienten unter Chlorpromazinmedikation und hat Mikrographie gefunden. Viele Studien stellen diese Hypothese in Frage. Für

die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen kinematischen Parametern und CPZ fanden sie keine oder nur geringe Korrelationen (Chen et al., 1995; Cuesta et al., 1996; Jahn, 1999; Mohr et al., 1993).

Basierend auf Befunden von Voruntersuchungen (z.B. Jahn, 1999; Green et al., 1996; Künstler et al., 2000; Schröter et al., 1998; Tigges et al., 2000) kann die Hypothese aufgestellt werden, dass neuroleptische Therapie zwar einen Einfluss auf kinematische Kennwerte hat, es aber keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Neuroleptikadosis in Chlorpromazinäquivalenten (CPZ) und manumotorischen Parametern gibt. Die Ergebnisse variieren interindividuell. Die vorliegenden Befunde dieser Arbeit stützen diese Annahme.

Eine mögliche Erklärung unterschiedlicher Ergebnisse könnten unterschiedliche Medikation und unterschiedlich ausgeprägte motorische Nebenwirkungen der Medikamente sein. Außerdem haben unterschiedliche neuroleptische Dosis, Erkrankungsdauer und heterogene Medikation Einfluss auf die motorischen Parameter. Für die richtige Beurteilung eines möglichen Zusammenhangs zwischen neuroleptischer Medikation und kinematischen Kennwerten müssen Untersuchungen schizophrener Patienten mit homogener Medikation (vor und nach dem Beginn einer Therapie) durchgeführt werden.

4.5. Manumotorische Leistungen schizophrener Patienten im Kontext anderer Erkrankungen

Im Folgenden sollen manumotorische Unterschiede und Gemeinsamkeiten bei Schizophrenen, depressiven Patienten, Patienten mit Chorea Huntington und Morbus Parkinson dargestellt werden. Tabelle 4.1. fasst die wichtigsten manumotorischen Befunde zusammen:

Tab. 4.1. Vergleich der manumotorischen Leistungen schizophrener Patienten, depressiver Patienten, Patienten mit Morbus Parkinson und Patienten mit Chorea Huntington.

Parameter	Schizophrene Patienten	Depressive Patienten	Morbus Parkinson	Chorea Huntington
Geschwindigkeit	↓↓↓ ¹	↓↓↓ ²	↓↓↓ ³	↓↓↓ ^{6,7}
Amplitude	↓↓↓/= ¹	= ²	↓↓↓ ⁴	↑↑ ⁶
Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit	↑↑↑ ¹	↑↑ ²	= ⁵	↑↑↑ ⁶
Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Stroke	↑↑↑ ¹	↑↑↑ ²	↑ ³ /= ⁵	= ⁶

Anmerkungen: ¹nach Ergebnissen aus dieser Arbeit und nach Jahn, 1999; Gallucci et al., 1997; Tigges et al., 2000; ²nach Sabbe et al. (1996, 1997, 1999); ³nach Eichhorn et al., 1996; ⁴nach van Gammert et al., 2001; Teulings et al., 2002; Yazawa et al., 2003; ⁵nach Margolin und Wing, 1983; Siebner et al., 1999; ⁶nach Phillips et al., 1994, 1995. ⁷nach Berardelli et al., 2003. „↓“geringere manumotorische Leistung im Vergleich zu Gesunden; „=“ keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollen in der manumotorischen Leistung; „↑“höhere manumotorische Leistung im Vergleich zu Gesunden.

In diesem Kontext erscheint es von besonderem Interesse, das Handschriftprofil der schizophrenen Patienten mit den motorischen Leistungen depressiver Patienten zu vergleichen.

Wie aus dieser Übersicht hervorgeht, sind depressive Patienten sowohl beim Zeichnen übereinanderliegender Kreise als auch bei Handschriftbewegungen signifikant langsamer als gesunde Kontrollen. Hingegen gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen Depressiven und Gesunden in der Amplitude. Im Vergleich zur Geschwindigkeit weniger deutlich, aber signifikant sind die Gruppenunterschiede im Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit: Depressive Patienten produzieren signifikant weniger regelmäßige Strokes als gesunde Kontrollen (Sabbe et al., 1996). Außerdem weisen depressive Patienten eine größere Anzahl von Richtungswechseln der Geschwindigkeit pro Stroke als gesunde Kontrollen auf.

Die Handbewegungsstörungen der schizophrenen Patienten sind dagegen ausgeprägter: Im Vergleich zu den Gesunden schreiben und zeichnen schizophrene Patienten signifikant langsamer, weniger regelmäßig und weisen eine statistisch relevante, größere Anzahl von Geschwindigkeitswechseln pro Stroke auf. Bei schizophrenen Patienten sieht die Amplitude der Bewegungen etwas anders aus als bei depressiven Patienten: Schizophrene Patienten produzieren oft kürzere Strokes (zeichnen kleinere Kreise) und bei den Schriftproben schreiben sie kleinere Buchstaben (Mikrographie) als gesunde Kontrollen. Beschrieben sind bei

schizophrenen Patienten aber auch normale Bewegungsamplituden (z.B. Jahn, 1999; Tigges et al., 2000).

In dieser Arbeit sollen nun motorische Störungen bei neurologischen Patienten, vor allem Patienten mit Basalganglienstörungen wie Chorea Huntington und Morbus Parkinson dargestellt und mit motorischen Störungen schizophrener Patienten verglichen werden.

Basalganglien sind in mehrere, parallel ablaufende kortiko-kortikale Signalschleifen eingebaut (Alexander et al., 1986) und spielen bei der Koordination und Geschwindigkeit von Bewegungsabläufen eine wichtige Rolle. Pathophysiologisch relevant ist, dass bei Morbus Parkinson 70% der dopaminergen Neurone in den Basalganglien (in der Substantia nigra) degeneriert sind: Dies ist Ursache einer übermäßigen Hemmung der Willkürmotorik. Bei Chorea Huntington liegt eine GABAerge Hypoaktivität in den Basalganglien (im Striatum) vor (Trepel, 1999). Studien zu zerebralen Auffälligkeiten haben auch Dysfunktionen der Basalganglien bei schizophrenen Patienten gefunden. Magnet-Resonanz-Tomographie-Untersuchungen ergaben z.B. eine signifikante Volumen-Reduktion in den Basalganglien, also kleinere Volumina im Caudatum, Putamen und Globus pallidus bei schizophrenen Patienten (Shenton et al., 2001; Staal et al., 2000). PET-Untersuchungen weisen auf einen geringeren regionalen Blutfluss und Metabolismus im Bereich der Basalganglien bei schizophrenen Patienten hin (Middleton und Strick, 2000). In der Pathogenese der Schizophrenie ist nicht nur Dopamin von Bedeutung, sondern es spielt auch eine Verminderung der GABAergen Interneurone eine große Rolle (Grabutt und van Kammen, 1983). So diskutieren Kornhuber und Weller (1994) eine Störung auf unterschiedlichen Ebenen der Bahnen, die Basalganglien, Thalamus und zerebralen Kortex miteinander verbinden, als pathophysiologisches Substrat der Schizophrenie. Diese Schaltkreise können von Transmittersystemen (u.a. dopaminerge, cholinerge, serotonerge und noradrenerge Bahnen) beeinflusst werden.

Gallucci et al. (1997) konnten zeigen, dass schizophrene Patienten mehr Übereinstimmungen mit Patienten mit Chorea Huntington zeigen als mit Patienten mit Morbus Parkinson. Sachdev und Aniss (1994) sowie Lafer et al., (1997) postulieren, dass depressive Patienten und Patienten mit Morbus Parkinson vergleichbare motorische Einbußen aufweisen. Ca. 50% der Patienten mit Morbus Parkinson zeigen eine „Major Depression“ während der Erkrankung (Rojo et al.,

2003). Interessanterweise entwickeln Patienten mit Chorea Huntington während ihres Krankheitsverlaufs in etwa 40% der Fälle affektive Störungen (Folstein et al., 1987). Depressive Störungen treten schon in der Prodromalphase der Krankheit auf (Shiwach, 1994).

Mittels eines Digitalisierungstabletts untersuchten Phillips et al. (1994, 1995) Patienten mit Chorea Huntington. Die Autoren postulieren, dass Huntington-Patienten genauso langsam (Bradykinesie) und wenig regelmäßig, wie schizophrene Patienten schreiben und zeichnen. Diese Ergebnisse bestätigen auch Berardelli et al. (2003).

Neben den Gemeinsamkeiten zwischen den motorischen Störungen der Patienten mit Chorea Huntington und Schizophrenie bestehen allerdings auch Unterschiede, vor allem beim Schreiben. Im Gegensatz zu Mikrographie, die häufig bei schizophrenen Patienten gefunden wird, finden sich bei den Patienten mit Chorea Huntington makrographische Tendenzen (Phillips et al., 1994, 1995).

Die hier dargestellten Übereinstimmungen und Unterschiede der motorischen Leistungen von schizophrenen Patienten und Patienten mit Depression, Morbus Parkinson und Chorea Huntington wurden natürlich bei unterschiedlichen Krankheitsgruppen durchgeführt. Unterschiedliches Alter, Geschlecht, Bildungsniveau und Händigkeit lassen Verfälschungen bei den in diesem Kapitel dargestellten Ergebnissen zu. Abschließend sei noch darauf hingewiesen, dass Unterschiede in der Medikation der verglichenen Gruppen die Ergebnisse beeinflussen haben könnten. Wünschenswert wäre es zudem, unterschiedliche Krankheitsgruppen mit hoher Fallzahl zu vergleichen.

Die Untersuchung manumotorischer Leistungen bei verschiedenen Krankheiten wäre jedenfalls hilfreich, um die Unterschiede und Gemeinsamkeiten bei der Pathogenese der einzelnen Erkrankungen zu diskutieren.

4.6. Diskussion der verwendeten Methode

Mit der in dieser Arbeit verwendeten Manumotorikanalyse, die mittels eines digitalisierenden graphischen Tablett und computerunterstützter Handbewegungsanalysesoftware durchgeführt wird, lassen sich motorische Leistungen bei verschiedenen Krankheiten objektivieren. Wie im Ergebnisteil dargestellt, können Handbewegungsstörungen schizophrener Patienten mit Hilfe

dieser Methode zuverlässig erfasst werden. Im zweiten Teil der Arbeit wurden Grundlagen und Verlauf der Manumotorikanalyse mittels eines Digitalisierungstabletts ausführlich dargestellt.

Die verwendete computerunterstützte Technik ermöglicht eine Minimierung von sog. Noise-Phänomenen, es wird also garantiert, dass Primärdaten, die zur weiteren Analyse zur Verfügung stehen, den tatsächlich erzeugten Bewegungen entsprechen. Die registrierten Ortskoordinaten sind mit räumlichen, zeitlichen und auch systembedingten Fehlern behaftet. Für die Minimierung der Fehler stehen fünf nonparametrische Kernschätzungen der Ordnung $(\gamma+4)$ zur Verfügung.

In diesem Kontext ist besonders bedeutsam, dass die Untersuchungsreihe an demselben Arbeitsplatz in einem ruhigen Raum durchgeführt wurde. Andere Personen sollten den Raum während der Versuchsdauer nicht betreten. So können Umwelteinflüsse als mögliche Störfaktoren minimiert werden. Um eine bequeme und entspannte Schreibposition einzunehmen, konnten die Probanden das Tablett und den Stuhl persönlich einstellen. Außerdem ist der Computerbildschirm außerhalb des Blickfeldes der Patienten positioniert worden. Durch diese Minimierung der Ablenkungseffekte wurde versucht, für alle Probanden eine vergleichbare, natürliche Schreibsituation zu erzielen.

Zur Unterstützung der Datenaufnahme und zur Verarbeitung der aufgezeichneten primären Schriftspuren steht das verwendete Aufzeichnungs- und Auswerteprogramm „CS“ zur Verfügung. Dieses Programm ermöglicht eine ausreichend hohe Test-Retest-Reliabilität der erhaltenen kinematischen Parameter (Mergl et al., 1999).

Mittels eines Digitalisierungstabletts lassen sich nur zweidimensionale Bewegungen registrieren. Es gibt auch hochentwickelte Messsysteme, die dreidimensionale Handbewegungen evaluieren können. Diese Verfahren ermöglichen die Analyse komplexer Bewegungen in all ihren Freiheitsgraden (vgl. Hermsdörfer et al., 1996). Jahn et al., (1999) untersuchten sowohl einfache (z.B. Fingertapping) als auch komplexe Bewegungen (z.B. Faust-Ring-Probe) schizophrener Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden mittels einer standardisierten Testbatterie und haben eine erhöhte intraindividuelle Variabilität bei schizophrenen Patienten gegenüber gesunden Kontrollen gefunden.

4.7. Ausblick

Eine mögliche Zukunftsperspektive der Manumotorikuntersuchungen ist der Einsatz dieses Verfahrens in Therapieverlaufsstudien (Mergl et al., 2000). Im Verlauf der Behandlung ist es möglich, Veränderungen (z.B. Verbesserungen) kinematischer Parameter durch die Medikation zu dokumentieren.

Die Untersuchung kinematischer Parameter macht es auch möglich, Rückschlüsse auf Hirnfunktionsstörungen (z.B. in den Basalganglien) zu ziehen (vgl. Alexander et al., 1986).

Zu den zukünftigen Anwendungsgebieten der Manumotorikanalyse zählt auch die Erforschung der Hemisphärendominanz psychiatrischer Patienten, also Diagnostik der Händigkeit und Vergleich der Bewegungen der dominanten mit denen der nicht dominanten Hand.

Ein wichtiges Gebiet, wo Manumotorikanalyse gewinnbringend eingesetzt wird, ist die psychiatrische Pharmakologie. Diese Methode ermöglicht die Minimierung extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika und so könnten klinisch relevante pharmakainduzierte motorische Störungen verhindert werden.

Eine weitere Entwicklungsmöglichkeit der Manumotorikanalyse ist die Kombination motorischer Untersuchungen mit bildgebenden neurodiagnostischen Verfahren, insbesondere bei schizophrenen Patienten (Taylor, 1996). So konnten z.B. Schröder et al. (1999) mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) die neurofunktionellen Korrelate neurologischer Soft Signs bei schizophrenen Patienten objektivieren. Außerdem ist es möglich, mittels SPECT-Untersuchung Korrelationen zwischen manumotorischen Parametern und dem Ausmaß dopaminerger Neurotransmission in den Basalganglien bei Schizophrenen zu untersuchen (vgl. Künstler et al., 2000).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Theoretischer Teil:

Seit langem werden motorische Störungen bei psychiatrischen, vor allem bei schizophrenen Patienten beschrieben. Trotz zahlreicher Untersuchungen in den früheren Jahren gab es kaum einfache Verfahren, die es ermöglichen, motorische Leistungen objektiv zu erfassen und damit wichtige Informationen über den motorischen Status schizophrener Patienten zu geben. Die nicht-invasive computerunterstützte Analyse der Handbewegungen (Manumotorik) mittels eines Digitalisierungstabletts stellt sich als ein relativ neues und elegantes Bewegungsanalyseverfahren dar, mit dem bisher nur mit Rating-Skalen erfasste motorische Störungen in klinisch bedeutsamer Ausprägung genau dargestellt werden können. Feinanalysen der motorischen Auffälligkeiten könnten helfen, mehr über die Ätiopathogenese der Schizophrenie zu erfahren und morbo- und pharmakogene motorische Störungen bei schizophrenen Patienten zu differenzieren. Außerdem erlaubt die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen motorischen Parametern und mittels MRT untersuchten strukturellen Auffälligkeiten im Kleinhirn und im Corpus Callosum, die neurobiologische Basis von feinmotorischen Koordinationsstörungen und Seitenunterschiede in der Motorik schizophrener Patienten zu objektivieren.

Ziel der Arbeit:

Ziel der Arbeit war es, mit Hilfe eines Digitalisierungstabletts manumotorische Störungen schizophrener Patienten im Vergleich zu Gesunden beim Schreiben und Zeichnen - vor allem hinsichtlich Geschwindigkeits- und Regelmäßigkeitsaspekten und der bisher beschriebenen Mikrographie bei Schizophrenie - zu untersuchen. Von besonderem Interesse ist hierbei die explorative Frage, ob abnorme manumotorische Leistungen bei schizophrenen Patienten mit strukturellen Auffälligkeiten des Corpus Callosum und des Kleinhirns zusammenhängen.

