

Kinematische Analyse zu extrapyramidal- motorischen Neuroleptika-Nebenwirkungen in der Feinmotorik schizophrener Patienten

Diplomarbeit

Russell Deighton

Universität Konstanz

Sozialwissenschaftliche Fakultät
Fachgruppe Psychologie

Konstanz, April 1998

Erstgutachter: PD Dr. Thomas Jahn
Zweitgutachterin: Prof. Dr. Brigitte Rockstroh

Inhaltsverzeichnis

1 Kurzdarstellung	3
2 Einführung	4
2.1 Neuroleptika - generelle Wirkungsweise und therapeutische Bedeutung	4
2.2 Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen	8
2.2.1 <i>Frühdyskinesien</i>	9
2.2.2 <i>Akathisie</i>	10
2.2.3 <i>Spätdyskinesien</i>	10
2.2.4 <i>Das neuroleptisch induzierte Parkinsonsyndrom (NIP)</i>	12
2.3 Die klassische motorische Triade des Parkinsonsyndroms: Akinese, Tremor, Rigor	14
2.4 Die Dosierung der Neuroleptika	16
2.5 Skalen zur Erfassung von EPS	17
2.6 Versuche einer apparativen Erfassung der EPS	18
2.6.1 <i>Die Arbeiten von H.J. Haase: Die neuroleptische Schwellendosis</i>	18
2.6.2 <i>Weitere Versuche einer apparativen Erfassung von EPS</i>	20
2.7 Schreibbewegungen bei Gesunden	23
2.8 Fragestellung der Untersuchung	25
3 Methode	27
3.1 Probanden	27
3.2 Untersuchungsapparatur	32
3.3 Durchführung	32
3.4 Ergebnisvariablen	33
3.5 Datenanalyse	36
4 Ergebnisse	37
4.1 Faktorenanalyse	37
4.2 Gruppenvergleiche	39
4.3 Korrelationen	42
5 Diskussion	48
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	48
5.2 Interpretation der Ergebnisse	50
6 Zusammenfassung	55
7	55
7 Literatur	56
8 Anhang	63

1 Kurzdarstellung

Die Daten für diese Diplomarbeit wurden im Rahmen verschiedener Teilstudien des Projektes 'Psychomotorische Beeinträchtigungen schizophrener erkrankter Patienten' am Lehrstuhl für Klinische Psychologie der Universität Konstanz erhoben. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Feinmotorik neuroleptisch behandelter schizophrener Patienten (N=60) mittels einer computergestützten kinematischen Handschriftanalyse zu untersuchen: Dabei sollte festgestellt werden, ob sich extrapyramidalmotorische Syndrome (EPS) auf eine bestimmte Weise auf die Handschrift auswirken. Als Vergleichsgruppen wurden eine Gruppe von Gesunden (N=105) und eine Gruppe von Patienten mit Morbus Parkinson (MP) (N=40) rekrutiert.

Mittels eines speziellen Computerprogrammes wurden Handschriftbewegungen bezüglich verschiedener kinematischer Variablen (wie Amplitude, Geschwindigkeit, Beschleunigung, Zeitstruktur, Variabilität und Schreibflüssigkeit) zwischen den Gruppen verglichen. In fast allen kinematischen Variablen wurden signifikante Unterschiede festgestellt. Meistens lagen die schizophrenen Patienten in der Mitte und die Gesunden und Parkinson-Patienten an beiden Extremen. Im allgemeinen waren die schizophrenen Patienten: langsamer, weniger flüssig, und intraindividuell variabler und wiesen kleinere Amplituden auf als die Gesunden. Die Parkinson-Patienten unterschieden sich auf die gleiche Art von den schizophrenen Patienten als die schizophrenen von den Gesunden. Auch einige Unterschiede im Verlauf des Schreibens zwischen den Gruppen wurden festgestellt, der oben genannten Reihenfolge entsprechend.

Die Tremor- und Rigorskalen der Simpson-Angus-Skala zur Erfassung des neuroleptisch induzierten Parkinsonsyndroms (NIP) korrelierten mit unterschiedlichen kinematischen Variablen, wiesen also ein unterschiedliches 'kinematisches Profil' auf: Tremor schien hauptsächlich mit Maßen der intraindividuellen Variabilität zu korrelieren, während Rigor am höchsten mit Maßen der Beschleunigungskurve korrelierte. Wenige signifikante Korrelationen wurden zwischen den Skalen der Neurological Evaluation Scale (NES), zur Erfassung von neurologischen unspezifischen Zeichen (neurological soft signs, NSS) und den kinematischen Variablen festgestellt. Jedoch korrelierte das Ausmaß an Veränderung im Verlauf des Schreibens mit einigen NES-Subskalen. Alle diese Ergebnisse liefern keine Hinweise für eine klare Trennung zwischen Einflüssen von NSS und NIP auf die Handschrift. Verlaufsstudien und Studien mit unmedizierten Patienten sind nötig, um den Anteil an Einfluß dieser beiden Variablen besser zu untersuchen.

2 Einführung

2.1 Neuroleptika - generelle Wirkungsweise und therapeutische Bedeutung

In den Psychiatrie-Lehrbüchern werden zwei Hauptfolgen von Neuroleptika-Einnahme für das psychische Erleben beschrieben: antipsychotisch und sedierend. „[Die Neuroleptika-Behandlung] bringt eine Abschirmung gegenüber übermäßig aufdringlichen Stimuli, sie kann Halluzination und Wahn zum Verschwinden bringen“ so Scharfetter, (1990; S.232), was ihre Wirkung als ‘Antipsychotika’ anspricht. Und bezüglich ihrer sedierenden Wirkung (als ‘major tranquilizer’): „[i]hre Wirkung ist charakterisiert durch eine Senkung des zentralnervösen Grundtonus, durch die Herabsetzung des psychoenergetischen Niveaus, durch Dämpfung von Trieb und Antrieb und damit auch psychomotorischer Aktivität und emotionaler Spannung“ (Bauer et al., 1980; S.290). Deutlich wird außerdem, daß es sich bei der Neuroleptika-Behandlung nicht einfach um eine Entfernung der Symptome handelt. Neuroleptika stellen, so Dörner und Plog (1984, S.529), „ein Hilfsmittel im Rahmen unserer Begegnung mit dem Patienten“ dar; ähnlich Scharfetter (1990, S.232): „viele Patienten werden durch Neuroleptika in der schweren psychotischen Angst und damit verbundenen Bewußtseinseingengung überhaupt wieder für die anderen Therapieformen zugänglich“. Neuroleptika sind Teil einer Gesamtbehandlung, die „sich auf sozialtherapeutische, psychotherapeutische und psychopharmakologische Maßnahmen [stützt]“ (Bauer et al., 1980; S.290).

Dieses ‘Empfänglich-Machen’ für therapeutische Maßnahmen hat zu einer Verkürzung der Hospitalisationszeit und einer Beschleunigung der familiären und gesellschaftlichen Rehabilitation geführt (Elbert & Rockstroh, 1990). Seit ihrer Einführung in der Form von Chlorpromazin durch Delay und Deniker (1952) haben diese Präparate die Behandlung der Schizophrenie für immer verändert. Ob als akute Behandlung oder als Prophylaxe weisen Neuroleptika eine hohe Wirksamkeit auf (Müller, 1990). Im historischen und experimentellen Vergleich zeigen zahlreiche Studien, daß die Behandlung mit Neuroleptika zu einer drastischen Abnahme der Rückfallraten von schizophrenen Patienten führt: die meisten Studien stellen innerhalb von einem Jahr 10% bis 20% Rückfälle bei Patienten unter Neuroleptika-Behandlung aber 60% bis 70% bei Patienten in Placebo-Behandlung fest (Tegeler, 1992). Zudem liegt die heutige durchschnittliche Aufenthaltsdauer schizophrener Patienten in Deutschland (2 Monate in 1984) weit unter der vor der Einführung von Neuroleptika (11 Monate um 1950) (Müller, 1990).