Methodik:

Unter Verwendung eines digitalisierenden Schreibtablets mit nachfolgender computerunterstützter Manumotorikanalyse wurden die Handbewegungen von 46 erwachsenen, medizierten schizophrenen Patienten mit motorischen Leistungen von 39 gesunden Probanden verglichen. Die Personen in beiden Gruppen waren bezüglich Alter, Geschlecht, Händigkeit und Bildungsniveau vergleichbar. Es wurden sowohl Zeichenversuche unter unterschiedlichen Instruktionsbedingungen (rechts- und linkshändige Diadochokinese, Diadochokinese mit Distraktor) als auch Schreibversuche (Niederschrift des Satzes „Der Ball rollt ins Tor“, der Unterschrift und der Buchstabenfolge „aaa“ in 4 unterschiedlichen Größen) durchgeführt. Strukturelle Auffälligkeiten im Kleinhirn und im Corpus Callosum waren mittels struktureller MRT objektivierbar.

Ergebnisse:

- Schizophrene Patienten weisen folgende manumotorische Störungen auf: Sie sind langsamer, weniger regelmäßig in der Geschwindigkeit und entwickeln häufiger Mikrographie als gesunde Kontrollen.
- Bei komplexeren (z.B. beidhändig ausgeführten) Aufgaben zeigten Schizophrene keine Akzentuierung ihrer Bewegungsstörungen.
- Sowohl schizophrene Patienten als auch Gesunde sind mit der linken (nicht dominanten) Hand langsamer und weniger regelmäßig als mit der rechten (dominanten) Hand.
- Mittels MRT – Untersuchungen wurden keine abnormen strukturellen Veränderungen im Corpus Callosum und im Kleinhirn bei schizophrenen Patienten gefunden.
- Abnorme Seitenunterschiede in der Motorik sind nicht mit Auffälligkeiten des Corpus Callosum bei Schizophrenen verbunden. Es gibt auch keine systematische Zusammenhänge zwischen feinmotorischen Koordinationsstörungen und strukturellen Auffälligkeiten im Kleinhirn.
- Zwischen den motorischen Leistungen und psychopathologischen Rating-Skalen, demographischen und allgemein klinischen Variablen gibt es signifikante Korrelationen (z.B. signifikant negative Korrelationen zwischen AIMS und Frequenz beim Zeichnen übereinanderliegender Kreise mit der nicht domi-

nanten Hand; signifikant positive Korrelationen zwischen PANSS-Negativskala und Amplitude beim Zeichnen der Kreise mit Distraktor).

- Ein Einfluss der neuroleptischen Medikation auf die kinematischen Parameter der Schizophrenen konnte nachgewiesen werden: Mit atypischen Neuroleptika behandelte Patienten sind weniger regelmäßig in der Geschwindigkeit beim Zeichnen von Kreisen mit der dominanten Hand im Vergleich zu Patienten unter typischen Neuroleptika. Mit typischen Neuroleptika behandelte Patienten sind langsamer bei der Ausführung von Bewegungen mit der nicht dominanten Hand im Vergleich zu Patienten die mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden.
- Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen neuroleptischer Tagesdosis (in Chlorpromazinäquivalenten) und kinematischen Parametern.

Schlussfolgerungen:

Schizophrene Patienten erwiesen sich in ihrer Manumotorik als auffällig: Sie zeichneten abnorm langsam und zeigten signifikant weniger regelmäßige Geschwindigkeitsprofile als gesunde Kontrollen. Außerdem zeigte sich bei ihnen häufiger Mikrographie beim Schreiben. Dies sind deutliche Hinweise auf feinmotorische Koordinationsstörungen, die für schizophrene Patienten gut dokumentiert sind: Nach Jahn (1999) ist bei bis zu 80% der schizophrenen Patienten von einer zumindest diskreten Beeinträchtigung der feinmotorischen Koordination auszugehen.

Die Gruppenunterschiede sind nur unter bestimmten Instruktionsbedingungen festzustellen. Dies spricht gegen die Hypothese eines generellen motorischen Defizits bei schizophrenen Patienten.

Die MRT-Untersuchung ergab keine abnormalen volumetrischen Befunde im Kleinhirn und im Corpus Callosum bei schizophrenen Patienten. Die vorliegenden MRT-Befunde zum Kleinhirn stehen im Einklang mit anderen Studien, die keine strukturellen Auffälligkeiten des Kleinhirns bei schizophrenen Patienten gefunden haben (z.B. Ho et al., 2003). Unsere Ergebnisse zum CC-Volumen passen zwar zu Vorbefunden, die für eine normale Größe des Corpus Callosum bei schizophrenen Patienten sprechen (z.B. Innocenti et al., 2003), nicht aber zu dem Hauptergebnis einer Metaanalyse (Woodruff et al., 1995), wonach bei schizophrenen Patienten eine abnorme Reduktion des CC-Volumens existiert. Die diskrepanten Befunde könnten mit unterschiedlicher Medikation und heterogenen Stichproben zusammenhängen.

Die manumotorischen Störungen schizophrener Patienten hängen nicht wesentlich mit Volumina im Corpus Callosum und im Kleinhirn zusammen. Dies könnte dahingehend interpretiert werden, dass es keinen bedeutsamen Zusammenhang zwischen der Struktur des Corpus Callosum bzw. des Kleinhirns und der feinmotorischen Leistung bei schizophrenen Patienten gibt. Das heißt allerdings nicht, dass sich nicht Hirnfunktionsstörungen in diesen Arealen in der feinmotorischen Leistung bemerkbar machen können.

Es wäre wünschenswert, wenn weitere Untersuchungen schizophrener Psychosen vor allem an unmedizierten Patienten in Krankheitsgruppen mit hoher Fallzahl folgen würden. Hilfreich könnte auch eine Kombination der Manumotorikanalyse mit bildgebenden neurodiagnostischen Verfahren (z.B. fMRT) und damit die Untersuchung neurofunktionaler Korrelate neurologischer Soft Signs bei schizophrenen Patienten sein.

6. Literaturverzeichnis

- Aboitiz F. (1992). Brain connections: interhemispheric fiber systems and anatomical brain asymmetries in humans. *Biological Research*, 25: 51-61.
- Aboitiz F., Rodriguez E., Olivares R., Zaidel E. (1996). Age-related changes in the fibre composition of the human corpus callosum: Sex differences. *Neuroreport*, 7: 1761-1764.
- Agartz I., Andersson J.L., Skare S. (2001). Abnormal brain white matter in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport*, 20: 2251-2254.
- Alexander G.E., De Long M.R., Strick P.L. (1986) Parallel organisation of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9: 357-381.
- Amazeen P.G. (2002). Is dynamics the content of a generalized motor program for rhythmic interlimb coordination? *Journal of Motor Behavior*, 34: 233-251.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.) DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Amrhein P.C., Theos J. (1993). The time it takes elderly and young individuals to draw pictures and write words. *Psychology of Aging*, 8: 197-206.
- Ananth H., Popescu I., Critchley H.D., Good C.D., Frackowiak R.S., Dolan R.J. (2002). Cortical and subcortical gray matter abnormalities in schizophrenia determined through structural magnetic resonance imaging with optimized volumetric voxel-based morphometry. *American Journal of Psychiatry*, 159: 1497-1505.
- Andreasen N.C. (1983). *The scale for the assessment of negative symptoms (SANS)*. Iowa City: University of Iowa.
- Andreasen N.C., Erhardt J.C., Swayze V.W. (1990). Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia: the pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Archives of General Psychiatry*, 47: 35-44.
- Andreasen N.C., Flashman L., Flaum M. (1994). Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *Journal of the American Medical Association*, 272: 1763-1769.
- Andreasen N.C., Rezai K., Alliger R., Swayze V.W., Flaum M., Kirchner P., Cohen G., O'Leary D.S. (1992). Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with Xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Archives of General Psychiatry*, 49: 943-958.
- Arciniegas D., Rojas D.C., Teale P. (1999). The thalamus and the schizophrenia phenotype: failure to replicate reduced volume. *Biological Psychiatry*, 45: 1329-1335.
- Asarnow J.R. (1988). Children at risk for schizophrenia: converging lines of evidence. *Schizophrenia Bulletin*, 14: 613-631.
- Bagwell W.W., Aguilar E.J., Haas G., Sweeney J., Schooler N.R., Pettegrew J.W., Keshaven M.S. (1995). Morphology of the corpus callosum in first-break schizophrenic patients: a MRI study. *Schizophrenia Research*, 14: 87.
- Baillarger J.G.F. (1853). De la melancholie avec stupeur. *Annales Medico-Psychologiques*, 5: 151-176.
- Barr W.B., Ashtari M., Bilder R.M. (1997). Brain morphometric comparison of first episode schizophrenia and temporal lobe epilepsy. *British Journal of Psychiatry*, 170: 515-519.

- Bellgrove M.A., Bradshaw J.L., Velakoulis D., Johnson K.A., Rogers M.A., Smith D., Pantelis C. (2001). Bimanual coordination in chronic schizophrenia. *Brain and Cognition*, 45: 325-341.
- Benes F.M., Davidson J., Bird E.D. (1986). Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 43: 31-35.
- Berardelli A., Noth J., Thompson P.D., Bollen E.L., Curra A., Deuschl G., Dijk J.G., Topper R., Schwarz M., Roos R.A. (2003). Pathophysiology of chorea and bradykinesia in Huntington's disease. *Movement Disorders*, 14: 398-403.
- Biedert S., Stuckstedte H. (1993). Normale bzw. häufige neurologische Befunde bei älteren Menschen. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 61: 27-32.
- Bigelow L.B., Nasrallah F.P. (1983). Corpus callosum thickness in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 142: 284-287.
- Bigelow L., Rosenthal R. (1972). Schizophrenia and the corpus callosum. *Lancet*, Mar 25; 1(7752): 694.
- Bilder R.M., Wu H., Bogerts B. (1999). Cerebral volume asymmetries in schizophrenia and mood disorders: a quantitative magnetic resonance imaging study. *International Journal of Psychophysiology*, 34 : 197-205.
- Blanchard J.J., Neale J.M. (1992). Medication status of participants in psychopathology research. Selective review of current reporting practices. *Journal of Abnormal Psychology*, 101: 732-734.
- Bleuler E. (1911). Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. In: G. Aschaffenburg (Hrsg.), *Handbuch der Psychiatrie (Spezieller Teil, 4. Abteilung, 1. Hefte)*. Leipzig: Deuticke.
- Bloemsaat G., van Galen G.P., Meulenbroek R.G. (2003). Lateralized effects of orthographical irregularity and auditory memory load on the kinematics of transcription typewriting. *Psychological Research*, 67: 123-133.
- Blyler C.R., Maher B.A., Manschreck T.C., Fenton W.S. (1996). Line drawing as a possible measure of lateralized motor performance in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 26: 15-23.
- Bogerts B., Ashtari M., Degreff G. (1990). Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Research*, 35: 1-13.
- Bogerts A., Lieberman J.A., Ashtari M. (1993b). Hippocampusamygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 33:236-246.
- Bortz J., Lienerf G.A. (2003). *Kurzgefaßte Statistik für die klinische Forschung*. Springer, Berlin.
- Braun C.M.J., Lapierre D., Hodgins S., Toupin J., Leveille S., Constantineau C. (1995). Neurological soft signs in schizophrenia: Are they related to negative or positive symptoms, neuropsychological performance and violence? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 10: 489-509.
- Breier A., Buchanan R.W., Elkashef A. (1992). Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Archives of General Psychiatry*, 49: 921-926.
- Brewer N., White J.M. (1994). Computerized handwriting instruction with severely handicapped adults. *Journal of Intelligence Disability Research*, 38: 37-44.
- Bryant N.L., Buchanan R.W., Elkashef A. (1999). Gender differences in temporal lobe structures of patients with schizophrenia: a volumetric MRI study. *American Journal of Psychiatry*, 156: 603-609.

- Buchanan R.W., Heinrichs D.W. (1989). The Neurological Evaluation Scale (NES): A structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 27: 335-350.
- Buchanan R.W., Koepl P., Breier A. (1994). Stability of neurological signs with clozapine treatment. *Biological Psychiatry*, 36: 198-200.
- Buchanan R.W., Vladar K., Barta P.E. (1998). Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155: 1049-1055.
- Buchsbaum M.S., Haier R.J. (1983). Psychopathology: biological approaches. *Annual Review of Psychology*, 34: 401-430.
- Burke H.L., Yeo R.A. (1994). Systematic variations in callosal morphology: the effects of age, gender, hand preference and anatomical asymmetry. *Neuropsychology*, 8: 563-571.
- Cahn W., Pol H.E., Bongers M., Schnack H.G., Mandl R.C., van Haren N., Durston S., Koning H., van der Linden J.A., Kahn R.S. (2002). Brain morphology in antipsychotic-naïve schizophrenia: a study of multiple brain structures. *British Journal of Psychiatry Supplement*, 43: 66-72.
- Carlsson A. (1995). The dopamine theory revisited. In: S.R. Hirsch & D.R. Weinberger (Hrsg.), *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Science, 379-400.
- Casanova M.F., Sanders R.D., Goldberg T.E. (1990). Morphometry of the corpus callosum in monozygotic twins discordant for schizophrenia: A magnetic resonance imaging study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 53: 416-421.
- Chen E.Y.H., Shapleske J., Luque R., McKenna P.J., Hodges J.R., Calloway S.P., Hymas N.F.S., Dening T.R., Berrios G.E. (1995). The Cambridge Neurological Inventory: A clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. *Psychiatry Research*, 56: 183-204.
- Chorfi M., Moussaoui D. (1985). Never treated schizophrenic patients have no abnormal movements such as tardive dyskinesia. *Encephale*, 11: 263-265.
- Chua S.E., Sharma T., Takei N. (2000). A magnetic resonance imaging study of corpus callosum size in familial schizophrenic subjects, their relatives, and normal controls. *Schizophrenia Research*, 41: 397-403.
- Clarke J.M., Zaidel E. (1994). Anatomical – behavioural relationship: corpus callosum morphometry and hemispheric specialization. *Behavioural Brain Research*, 64: 185-202.
- Colombo C., Bonfanti A., Livian S., Abruzzese M., Scarone S. (1993). Size of the corpus callosum and auditory comprehension in schizophrenics and normal controls. *Schizophrenia Research*, 11: 63-70.
- Colombo C., Bonfanti A., Scarone S. (1994). Anatomical characteristics of the corpus callosum and clinical correlates in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 243: 244-248.
- Convit A., Volavka J., Czobor P., de Asis J., Evangelista C. (1994). Effects of subtle neurological dysfunction on response to haloperidol treatment in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 151: 49-56.
- Convit A., Wolf O.T., de Leon M.J., Patalinjug M., Kandil E., Caraos C., Scherer A., Saint Louis L.A., Cancro R. (2001). Volumetric analysis of the pre-frontal regions: findings in aging and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 107: 61-73.
- Copolov D., Velakoulis D., McGorry P. (2000). Neurobiological findings in early phase schizophrenia. *Brain Research Review*, 31: 157-165.

- Corson P.W., Nopoulos P., Andreasen N.C. (1999). Caudate size in first episode neuroleptic naïve schizophrenic patients measured using an artificial neural network. *Biological Psychiatry*, 46: 712-720.
- Court J.H. (1964). A longitudinal study of psychomotor functioning in acute psychiatric patients. *British Journal of Medical Psychology*, 37: 167-173.
- Craft S., Willerman L., Bigler E.D. (1987). Callosal dysfunction in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 96: 205-213.
- Crespo-Facorro B., Kim J., Andreasen N.C., Spinks R., O'Leary D.S., Bockholt H.J., Harris G., Magnotta V.A. (2000). Cerebral cortex: a topographic segmentation method using magnetic resonance imaging. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section*, 100: 97-126.
- Crow T.J. (1990). Nature of the genetic contribution to psychotic illness – a continuum viewpoint. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 81: 401-408.
- Crow T.J. (1998). Schizophrenia as a transcallosal misconnection syndrome. *Schizophrenia Research*, 30: 111-114.
- Crow T.J. (1999). Twin studies of psychosis and the genetics of cerebral asymmetry. *British Journal of Psychiatry*, 175: 399-401.
- Cuesta M.J., Peralta V., Leon J. (1996). Neurological frontal signs and neuropsychological deficits in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 20: 15-20.
- Delay J., Deniker P., Harl J.M. (1952). Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective. *Annales Médico-Psychologiques*, 110 : 112-117.
- DeLisi L.E., Sakuma M., Kusher M., Finer D.L., Hoff A.L., Crow T. (1997). Anomalous cerebellar asymmetry and language processing in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 23: 255-271.
- DeLisi L.E. (1999). Structural brain changes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56: 195-196.
- Denenberg V.H., Kertesz A., Cowell P.E. (1991). A factor analysis of the human's corpus callosum. *Brain Research*, 548: 126-132.
- Deshmukh A., Rosenbloom M.J., Pfefferbaum A., Sullivan E.V. (2001). Clinical signs of cerebellar dysfunction in schizophrenia, alcoholism, and their comorbidity. *Schizophrenia Research*, 57: 281-291.
- Dhamala M., Pagnoni G., Wiesenfeld K., Zink C.F., Martin M., Berns G.S. (2003). Neural correlates of the complexity of rhythmic finger tapping. *Neuroimage*, 20: 918-926.
- Dilling H., Mombour W., Schmidt M.H. (Hrsg.) (1993²). Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10, kap. V(F). Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.
- Dilling H., Reimer Ch., Arolt V. (2000). *Schizophrene Psychosen . Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie*. Berlin: Springer, 98-115.
- Dixon R.A., Kurzmann D., Friesen I.C. (1993). Handwriting performance in younger and older adults: Age, familiarity and practice effects. *Psychology of Aging*, 8: 360-370.
- Dounskaia N., van Gammert A.W.A., Stelmach G.E. (2000). Interjoint coordination during handwriting-like movements. *Experimental Brain Research*, 135: 127-140.
- Downhill J.E., Buchsbaum M.S., Wei T., Spiegel-Cohen J., Hazlett E.A., Haznedar M.M., Silverman J., Siever L.J. (2000). Shape and size of the corpus callosum in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophrenia Research*, 42: 193-208.

- Downing M.E., Phillips J.G., Bradshaw J.L., Vaddadi K.S., Pantelis C. (1998). Response programming in patients with schizophrenia: A kinematic analysis. *Neuropsychologia*, 36: 603-610.
- Eichhorn T., Gasser T., Mai N., Marquardt C., Arnold G., Schwarz J., Oertel W.H. (1996). Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson`s Disease: A rapid method to detect dopamimetic effects. *Movement Disorders*, 11: 289-297.
- Elbert T., Rockstroh B. (1993). *Psychopharmakologie. Anwendung und Wirkungsweisen von Psychopharmaka und Drogen* (2. Aufl.). Göttingen: Hogrefe.
- Elble R.J., Sinha R., Higgins C. (1990). Quantification of tremor with a digitising tablet. *Journal of Neuroscience Methods*, 32: 193-198.
- Eliez S., Blasey C.M., Schmitt E.J., White C.D., Hu D., Reiss A.L. (2001). Velocardiofacial syndrome: are structural changes in the temporal regions related to schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 158: 447-453.
- Endicott J., Spitzer R., Fleiss J., Cohen J. (1976). The Global Assessment Scale. *Archives of General Psychiatry*, 33: 766-771.
- Erasmus L.P., Sarno S., Albrecht H., Schwecht M., Pollman W., Konig N. (2001). Measurement of ataxic symptoms with a graphic tablet: standard values in controls and validity in Multiple Sclerosis patients. *Journal of Neuroscience Methods*, 108: 25-37.
- Falkai P., Bogerts B. (1986). Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, 236: 154-161.
- Fannon D., Chitnis X., Doku V., Tennakoon L., O`Ceallaigh S., Soni W., Sumich A., Lowe J., Santamaria M., Sharma T. (2000). Feature of structural brain abnormality detected in first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 157: 1829-1834.
- Feys P., Helsen W.F., Lavrysen A., Nuttin B., Ketelaer P. (2003). Intention tremor during manual aiming: a study of eye and hand movements. *Multiple Sclerosis*, 9: 44-54.
- Flashman L.A., Flaum M., Gupta S., Andreasen N.C. (1996). Soft signs and neuropsychological performance in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153, 526-532.
- Flynn S.W., Lang D.J., Mackay A.L., Goghari V., Vavasour I.M., Whittall P., Smith G.N., Arngo V., Mann J.J., Dwork A.J., Falkei P., Honer W.G. (2003). Abnormalities of myelination in schizophrenia detected in vivo with MRI, and post-mortem with analysis of oligodendrocyte proteins. *Molecular Psychiatry*, 9: 811-820.
- Folstein S.E., Chase G., Wahl W., McDonnell A.M., Folstein M.F. (1987). Huntington`s disease in Maryland: Clinical aspects of racial variation. *American Journal of Human Genetics*, 41: 168-179.
- Frank W. (2000). Schizophrenie. W. Frank, *Psychiatrie zum Gegenstandskatalog* (3. Auflage), München: Urban & Fischer, S: 78-111.
- Frederikse M., Lu A., Aylward E., Barta P., Sharma T., Pearlson G. (2000). Sex differences in inferior parietal lobule volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157: 422-427.
- Fuller R., Jahanshahi M. (1999). Concurrent performance of motor tasks and processing capacity in patients with schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 66: 668-671.
- Gallucci R.M., Phillips J.G., Bradshaw J.L., Vaddadi K.S., Pantelis C. (1997). Kinematic analysis of handwriting movements in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 41: 830-833.

Gilbert A.R., Rosenberg D.R., Harenski K., Spencer S., Sweeney J.A., Keshavan M.S. (2001). Thalamic volumes in patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158: 618-624.

Goldenberg G. (2002). *Neuropsychologie*. 3. Auflage. München: Urban & Fischer.

Goodman L., Riley M.A., Mitra S. & Turvey M.T. (2000). Advantages of rhythmic movements at resonance: Minimal active degrees of freedom, minimal noise, and maximal predictability. *Journal of Motor Behavior*, 32: 3-8.

Gorynia I., Egenter D. (2000). Intermanual coordination in relation to handedness, familial sinistrality and lateral preferences. *Cortex*, 36: 1-18.

Gottesman I.I. (1993). *Schizophrenie. Ursachen, Diagnosen und Verlaufsformen*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.

Grabutt J.C., van Kammen D.P. (1983). The interaction between GABA and dopamine: implications for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 9: 336-353.

Green J.F., McElholm A., King D.J. (1996). A comparison of the sedative and amnestic effects of chlorpromazine and lorazepam. *Psychopharmacology*, 128: 67-73.

Greil W., Haag H., Rosnagl G., Ruther E. (1989). Effect of anticholinergics on tardive dyskinesia. A controlled discontinuation study. *British Journal of Psychiatry*, 145: 304-310.

Grohmann R., Koch R., Schmidt L.G. (1990). Extrapiramidal symptoms in neuroleptic recipients. *Agents, Actions, Supplement*, 29: 71-82.

Gruzelier J.H. (1984). Hemispheric imbalances in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 1: 227-240.

Günther W., Gruber H. (1983). Psychomotorische Störungen bei psychiatrischen Patienten als mögliche Grundlage neuer Ansätze in Differentialdiagnose und Therapie. I. Ergebnisse erster Untersuchungen an depressiven und schizophrenen Kranken. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 233: 187-209.

Günther W., Petsch R., Steinberg R., Moser E., Streck P., Heller H., Kurtz G., Hippus H. (1991). Brain dysfunction during motor activation and corpus callosum alterations in schizophrenia measured by cerebral blood flow and magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*, 29: 535-555.

Gureje O. (1988). Neurological soft signs in Nigerian schizophrenics: A controlled study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 78: 505-509.

Guy W. (1976). *ECDEU Assessment manual for psychopharmacology*. Washington, D.C.: US Government Printing Office.

Haase H.J. (1954). Über Vorkommen und Deutung des psychomotorischen Parkinsonsyndroms bei Megaphen- bzw. Largactil-Dauerbehandlung. *Der Nervenarzt*, 25: 486-492.

Habib M., Gayraud D., Oliva A., Regis J., Salamon G., Khalil R. (1991). Effects of handedness and sex on the morphology of the corpus callosum: a study with brain magnetic resonance imaging. *Brain and Cognition*, 16: 41-61.

Hamilton M., Guy W. (1976). Hamilton Depression Scale. CIPS-Skalen. Berlin: Beltz.

Hampel H., Teipel S.J., Alexander G.E., Horowitz B., Teichberg D., Shapiro M., Rapaport S.I. (1998). Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region – and cell type-specific neuronal degeneration in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 55: 193-198.

- Hauser P., Dauohinai D., Berrettini W., DeLisi L.E., Gerlenter J., Post R.M. (1989). Corpus callosum dimensions measured by magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 26: 659-668.
- Havermans R., Honig A., Vuurman E.F., Krabbendam L., Wilmink J., Lamers T., Verheecke C.J., Jooles J., Romme M.A., van Praag H.M. (1999). A controlled study of temporal lobe structure volumes and P300 responses in schizophrenic patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, 38: 151-158.
- Hazlett E.A., Buchsbaum M.S., Mohs R.C., Spiegel-Cohen J., Wei T.C., Azueta R., Hazneder M.M., Singer M.B., Shihabuddin L., Luu-Hsia C., Harvey P.D. (1998). Age-related shift in brain region activity during successful memory performance. *Neurobiology of Aging*, 19: 437-445.
- Heckers S., Heinsen H., Geiger B., Beckmann H. (1991). Hippocampal neuron number in schizophrenia. A stereologic study. *Archives of General Psychiatry*, 48: 1002-1008.
- Heimer L., Switzer R.D. van Hoesen G.W. (1982). Ventral striatum and ventral pallidum: Components of the motor system? *Trends in Neurosciences*, 5: 83-87.
- Henkel V., Mergl R., Juckel G., Rujescu D., Mavrogiorgou P., Giegling I., Möller H.-J., Hegerl U. (2001). Assessment of handedness using a digitizing tablet: a new method. *Neuropsychologia*, 39: 1158-1166.
- Hermisdörfer J., Mai N., Spatt J., Marquardt C., Veltkamp R., Goldenberg G. (1996). Kinematic analysis of movement imitation in apraxia. *Brain*, 119: 1575-1586.
- Highley J.R., Esiri M.M., McDonald B., Roberts H.C., Walker M.A., Crow T.J. (1999). The size and fiber composition of the anterior commissure with respect to gender and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45: 1120-1127.
- Hines M., Chui L., McAdams L.A., Bentler P.M., Lipcamon J. (1992). Cognition and the corpus callosum: verbal fluency, visuospatial ability, and language lateralization related to midsagittal surface areas of callosal subregions. *Behavioral Neuroscience*, 106: 3-14.
- Hirsch S.R., Weinberger D.R. (Hrsg.) (1995). *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Science.
- Ho B.C., Andreasen N.C., Nopoulos P., Arndt S., Magnotta V., Flaum M. (2003). Progressive structural brain abnormalities and their relation to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60: 585-594.
- Hoff A., Neal C., Kushner M., DeLisi L. (1994). Gender difference in corpus callosum size in first-episode schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 35: 913-919.
- Höffler J., Bräunig P. (1995). Abnahme der Häufigkeit katatoner Schizophrenen im Epochenvergleich. In: P. Bräunig (Hrsg.), *Differenzierung katatoner und neuroleptika-induzierter Bewegungsstörungen*. Stuttgart: Theme, S: 32-35.
- Homburger A. (1932). Motorik. In: O. Bumke (Hrsg.), *Handbuch der Geisteskrankheiten*. 9. Band, *Spezieller Teil V (Die Schizophrenie)*. Berlin: Springer.
- Hooper J., Whittle I.R. (2003). Costs of thalamic deep brain stimulation for movement disorder in patients with multiple sclerosis. *British Journal of Neurosurgery*, 17: 40-45.
- Hoppner J., Kunesch E., Grossmann A., Tolzin C.J., Schulz M., Ernst K. (2001). Dysfunction of transcallosally mediated motor inhibition and callosal morphology in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104: 227-235.
- Horvath K., Kover F., Kovacs N., Kallai J., Nagy F. (2002). Volumetric measurements of the hippocampus and amygdala with MRI in healthy adults. *Orvosi Hetilap*, 143: 2145-2151.

Hulshoff Pol H.E.H., Schnack H.G., Bertens M.G.B.C., van Haren N.E.M., van der Tweel I., Staal W.G., Baare W.F.G., Kahn R.S. (2002). Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159: 244-250.

Huston P.E., Shakow D., Riggs L.A. (1937). Studies of motor function in schizophrenia: II. Reaction time. *Journal of General Psychology*, 16, 39-82.

Ichimiya T., Okubo Y., Suhara T., Sudo Y. (2001). Reduced Volume of the Cerebellar Vermis in Neuroleptic-Naive Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49: 20-27.

Innocenti G.M., Ansermet F., Parnas J. (2003). Schizophrenia, neurodevelopment and corpus callosum. *Molecular Psychiatry*, 8: 261-274.

Jacobsen L.K., Giedd J.N., Rajapakse J.C., Hamburger S.D., Vaituzis A.C., Frazier J.A., Lenane M.C., Rapoport J.L. (1997). Quantitative magnetic resonance imaging of the corpus callosum in childhood onset schizophrenia. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 68: 77-87.

Jahn T. (1999). *Diskrete motorische Störungen bei Schizophrenie*. Weinheim.: Beltz.

Jahn T., Cohen R., Mai N., Ehrensperger M., Marquardt C., Nitsche N., Schrader S. (1995). Untersuchung der fein- und grobmotorischen Dysdiadochokinese schizophrener Patienten: Methoden-Entwicklung und erste Ergebnisse einer computergestützten Mikroanalyse. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 24: 300-315.

Jahn T., Klement U., Deighton R., Cohen R. (1999). Kinematic analysis of self-paced and externally-paced tapping movements in schizophrenic patients and normal controls. *Manuscript submitted for publication*.

Jahn T., Mussgay L. (1989). Die statistische Kontrolle möglicher Medikamenteneinflüsse in experimentalpsychologischen Schizophreniestudien: Ein Vorschlag zur Berechnung von Chlorpromazinäquivalenten. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 18: 257-267.

Jahn T., Schröder J., Hubmann W., Cohen R., Heidenreich T., Karr M., Köhler I., Mohr F., Niethammer R., Schlenker R. (1999). *Clinical and neuropsychological correlates of subtle motor signs in schizophrenia*, Manuscript submitted for publication.

Jacobsen L.K., Giedd J.N., Berquin P.C., Krain A.L., Hamburger S.D., Kumra S., Rapoport J.L. (1997). Quantitative morphology of the cerebellum and fourth ventricle in childhood-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 154: 1663-1669.

James A.C., Crow T.J., Renowden S., Wardell A.M., Smith D.M., Anslow S. (1999). Is the course of brain development in schizophrenia delayed? Evidence from onsets in adolescence. *Schizophrenia Research*, 40: 1-10.

Jäncke L. (1996). The Hand Performance Test with a modified time limit instruction enables the examination of hand performance asymmetries in adults. *Perceptual and Motor Skills*, 82: 735-738.

Jäncke L., Peters M., Himmelbach M., Nosselt T., Shah J., Steinmetz H. (2000). A fMRI study of bimanual coordination. *Neuropsychologia*, 38: 164-174.

Jenkyn L.R., Reeves A.G., Waren T., Whiting K., Clayton R.J., Moore W.W., Rizzo A., Tuzun I.M., Bonnett J.C., Culpepper B.W. (1985). Neurologic signs in senescence. *Archives of Neurology*, 42: 1154-1157.

Jeste D.V., Lohr J.B. (1989). Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. A morphometric study. *Archives of General Psychiatry*, 46: 1019-1024.