Die heute verwendeten Neuroleptika werden gemäß ihrer chemikalischen Struktur in fünf Hauptgruppen kategorisiert. Zu den ‘typischen’ oder traditionellen Neuroleptika gehören: Phenothiazine (z.B. Chlorpromazin), Thioxanthene (z.B. Flupentixol), Butyrophenone (z.B. Haloperidol) und Diphenylbutylpiperine (z.B. Fluspirilen). Die zwei erstgenannten Gruppen (Phenothiazine und Thioxanthene) heißen trizyklische Neuroleptika, weil sie drei eng verbundene Ringstrukturen als Grundstruktur besitzen. Zu den ‘atypischen’ später entwickelten Neuroleptika gehören die Dibenzoeopine, wie Clozapin, und die Benzisoxazole, wie Resperidon, und Remoxiprid, ein Benzamid. Sie scheinen in ihrer Struktur trizyklischen Neuroleptika ähnlich, weisen aber deutlich verschiedene Nebenwirkungen auf: Clozapin wirkt

z.B. minimal auf das extrapyramidalmotorische System, (Peacock et al, 1996) können aber negative Auswirkungen (sogar tödliche) auf das Blutbild haben.

Kategorisiert werden Neuroleptika außerdem bezüglich ihrer qualitativen und quantitativen Wirkung auf die Positivsymptomatik. Qualitativ wirken Neuroleptika auf zwei Weisen, die bereits erwähnt wurden: antipsychotisch und sedierend. Die sedierende oder antipsychotische Effizienz eines Neuroleptikums scheint mit der chemikalischen Struktur dieser Substanz in Beziehung zu stehen. Als Faustregel gilt: die Bindung elektronegativer Substanzen an die Ringstruktur scheint die sedierende Effizienz zu erhöhen, während ringartige Strukturen in Seitenketten mit Stickstoffatomen die antipsychotische Effizienz erhöhen (Elbert und Rockstroh, 1990). Neuroleptika werden weniger häufig gezielt gegen die Negativsymptome eingesetzt, obwohl bei bestimmten Präparaten eine Wirkung auf Negativsymptome bekannt ist (insbesondere Clozapin, Risperidon) (Möller, 1995). Eine größere Wirkung auf die Negativsymptomatik wird bei den neueren Neuroleptika, wie Sertindol, angestrebt (Holzbach, 1997). Die quantitative Wirkung auf die positiv Symptomatik wird als die 'neuroleptische Potenz' bezeichnet.

Da die Wirkungsmechanismen dieser Medikamente bisher noch ungeklärt sind, ist man heute weiterhin auf Hypothesen darüber angewiesen, wie und wo diese Präparate wirken. Die Dopaminhypothese der Schizophrenie ist sicherlich die am besten ausgearbeitete und empirisch am meisten untersuchte Theorie. Demnach wirken Neuroleptika, weil sie Dopaminrezeptoren aufgrund ihrer dopamin-ähnlichen Form blockieren.

Die Dopamin-Hypothese der Schizophrenie besagt, daß das dopaminerge System zu stark und/oder zu empfindlich reagiert. Dafür sind vier mögliche Ursachen denkbar (Elbert & Rockstroh, 1990):

- 1) präsynaptisch wird zu viel Dopamin ausgeschüttet, was zu einer postsynaptischen Überstimulierung führen könnte.
- 2) die Zahl der dopaminergen Rezeptoren ist erhöht
- 3) die präsynaptische Autorezeption zur Regulation der Dopaminausschüttung ist anormal.
- 4) die postsynaptischen Dopaminrezeptoren reagieren überstark auf adäquate Mengen Dopamins im synaptischen Spalt

Für die erste Möglichkeit spricht die Wirkung von Dopaminagonisten, wie Amphetamine, die schizophrenie-ähnliche psychotische Zustände herbeiführen können. Die Diskrepanz zwischen der Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik (Tage bis Wochen) und bis zur Blockierung der Rezeptoren (Stunden) spricht jedoch gegen diese Alternative (Reynolds, 1994). Auch die zweite Möglichkeit wird als unwahrscheinlich bewertet: post mortem wurde eine erhöhte Dichte von D₂-Rezeptoren bei schizophrenen Patienten festgestellt, aber PET- und Tierstudien deuten darauf hin, daß dies eine Folge der Neuroleptikabehandlung sein könnte (Reynolds, 1994).

Die letzten zwei Möglichkeiten sind hauptsächlich dadurch belegt, daß sie mit zwei bekannten Wirkmechanismen von Neuroleptika in Einklang zu bringen sind. Bezüglich der dritten Möglichkeit wurde in der Tat eine erhöhte Affinität von Neuroleptika zu präsynaptischen Autorezeptoren festgestellt (Nilsson & Carlsson, 1982, zitiert in Fritze, 1992). Die Blockierung dieser Rezeptoren würde möglicherweise zunächst zu einer Zunahme der Dopaminsynthese und -freisetzung führen, auf Dauer aber zu einer Abnahme durch die Verhinderung der kontrollierten Synthese und Sekretion von Dopamin¹.

Eine Verfeinerung der vierten Möglichkeit, bei der die postsynaptischen D₂-Rezeptoren überempfindlich auf eine adäquate Stimulierung reagieren, ist die heute am besten belegte Alternative. Diese Alternative wird durch folgende Belege unterstützt² (Kahn & Davis, 1995; Reynolds, 1994; Nordström et al., 1993; Elbert & Rockstroh, 1990):

- 1) die antagonistische Wirkung und hohe Affinität von Neuroleptika an postsynaptischen D₂-Rezeptoren
- 2) die Beobachtung, daß die antagonistische Wirkung in proportionaler Beziehung zur klinischen Potenz der Neuroleptika steht

Neuere Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, daß die Fokussierung auf den D₂-Rezeptor eine übermäßige Vereinfachung ist. Als mögliche Orte einer antipsychotischen Wirkung ziehen andere Dopamin-Rezeptoren außer D₂ zunehmend Aufmerksamkeit auf sich. Ein besonders interessanter Befund ist die niedrige Affinität des atypischen Neuroleptikums Clozapin zum D₂-Rezeptor und seine besonders hohe Affinität zum dopaminergen D₁-Rezeptor. Es weist sogar die höchste Affinität eines Neuroleptikums zum D₁-Rezeptor auf (Farde et al., 1992). Auch der dopaminerge Rezeptor D₄ könnte eine Rolle spielen, da er ähnliche strukturelle und pharmakologische Eigenschaften wie der D₂-Rezeptor aufweist, und im Frontalkortex, im limbischen System und im medialem Temporallappen (alle Schizophrenie-relevante Gebiete) lokalisiert wurde. Interessanterweise weist Clozapin zu ihm eine sehr hohe Affinität auf (Kerwin & Collier, 1996).