Job D.E., Whalley H.C., McConnell S., Glabus M., Johnstone E.C., Lawrie S.M. (2002). Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry. *NeuroImage*, 17: 880-889.

- Jogems-Kosterman B.J.M., Zitman J.J.M., van Hoof J.J., Hulstijn W. (2001). Psychomotor slowing and planing deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48: 317-333.
- Johnstone E.C., Crow T.J., Frith C.D., Husband J., KreeI I. (1976). Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 2: 924-926.
- Joseph A.B., Anderson W.H., O'Leary, D.H. (1985). Brain stem and atrophy in catatonia. *American Journal of Psychiatry*, 142, 352-354.
- Joyce J.N. (1983). Multiple dopamine receptors and behavior. *Neuroscience and Behavioural Reviews*, 7, 227-256.
- Kahlbaum K.L. (1874). *Die Katatonie oder das Spannungsirresein. Eine klinische Form psychischer Krankheit*. Berlin: Hirschwald.
- Kawasaki Y., Maeda Y., Urata K., Higashima M., Yamaguchi N., Suzuki M., Takashima T., Die Y. (1993). A quantitative magnetic resonance imaging study of patients with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 242: 268-72.
- Kay S.R., Fiszbein K., Opler L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13: 261-276.
- Kelsoe J.R., Cadet J.L., Picker D., Weinberger D.R. (1988). Quantitative neuroanatomy in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 45: 533-541.
- Kertesz A., Polk M., Howell J., Black S.E. (1987). Cerebral dominance, sex, and callosal size in MRI. *Neurology*, 37: 1385-1388.
- Keshavan M.S., Diwadkar V.A., Harenski K., Rosenberg D.R., Sweeney J., Pettegow J.W. (2000). Abnormalities of the corpus callosum in first episode, treatment naïve schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 72: 757-60.
- Keshavan M.S., Schooler N.R. (1994). First-episode studies in schizophrenia: criteria and characterization. *Schizophrenia Bulletin*, 18: 491-513.
- Kim J.J., Youn T., Lee J.M., Kim I.Y., Kim S.I., Kwon J.S. (2003). Morphometric abnormality of the insula in schizophrenia: a comparison with obsessive-compulsive disorder and normal control using MRI. *Schizophrenia Research*, 60: 191-198.
- Kimm S.Y., Glynn N.W., Kriska A.M., Fitzgerald S.L., Aaron D.J., Similo A., McMahon R.P., Barton B.A. (2000). Longitudinal changes in physical activity in a biracial cohort during adolescence. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32: 1445-1454.
- King H.E. (1954). *Psychomotor Aspects of mental disease*. Cambridge: Harvard University Press.
- King H.E. (1991). Psychomotor dysfunction in schizophrenia. In: S.R. Steinhauer, J.H. Gruzelier, J. Zubin (Hrsg.), *Handbook of schizophrenia. Volume 5: Neuropsychology, psychophysiology and information processing*. Amsterdam: Elsevier, S. 273-301.
- Klar A.J. (1999). Genetic models for handedness, brain lateralisation, schizophrenia, and manic-depression. *Schizophrenia Research*, 39: 207-218.
- Kleist K. (1934). *Gehirnpathologie*. Leipzig: Barth.
- Kolakowska T., Williams A.O., Ardern M., Reveley M.A. (1986). Tardive dyskinesia in schizophrenics under 60 years of age. *Biological Psychiatry*, 21: 161-169.
- Kornhuber H.H., Kornhuber J., Kim J.S., Kornhuber M.E. (1984). A biochemical theory of schizophrenia. *Der Nervenarzt*, 55: 602-606.

- Kornhuber J., Weller M. (1994). Current status of biochemical hypotheses in the pathogenesis of schizophrenia. *Der Nervenarzt*, 65: 741-754.
- Kovelman J.A., Scheibel A.B. (1984). A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 19: 1601-1621.
- Krabbendam L.M.A., Mayke M.A., Honig A., Vuurman E.M.A., Havermans R.M.D., Wilms J.T., Jolles J. (2000). Cognitive performance in relation to MRI temporal lobe volume in schizophrenic patients and healthy control subjects. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12: 251-256.
- Kraepelin E. (1896). Der psychologische Versuch in der Psychiatrie. In: E. Kraepelin (Hrsg.), *Psychologische Arbeiten* (Bund.1). Leipzig: Engelmann, S. 1-91.
- Kraepelin E. (1913). *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte* (8. Auflage, Band I). Leipzig: Barth.
- Kraepelin E. (1919). *Dementia Praecox und Paraphrenia*. Übersetzt von R. Barclay. Edinburgh: Livingstone.
- Kretschmer E. (1954). Psychotherapy of schizophrenia and its border states. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 79: 299-300.
- Kröber H.-L., Scheurer H., Saß H. (1994). Zerebrale Dysfunktion, neurologische Symptome und Rückfalldeinquenz. I. Literaturübersicht. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 62: 169-178.
- Kubiski M., Westin C.F., Maier S.E., Frumin M., Nestor P.G., Salisbury I., Kikinis R., Jolesz F.A., McCarley R.W., Shenton M.E. (2002). Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *American Journal of Psychiatry*, 159: 813-820.
- Künstler U., Hohdorf K., Regenthal R., Seese A., Gertz H.J. (2000). Verkleinerung der Handschriftfläche und D₂-Dopaminrezeptorblockade. Ergebnisse unter Behandlung mit typischen und atypischen Neuroleptika. *Der Nervenarzt*, 71: 373-379.
- Kwon J.S., Shenton M.E., Hirayasu Y., Salisbury D.F., Fischer I.A., Dicke C.C., Yurgelun-Todd D., Tohen M., Kikinis R., Jolesz F.A., McCarley R.V. (1998). MRI study of cavum septi pellucidi in schizophrenia, affective disorder, and schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 155: 509-515.
- Lafer B., Renshaw P.F., Sachs G.S. (1997). Major depression and the basal ganglia. *Psychiatric in Clinics of North America*, 20: 885-896.
- Lauriello J., Hoff A., Wienecke M.H., Blankfeld H., Faustman W.O., Rosenbloom M., DeMent S., Sullivan E.V., Lim K.O., Pfefferbaum A. (1997). Similar extent of brain dysmorphology in severely ill women and men with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 154: 819-825.
- Lawrie S.M., Abukmeil S.S. (1998). Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry*, 172: 110-120.
- Leonhard K. (1936). *Die defektschizophrenen Krankheitsbilder*. Leipzig: Thieme.
- Leonhard K. (1957). *Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie*. Berlin: Akademie-Verlag.
- Leube D.T., Knoblich G., Erb M., Grodd W., Bartels M., Kircher T.T.J. (2003). The neural correlates of perceiving one's own movements. *NeuroImage*, 20: 2084-2090.
- Levitt J.J., McCarley R.W., Nestor P.G., Petrescu C., Donnino R., Hirayasu Y., Kikinis R., Jolesz A., Shenton M.E. (1999). Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in

- schizophrenia: Clinical and cognitive correlates. *American Journal of Psychiatry*, 156: 1105-1107.
- Liddle P.F., Haque S., Morris D.L., Barnes T.R.E. (1993). Dyspraxia and agnosia in schizophrenia. *Behavioural Neurology*, 6: 49-54.
- Liddle P.F., Morris D.L. (1991). Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *British Journal of Psychiatry*, 158: 340-345.
- Lim K.O., Tew B.S., Kushner M., Chow K., Matsumoto B., DeLisi L.E. (1996). Cortical gray matter volume deficit in patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153: 1548-1553.
- Longstaff M.G., Heath R.A. (2000). The influence of tremor on handwriting performance under conditions of low and intermediate physical stress. *The Journal of Forensic Document Examination*, 13: 25-44.
- Longstaff M.G., Heath R.A. (2003). The influence of motor system degradation on the control of handwriting movements: A dynamical systems analysis. *Human Movement Science*, 22: 91-110.
- Lovelace E.A., Aikens J.E. (1990). Vision, kinesthesia and control of hand movement by young and old adults. *Perceptual und Motor Skills*, 70 : 1131-1137.
- Lewis M.J., Mooney S. (2001). Examination performance and graphological analysis of students' handwriting. *Perceptual und Motor Skills*, 93: 367-381.
- Luchins D.J., Metz J.T., Marks R.C., Cooper M.D. (1989). Basal ganglia regional glucose metabolism asymmetry during a catatonic episode. *Biological Psychiatry*, 26: 725-728.
- Mai N. (1993). Computerunterstützte Analyse der Bewegungsabläufe bei motorischen Schreibstörungen. In: Deutscher Verband der Ergotherapeuten (Hrsg.), *Grundlagen der Feinmotorik Kongress vom 22.-24. Mai 1992 in der Klinik Berlin*. Idstein: Schulz-Kirchner Verlag, S. 7-22.
- Mai N., Marquardt C. (1992). *CS - Computerunterstützte Analyse der Bewegungsabläufe beim Schreiben. Bedienungsanleitung Version 4.2*. München: Med - Com.
- Manschreck T.C., Maher B.A., Rucklos M.E., Vereen D.R. (1982). Disturbed voluntary motor activity in schizophrenic disorder. *Psychological Medicine*, 12: 73-84.
- Marder S.R., Wirshing W.C., van Putten T. (1991). Drug treatment of schizophrenia. Overview of recent research. *Schizophrenia Research*, 4: 81-90.
- Margolin D.I., Wing A.M. (1983). Agraphia and micrographia: Clinical manifestations of motor programming and performance disorders. *Acta Psychologica*, 54: 163-284.
- Marquardt C., Mai N. (1994). A computational procedure for movement analysis in handwriting. *Journal of Neuroscience Methods*, 52: 39-45.
- Marsh L., Lim K.O., Hoff A.L., Harris D., Beal M., Minn K., Faustman W., Csernansky J.G., Sullivan E.V., Pfefferbaum A. (1999). Severity of schizophrenia and magnetic resonance imaging abnormalities: a comparison of state and veterans hospital patients. *Biological Psychiatry*, 45: 49-61.
- Martin P., Tewesmeier M., Albers M., Schmid G.B., Scharfetter C. (1995). Towards an understanding of sensory soft signs of schizophrenia. *Psychopathology*, 28: 281-284.
- Maruff P., Wilson P.H., De Fazio J., Cerritelli B., Hedt A., Currie J. (1997). Asymmetries between dominant and non-dominant hands in real and imagined motor task performance. *Neuropsychologia*, 37: 379-384.

- Matthew R.J., Partain C.L., Prakash R., Kulkarni M.V., Logan T.P., Wilson W.H. (1985). A study of the septum pellucidum and corpus callosum in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 72: 414-421.
- Matsumoto H., Simmons A., Williams S., Hadjulis M., Pipe R., Murray R., Frangou S. (2001). Superior temporal gyrus abnormalities in early-onset schizophrenia: similarities and differences with adult-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158: 1299-1304.
- McCreadie R.G. & Ohaeri J.U. (1994). Movement disorder in never and minimally treated Nigerian schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*, 164: 184-189.
- McDonald B., Highley J.R., Walker M.A., Herron B.M., Cooper S.J., Esiri M.M., Crow T.J. (2000). Anomalous asymmetry of fusiform and parahippocampal gyrus gray matter in schizophrenia: a postmortem study. *American Journal of Psychiatry*, 157: 40-47.
- McDonald C., Grech A., Touloupoulou T., Schulze K., Chapple B., Sham P., Walshe M., Sharma T., Sigmundsson T., Chitnis X., Murray R.M. (2002). Brain volumes in familial and non-familial schizophrenic probands and their unaffected relatives. *American Journal of Genetics*, 114: 616-625.
- McNeil T.F., Cantor-Graae E., Ismail B. (2000). Obstetric complications and congenital malformation in schizophrenia. *Brain Research Review*, 31: 166-178.
- Meehl P.E. (1990). Towards an integrated theory of schizotaxia, schizotypy and schizophrenia. *Journal of Personality Disorders*, 4: 1-99.
- Mehler C., Warnke A. (2002). Structural brain abnormalities specific to childhood-onset schizophrenia identified by neuroimaging techniques. *Journal of Neural Transmission*, 109: 219-234.
- Meisenzahl E.M., Frodl T., Greiner J., Leinsinger G., Maag K.-P., Heiss D., Hahn K., Hegerl U., Möller H.-J. (1999). Corpus callosum size in schizophrenia – a magnetic resonance imaging analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249: 305-312.
- Meisenzahl E.M., Frodl T., Zetsche T., Leinsinger G., Maag K., Hegerl U., Hahn K., Moller H.J. (2002). Investigation of a possible diencephalic pathology in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 115: 127-135.
- Meltzer H.Y. (1989). Commentary on clinical studies on the mechanism of action of clozapine; the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology*, 99: 18-27.
- Mergl R., Tigges P., Schröter A., Hegerl U. (2000). Digitalisierte Analyse der Handbewegungen im Kontext der Psychiatrie. Methodik, klinische Befunde und Perspektiven. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 68: 387-397.
- Mergl R., Tigges P., Schröter A., Möller H.-J., Hegerl U. (1999). Digitized analysis of handwriting and drawing movements in healthy subjects. Methods, results and perspectives. *Journal of Neuroscience Methods*, 90: 157-169.
- Merriam A.E., Kay S.R., Opler L.A., Kushner S.F., van Praag H.M. (1990). Neurological signs and the positive-negative dimension in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 28: 181-192.
- Middleton F.A., Strick P.L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*, 31: 236-250.
- Mohr F., Cohen R., Hubmann W., Bender W., Haslacher C., Hönicke S., Schlenker R., Werther P. (1993). Neurologische soft signs: Gruppenunterschiede und klinische Korrelate. In: P. Baumann (Hrsg.), *Biologische Psychiatrie der Gegenwart*. Wien: Springer, S. 567-570.
- Mohr F., Hubmann W., Cohen R., Bender W., Haslacher C., Hönicke S., Schlenker R., Wahlheim C., Werther P. (1996). Neurological soft signs in schizophrenia: Assessment and correlates. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 246, 240-248.

- Möller H.-J. (1993). Neuroleptic treatment of negative symptoms in schizophrenic patients. Efficacy problems and methodological difficulties. *European Neuropsychopharmacology*, 3: 1-11.
- Möller H.-J. (1995). Recent developments in antipsychotic medication. *Schweizerisches Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 146: 230-9.
- Möller H.-J. (2000). Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel/atypical neuroleptics: methodological issues and clinical consequences. *World Journal of Biological Psychiatry*, 1: 75-91.
- Möller H.-J., Laux G., Deister A. (2001). *Psychiatrie und Psychotherapie*. Stuttgart: Thieme.
- Möller H.-J., Laux G., Kapfhammer H.-P., (1999). *Psychiatrie und Psychotherapie*. Amazon: Springer.
- Monro H. (1856). On the nomenclature of various forms of insanity. *Journal of Mental Science*, 2: 286-305.
- Morgan M., Bradshaw J.L., Philips J.G., Mattingley J.B., Iansek R., Bradshaw J.A. (1994). Effects of hand and age upon abductive and adductive movements: A kinematic analysis. *Brain Cognition*, 25: 194-206.
- Mullian S., Penfield W. (1959). Illusions of comparative interpretation and emotion; product by epileptic discharge and by electrical stimulation in the temporal cortex. *American Medical Association – Archives of Neurology and Psychiatry*, 81: 269-284.
- Müller W.E. (1990). Pharmakologische Aspekte der Neuroleptikawirkung. In: K. Heinrich (Hrsg.), *Leitlinien neuroleptischer Therapie*. Berlin: Springer, S. 3-19.
- Müller H.F., Achim A., Laur A., Buchbinder A. (1986). Topography and possible physiological significance of EEG amplitude variability in psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 73: 665-675.
- Müller J.L., Röder C., Schuierer G., Klein H. (2002). Subcortical overactivation in untreated schizophrenic patients: A functional magnetic resonance image finger-tapping study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 56: 77-84.
- Narr K.L., Thompson P.M., Sharma T., Moussai J., Cannestra A.F., Toga A.W. (2000). Mapping morphology of the corpus callosum in schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 10: 40-49.
- Neetje E.M. van Haren., Gahn W., Hilleke E. Hulshoff P., Hugo G. Schnack., Carpes E., Lemstra A., Sitskoorn M., Wiersma D., van den Bosch R.J., Dingemans P.M., Schene A.H., Kahn R.S. (2003). Brain volumes as predictor of outcome in recent onset schizophrenia: a multi-center MRI study. *Schizophrenia Research*, 64: 41-52.
- Nelson H.E., Pantelis C., Carruthers K., Speller J., Baxendale S., Barnes T.R. (1990). Cognitive functioning and symptomatology in chronic schizophrenia. *Psychological Medicine*, 20: 357-365.
- Newell K.M., Viallancourt D.E. (2001). Dimensional change in motor learning. *Human Movement Science*, 20: 695-715.
- Nieman K., Hammers A., Coenen V.A., Thron A., Klosterkötter J. (2000). Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode schizophrenia and normal control subjects. *Psychiatry Research*, 99: 93-110.
- Niethammer R., Weisbrod M., Sauer H. (1998). Lateralisation of neurological soft signs is genetically transmitted. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 248: 10.

- Nopoulos P.C., Ceilley J.W., Gailis E.A., Andreasen N.C. (1999). A MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: Evidence in support of the cognitive dysmetria concept. *Biological Psychiatry*, 46: 703-711.
- Nopoulos P.C., Ceilly J.W., Gailis E.A., Andreasen N.C. (2001). A MRI study of midbrain morphology in patients with schizophrenia: relationship to psychosis, neuroleptics, and cerebellar neural circuitry. *Biological Psychiatry*, 49: 13-9.
- Nopoulos P., Swayze V., Flaum M., Ehrhardt J.C., Yuh W.T., Andreasen N.C. (1997). Cavum septi pellucidi in normals and patients with schizophrenia as detected by magnetic resonance imaging. *Biological psychiatry*. 41: 1102-1108.
- Nordström A.-L., Farde L., Wiesel F.-A., Forslund K., Pauli S., Halldin C., Uppfeldt G. (1993). Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: A double blind PET study of schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 33: 227-235.
- O'Driscoll G.A., Florencio P.S., Gagnon D., Wolff A.V., Benkelfat C., Mikula L., Lal S., Evans A.C. (2001). Amygdala-hippocampal volume and verbal memory in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 107: 75-85.
- Ohnuma T., Kimura M., Takahashi T., Iwamoto N., Arai H. (1997). A magnetic resonance imaging study in first-episode disorganized-type patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 51: 9-15.
- O'Kusky J., Strauss E., Kosaka B., Wada J., Li D., M., Petrie P. (1988). The corpus callosum is larger with right-hemisphere cerebral speech dominance. *Annals of Neurology*, 24: 379-383.
- Oldfield R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, 9: 97-113.
- Overall J.E., Gorham D.R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 10: 799-812.
- Owens D.G.C., Johnstone E.C., Frith C.D. (1982). Spontaneous involuntary disorders in chronic schizophrenics with and without treatment with neuroleptics. *Archives of General Psychiatry*, 39: 452-461.
- Pandya D.N. & Setzler B. (1986). The topography of commissural fibers. In: Lepore F., Ptito M., Jasper H.H. (Eds.), *Two Hemispheres – One Brain: Functions of the Corpus Callosum*. Alan R. Liss, New York.
- Panizzon M.S., Hoff A.L., Nordahl T.E., Kremen W.S., Reisman B., Wiene B., Harris D., Coodman C., Espinoza S., Liu W., Lim K. (2003). Sex differences in the corpus callosum of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 62: 115-122.
- Park H.J., Kwon J.S., Youn T., Pae J.S., Kim J.J., Kim M.S., Ha K.S. (2002). Statistical parametric mapping of LORETA using high density EEG and individual MRI: application to mismatch negativities in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 17: 168-178.
- Phillips J.G., Bradshaw J.L., Chui E., Bradshaw J.A. (1994). Characteristics of handwriting of patients with Huntington's disease. *Movement Disorders*, 9: 521-530.
- Phillips J.G., Chui E., Bradshaw J.L., Iansek R. (1995). Impaired movement sequencing in patients with Huntington's disease: A kinematic analysis. *Neuropsychologia*, 33: 365-369.
- Phillips L.J., Velakoulis D., Pantelis C., Wood S., Yuen H.P., Yung A.R., Desmond P., Brewer W., McGorry P.D. (2002). Non-reduction in hippocampal volume is associated with higher risk of psychosis. *Schizophrenia Reserch*, 58: 145-158.
- Pierson R., Corson P.W., Sears L.L., Alicata D., Magnotta V., O'Leary D., Andreasen N.C. (2002). Manual and semiautomated measurement of cerebellar subregions on MR images. *NeuroImage*, 17: 61-76.

- Pinel P. (1801). Treatise on mania. *Actas Luso Españolas de Neurologia Psiquiatria y Ciencias Afines*, 1973, 1: 233-245.
- Preuss W., Meisenzahl M., Frodl T., Zetsche T., Holder J., Leinsinger G., Hegerl U., Hahn K., Möller H.-J. (2002). Handedness and corpus callosum morphology. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 116: 33-42.
- Propovic M.B., Kostic V., Dzoljic E., Ercegovic M. (2002). A rapid detection of motor block in patients with Parkinson disease during volitional movements of the hand. *Spr. Arh. Celok. Lek.*, 130: 376-381.
- Propping P. (1989). *Psychiatrische Genetik. Befunde und Konzepte*. Berlin: Springer.
- Propping P., Nothen M.M., Korner J., Rietschel M., Maier W. (1994). Genetic association in psychiatric diseases. Concepts and findings. *Der Nervenarzt*, 65: 725-740.
- Purcell R., Maruff P., Kyrios M., Pantelis C. (1997). Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychological Medicine*, 27: 1277-1285.
- Raine A., Harrison G.N., Reynolds G.P., Sheard C., Cooper J.E., Medley I. (1990). Structural and functional characteristics of the corpus callosum in schizophrenics, psychiatric controls, and normal controls. *Archives of General Psychiatry*, 47: 1060-1063.
- Rajarethinam R.P., DeQuardo J.R., Nalepa R., Tandon R. (2000). Superior temporal gyrus in schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Schizophrenia Research*, 41: 303-312.
- Ramnani N., Toni I., Passingham R.E., Haggard P. (2001). The cerebellum and parietal cortex play a specific role in coordination: a PET study. *NeuroImage*, 14: 899-911.
- Razi K., Greene K.P., Sakuma M., Ge S., Kushner M., DeLisi L.E. (1999). Reduction of the parahippocampal gyrus and the hippocampus in patients with chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 174: 512-519.
- Remschmidt H., Walter R., Kampert K. und Hennighausen K. (1988). Minimale zerebrale Dysfunktion – Zur Revision eines klinischen Konzeptes. Erhebungen an einer vollständigen kinder- und jugendpsychiatrischen Inanspruchnahmepopulation. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 56: 241-248.
- Riecher-Rössler A. (2002). Oestrogen effects in schizophrenia and their potential therapeutic implications—review. *Archives of Women Mental Health*, 5: 111-118.
- Rogers D. (1992). *Motor disorder in psychiatry. Towards a neurological psychiatry*. Chichester: Wiley.
- Rojo A., Aguilar M., Garolera M.T., Cubo E., Navas I., Quintana S. (2003). Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism and Related Disorders*, 10: 23-28.
- Rosenthal R., Bigelow L.B. (1972). Quantitative brain measurement in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 121: 259-264.
- Rossel S.L., Shapleske J., Fukunda R., Woodruff P.W.R., Simmons A., David A.S. (2001). Corpus callosum area and functioning in schizophrenic patients with auditory – verbal hallucinations. *Schizophrenia Research*, 50: 9-17.
- Rossi A., De Cataldo S., Di Michele V., Manna V., Ceccoli S., Stratta P., Casacchia M. (1990). Neurological soft signs in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 157: 735-739.
- Rossi A., Stratta P., Mancini F., de Cataldo S., Casacchia M. (1993). Cerebellar vermal size in schizophrenia: a male effect. *Biological Psychiatry*, 33: 354-357.

- Sabbe B., Hulstijn W., van Hoof J., Zitman F. (1996). Fine motor retardation and depression. *Journal of Psychiatric Research*, 30: 295-306.
- Sabbe B., Hulstijn W., van Hoof J., Tuynman-Qua H.G., Zitman F. (1999). Retardation in depression: assessment by means of simple motor tasks. *Journal of Affective Disorders*, 55: 39-44.
- Sabbe B., van Hoof J., Hulstijn W., Zitman F. (1997). Depressive retardation and treatment with fluoxetine: assessment of the motor component. *Journal of Affective Disorders*, 43: 53-61.
- Sachdev P., Anis A.M. (1994). Slowness of movement in melancholic depression. *Biological Psychiatry*, 34: 253-262.
- Sadato N., Campbell G., Ibanez V., Deiber M., Hallett M. (1996). Complexity affects regional cerebral blood change during sequential finger movements. *Journal of Neuroscience*, 16: 2691-700.
- Sallet P.C., Elkins H., Alves T.M., Oliveira J.R., Sassi E., de Castro C., Bussato G.F., Gattaz W.F. (2003). Reduced cortical folding in schizophrenia: a MRI morphometric study. *American Journal of Psychiatry*, 160: 1606-1613.
- Sanfilippo M., Lafargue T., Arena L., Rusinek H., Kushner K., Lautin A., Loneragan C., Vaid G., Rotrosen J., Wolkin A. (2000). Fine volumetric analysis of the cerebral ventricular system in schizophrenia: further evidence for multifocal mild to moderate enlargement. *Schizophrenia Bulletin*, 26: 201-216.
- Saß H., Köhler K. (1982). Diagnostic criteria for borderline schizophrenia on the basis of the SSDBS (symptom schedule for the diagnosis of borderline schizophrenia). A comparison between borderline syndrome, schizophrenia and affective diseases. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 232: 53-62.
- Schmidt K.H., Metzler P. (1992). *WST – Wortschatztest. Testmappe*. Weinheim: Beltz.
- Schmitt A., Weber-Fahr W., Jatzko A., Tost H., Henn F.A., Braus D.F. (2001). Current overview of structural magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 69: 105-115.
- Schrift M.J., Bandla H., Shah P., Taylor M.A. (1986). Interhemispheric transfer in psychoses. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 174: 203-207.
- Schröder J., Niethammer R., Karr M. (1999). Neurologische soft signs bei schizophrenen Psychosen: Klinische Ergebnisse und Befunde mit bildgebenden Verfahren. In: P. Bräunig (Hrsg.), *Bewegungsstörungen bei chronischen Schizophrenien*. Stuttgart: Schattauer; S. 195-200.
- Schröder J., Richter P., Geider F.J., Niethammer R., Binkert M., Reitz C., Sauer H. (1993). Diskrete motorische und sensorische Störungen (neurologische soft signs) im Akutverlauf endogener Psychosen. *Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychopathologie und Psychotherapie*, 41: 190-206.
- Schröter A., Gallinat J., Karsch M., Rihl J., Doniat U., Mergl R., Hampel H., Buch K., Nolde T., Stübner S., Padberg F., Möller H.J., Hegerl U. (1998). Analysis of fine motor functions in patients with Alzheimer disease (AD), depression and healthy subjects. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 248 (Suppl. 1): 45.
- Schüle H. (1867). Über das Delirium acutum. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie*, 24: 316-351.
- Schultz S.K., Miller D.D., Arndt S., Ziebell S., Gupta S., Andreasen N.C. (1995). Withdrawal-emergent dyskinesia in patients with schizophrenia during antipsychotic discontinuation. *Biological Psychiatry*, 38: 713-719.

- Schwab S.G., Albus M., Hallmayer J., Honig S., Borrmann M., Lichterman D., Ebstein R.P., Ackenheil M., Lerer B., Risch N. (1995). Evaluation of a susceptibility gene for schizophrenia on chromosome 6p by multipoint affected sib-pair linkage analysis. *Nature Genetics*, 11: 325-7.
- Schwartz F., Carr A., Munich R., Bartuch E., Lesser B., Rescigno D., Viegner B. (1990). Voluntary motor performance in psychotic disorders: A replication study. *Psychological Reports*, 66: 1223-1234.
- Seidman L.J., Goldstein J.M., Markis N.N. (2000). Subcortical brain abnormalities in patients with schizophrenia. A MRI morphometric study. *Biological Psychiatry*, 47: 24.
- Selemon L.D., Kleinman J.E., Herman M.M., Goldman-Rakic P.S. (2002). Smaller frontal gray matter volume in postmortem schizophrenic brains. *American Journal of Psychiatry*, 159: 1983-1991.
- Serrien D.J., Wiesendanger M. (2000). Temporal control of a bimanual task in patients with cerebellar dysfunction. *Neuropsychologia*, 38: 558-565.
- Shenton M., Dickey C.C., Frumin M., McCarley R.W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49: 1-52.
- Shenton M.E., Gerig G., McCarley R.W., Szekely G., Kikinis R. (2002). Amygdala-hippocampal shape differences in schizophrenia: the application of 3D shape models to volumetric MR data. *Psychiatry Research*, 115: 15-35.
- Shiwach R. (1994). Psychopathology in Huntington's disease patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90: 241-246.
- Siebner H.R., Ceballos-Baumann A., Standhardt H., Auer C., Conrad B., Alesch F. (1999). Changes in handwriting resulting from bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 14: 964-971.
- Singer Y., Tishby N. (1994). Dynamical encoding of cursive handwriting. *Biological cybernetic*, 71: 227-237.
- Simpson G.M., Angus J.W.S. (1970). A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplement*, 212: 11-19.
- Simpson G.M., Lee J.H., Zoubok B., Gardos G.A. (1979). A rating scale for tardive dyskinesia. *Psychopharmacology*, 64: 171-179.
- Smith R.C., Calderon M., Ravichandran G.K. (1984). Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: A preliminary study. *Psychiatry Research*, 12: 137-147.
- Sowell E.R., Toga A.W., Asarnow R. (2000). Brain abnormalities observed in childhood-onset schizophrenia: a review of the structural magnetic resonance imaging literature. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 6: 180-185.
- Staal W.G., Hulshoff Pol H.E.H., Schnack H.G., Hoogendoorn M.L., Kahn R.S. (2000). Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *American Journal of Psychiatry*, 157: 416-421.
- Steingrüber H.J., Lienert G.A. (1971). *Hand-Dominanz-Test*. Hogrefe, Göttingen.
- Steinmetz H., Jäncke L., Kleinschmidt A., Schlaug G., Volkmann J., Huang Y. (1992). Sex, but no hand difference in the isthmus of the corpus callosum. *Neurology*, 42: 749-752.
- Steinwachs F. (1952). The improved mechanical writing scales; apparatus and methods for exact evaluation of psychomotorics. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten – Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 187: 521-536.

Straub R.E., MacLean C.J., O'Neill F.A., Burke J., Murphy B., Duke F., Shinkwin R., Webb B.T., Zhang J., Walsh D. (1995). A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24-22: evidence for genetic heterogeneity. *Nature Genetics*, 11: 287-293.

Sullivan E.V., Deshmukh A., Desmond J.E., Mathalon D.H., Rosenbloom M.J., Lim K.O., Pfefferbaum A. (2000). Contribution of alcohol abuse to cerebellar volume deficits in men with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57: 894-902.

Symonds L.L., Archibald S.L., Grant I., Zisook S., Jernigan T.L. (1999). Does an increase in sulcal or ventricular fluid predict where brain tissue is lost? *Journal of Neuroimaging*, 9: 201-209.

Szabo C.A., Lancaster J.L., Xiong J., Cook C., Fox P. (2003). MR imaging volumetry of subcortical structures and cerebellar hemispheres in normal persons. *American Journal of Neuroradiology*, 24: 644-647.

Tabares-Seisdedos R., Salazar-Fraile J., Selva-Vera G., Balanza-Martinez V., Ballester-Sanchez F., Cozar-Santiago R., Leal-Ceros C., Gomez-Beneyto M. (2003). Abnormal motor asymmetry only during bimanual movement in schizophrenic patients compared with healthy subjects. *Schizophrenia Research*, 61: 245-253.