Außer Dopamin könnten andere Neurotransmitter, eventuell noch unentdeckte, bei schizophrenen Krankheiten eine Rolle spielen. Es bestehen beispielsweise Hinweise auf eine enge Wechselwirkung zwischen dem Botenstoff Acetylcholin und dem dopaminergen System. Dies würde aber nicht notwendigerweise bedeuten, daß Acetylcholin direkt mit der Ätiologie

¹ Nach akuter Neuroleptika-Einnahme wird vermutet, daß die postsynaptische Dopaminblockade zu einer kompensatorischen Steigerung der Aktivität dopaminergener Neurone (geäußert als vermehrte Impulsfrequenz) über Feedbackbahnen (Autorezeptoren und GABAerge Rückkopplungssysteme) führt. Später nach chronischer Einnahme kommt es zu einem Depolarisationsblock; die neuronale Aktivität nimmt aufgrund von der vorherigen langanhaltenden Aktivierung ab, was an fehlenden Aktionspotentialen erkennbar ist (Bunney, 1984, zitiert in Benkert & Hippus, 1986).

² Andere Befunde, die die Dopaminhypothese von Schizophrenie unterstützen (Benkert & Hippus, 1986) sind:

1. Reserpin, ein gegen Schizophrenie wirksames Neuroleptikum, entleert die dopamin Speicher vesikel
2. Durch Amphetamineinnahme kann in Gesunden eine Psychose ausgelöst werden, die einer paranoiden Schizophrenie ähnelt, und bei schizophrenen Patienten zu einer Symptomverschlechterung führen.
3. Eine Amphetaminspsychose bei Gesunden kann durch geringe Neuroleptika-Dosen kupiert werden.

der Schizophrenien zusammenhängt. Diesbezüglich wird auf folgende Befunde verwiesen (Elbert & Rockstroh, 1990):

- 1) die enge Nachbarschaft dopaminerger und acetylcholinergere Synapsen in limbischen und nigrostriären Bahnen.
- 2) die anticholinergen Nebenwirkungen einiger Neuroleptika.
- 3) cholinerg vermittelte Verhaltensweisen wie Habituations- und Adaptionsfunktionen, die bei Schizophrenie verändert sind.
- 4) Acetylcholinagonisten bewirken bei neuroleptika-resistenten Patienten zumindest vorübergehend eine Verbesserung der Symptomatik.

Ein anderes Modell der Schizophrenie basiert auf der Aminosäure Glutamat; es könnte formale Denkstörungen erklären, die mit dem Amphetaminmodell nicht erklärt werden können (Bunney et al., 1995). Befunde die für diese Hypothese sprechen sind: schizophrenie-ähnliche positive und negative Symptome bei Einnahme von dem Glutamatantagonist Phencyclidin (PCP), mögliche anormale glutaminerge Aktivität bei Schizophrenen; und verschiedene verhaltenspharmakologische Befunde zur Wechselwirkung zwischen dem dopaminergen und glutaminergen System (Bunney et al., 1995). Neuroleptika haben eine größere Wirkung auf die Positivsymptomatik, die mit strukturellen Anomalien im Temporallappen in Verbindung gebracht wird (Barta et al., 1990). Negativsymptome hingegen scheinen eine Beziehung zu dysfunktioneller frontaler kortikaler Funktion aufzuweisen (Andeasen et al., 1992).

Weitere Hypothesen berücksichtigen das serotonerge System, da einige atypische Neuroleptika hohe Affinitäten zu verschiedenen Serotonin-Rezeptoren aufweisen (Roth & Meltzer, 1995). Außerdem wird eine Verbindung zum noradrenergen System vermutet (Wise & Stein, 1973), das eine dopaminerge Sensitivität vermitteln könnte. Auch ein Ungleichgewicht zwischen dem GABAergen und dopaminergen System (Eichenberger et al., 1989), und Anomalien bei den Neuropeptiden, beispielsweise im Opiatsystem (Nemeroff et al., 1987) werden als Hypothesen diskutiert.

Die erwünschten Wirkungen von Neuroleptika werden mit der mesolimbischen-mesokortikalen dopaminergen Bahn (von den Basalganglien zum limbischen System und dann weiter zum Gyrus cingulus und Frontalkortex) in Verbindung gebracht. Die anderen zwei dopaminergen Bahnen werden mit den (dopaminergen) unerwünschten Nebenwirkungen assoziiert: die tuberinfundibuläre Bahn (Nucleus arcuatus und Hypothalamus bis zur Hypophyse) werden für die endokrinologischen und hormonellen Nebenwirkungen verantwortlich gemacht. Letztlich gilt die nigrostriäre Bahn (von der Substantia Nigra zum Striatum) als Ort der Pathophysiologie der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen, die im nächsten Abschnitt detailliert behandelt werden sollen.

2.2 Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen

Das Spektrum der Nebenwirkungen von Neuroleptika wird in Tabelle 1 zusammengefaßt. Wegen ihrer unmittelbaren Relevanz für die vorliegende Schriftprobenanalyse soll in diesem Abschnitt auf die extrapyramidalen Nebenwirkungen fokussiert werden.

Tabelle 1. Gesamtspektrum der Neuroleptika Nebenwirkungen

extrapyramidale Frühsyndrome	
Frühdyskinesien	Muskelspasmen der Zunge, des Gesichts, des Nackens oder Rückens
Akathisie	motorische Unruhe, Sitzunruhe
Parkinsonsyndrom	Akinese, Rigor, Tremor, reduzierte Mimik, schlürfender Gang
extrapyramidale Spätsyndrome	
Spätdyskinesien	orofaziale Dyskinesie, choreo-athetoide Dyskinesien
späte Dystonie	langsame Muskelkontraktion, dystonische Spasmen
Pisa-Syndrom	Verdrehung und Neigung des Kopfes zu einer Seite (selten)
Rabbit-Syndrom	Feinschlägiger Tremor des Mundes und des Kinns (selten)
vegetative Nebenwirkungen	
anticholinerg	Hautrockenheit, Mundrockenheit, Lungenschleimhautrockenheit, verminderte Motilität und Säureproduktion im Magen-Darm-Bereich, erschwertes Urinieren, Störungen der Sexualorgane
nicht anticholinerg	Herz-Kreislauf-Beschwerden, malignes neuroleptisches Syndrom (Hyperthermie), Blutbildschäden (z.B. bei Clozapin), Laktation
andere Nebenwirkungen	
*	Gedächtnisprobleme, depressive Verstimmung, Schlafstörungen, Senkung der Krampfschwelle,
Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka	
*	Sedativa: additive Wirkung - Gefahr für Atem- und Kreislaufdämpfung Phenothiazine + Antihypertensiva: Blutdrucksenkung potenziert Lithium + Chlorpromazin: gegenseitige Hemmung

(vgl. Elbert & Rockstroh, 1990; Höffler, 1995; Tegler, 1992)

Subjektiv erleben Patienten die extrapyramidalen Syndrome (EPS) z.T. als sehr unangenehm (Franz et al., 1997; Awad & Hogan, 1994). Sie können die Lebensqualität eines Patienten erheblich einschränken und stellen einen Hauptgrund dar, warum viele Patienten ihre verordnete Dosis reduzieren oder die Therapie vorzeitig abbrechen. Statistiken aus zahlreichen Compliance-Studien zeigen, daß 40% bis 50% der ambulant betreuten schizophrenen Patienten ihre verschriebene orale Medikation nicht regelmäßig einnehmen, während 10% bis 20% eine Behandlung mit Depot-Neuroleptika vorzeitig abbrechen (Tegeler, 1992). Wichtige Gründe für dieses Verhalten sind extrapyramidalmotorische und andere Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie mangelhafte Aufklärung darüber.