Takahashi T., Suzuki M., Kawasaki Y., Kurokawa K., Hagino H., Yamashita I., Zhou S.Y., Nohara S., Nakamura K., Seto H., Kurachi M. (2002). Volumetric magnetic resonance imaging study of the anterior cingulate gyrus in schizotypal disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252: 268-277.

Talairach J. & Tournoux P. (1993). *Referential Orientated Cerebral MRI Anatomy: Atlas of Stereotaxic Anatomical Correlations for Grey and White Matter*. Stuttgart: Theme.

Tanger M., Brown T., Evans D., Haggerty J., Pedersen C., Golden R. (1990). Impaired cognition in depression. *Psychiatry Research*, 31: 161-168.

Tashiro H., Suzuki S.O., Hitotsumatsu T., Iwaki T. (1999). An autopsy case of spinocerebellar ataxia type 6 with mental symptoms of schizophrenia and dementia. *Clinical Neuropathology*, 18: 198-204.

Taylor S.F. (1996). Cerebral blood flow activation and functional lesions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 19: 129-140.

Teulings H.L., Contreras-Vidal J.L., Stelmach G.E., Adler C.H. (2002). Adaptation of handwriting size under distorted visual feedback in patients with Parkinson's disease and elderly and young controls. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 72: 315-324.

Teulings H.L., Thomassen A.J.W.M. (1979). Computer-aided analyses of handwriting movements. *Visible Language*, 13: 218-231.

Tibbo P., Nopoulos P., Stephan A., Andreasen N.C. (1998). Corpus callosum shape and size in male patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 44: 405-412.

Tigges P., Mergl R., Frodl T., Meisenzahl E.-M., Gallinat J., Schröter A., Riedel M., Müller N., Möller H.-J., Hegerl U. (2000). Digitized analysis of abnormal hand motor performance in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 45: 133-143.

Trepel M. (1999). *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. München: Urban & Fischer. S: 316-326.

Turetsky B.I., Moberg P.J., Yousem D.M., Doty R.L., Arnold S.E., Gur R.E. (2000). Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157: 828-830.

- Turner R.S., Grafton S.T., Votaw J.R., Delong M.R., Hoffman J.M. (1998). Motor subcircuits mediating the control of movement velocity: a PET study. *Journal of Neurophysiology*, 80: 2162-2176.
- Uematsu M., Kaiya H. (1988). Cerebellar vermal size predicts drug response in schizophrenic patients: a magnetic resonance imaging (MRI) study. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 12: 837-848.
- Uranova N., Orlovskaya D., Vikhрева O., Zimina I., Kolomeets N., Vostrikov V. (2001). Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Research Bulletin*, 55: 597-610.
- Van Galen G.P., Stelmach G.E., Hrsg. (1993). Handwriting. Issues of psychomotor control and cognitive models. *Acta Psychologica*, 82.
- Van Gammert A.W.A., Teulings H.L., Stelmach G.E. (2001). Parkinsonian Patients Reduce Their Stroke Size with Increased Processing Demands. *Brain and Cognition*, 47: 504-512.
- Van Hoof J., Hulstijn W., van Mier H., Pagen M. (1993). Figure drawing and psychomotor retardation: Preliminary report. *Journal of Affective Disorders*, 29: 263-266.
- Van Hoof J.J.M., Jogems-Kosterman B.J.M., Sabbe B.G.C., Zitman F.G. & Hulstijn W. (1998). Differentiation of cognitive and motor slowing in the Digit Symbol Test (DST) : differences between depression and schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 32: 99-103.
- Velakoulis D., Stuart G.W., Wood S.J., Smith D.J., Brewer W.J., Desmond P., Singh B., Copolov D., Pantelis C. (2001). Selective bilateral hippocampal volume loss in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50: 531-539.
- Volz H., Gaser C., Sauer H. (2000). Supporting evidence for the model of cognitive dysmetria in schizophrenia - a structural magnetic resonance imaging study using deformation-based morphometry. *Schizophrenia Research*, 46: 45-56.
- Walker E. (1981). Attentional and neuromotor functions of schizophrenics, schizoaffectives, and patients with other affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, 38, 1355-1358.
- Walker E.F., Savoie T., Davis D. (1994). Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20: 441-451.
- Wernicke C. (1900). *Grundriss der Psychiatrie*. Leipzig: Thieme.
- Widlöcher D., Hardy-Bayle M. (1989). Cognition and control of action in psychopathology. *European Bulletin of Cognitive Psychology*, 12: 63-70.
- Wilke M., Kaufmann A., Grabner A., Pütz B., Wetter T.C., Auer D.P. (2001). Gray matter changes and correlates of disease severity in schizophrenia: A statistical parametric mapping study. *NeuroImage*, 13: 814-824.
- Witelson S. (1989). Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain*, 3: 799-835.
- Witelson S.F., Goldsmith C.H. (1991). The relationship of hand preference to anatomy of the corpus callosum in men. *Brain Research*, 545: 175-182.
- Wolf P.H., Kotwica K., Obregon M. (1998). The development of interlimb coordination during bimanual finger tapping. *International Journal of Neuroscience*, 93: 7-27.
- Woodruff P.W., McManus I.C., David A.S. (1995). Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia. *International Journal of Neuroscience*, 58: 457-461.
- Woodruff P.W., Philips M.L., Rushe T., Wright I.C., Murray R.M., David A.S. (1997). Corpus callosum size and inter-hemispheric function in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 23: 189-196.

World Health Organisation (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva: WHO.

Wulfeck W.H. (1941). Motor function in the mentally disorderd. I. A comparative investigation of motor function in psychotics, psychoneurotics and normals. *Psychological Reports*, 4: 271-323.

Yazawa S., Kawasaki S., Ohi T. (2003). Is there less micrographia in foreign language in Parkinson`s disease? *Neurology*, 61: 1817.

Zipurski R.B., Lambe E.K., Kapur S., Mikulis D.J. (1998). Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 55: 540-546.

Zung W.W. (1965). A SELF-RATING DEPRESSION SCALE. *Archives of General Psychiatry*, 12: 63-70. 6. Literaturverzeichnis

7. Anhang

7.1. Tabellen

Tabelle 7.1. Soziodemographische Charakteristika schizophrener Patienten mit Neuroleptika mit höherem (N=12) und niedrigerem (N=19) EPS-Risiko:

Variablen	NL mit höherem EPS-Risiko	NL mit niedrigerem EPS-Risiko	p
Alter (in Jahren) (M±s)	32.67 ±8.32	30.74 ±8.95	0.44 ¹
Händigkeit (LQ) (M±s)	95.89 ±6.49	91.25 ±14.55	0.60 ¹
WST-IQ-Berechnung (M±s)	105.17 ±19.32	103.75 ±17.50	0.75 ¹
Nikotinkonsum (Zigaretten/Tag) (M±s)	18.33 ±12.67	13.42 ±14.80	0.49 ¹
Nikotinkonsum -ja -nein	9(75%) 3(25%)	11(57,8%) 8(42,2%)	0.34 ²
Abitur -ja -nein	6(50%) 6(50%)	14(72,7%) 5(27,3%)	0.19 ²

Anmerkungen: EPS-Risiko=Risiko, extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen unter Neuroleptika zu entwickeln;

LQ=im Edinburgh-Händigkeits-Fragebogen(Oldfield, 1971) ermittelter Lateralitätsquotient;

M=Mittelwert; NL=Neuroleptika; s=Standardabweichung;

WST-IQ=Intelligenzquotient im Wortschatztest(Schmidt und Metzler, 1992);

¹Mann-Whitney U-Test;

²Chi²-Test für unabhängige Stichproben.

Tabelle 7.2. Psychopathologische Charakteristika der schizophrenen Patienten mit Neuroleptika mit höherem (N=12) und niedrigerem (N=19) EPS Risiko.

Variablen	NL mit höherem EPS-Risiko	NL mit niedrigerem EPS-Risiko	p ⁹
Erkrankungsdauer (in Jahren) (M±s)	7.97 ±7.92	8.52 ±7.72	1.00
Anzahl der stationären psych. Aufenthalte (M±s)	4.17 ±3.78	3.05 ±2.07	0.55
¹ CAF-Wert (M±s)	56.75 ±15.88	52.11 ±18.06	0.21
² BPRS-Gesamtwert (M±s)	40.83 ±10.72	44.00 ±11.48	0.60
³ PANSS-Gesamtwert (positiv+negativ) (M±s)	37.00 ±10.67	40.32 ±10.02	0.49
³ PANSS positive scale-Gesamtwert (M±s)	14.42 ±5.72	12.95 ±5.42	0.35
³ PANSS negative scale-Gesamtwert (M±s)	22.58 ±6.93	27.32 ±7.08	0.03*
³ PANSSglobale-Psychopathologie-Gesamtwert (M±s)	38.92 ±11.80	41.21 ±10.33	0.61
⁴ SANS (M±s)	44.41 ±18.43	61.47 ±18.59	0.01**
⁵ EPS (M±s)	1.25 ±1.91	1.74 ±2.54	0.79
⁶ Tardive Dyskinesie Skala (M±s)	0.83 ±1.27	2.58 ±7.17	0.92
⁷ AIMS (M±s)	2.08 ±3.70	1.32 ±1.95	0.89
⁸ CPZ (M±s)	262.56 ±224.23	291.05 ±184.77	0.32

Anmerkungen: EPS-Risiko=Risiko, extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen unter Neuroleptika zu entwickeln;

M=Mittelwert; psych.=psychiatrischen; s=Standardabweichung;

¹Global Assessment of Functioning (Endicott et al. 1976);

²Brief Psychiatric Rating Scale (Overall und Gorham, 1962);

³Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al., 1987);

⁴Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Andreasen, 1983);

⁵Extrapyramidal-Symptom-Rating-Scale (Simpson und Angus, 1970);

⁶A rating scale for tardive dyskinesia (Simpson & Gardos, 1979);

⁷Abnormal Involuntary Movement Scale (Guy, 1976);

⁸Chlorpromazinäquivalente (nach Jahn und Mussgay, 1989);

⁹Mann-Whitney U-Test.

*p<0.05; **p<0.01.

Tabelle 7.3. Soziodemographische Charakteristika schizophrener Patienten mit ausgeprägterer (N=19) und niedrigerer (N=17) Negativsymptomatik:

Variablen	N ⁺	N ⁻	p
Alter (in Jahren) (M±s)	31.31 ±8.78	31.00 ±8.03	0.96 ¹
Händigkeit (LQ) (M±s)	2.05 ±0.78	2.06 ±0.90	0.53 ¹
WST-IQ-Berechnung (M±s)	98.95 ±16.06	108.23 ±18.36	0.08 ⁺¹
Nikotinkonsum (Zigaretten/Tag) (M±s)	13.58 ±12.98	16.29 ±14.82	0.53 ¹
Nikotinkonsum			
-ja	12(63.2%)	11(64.7%)	0.55 ²
-nein	7(36.8%)	6(35.3%)	
Abitur			
-ja	6(31.6%)	7(41.2%)	0.92 ²
-nein	13(68.4%)	10(58.8%)	

Anmerkungen: N⁺=Patienten mit ausgeprägterer Negativsymptomatik;
N⁻=Patienten mit niedrigerer Negativsymptomatik;
M=Mittelwert; N=Stichprobenumfang; s=Standardabweichung;
WST-IQ=Intelligenzquotient im Wortschatztest (Schmidt und Metzler, 1992);
¹Mann-Whitney U-Test;
²Chi²-Test für unabhängige Stichproben.
⁺p<0.10.

Tabelle 7.4. Psychopathologische Charakteristika der schizophrenen Patienten mit ausgeprägterer (N=19) und niedrigerer (N=17) Negativsymptomatik:

Variablen	N ⁺	N ⁻	p ⁹
Erkrankungsdauer (in Jahren) (M±s)	7.52 ±6.97	8.18 ±7.90	0.81
Anzahl der stationären psych. Aufenthalte (M±s)	3.53 ±3.36	2.76 ±1.92	0.69
¹ GAF (M±s)	54.79 ±18.61	56.18 ±18.07	0.48
² BPRS-Gesamtwert (M±s)	47.37 ±10.44	39.71 ±10.09	0.04*
³ PANSS-Gesamtwert (positiv+negativ) (M±s)	45.58 ±5.85	32.65 ±9.19	≤0.001***
³ PANSS-positive-scale-Gesamtwert (M±s)	14.42 ±5.20	14.42 ±5.36	0.39
³ PANSSglobale-Psychopathologie Gesamtwert (M±s)	45.37 ±6.73	35.35 ±12.04	0.01**
⁴ SANS- (M±s)	61.74 ±17.51	43.88 ±20.11	0.01**
⁵ EPS (M±s)	1.63 ±3.23	1.88 ±2.26	0.21
⁶ Tardive Dyskinesie Scale (M±s)	2.11 ±7.06	1.76 ±2.82	0.29
⁷ AIMS (M±s)	1.68 ±3.04	1.53 ±2.21	0.93
⁸ CPZ (M±s)	339.61 ±232.80	246.50 ±147.36	0.24

Anmerkungen: M=Mittelwert;

N⁺=Patienten mit ausgeprägterer Negativsymptomatik;

N⁻=Patienten mit niedrigerer Negativsymptomatik;

N=Stichprobenumfang;

psych.=psychiatrischen;

s=Standardabweichung;

¹Global Assessment of Functioning (Endicott et al., 1976);

²Brief Psychiatric Rating Scale (Overall und Gorham, 1962);

³Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al., 1987);

⁴Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Andreasen, 1983);

⁵Extrapyramidal-Symptom-Rating-Scale (Simpson und Angus, 1970);

⁶A rating scale for tardive dyskinesia (Simpson et al., 1979);

⁷Abnormal Involuntary Movement Scale (Guy, 1976);

⁸Chlorpromazinäquivalente (nach Jahn und Mussgay, 1989);

⁹Mann-Whitney U-Test.

*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001.

Tabelle 7.5. Spearman-Brown-Korrelationen zwischen kinematischen Parametern und BPRS¹-Skalenwerten bei schizophrenen Patienten:

Kinematische Parameter	BPRS (total)	BPRS1 ²	BPRS2 ³	BPRS3 ⁴	BPRS4 ⁵	BPRS5 ⁶
Frequenz [Hz]						
-Kreise (dom. Hand)	-,05	,03	-,13	-,07	,16	,08
-Kreise (nicht dom. Hand)	-,21	-,15	-,15	-,09	-,23	-,05
-Kreise mit Distraktor	-,03	-,06	-,12	-,01	,18	,04
-Satz	-,19	-,41*	,04	-,12	,01	-,30
-Buchstabenfolgen	-,04	-,17	-,23	,04	,21	-,11
Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit [%]						
-Kreise (dom. Hand)	-,03	-,03	,23	-,08	-,22	,14
-Kreise (nicht dom. Hand)	-,08	-,11	-,04	-,08	-,06	,05
-Kreise mit Distraktor	-,24	-,15	,04	-,23	,23	-,19
-Satz	-,33	,31 ⁺	,31 ⁺	,20	,21	-,03
-Buchstabenfolgen	-,15	,10	,36*	,07	,05	-,14
Amplitude [mm]						
-Kreise (dom. Hand)	-,11	-,02	,38*	,01	-,35*	,12
-Kreise (nicht dom. Hand)	-,11	,08	,10	,00	-,17	,24
-Kreise mit Distraktor	-,24	,04	,47**	,07	-,24	,14
-Satz	-,23	,12	-,16	,07	,10	-,10
-Buchstabenfolgen	-,15	-,09	,06	-,21	-,28	,21

Anmerkungen: dom.=dominante;

¹Brief Psychiatric Rating Scale (Overall und Gorham, 1962);
Subskalen: ²Angst/Depression; ³Anergie; ⁴Denkstörung; ⁵Aktivierung;
⁶Feindseligkeit/Misstrauen.

*p≤0.10; **p≤0.05; ***p≤0.001.