Die Verläufe individueller Schizophrenien sowie die Anfälligkeit gegenüber extrapyramidalmotorischen Neuroleptika-Nebenwirkungen und die therapeutische Ansprechbarkeit auf verschiedene Neuroleptika variieren beträchtlich zwischen Individuen. Diese Faktoren machen eine angepaßte Dosierung sowie eine Vorhersage von EPS sehr schwierig. Die Ausprägung von EPS wird von folgenden Faktoren beeinflusst: individuelle

Disposition, Geschlecht, Alter, neuroleptische Potenz, Dosis, Applikationsmodus, und Behandlungsdauer. Zudem sind vorhandene EPS ein guter Prädiktor künftiger EPS (Keepers et al, 1991). Im folgenden soll genauer auf die einzelnen extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen der Neuroleptika eingegangen werden.

2.2.1 Frühdyskinesien

Frühdyskinesien oder 'paroxysmale hyperkinetische dystone Syndrome' lassen sich durch folgende Merkmale kennzeichnen: Muskelspasmen und unfreiwillige Haltungsanomalien der Muskelgruppen des Gesichtes, der Augen, der Zunge, des Halses und des Schlundes. Sie treten typischerweise nach einem bis 5 Tagen nach Neuroleptika-Einnahme abrupt auf, sind intermittierend oder dauern bis zu mehreren Stunden an.

Die folgende klinische Phänomenologie ist in voller Ausprägung typisch: Der Kopf wird rückwärts und seitwärts gedreht; der Gesichtsausdruck erscheint meistens ängstlich, schmerzhaft verzerrt und blaß, und Grimmasieren kommt vor; das 'Zungen-Schlund-Syndrom' (Zunge durch die nach vorne gestülpten Lippen vorgeschoben) kann zu Sprachstörungen, Schluckstörungen und Atemstörungen führen; akute Dyskinesien der Augen (okulogyre Krisen) fangen mit einer kurzweiligen Starre an, führen dann zu einem nach seitwärts und oben fixierten Blickkrampf; psychischer Aspekte dieses Syndroms sind die Angst vor dem des plötzlichen Auftreten unwillkürlicher Bewegungen und dem Verlust der Kontrolle in bestimmten Muskelgruppen (Casey, 1994).

Die Inzidenzrate ist aufgrund des vermehrten Gebrauchs von Neuroleptika in den letzten Jahren möglicherweise gestiegen (Tegeler, 1992). Häufigkeitsraten variieren aber sehr stark - zwischen 2% und 66% - wahrscheinlich aufgrund von differierenden Patienten- und Medikamentenvariablen sowie methodologische Schwierigkeiten bei der Erfassung von Frühdyskinesien (Höffler, 1995). 50% der Frühdyskinesien treten innerhalb der ersten fünf Tage nach Einnahme auf, 50% innerhalb der ersten zehn Tage (Ayd, 1961). Risikofaktoren sind Geschlecht (Männer häufiger betroffen), Alter (jüngere Patienten gefährdeter), und hochpotente Neuroleptika (Casey, 1990, 1994; Tegeler, 1992).

Es wird vermutet, daß Frühdyskinesien auf die vorübergehende übermäßige Dopaminsynthese und -ausschüttung zurückzuführen sind, die eine kompensatorische Folge der postsynaptischen Dopaminblockade der D₂-Rezeptoren in der nigrostriären Bahn ist (Marsden et al., 1986). Eine erhöhte Dopaminsynthese und Ausschüttung einige Stunden nach Neuroleptika-Einnahme wurde im Striatum von Pavianen festgestellt (Meldrum et al, 1977, zitiert in Stanilla & Simpson, 1995). Dies entspricht dem zeitlichen Beginn von Frühdyskinesien. Die zeitliche Beziehung zwischen dem Auftreten der Frühdyskinesien und dem Neuroleptika-Blutspiegel (eine vermutete Widerspiegelung von vermehrtem dopaminergem Antagonismus) problematisiert diese Hypothese: einzelne Dosen von Neuroleptika können noch nach 12 bis 24 Stunden Dystonie hervorrufen, nachdem der Neuroleptika-Blutspiegel wieder deutlich gefallen ist (Casey, 1990, 1994).

2.2.2 Akathisie

Akathisie, ursprünglich eine Bezeichnung des Unvermögens, ruhig sitzen zu bleiben (Haskovec, 1901), beschreibt heute ein Syndrom mit zwei Symptomkomplexen, einem psychischen und einem motorischen:

Zum psychischen Symptomenkomplex gehört das Erleben quälender körperlichen Unruhe und Spannungsgefühle und/oder ein Bewegungsdrang. Dieses Erleben ist hauptsächlich in den Gliedmaßen lokalisiert, kann aber auch im Rumpf auftreten. Es ist typischerweise in den Beinen stärker als in den Armen. Zudem können auch Konzentrationsstörungen, Dysphorie, Anspannung, Angst, und Schlafstörungen auftreten. Diese Symptome können z.T. als sehr belastend empfunden werden.

Die motorischen Symptome können am besten als „motorische Stereotypien unterschiedlichen Komplexitätsgrades“ (Höffler, 1995), S.14) bezeichnet werden. Sie können überall am Körper auftreten, aber vor allem in den Extremitäten (häufig in den Beinen, manchmal in den Armen und Händen, manchmal am Rumpf). Im Stehen manifestiert sich dies durch Trippeln, Auf-Der-Stelle-Treten, Stampfen der Füße, oder rastloses Hin-Und-Her-Laufen. Beim Sitzen werden die Beine wiederholt übereinander geschlagen, oder ‘gescharrt’, oder die Patienten stehen kurz auf und setzen sich wieder.

Die diagnostische Gewichtung der psychischen und motorischen (subjektiven und objektiven) Symptome dieses Syndroms ist umstritten. Manche betonen eher das Gefühl der inneren Unruhe, während andere die motorischen Symptome in den Vordergrund stellen. Im DSM-IV werden sowohl subjektive als auch objektive Symptome für eine Akathisie-Diagnose gefordert. Angesichts dieser Uneinigkeit und der Probleme der Abgrenzung zwischen Akathisie und Umtrieblichkeit einer schizophrenen Psychose, ist es nicht überraschend, daß die berichteten Häufigkeiten dieses Syndroms, zwischen 6% und 41% liegen (Höffler, 1995). Akathisie tritt normalerweise 1 bis 30 Tage nach Beginn der Neuroleptika-Einnahme auf (Casey, 1994).

Die neurophysiologische Basis dieses Syndroms ist noch ungeklärt. Das nigrostriäre System soll hier in Kontrast zu den bisher behandelten Syndromen keine Rolle spielen (Tegeler, 1992), und die typischen Medikamente gegen EPS sind bei Akathisie wenig wirksam (Casey, 1990). Folgende Möglichkeiten werden als Ursachen in Betracht gezogen: verminderte dopaminerge Aktivität in mesolimbischen Bahnen (v.a. im ventralen Tegmentum); eine Überempfindlichkeit noradrenerger Neurone im Mesencephalon und im Rückenmark; ein zur Unterfunktion dopaminerger Neurone führender Eisenmangel; sowie eine mögliche Verbindung der Akathisie zum Opiatsystem.

2.2.3 Spätdyskinesien

Spätdyskinesien (späte extrapyramidale Hyperkinesen) stellen eine besondere Gefahr der neuroleptischen Behandlung dar, weil sie irreversible Schäden verursachen können. Sie sind „choreiforme, athetoide oder dystone Bewegungsstörungen des Mundes, der Zunge, der Kau-

und Wangenmuskulatur sowie der Extremitäten und des Rumpfes“ (Tegeler, 1992; S.36). Sie umfassen also eine große Vielfalt von motorischen Symptomen. Die häufigste Ausprägung (das ‘bukko-linguomastikatorische Syndrom’) ist durch folgende Merkmale gekennzeichnet: „monomorphe, repetitive und unwillkürliche Bewegungen der Zunge, der Lippen, der perioralen und periorbitalen Muskulatur“ (Höffler, 1995; S.15). Weitere Merkmale sind Leck-, Schnautz-, Saug-, Wälz-, Schmatz-, und Mümmelbewegungen der Zunge, sowie ein Hochziehen der Augenbrauen, Blinzeln und Grimassieren. Hyperkinesien der oberen Extremitäten erscheinen manchmal als ‘Klavierspielerbewegungen’ (rhythmische Streck- und Beugebewegungen der Finger). Choreiforme und athetoide Bewegungsstörungen des Oberkörpers und des Beckens kommen bei schwereren Ausprägungen vor. Diese Bewegungen sind unwillkürlich und stereotyp, können von Vigilanz, Affekt sowie willentlicher Unterdrückung beeinflusst werden. Während einige Patienten diese Bewegungsstörungen als subjektiv sehr belastend empfinden, sind sich andere ihrer Spätdyskinesien oft nicht bewußt (MacPherson et al, 1992).

Auch hier schwanken die Häufigkeitsraten des Auftretens der Spätdyskinesien beträchtlich: zwischen 8% und 70% (Höffler, 1995). Gründe für die große Variation sind wieder Unterschiede in Patienten- und Medikationsvariablen, in Diagnostik und Dokumentation, sowie auch die Zustandsabhängigkeit von Vigilanz und Affekt (Tegeler, 1992). Leichtere Ausprägungsgrade (60-70%) sind häufiger als mittlere (30-35%) und schwere (2-10%) (Tegeler, 1992).

Die ursprünglich vermutete neurophysiologische Grundlage der Spätdyskinesien ist die Blockade postsynaptischer dopaminerger D₂-Rezeptoren und langfristig daraus resultierende Hypersensitivität der Rezeptoren im nigrostriären Bereich. Es bestehen jedoch Zweifel an der Hypersensitivitätshypothese: einige Autoren betrachten eine solche Hypersensitivität als Ursache der reversiblen ‘Absetzdyskinesen’. Für die andauernden Formen dieser Hyperkinesien hingegen werden Veränderungen in verschiedenen Neurotransmittersystemen verantwortlich gemacht. Weiter scheint ein Ungleichgewicht verschiedener Neurotransmittersysteme bei den Spätdyskinesien eine Rolle zu spielen. Insbesondere eine Unterfunktion von GABA wird diskutiert, da GABA-Agonisten zu einer Besserung der Symptomatik führen (Gerlach et al., 1986). Zudem wurden reduzierte Mengen von GABA in Mäusen festgestellt, die mit Neuroleptika behandelt wurden und Spätdyskinesien entwickelten (Gunne et al., 1984, zitiert in Stanilla & Simpson, 1995).

Eine andere Möglichkeit ist, daß Absetzdyskinesien eine frühere Form von Spätdyskinesien sind. Glazer et al. (1989) fanden reduzierte pMHPG-Werte (ein Maß noradrenerger Aktivität) in Patienten mit Spätdyskinesien, deren Dyskinesien sich verschlechterten. Daraus wurde gefolgert, daß ein (möglicherweise GABAerger) Prozeß, der noradrenerge Aktivität hemmt, bei diesen Patienten noch vorhanden ist, der aber bei chronischer Dopamin-Blockade abgebaut wird.

2.2.4 Das neuroleptisch induzierte Parkinsonsyndrom (NIP)

Das neuroleptisch induzierte Parkinsonsyndrom (NIP) ist hinsichtlich seiner Phänomenologie kaum vom Morbus Parkinson (MP) zu unterscheiden. Es unterscheidet sich jedoch hinsichtlich einiger diskreter Merkmale (Osser, 1993) von MP: es tritt symmetrisch (anstatt asymmetrisch bei MP) auf und hat einen höherfrequenten Tremor (8-12/sec), der kein reiner Ruhetremor ist. Bei beiden Störungen bilden Tremor, Rigor, und Akinese die klassische Symptomtriade. Das Parkinsonsyndrom wird durch folgende motorische Merkmale charakterisiert: Akinese (am häufigsten und am frühesten auftretend, auch in der Form von Bradykinese, oder Bewegungslangsamerkeit), Verarmung der mimischen und gestischen Ausdrucksbewegungen (Hypomimie), Mikrographie der Handschrift, Rigor (bis hin zu einem 'Zahnradphänomen'), Sprechstörungen, Schluckstörungen, verminderte Schrittlänge, schlürfender Gang, Tremor. Psychische Symptome sind: Verlangsamung der psychischen Abläufe (Bradyphrenie), Antriebsverminderung, sprachliche Verarmung, Dysphorie, Anhedonie, Affektverflachung, Interessenverlust und gestörtes Kontaktverhalten. Letztlich werden auch Hypersalivation und das 'Salbengesicht' als vegetative Merkmale genannt (vgl. Höffler, 1995; Tegler, 1992; Osser, 1993).

Gewöhnlich tritt das NIP in den ersten drei Monaten nach Neuroleptika-Einnahme auf (zu 90%), in der Hälfte der Fälle innerhalb der ersten vier Wochen (Höffler, 1995). Auch hier weisen die berichteten Häufigkeitsraten eine hohe Streubreite auf, von 9% bis 72%, was wieder auf Varianz in den Patientenmerkmalen, Diagnosen, Art und Dosis der Neuroleptika, sowie auf Probleme hinsichtlich der Meßinstrumente zurückgeführt wird (Höffler, 1995): einige Studien basieren in ihren Diagnosen auf dem klinischem Eindruck und andere auf Skalen wie der von Angus und Simpson (1970). Risikofaktoren sind Geschlecht (Frauen häufiger betroffen als Männer), sowie ein mittleres bis hohes Lebensalter (Tegler, 1992).

Die vermutete neurophysiologische Basis dieses Syndroms liegt in der Blockade postsynaptischer dopaminergere D_2 -Rezeptoren, hauptsächlich in nigrostriären (aber auch in mesolimbischen) Bereichen, und einer darausfolgenden hypo- oder hyperdopaminergen Aktivität (Casey, 1990, 1994). Dieses Syndrom ist wahrscheinlich keine einfache Folge der Dopaminrezeptorblockade, da es erst nach einigen Tagen bis Wochen auftritt, während die Rezeptorblockade viel schneller (in Minuten bis Stunden) vollzogen ist. Eine wahrscheinliche sekundäre Folge der Dopaminblockade im nigrostriären Bereich ist ein Mangel dopaminergere Aktivität und eine darausfolgende übermäßige cholinerge Aktivität (Goetz et al., 1986). Dementsprechend wird das Parkinsonsyndrom mit Anticholinergika, (z.B. Biperiden), Dopaminagonisten (z.B. Amantadin), oder Antihistaminika (z.B. Diphenhydramin) behandelt.

Untersuchungen mit dem atypischen Neuroleptikum Clozapin konnten die Rolle anderer als der D_2 -Rezeptoren in der Entwicklung oder Verhinderung von EPS, v.a. NIP aufzeigen. Clozapin zeigt im Unterschied zu typischen Neuroleptika eine niedrigere D_2 -Affinität, eine größere D_1 -Affinität, und eine beträchtliche $5-HT_2$ -Affinität und blockiert zudem D_3 - und D_4 -Rezeptoren. Alle diese Unterschiede könnten dem positiven EPS-Profil von Clozapin zugrundeliegen. Die Beziehung zwischen EPS (v.a. NIP) und D_2 -Rezeptor-Blockade wurde durch SPECT-

(Scherer et al., 1994) und PET-Studien (Farde et al., 1992) bestätigt, obwohl Frühdyskinesien bei Primaten auch mit D₁-Antagonismus in Verbindung gebracht worden sind (Coffin et al., 1989). Andere, neuere Beobachtungen von hoch selektiven D₂-Agonisten, die aber wenig EPS aufweisen, stellen die bisherige Fokussierung auf den D₂-Rezeptor in Frage (Lewander et al., 1990).