Tabelle 7.6. Spearman-Brown-Korrelationen zwischen kinematischen Parametern und motorischen Ratingskalen (EPS¹-, AIMS²- und Tardive Dyskinesie³-Skala) bei schizophrenen Patienten:

Kinematische Parameter	EPS (total)	AIMS (total)	Tardive Dyskinesie (total)
Frequenz [Hz]			
-Kreise (dom. Hand)	-,34*	-,29	-,09
-Kreise (nicht dom. Hand)	-,44**	-,52***	-,18
-Kreise mit Distraktor	-,35*	-,35*	-,10
-Satz	-,07	-,25	,07
-Buchstabenfolgen	-,26	-,11	,17
Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit [%]			
-Kreise (dom. Hand)	-,21	-,29 ⁺	-,20
-Kreise (nicht dom. Hand)	-,32 ⁺	-,40*	-,15
-Kreise mit Distraktor	-,02	-,09	-,08
-Satz	-,33 ⁺	,23	,01
-Buchstabenfolgen	-,24	,39*	,25
Amplitude [mm]			
-Kreise (dom. Hand)	,15	-,02	-,27
-Kreise (nicht dom. Hand)	-,11	-,40*	-,34*
-Kreise mit Distraktor	,14	-,02	-,24
-Satz	,07	-,01	,05
-Buchstabenfolgen	-,28	-,43**	-,48**

Anmerkungen: ¹Extrapyramidal Symptom Scale (Simpson und Angus, 1970);
²Abnormal Involuntary Movement Scale (Guy, 1976);
³Tardive Dyskinesia Scale (Simpson et al., 1979);
⁺p≤0,10; *p≤0.05; **p≤0.01; ***p≤0.001.

Tabelle 7.7. Korrelationen zwischen kinematischen Parametern und psychopathologischen Ratingskalen (PANSS¹ und SANS²) bei schizophrenen Patienten:

Kinematische Parameter	PANSS (pos.+neg.) (total)	PANSS (pos.) (total)	PANSS (neg.) (total)	PANSS (Glob. Ps.-Path.) (total)	SANS (total)
Frequenz [Hz]					
-Kreise (dom. Hand)	-,14	-,17	-,05	-,03	-,16
-Kreise (nicht dom. Hand)	-,27	-,26	-,12	-,11	-,16
-Kreise mit Distraktor	-,09	-,14	-,01	-,03	-,15
-Satz	-,35*	-,24	-,27	-,25	-,07
-Buchstabenfolgen	,04	,14	,00	-,25	-,43**
Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit [%]					
-Kreise (dom. Hand)	,18	-,06	,23	,15	,39
-Kreise (nicht dom. Hand)	-,16	-,12	-,07	-,19	-,04
-Kreise mit Distraktor	-,22	-,29 ⁺	-,16	,03	,28
-Satz	,28	,20	,14	,37*	,35*
-Buchstabenfolgen	,17	,01	,19	,10	,39*
Amplitude [mm]					
-Kreise (dom. Hand)	,24	,02	,36*	,49**	,47**
-Kreise (nicht dom. Hand)	,20	,18	,14	,29	,20
-Kreise mit Distraktor	,37*	,09	,51**	,55**	,44**
-Satz	-,15	-,08	-,26	-,12	-,19
-Buchstabenfolgen	-,12	-,20	-,04	,13	,33 ⁺

Anmerkungen: dom.=dominante;

¹Positive And Negative Syndrome Scale (Kay et al., 1987);

pos.=Subskala zur Positivsymptomatik; neg.=Subskala zur Negativsymptomatik; Glob. Ps.-Path.=Globale Psychopathologie;

²Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Andreasen, 1983).

*p≤0.01; *p≤0.05; **p≤0.01.

Tabelle 7.8. Zusammenhänge zwischen kinematischen Parametern und sozio-demographischen Variablen in der Gesamtstichprobe (N=72):

Kinematische Parameter	Alter	WST-IQ	Abitur		p
			nicht vorhanden (N=40) M(s)	vorhanden (N=32) M(s)	
Frequenz [Hz]					
-Kreise (dom. Hand)	,06 ¹	,10 ¹	2,91(1,24)	3,50(1,16)	0,04 ^{**2}
-Kreise (nicht dom. Hand)	-,08 ¹	,11 ¹	1,87(0,81)	2,02(0,64)	0,38 ²
-Kreise mit Distraktor	-,00 ¹	,15 ¹	3,35(1,28)	4,05(1,16)	0,02 ^{**2}
-Satz	,19 ¹	,32 ^{**1}	3,74(0,77)	3,84(0,73)	0,58 ²
-Buchstabenfolgen	-,10 ¹	,18 ¹	1,60(0,73)	1,76(0,81)	0,37 ²
Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit [%]					
-Kreise (dom. Hand)	,15 ¹	-,17 ¹	11,96(3,85)	11,26(3,40)	0,42 ²
-Kreise (nicht dom. Hand)	,07 ¹	,10 ¹	18,01(4,53)	21,02(5,51)	0,01 ^{**2}
-Kreise mit Distraktor	,06 ¹	,03 ¹	13,13(5,30)	13,16(4,67)	0,98 ²
-Satz	,12 ¹	,14 ¹	44,80(11,08)	45,88(11,44)	0,69 ²
-Buchstabenfolgen	-,12 ¹	,08 ¹	32,34(12,71)	32,66(12,48)	0,92 ²
Amplitude [mm]					
-Kreise (dom. Hand)	-,24 ^{*1}	-,33 ^{**1}	0,84(0,39)	0,85(0,40)	0,54 ³
-Kreise (nicht dom. Hand)	-,08 ¹	-,21 ¹	13,28(7,72)	12,10(2,72)	0,85 ³
-Kreise mit Distraktor	-,23 ¹	-,37 ^{**1}	11,19(3,14)	10,39(1,74)	0,21 ²
-Satz	,10 ¹	,10 ¹	4,32(0,97)	4,55(1,21)	0,38 ²
-Buchstabenfolgen	-,02 ¹	-,08 ¹	10,71(2,30)	11,03(1,82)	0,53 ²

Anmerkungen: dom.=dominante; M=arithmetischer Mittelwert; N=Stichprobenumfang; s=Standardabweichung; WST-IQ=Intelligenzquotient im Wortschatztest (Schmidt und Metzler, 1992);
¹Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson;
²t-Test für unabhängige Stichproben;
³Mann-Whitney U-Test.
* p<0.05; ** p<0.01.

Tabellen 7.9. Medikationeseffekte auf die Manumotorik bei schizophrenen Patienten (N=31):

Kinematische Parameter	Typische Neuroleptika (N=11) M(s)	Atypische Neuroleptika (N=20) M(s)	p		CPZ ¹
				² r _p	p
Frequenz [Hz]					
-Kreise (dom.Hand)	2,22(1,24)	3,28(1,11)	0,05 ⁺³	-,09	0,68
-Kreise (nicht dom. Hand)	1,27(0,39)	1,97(0,86)	0,01 ⁺³	-,09	0,67
-Kreise mit Distraktor	2,56(1,32)	3,68(1,27)	0,07 ⁺³	-,06	0,80
-Satz	3,39(0,49)	3,58(0,82)	0,58 ³	-,01	0,95
-Buchstabenfolgen	1,73(0,59)	1,58(0,90)	0,70 ³	,25	0,23
Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit [%]					
-Kreise (dom. Hand)	11,09(2,27)	15,11(4,54)	0,04 ⁺³	-,13	0,55
-Kreise (nicht dom. Hand)	17,26(3,46)	21,46(5,53)	0,08 ⁺³	-,20	0,35
-Kreise mit Distraktor	11,51(4,23)	18,37(6,61)	0,02 ⁺³	,18	0,41
-Satz	46,47(8,65)	46,01(9,58)	0,91 ³	-,04	0,87
-Buchstabenfolgen	28,52(13,45)	32,24(14,76)	0,57 ³	,22	0,31
Amplitude [mm]					
-Kreise (dom. Hand)	10,68(1,50)	10,38(2,35)	0,76 ⁴	,16	0,47
-Kreise (nicht dom. Hand)	11,61(1,48)	13,15(4,94)	0,43 ⁴	,22	0,31
-Kreise mit Distraktor	11,00(1,57)	10,22(2,82)	0,50 ³	,14	0,51
-Satz	3,93(0,73)	4,11(1,16)	0,70 ³	,16	0,45
-Buchstabenfolgen	10,58(1,58)	11,11(2,37)	0,59 ³	-,19	0,38

Anmerkungen: dom.=dominante; N=Stichprobenumfang;
¹Chlorpromazinäquivalente (nach Jahn und Mussgay, 1989);
²Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson;
³t-Test für unabhängige Stichproben;
⁴Mann-Whitney U-Test;
⁺p≤0.10; ^{*}p≤0.05; ^{**}p≤0.01.

Tabelle 7. 10. Zusammenhänge zwischen kinematischen Parametern und klinischen Variablen bei schizophrenen Patienten:

Kinematische Parameter	Alter bei Beginn der Krankheit	Erkrankungsdauer (in Jahren)	Anzahl der stationär psych. Aufenthalte	GAF ¹
Frequenz [Hz]				
-Kreise (dom. Hand)	,26 ²	-,12 ²	-,27 ²	-,03 ³
-Kreise (nicht dom. Hand)	,10 ²	-,28 ²	-,44 ^{**2}	-,07 ³
-Kreise mit Distraktor	,21 ²	-,08 ²	-,26 ²	,04 ³
-Satz	,05 ²	,22 ²	-,10 ²	-,04 ³
-Buchstabenfolgen	,06 ²	-,10 ²	-,22 ²	,01 ³
Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit [%]				
-Kreise (dom. Hand)	,24 ²	,08 ²	,05 ²	,05 ³
-Kreise (nicht dom. Hand)	,14 ²	-,12 ²	-,12 ²	,08 ³
-Kreise mit Distraktor	,04 ²	,03 ²	,15 ²	-,15 ³
-Satz	,20 ²	,14 ²	,28 ²	-,39 ^{*3}
-Buchstabenfolgen	-,05 ²	-,01 ²	,09	,03 ³
Amplitude [mm]				
-Kreise (dom. Hand)	-,12 ²	-,24 ²	-,20 ²	,10 ³
-Kreise (nicht dom. Hand)	-,02 ²	-,07 ²	-,21 ²	,03 ³
-Kreise mit Distraktor	-,10 ²	-,25 ²	-,22 ²	,25 ³
-Satz	,34 ^{*2}	-,10 ²	-,14 ²	,19 ³
-Buchstabenfolgen	,20 ²	-,16 ²	-,02 ²	,10 ³

Anmerkungen: dom.=dominante; psych.=psychiatrischen;

¹Global Assessment of Functioning (Endicott et al., 1976);

²Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson;

³Spearman-Brown-Korrelation;

*p≤0.05; **p≤0.01.

Tabelle 7.11. Produkt-Moment-Korrelationen zwischen CC-Volumen und klinischen Variablen bei 36 schizophrenen Patienten:

CC-Volumen [mm ³]	Alter bei Beginn der Krankheit	Erkrankungsdauer (in Jahren)	Anzahl der stationären psych. Aufenthalte
CC-Gesamtvolumen	-,22	,19	-,10
-C1	-,19	,14	-,01
-C2	-,21	,29 ⁺	,03
-C3	-,22	,26	-,02
-C4	-,15	,21	-,05
-C5	-,12	-,10	-,26

Anmerkungen: psych.=psychiatrischen;
⁺p≤0.10.

Tabelle 7.12. Spearman-Brown-Korrelationen zwischen CC-Volumen und PANSS¹ bei 36 schizophrenen Patienten :

CC-Volumen [mm ³]	PANSS (pos.+neg.) (total)	PANSS (pos.) (total)	PANSS (neg.) (total)	PANSS (Glob. Ps.-Path.) (total)
CC-Gesamtvolumen	-,20	-,06	-,22	-,25
-C1	-,15	,02	-,24	-,18
-C2	-,31 ⁺	-,15	-,32 ⁺	-,37 [*]
-C3	-,12	,09	-,22	-,28 ⁺
-C4	,07	,13	-,03	-,12
-C5	-,17	-,10	-,14	-,17

Anmerkungen: Glob. Ps.-Path.=Subskala zur globalen Psychopathologie;
neg.=Subskala zur Negativsymptomatik;
pos.=Subskala zur Positivsymptomatik;
¹Positive And Negative Syndrome Scale (Kay et al.,1987)
⁺p≤0.10; ^{*}p≤0.05.

Tabelle 7.13. Produkt-Moment-Korrelationen zwischen CC-Volumen, Alter und Chlorpromazinäquivalenten:

CC-Volumen [mm ³]	Alter (Pat.+Prob.) (N=72)	Alter (Pat.) (N=36)	Alter (Prob.) (N=36)	CPZ ¹
CC-Gesamtvolumen	-,04	,10	-,10	-,12
-C1	-,11	-,02	-,11	-,01
-C2	-,14	,11	-,40*	-,09
-C3	,03	,07	-,01	-,14
-C4	,03	,08	-,02	-,22
-C5	-,13	-,17	-,10	-,04

Anmerkungen: Pat.=Patienten;
 Prob.=Probanden;
¹Chlorpromazinäquivalente (nach Jahn und Mussgay, 1989);
 *p≤0.05.

Tabelle 7.14. Produkt-Moment-Korrelationen zwischen Kleinhirn-Volumen und klinischen Variablen bei 36 schizophrenen Patienten:

Kleinhirn- Volumen [mm ³]	Alter bei Beginn der Krankheit	Erkrankungsdauer (in Jahren)	Anzahl der stationären psych. Aufenthalte
linkes Kleinhirn, graue Substanz	-,25	-,03	,00
linkes Kleinhirn, weiße Substanz	-,12	,10	-,14
rechtes Kleinhirn, graue Substanz	-,43**	,06	,04
rechtes Kleinhirn, weiße Substanz	-,22	-,10	-,16

Anmerkungen: psych.=psychiatrischen;
 +p≤0.10; *p≤0.05; **p≤0.01.

Tabelle 7.15. Spearman-Brown-Korrelationen zwischen Kleinhirn-Volumen und PANSS¹ bei 36 schizophrenen Patienten:

Kleinhirn-Volumen [mm ³]	PANSS (pos.+neg.) (total)	PANSS (pos.) (total)	PANSS (neg.) (total)	PANSS Glob. Ps.-Path. (total)
linke Kleinhirnhemisphäre, graue Substanz	-,22	-,21	-,11	-,16
linke Kleinhirnhemisphäre, weiße Substanz	-,22	-,05	-,23	-,25
rechte Kleinhirnhemisphäre, graue Substanz	-,05	,07	,05	-,07
rechte Kleinhirnhemisphäre, weiße Substanz	-,09	,11	-,16	-,02

Anmerkungen: Glob. Ps.-Path.=Subskala zur globalen Psychopathologie;
neg.=Subskala zur Negativsymptomatik;
pos.=Subskala zur Positivsymptomatik;
¹Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al., 1987);
Alle Korrelationen waren nicht signifikant ($p > 0.10$).

Tabelle 7.16. Produkt-Moment-Korrelationen (nach Pearson) zwischen Kleinhirn-Volumen, Alter und Clorpromazinäquivalenten:

Kleinhirn-Volumen [mm ³]	Alter (Pat.+Prob.) (N=72)	Alter (Pat.) (N=36)	Alter (Prob.) (N=36)	CPZ ¹
linke Kleinhirnhemisphäre, graue Substanz	-,23*	-,20	-,26	,17
linke Kleinhirnhemisphäre, weiße Substanz	-,12	-,08	-,14	,24
rechte Kleinhirnhemisphäre, graue Substanz	-,25*	-,26	-,23	,25
rechte Kleinhirnhemisphäre, weiße Substanz	-,20	-,17	-,21	,25

Anmerkungen: ¹Chlorpromazinäquivalent (nach Jahn und Mussgay, 1989);
Pat.=Patienten; Prob.=Probanden;
* $p \leq 0.05$.