2.3 Die klassische motorische Triade des Parkinsonsyndroms: Akinese, Tremor, Rigor

Das neuroleptisch induzierte Parkinsonsyndrom (NIP) gewinnt bei der vorliegenden Untersuchung besondere Bedeutung, weil anzunehmen ist, daß sich die Symptome dieses Syndroms am ehesten in der hier untersuchten Feinmotorik zeigen. Da sie für die vorliegende Schriftprobenanalyse von besonderer Relevanz ist, soll im Folgenden genauer auf die klassische motorische Symptomtriade des Parkinsonsyndroms eingegangen werden: Akinese, Tremor und Rigor.

Die Bewegungsarmut, oder Akinese, die sich bis zur vollen Bewegungslosigkeit steigern kann, ist oft das einzige vorhandene Zeichen des Parkinsonsyndroms (Marsden & Fahn, 1986). Es zeigt sich auf verschiedenen Ebenen und kommt bei 89% der NIP-Patienten vor (Stephan & Williamson, 1984, zitiert in Miller & Jankovic, 1992). Die Akinese ist Grund des leeren Gesichtsausdrucks. Assoziierte Bewegungen fallen aus, so daß die Arme beim Gehen nicht mehr mitschwingen, und beim Sprechen die dazugehörige Mimik fehlt. Beim Sitzen fehlen die normalen minimalen Haltungskorrekturen, und die Koordination komplexer Bewegungen ist schlecht. Alle willkürlichen Bewegungen werden mühsam, sind langsam in Initiierung und Ausführung und weisen reduzierte Amplituden auf. Die Handschrift wird klein (Mikrographie). Bei längeren Bewegungsaufgaben können sich langsame Bewegungen noch mehr verlangsamen (Marsden & Fahn, 1986).

Bezüglich des Ursprunges der Akinese wird eine Störung motorischer Planungsfunktionen vermutet, die mit der Initiierung von Bewegungen oder dem Wechsel von einer Bewegung zu einer anderen zusammenhängt (Joubert & Barbeau, 1969). Außerdem wurde vorgeschlagen, daß die Störung in der automatischen Ausführung motorischer Pläne liegt (Marsden, 1982). Dies würde eine Fehl-Sequenzierung bedeuten - die richtigen motorischen Programme werden nicht zur richtigen Zeit aufgerufen. Diese Hypothese paßt zu der Beobachtung, daß Parkinson-Patienten Schwierigkeiten haben, mehrere Bewegungsabläufe gleichzeitig auszuführen.

Nach Flowers (1976) haben Parkinson-Patienten auch Schwierigkeiten, ballistische (schnelle) Bewegungen auszuführen, bei denen Kraft und Amplitude, vorprogrammiert sind. Solche Bewegungen, so Flowers, setzen eine perzeptive Vorhersage der Kraft, Amplitude und Dauer der auszuführenden Bewegung voraus. So könnte das Defizit z.T. in der motorischen Wahrnehmung liegen. Weil diese Bewegungen (der Hypothese nach) dysfunktionell sind, machen Patienten Bewegungen nach dem 'closed-loop'-Mechanismus, also mit stetiger sensorischer Rückkoppelung. Die Patienten führen die Bewegungsabläufe schrittweise und langsamer aus und können die Geschwindigkeit ihrer Bewegungen kaum steigern. Durch den Bedarf an stetigem Feedback werden die Bewegungsabläufe kompliziert, und Wiederholungen stereotyper Bewegungen weisen keinen wesentlichen Übungseffekt auf.

Pathophysiologische Hypothesen zur Akinese beziehen sich auf einen Output-Verlust aus dem Globus Pallidus, eine gestörte dopaminerge Übertragung von der Substantia Nigra zum Striatum, und dysfunktionelle Bahnen im Bereich des Nukleus Accumbens und des mesokortikalen Systems (Lohr & Wisniewski, 1987). Obwohl 'Akinese' oft als ganzheitliches

Symptom betrachtet wird, existieren verschiedene Arten der 'Akinese', die bei Morbus Parkinson auf pharmakologischer Ebene unterscheidbar sind (Narabayashi, 1983): die Bewegungsverlangsamung (Bradykinese), die Bewegungsarmut, und der Bewegungsstillstand ('freezing of movement').

Das zweite Kardinalsymptom, der Tremor, umfaßt unwillkürliche rhythmische oszillierende Bewegungen des gesamten Körpers, der Extremitäten oder anderer Körperteile. Beim NIP ist der Tremor eines der am spätesten erscheinenden Symptome, beim Morbus Parkinson eines der ersten. Ayd (1961) berichtete, daß bei 30% der Patienten mit NIP Tremor als frühes Zeichen erscheint, und bei 60% der Patienten im ganzen Verlauf der Behandlung besteht. Im Vergleich dazu weisen beim Morbus Parkinson die Hälfte der Patienten anfangs und die meisten Patienten über den ganzen Krankheitsverlauf einen Tremor auf. Das neuroleptisch induziertes Parkinsonsyndrom manifestiert sich außerdem häufiger symmetrisch als der MP-Tremor (Osser, 1993). Der Tremor beim NIP ist schneller (8-12 Hz) als bei MP (4-8 Hz), er hat eine kleinere Amplitude und ist weniger typisch als reiner Ruhetremor. Er kommt auch häufig als Halte- oder Aktionstremor vor (Osser, 1993). Bei Patienten mit mäßigem bis schwerem NIP kommt er häufiger vor, also ist er als diagnostisches Zeichen bei frühen und subtilen Fällen nicht nützlich (Osser, 1993).

Der Tremor wird nach folgenden klinischen Merkmalen beschrieben: Frequenz (Hz), Amplitude (fein-, grobschlägig), Dauer (intermittierend, persistierend), und Tremorart (Ruhe-, Haltungstremor). Der meist untersuchte Tremor bei Parkinsonsyndromen ist der Ruhetremor, der in Ruhezuständen auftritt und bei willkürlichen Bewegungen nachläßt. Bei EMG-Untersuchungen erscheint der Ruhetremor als wechselnde Innervierung von Antagonisten (Young, 1985). Dieser Tremor kann bezüglich Frequenz und Amplitude zur gleichen Zeit an verschiedenen Körperteilen variieren. Er kann in eine Handlung hinein persistieren, schwächt sich aber im Schlaf ab. Er wird erst subjektiv wahrgenommen, bevor er von außen beobachtbar ist, kann aber in solchen Fällen durch Finger-Tapping sichtbar gemacht werden (Lohr & Wisniewski, 1987). Der Tremor beim NIP zeigt sich häufig in den Extremitäten des Körpers: in den Fingern, dem Kiefer, dem Mund, der Zunge und den Lippen.

Die Pathophysiologie des Ruhetremors hängt wahrscheinlich mit dem nigrostriären dopaminergen System zusammen. Die neurophysiologische Basis des Ruhetremors bei MP scheint in der verringerten Aktivität dopaminergener Neurone im Striatum zu liegen (Goetz et al, 1986)). Andere wichtige Bereiche scheinen die Substantia Nigra und das ventrale Tegmentum zu sein (Lohr & Wisniewski, 1987). Weitere Möglichkeiten sind Langlatenzreflexe (Teravainen et al, 1979) oder ein Taktgebermechanismus mit Ursprüngen im Globus Pallidus (Cooper, 1969).