7.2. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	=	Abbildung
AC-PC	=	Commissura anterior-posterior
Amp.	=	Amplitude
ANOVA	=	Analysis of Variance
bzw.	=	beziehungsweise
ca.	=	circa
CC	=	Corpus callosum
cm.	=	Zentimeter
CPZ	=	Chlorpromazinäquivalente (nach Jahn und Mussgay 1989)
df	=	degrees of freedom
d.h.	=	das heißt
DSM	=	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (American Psychiatric Association, 1994)
EPMS	=	Extrapyramidalmotorische Symptome
et. al.	=	et alii
FIR	=	Finite impulse response
fMRT	=	funktionelle Magnetresonanztomographie
Fr.	=	Frequenz
GABA	=	Gammaaminobuttersäure (gamma amino bytiric acid)
GS	=	Graue Substanz des Kleinhirns
HDT	=	Händigkeitsdominanztest (Steingrüber und Lienert, 1971)
Hz	=	Hertz
ICD	=	International Classification of Diseases and Related Health Problems (Dilling et al., 1993²)
L-DOPA	=	Levo-(S)-2-Amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure
LQ	=	Lateraliätsquotient des Edinburg-Händigkeitsfrage- bogens (Oldfield, 1971)
M	=	Aritmetischer Mittelwert

MANOVA	=	Multivariate Analysis of Variance
mg	=	Milligramm
mm	=	Millimeter
MRS	=	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	=	Magnetresonanztomographie
MS	=	Multiple Sklerose
n oder N	=	Anzahl (number)
Ncl.	=	Nucleus
neg.	=	negativ
NES	=	Neurological Evaluation Scale (Buchanan und Heinrichs, 1989)
NIA	=	Number of Inversions of Acceleration per Stroke
NIV	=	Number of Inversions of Velocity per Stroke
NSS	=	Neurologische „Soft Signs“
PC	=	Personal Computer
pos.	=	positiv
PET	=	Positron emissions tomographie (Positronen Emission Tomography)
pvs	=	Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit
r_p	=	Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient nach Pearson
r_s	=	Spearman-Brown-Korrelationskoeffizient
s	=	Standardabweichung
SGI	=	Silicon-Graphic-Workstation
SMS	=	Subtle Motor Signs Scale (Jahn et al., 1999)
SPECT	=	Single Photon Emissions Computer Tomographie
SPSS	=	Statistical Package for Social Sciences
SSRI	=	Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer
STG	=	Gyrus temporalis superior
t	=	Zeit

Tab.	=	Tabelle
TD	=	Tardive Dyskinesie
V1	=	Versuch 1
V2	=	Versuch 2
V3	=	Versuch 3
V4	=	Versuch 4
V5	=	Versuch 5
vgl.	=	vergleiche
vs.	=	versus
WS	=	Weißer Substanz des Kleinhirns
WST-IQ	=	Intelligenzquotient im Wortschatztest (Schmidt und Metzler, 1992)
z.B.	=	zum Beispiel

7.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1.: Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen neuroleptischer Substanzen (nach Tegeler, 1992; Höffler und Bräunig, 1995). S. 14.

Tabelle 2.1.: Psychopharmakologische Medikation der schizophrenen Patienten (N=46). S. 36.

Tabelle 2.2.: Psychopharmakologische Medikation der schizophrenen Patienten. Übersicht über Subgruppen (N=46). S. 37.

Tabelle 2.3.: Stichprobenbeschreibung. S. 39.

Tabelle 2.4.: Psychopathologische Charakteristika der schizophrenen Patienten (N=36). S. 41.

Tabelle 3.1.: Ergebnisse 2 x 2-faktorieller Varianzanalysen für die Frequenz [Hz] bei 46 schizophrenen Patienten und 39 gesunden Probanden unter zwei unterschiedlichen Instruktionsbedingungen (Zeichnen konzentrischer Kreise mit der dominanten Hand mit versus ohne gleichzeitiges Drücken eines Zählgeräts mit der nicht dominanten Hand). S. 55.

Tabelle 3.2.: Ergebnisse 2 x 2-faktorieller Varianzanalyse für die Frequenz [Hz] bei 46 schizophrenen Patienten und 39 gesunden Probanden unter zwei unterschiedlichen Instruktionsbedingungen (Zeichnen konzentrischer Kreise mit der dominanten Hand versus nicht dominanten Hand). S. 56.

Tabelle 3.3.: Ergebnisse 2 x 2-faktorieller Varianzanalysen für den Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit [%] bei 46 schizophrenen Patienten und 39 gesunden Probanden unter zwei unterschiedlichen Instruktionsbedingungen (Zeichnen konzentrischer Kreise mit der dominanten Hand mit versus ohne gleichzeitiges Drücken eines Zählgeräts mit der nicht dominanten Hand). S. 57.

Tabelle 3.4.: Ergebnisse 2 x 2-faktorieller Varianzanalysen für den Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit [%] bei 46 schizophrenen Patienten und 39 gesunden Probanden unter zwei unterschiedlichen Instruktionsbedingungen (Zeichnen konzentrischer Kreise mit der dominanten Hand versus nicht dominanten Hand). S. 58.

Tabelle 3.5.: Ergebnisse 2 x 2-faktorieller Varianzanalysen für die Amplitude [mm] bei 46 schizophrenen Patienten und 39 gesunden Probanden unter zwei unterschiedlichen Instruktionsbedingungen (Zeichnen konzentrischer Kreise mit der dominanten Hand mit versus ohne gleichzeitiges Drücken eines Zählgeräts mit der nicht dominanten Hand). S. 59.

Tabelle 3.6.: Ergebnisse 2 x 2-faktorieller Varianzanalysen für die Amplitude [mm] bei 46 schizophrenen Patienten und 39 gesunden Probanden unter zwei unterschiedlichen Instruktionsbedingungen (Zeichnen konzentrischer Kreise mit der dominanten Hand versus mit der nicht dominanten Hand). S. 60.

Tabelle 3.7.: Korrelationen zwischen den manumotorischen Parametern bei gesunden Probanden (N=36). S. 61.

Tabelle 3.8.: Korrelationen zwischen den manumotorischen Parametern bei schizophrenen Patienten (N=36). S. 61.

Tabelle 3.9.: Corpus-callosum-Volumina bei schizophrenen Patienten (n=36) und gesunden Probanden (n=36). S. 69.

Tabelle 3.10.: Kleinhirn-Volumina bei schizophrenen Patienten (N=36) und gesunden Probanden (N=36). S. 71.

Tabelle 3.11.: Produkt-Moment-Korrelationen (nach Pearson) zwischen Corpus Callosum (CC) und manumotorischen Lateralitätsquotienten (LQ). S. 74.

Tabelle 3.12.: Produkt-Moment-Korrelationen (nach Pearson) zwischen den Lateralitätsquotienten der weißen/grauen Substanz des Kleinhirns ($LQ_{ws/gs}$) und manumotorischen Lateralitätsquotienten (LQ). S. 77.

Tabelle 3.13.: Produkt-Moment-Korrelationen (nach Pearson) zwischen Corpus Callosum (CC) und manumotorischen Lateralitätsquotienten (LQ) bei schizophrenen Patienten mit Neuroleptika mit höherem (N=12) und niedrigerem (N=19) EPS-Risiko. S. 78.

Tabelle 3.14.: Produkt-Moment-Korrelationen (nach Pearson) zwischen den Lateralitätsquotienten der weißen/grauen Substanz des Kleinhirns ($LQ_{ws/gs}$) und manumotorischen Lateralitätsquotienten (LQ) bei schizophrenen Patienten mit höherem (N=12) und niedrigerem (N=19) EPS-Risiko. S. 79.

Tabelle 3.15.: Produkt-Moment-Korrelationen (nach Pearson) zwischen Corpus Callosum (CC) und manumotorischen Lateralitätsquotienten (LQ) bei schizophrenen Patienten mit ausgeprägter (N=19) und niedrigerer (N=17) Negativsymptomatik. S. 80.

Tabelle 3.16.: Produkt-Moment-Korrelationen (nach Pearson) zwischen den Lateralitätsquotienten der weißen/grauen Substanz des Kleinhirns (LQ_{ws}/LQ_{gs}) und manumotorischen Lateralitätsquotienten (LQ) bei schizophrenen Patienten mit ausgeprägterer (N=19) und niedrigerer (N=17) Negativsymptomatik. S. 81.

Tabelle 4.1.: Vergleich der manumotorischen Leistungen schizophrener Patienten, depressiver Patienten, Patienten mit Morbus Parkinson und Patienten mit Chorea Huntington. S. 106.

Tabelle 7.1.: Soziodemographische Charakteristika schizophrener Patienten mit Neuroleptika mit höherem (N=12) und niedrigerem (N=19) EPS-Risiko. S. 141.

Tabelle 7.2.: Psychopathologische Charakteristika der schizophrenen Patienten mit Neuroleptika mit höherem (N=12) und niedrigerem (N=19) EPS-Risiko. S. 142.

Tabelle 7.3.: Soziodemographische Charakteristika schizophrener Patienten mit ausgeprägterer (N=19) und niedrigerer (N=17) Negativsymptomatik. S. 143.

Tabelle 7.4.: Psychopathologische Charakteristika der schizophrenen Patienten mit ausgeprägterer und niedrigerer (N=17) Negativsymptomatik. S. 144.

Tabelle 7.5.: Spearman-Brown-Korrelationen zwischen kinematischen Parametern und BPRS-Skalenwerten bei schizophrenen Patienten. S. 145.

Tabelle 7.6.: Spearman-Brown-Korrelationen zwischen kinematischen Parametern und motorischen Ratingskalen (EPS-, AIMS- und Tardive-Dyskinesie-Skala) bei schizophrenen Patienten. S. 146.

Tabelle 7.7.: Korrelationen zwischen kinematischen Parametern und psychopathologischen Ratingskalen (PANSS und SANS) bei schizophrenen Patienten. S. 147.

Tabelle 7.8.: Zusammenhänge zwischen kinematischen Parametern und soziodemographische Variablen in der Gesamtstichprobe (N=72). S. 148.

Tabelle 7.9.: Medikationseffekte auf die Manumotorik bei schizophrenen Patienten (N=31). S. 149.

Tabelle 7.10.: Zusammenhänge zwischen kinematischen Parametern und klinischen Variablen bei schizophrenen Patienten. S. 150.

Tabelle 7.11.: Produkt-Moment-Korrelationen zwischen CC-Volumen und klinischen Variablen bei 36 schizophrenen Patienten. S. 151.

Tabelle 7.12.: Spearman-Brown-Korrelationen zwischen CC-Volumen und PANSS bei 36 schizophrenen Patienten. S. 151.

Tabelle 7.13.: Produkt-Moment-Korrelationen zwischen CC-Volumen, Alter und Chlorpromazinäquivalenten. S. 152.

Tabelle 7.14.: Produkt-Moment-Korrelationen zwischen Kleinhirn-Volumen und klinischen Variablen bei 36 schizophrenen Patienten. S. 152.

Tabelle 7.15.: Spearman-Brown-Korrelationen zwischen Kleinhirn-Volumen und PANSS bei 36 schizophrenen Patienten. S. 153.

Tabelle 7.16.: Produkt-Moment-Korrelationen (nach Pearson) zwischen Kleinhirn-Volumen, Alter und Chlorpromazinäquivalenten. S. 153.

7.4. Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1.: Darstellung des Kurvenverlaufs eines schizophrenen Patienten und gesunden Probanden beim möglichst schnellen Zeichnen übereinanderliegender Kreise mit der dominanten (rechten) Hand. Die Ortskurven zeigen einen Ausschnitt von 5 Sekunden beim Zeichnen der Kreise. S. 47.

Abb. 3.1.: Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten (N=46) und gesunden Probanden (N=39) in der Frequenz (Anzahl der pro Sekunde produzierten Strokes) beim Zeichnen und Schreiben. S. 54.

Abb. 3.2.: Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten (N=36) und gesunden Probanden (N=39) im Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit. S. 56.

Abb. 3.3.: Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten (N=46) und gesunden Probanden (N=39) in der Amplitude. S. 59.

Abb. 3.4.: Spearman-Brown-Korrelation zwischen AIMS und Frequenz [Hz] beim Zeichnen übereinanderliegender Kreise mit der nicht dominanten Hand ($r_s=-0.52$; $p=0.001^{***}$). S. 63.

Abb. 3.5.: Spearman-Brown-Korrelation zwischen PANSS-Negativskala und Amplitude [mm] beim Zeichnen der Kreise mit Distraktor ($r_s=0.51$; $p=0.002^{**}$). S. 65.

Abb. 3.6.: Spearman-Brown-Korrelation zwischen Psychopathologie (PANSS) und Amplitude beim Zeichnen konzentrischer Kreise mit Distraktor ($r_s=0.55$; $p=0.001^{***}$). S. 66.

Abb. 3.7.: Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten mit typischen und atypischen Neuroleptika im Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit [%]. S. 67.

Abb. 3.8.: Produkt-Moment-Korrelation (nach Pearson) zwischen Alter und C2-Volumen bei gesunden Probanden ($r_p=-0.40$; $p=0.02$). S. 70.

Abb. 3.9.: Produkt-Moment Korrelation zwischen Alter bei Beginn der Schizophrenie und dem Volumen der grauen Substanz der rechten Kleinhirnhemisphäre ($r_p=0.43$; $p=0.009$). S. 72.

Abb. 3.10.: Interaktion zwischen der linken und der rechten Kleinhirnhemisphäre bei schizophrenen Patienten (N=36) und gesunden Probanden (N=36). (F=5.86; df=1.69; p=0.02*). S. 73.

Abb. 3.11.: Produkt-Moment-Korrelation (nach Pearson) zwischen dem C4-Volumen und dem Lateralitätsquotienten für den Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit (LQ_{pvs}) bei 36 schizophrenen Patienten. S. 75.

8. Danksagung

Hiermit bedanke ich mich bei meinen wissenschaftlichen Betreuer, Herrn Professor Dr. med. Ulrich Hegerl für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung dieser Arbeit und Herrn Professor Dr. med. Hans-Jürgen Möller, dem ärztlichen Direktor der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, der mir die Benützung von wissenschaftlichen Arbeitsmöglichkeiten in der Psychiatrischen Klinik ermöglichte.

Meim Mitbetreuer Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych. Roland Mergl möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen, weil er mich in jeder Phase der Arbeit sehr sachkundig und richtungsweisend begleitete, mich stets ermunterte und viel Geduld zeigte.

Herrn Dr. med. Oliver Pogarell danke ich für seine konstruktiven Hinweise, die wesentlicher Anstoß in einer wichtigen Etappe der Arbeit waren. Ebenfalls möchte ich mich bei Frau PD Dr. Eva-Maria Meisenzahl und ihrer Arbeitsgruppe für strukturelle Bildgebung, namentlich Herrn Dr. med. Ulrich W. Preuss, Herrn Dr. med. Thomas Frodl und Herrn Dr. med. Thomas Zetzsche bedanken. Mein Dank gilt auch den Doktoranden Herrn cand. med. David Rehm- und Herrn Jan Holder, Frau PD Dr. Gerda Leisinger, Herrn PD Dr. Georg Juckel sowie Herrn Professor Dr. med. Klaus Hahn, Direktor der Klinik für Nuklearmedizin der LMU München.

Nicht unerwähnt möchte ich jene lassen, die mir immer freundlich in der Abteilung waren, sowie alle Patienten und Probanden, die an der vorliegenden Studie teilgenommen haben.

Ganz herzlich danken möchte ich meiner Mutter und meinen Geschwistern, ebenfalls allen meinen Freundinnen für ihre stetige Ermutigung und Unterstützung. Ihnen allen gilt mein besonderer Dank.

9. Lebenslauf

- 09.06.1976:** Geburt in Tbilisi (Georgien) als Tochter von Tamaz Buzariashvili und seiner Ehefrau Leila;
- 1982-1993:** Besuch der Allgemeinbildenden Mittleren Schule Nr. 2 in der Stadt Sagaredjo;
- 1994:** Abitur;
- 1994:** Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Staatlichen Medizinischen Universität Tbilisi;
- 2000-2001:** Spezialisierung in Allgemeiner Medizin an der Staatlichen Medizinischen Universität Tbilisi;
- 2001:** Abschluss der staatlichen ärztlichen Prüfung mit Fachrichtung Allgemeine Medizin an der Staatlichen Medizinischen Universität Tbilisi;
- 10/2002:** Aufnahme des Studiums der Chemie an der Technischen Universität München;
- Seit 10/2002:** Doktorandin an der Medizinischen Fakultät der LMU München unter der Leitung von Prof. Dr. med. habil. Ulrich Hegerl in der Abteilung für Klinische Neurophysiologie der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. habil. Hans-Jürgen Möller).