Der Haltungstremor, der beim Verbleiben in bestimmten Körperhaltungen erscheint, ist auch häufig bei den Parkinsonsyndromen. Die neuropathologische Basis dieses Tremors ist nicht klar, vermutet wird eine Störung des Regelkrieses des Cerebellums, roten Nukleus, und

Nukleus olivaris caudalis. Außerdem erscheint auch ein verstärkter physiologischer Tremor und ein Schreibtremor bei beiden Parkinsonsyndromen. Der Schreibtremor unterscheidet sich von anderen Aktionstremorarten, und ähnelt Tremorarten, die nur bei hoch entwickelten motorischen Aufgaben wie Sprechen oder dem Spielen eines Musikinstrumentes vorkommen (Young, 1985).

Der Rigor, als drittes Glied der klassischen Symptomentriade, kann als übermäßiger Muskeltonus beschrieben werden. Er wird oft als Widerstand gegenüber passiver Muskeldehnung operationalisiert. Zwei Arten von Rigor werden unterschieden. Die erste, der plastische Rigor, ist unabhängig von der angewendeten Kraft bei der passiven Bewegung und leistet gleichmäßigen Widerstand. Beim 'Zahnradrigor', der anderen Form, läßt sich ein Glied periodisch mit mehr und dann mit weniger Widerstand bewegen. Eine stärkere Ausprägung des Rigors führt zu einer gebundenen nach vorne gebeugten Körperhaltung und einem kleinschrittigen, schlürfenden Gang. Auch im Ruhezustand erscheint ein erhöhter Muskeltonus. Bei passiven Bewegungen leisten antagonistische Muskeln Widerstand, während bei Gesunden die agonistischen Muskeln eher mitmachen.

Der Rigor tritt gewöhnlich erst Tage bis Wochen nach den ersten Zeichen der Akinese auf. Neuere Studien zeigen, daß der Zahnradrigor bei 90% der Patienten mit klinischen Dosen eines typischen hochpotenten Neuroleptikums vorkommt, wenn vorsichtig untersucht, und scheint auch bei Einnahme von Antiparkinsonmitteln zu persistieren (Osser, 1993). Beim Parkinsonsyndrom läßt er sich von Spastizität, einer Form der pyramidalen Hypertonie, unterscheiden (Burke & Lance, 1973, zitiert in Newman & Calne, 1986).

Der pathophysiologischen Basis des Rigors liegt eine erhöhte Aktivität niederer motorischer Neurone zugrunde, die extrafusale Muskelfiber innervieren. Dabei ist es unklar, ob dies über α - oder γ -Stimulierung stattfindet (Newman & Calne, 1986). Langlatenzdehnreflexen werden ebenfalls in Verbindung mit dem Rigor gebracht (Cody et al., 1986). Die Verbesserung des Rigors durch die Einnahme anticholinergischer Medikation legt die Vermutung nahe, daß er mit übermäßiger cholinergischer Aktivität und dopaminergem Ungleichgewicht im Striatum zusammenhängt (Birkmayer & Riederer, 1985).

Möglicherweise existiert ein Dosisbereich, bei dem NIP besonders ausgeprägt ist, während Dosen unter und über diesem Bereich zu weniger EPS führen. Dafür spricht die Beobachtung von NIP-Verschlechterung sowohl beim Absetzen von Neuroleptika als auch bei Dosiserhöhung, was durch Neurotransmitter-Gleichgewichtsverhältnisse erklärt werden kann (Osser, 1993). Eine solche 'Fenster'-Beziehung zwischen Dosis und antipsychotischer Wirkung wird im übernächsten Abschnitt behandelt (zur 'neuroleptischen Schwelle').

2.4 Die Dosierung der Neuroleptika

Ein äußerst unbefriedigender Aspekt der Behandlung mit Neuroleptika ist, daß bisher noch kein praktikables Verfahren zur Dosiseinstellung besteht. Es ist heute nicht möglich zu Beginn einer Behandlung eine optimale Dosierung festzulegen, bei der eine maximale antipsychotische

Wirkung und minimale Nebenwirkungen erreicht werden. Eine optimale Dosis läßt sich nicht leicht finden, da die extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen viel früher als die erwünschte antipsychotische Wirkung auftreten. Dosierungsschemata, über die kein Konsens besteht (Jahn & Musguy, 1989), liefern zwar gute allgemeine Orientierungswerte, können aber die individuelle Konstitution eines einzelnen Patienten nicht berücksichtigen, die sehr viel in der Wirkung eines Neuroleptikums ausmachen kann. Neuroleptika-Dosierungen entsprechen daher dem Verfahren des 'trial and error'.

Wäre es möglich die optimale Dosis zu Beginn einer Behandlung festzustellen, würde das einige Vorteile mit sich bringen: Erstens könnte viel Zeit gespart werden; zweitens könnte eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten aufgrund von verringerten extrapyramidalmotorischen und anderen Nebenwirkungen erreicht werden; drittens, würde man eine Verbesserung der Compliance erwarten, da Nebenwirkungen ein Hauptgrund für die selbstständige Absetzung/Reduktion von Neuroleptika darstellen; und viertens wäre eine verminderte Prävalenz von Spätdyskinesien zu erwarten, deren potentielle Irreversibilität ein Hauptproblem der Neuroleptikabehandlung darstellt.

Forscher begaben sich anhand verschiedener experimenteller Ansätze auf die Suche nach einem praktikablen Dosierungsverfahren. Die neuroleptische Dosis steht nicht in direktem Zusammenhang mit der Ausprägung der EPS oder mit der Dopamin-Rezeptorblockade (Farde, 1992). Versuche (Abraham et al., 1996), verschiedene Parameter mit der therapeutischen Effizienz von Neuroleptika zu korrelieren (z.B. Prolaktinspiegel, s. Möller et al., 1981), wie die grobmotorische extrapyramidale Nebenwirkungen (Diamond et al., 1978; Simpson et al., 1964), oder der Neuroleptikaplasmaspiegel (Marder et al., 1993), blieben jedoch erfolglos. Neuere Studien haben die Wirkung von niedrig dosierten Neuroleptika auf schizophrene Patienten untersucht. Einzelne Ergebnisse sprechen für eine Niedrigdosierung (wegen reduzierter EPS und z.T. einer besseren Wirkung), aber ein Niedrigdosierung wird häufig mit erhöhten Rückfällen in Verbindung gebracht (Barbui et al., 1995), was stark gegen arbiträre Niedrigdosierung spricht. Eine solche Dosierungsstrategie berücksichtigt die individuellen Unterschiede in Response nicht. Im übernächsten Abschnitt soll auf ein weiteres Verfahren, die Dosierungsmethode von H.J. Haase, detailliert eingegangen werden. Im folgenden Abschnitt werden zunächst Skalen zur Erfassung von EPS behandelt.

2.5 Skalen zur Erfassung von EPS

Die EPS werden häufig als Einheit angesehen, obwohl es wie oben beschrieben mehrere Syndrome sind. Die erste Skala zur quantitativen Erfassung von EPS war die von Simpson et al. (1964), die zu einer neuen Version weiterentwickelt wurde (Simpson & Angus, 1970). Diese Skala ist ein oft verwendetes Maß des NIP. In der ersten Skala wurden Tremor und Speichelfluß nicht als Items aufgenommen, später aber hinzugefügt, weil Patienten nur mit hohem Tremor und/oder Speichelfluß niedrige Werte auf der Skala bekamen, gleichzeitig aber Antiparkinsonmittel bedürftig waren. In die neuen Skala wurden Faktoren aufgenommen, die

relativ leicht quantifizierbar und häufig sind. Dystonie sowie Akathisie werden nicht mit erfaßt. Die Skala besteht aus zehn Items, die in Tabelle aufgelistet sind:

Abb. 1. Skalen der Simpson-Angus-Skala zur Erfassung des neuroleptisch induziertem Parkinsonsyndroms

1. Haltung/Gangart	6. Beinschwung
2. Arme fallen lassen	7. Kopffallen lassen
3. Shulternschütteln	8. Glabellareflex
4. Ellenbogenrigor	9. Tremor
5. Handgelenkrigor	10. Speichelfluß

Simpson & Angus (1970)

Bei einer Faktorenanalyse dieser Items (Simpson & Angus, 1970) stellten sich vier Faktoren heraus: Rigor (Items 1-7), Speichelfluß (Item 10), Glabellareflex (Item 8), und Tremor (Item 9), die zusammen 68% der Varianz aufklärten. Diese Skala korreliert mit Neuroleptika-Plasma-Werte (Stanilla & Simpson, 1995). Ein Aspekt der 'klassischen Triade' des Parkinsonsyndroms wird in der Simpson-Angus-Skala nicht erfaßt, nämlich Akinese, aber die Simpson-Angus-Skala ist trotzdem eine Skala zur Erfassung des NIP. Interrater-Reliabilitätskoeffizienten von .71 bis .96 (Mittelwert .87) werden für diese Skala berichtet (Collegium Internationale Psychiatriae Scallorum (CIPS), 1986).

Weitere Skalen zur Messung der EPS sind: die Chouinard Extrapiramidal Rating Scale (Chouinard et al, 1980), die Targeting of Abnormal Kinetic Effects (TAKE)-Skala (Wojick et al., 1980), und die Extrapiramidal Symptoms Scale (Adler et al., 1989).

Die modifizierte Simpson-Angus-Skala beinhaltet zusätzlich ein Item zur Erfassung von Akathisie. Weitere Akathisie-Skalen sind: die Barnes Akathisia Rating Scale (Barnes, 1989) und die Hillside Akathisia Scale (Fleischhacker et al., 1989). Skalen zur Erfassung von Dyskinesien sind die Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) (Guy, 1976), die Simpson/Rockland Scale (Simpson et al., 1979), und das Basler Fremdrating zur Erfassung von Dyskinesien (BFR-D) (Hobi et al., 1986).

2.6 Versuche einer apparativen Erfassung der EPS

2.6.1 Die Arbeiten von H.J. Haase: Die neuroleptische Schwellendosis

Einer der ersten Versuche, EPS apparativ zu erfassen, wurde vom deutschen Psychiater H.J. Haase vorgenommen. Seine Arbeiten (z.B. Haase, 1970, 1977, 1982, 1986) drehten sich im wesentlichen um das Konzept der neuroleptischen Schwelle, also der neuroleptischen Mindestdosis, bei der ein Neuroleptikum antipsychotisch wirksam ist. Haase postulierte, daß beim ersten Auftreten feinmotorischer EPS diese Dosis für einen individuellen Patienten erreicht sei. Dies entspricht Haases Vermutung, daß feinmotorische EPS bei niedrigeren Dosen als grobmotorische EPS, und viel früher als die antipsychotische Wirkung auftreten. Weiter postulierte Haase, daß bei der zwei- bis dreifachen neuroleptischen Schwellendosis die

optimale neuroleptische Dosis erreicht sei, da in der Regel keine grobmotorischen EPS innerhalb dieses Bereiches auftreten, und ein 'Puffer' gegenüber negativen Entwicklungen im Krankheitsverlauf wie Stressoren gegeben sei. Haase bezeichnete den Bereich zwischen der neuroleptischen Schwelle und dem Auftreten grobmotorischer EPS als die 'neuroleptische Breite'. Haase behauptete, daß Dosierungen unterhalb der neuroleptischen Schwellendosis lediglich zu einer unspezifischen Sedierung führten und nicht antipsychotisch wirkten, während höhere Dosierungen lediglich vermehrte EPS und keine Verbesserung der antipsychotischen Wirkung zur Folge haben.

Haase entwickelte einen Test zur Bestimmung der neuroleptischen Schwellendosis, der auf einer Handschriftprobe basiert, der Handschriftentest (HST) (Haase, 1986). Dabei werden bestimmte quantitative Aspekte der Handschrift (im wesentlichen eine Verkleinerung der Schreibfläche im Verlauf des Schreibens) bei einer festgelegten Schriftprobe der Kriterien für das Erreichen der neuroleptischen Schwellendosis verwendet. Haase entwickelte außerdem auch ein Dosierungsschema auf der Basis seines Handschriftentest: Neuroleptika, bei denen Patienten im allgemeinen schneller, d.h. mit niedrigeren Dosen, die neuroleptische Schwelle erreichen, hätten eine höhere 'neuroleptische Potenz', die in Chlorpromazinäquivalenten ausgedrückt werden kann (Haase, 1982). Gegen dieses Schema sind Einwände geäußert worden (Jahn & Musgay, 1989), die z.B. die nicht mitgeteilten Testgütekriterien des HST oder die ausschließliche Bezugnahme auf die EPS anstatt auf die antipsychotische Wirkung betreffen.

Abraham et al. (1996) faßten die Ergebnisse von 47 empirischen Studien zum Handschriftentest zusammen. Sie stellten in vielen methodisch besser gesicherten, aber nicht in allen Studien, beträchtliche Belege zugunsten der Haase'schen Dosierungstechnik fest. Sie berichteten von Belegen für gute Behandlungserfolge sowie weniger EPS und Spätdyskinesien bei der Dosierung nach dem HST im Vergleich zur üblichen Dosierung (die oft viel höher war). Außerdem fanden sie Belege dafür, daß Dosierung auch unterhalb der neuroleptischen Schwelle Behandlungserfolge erzielen können. In einer Studie von McEnvoy et al. (1991) wurde der HST durch die Prüfung des Rigors am Ellenbogengelenk und die Beobachtung der Akinese ersetzt- die Wirksamkeit war ähnlich. Entgegen Haases Vermutung, daß feinmotorische EPS bei geringeren Neuroleptika-Dosierungen als grobmotorische EPS vorkommen, stellten McEnvoy et al. (1991) die gleiche Haloperidol-Schwellendosis wie Haase fest.

Neuere PET-Studien zur Untersuchung der Blockade der Dopamin-Rezeptoren unterstützen die Existenz einer neuroleptischen Schwelle. Farde et al. (1988) konnten zeigen, wie oberhalb einer bestimmten neuroleptischen Dosis keine weitere Blockade von D₂-Rezeptoren im Striatum erfolgte. Interessanterweise stand eine Besetzungsrate von 65-85% mit einem guten therapeutischen Response in Verbindung, unabhängig davon, welches typische Neuroleptikum gewählt wurde. Die gleiche Forschungsgruppe zeigte später (Farde et al., 1992) daß Patienten, die unter extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen leiden, durchschnittlich höhere D₂-Rezeptor-Besetzung im Striatum aufweisen. Eine neuere SPECT-Studie (Scherer et al., 1994)

deutet auf eine neuroleptische Schwelle als ein D₂-Besetzungsverhältnis im Striatum : im Frontalkortex von 1:2, unter dem EPS erwartet werden.

Abraham et al. (1996) fassen zusammen, daß die Belege für Haases Schwellentheorie ungenügend sind. Viele Studien seien methodisch unzureichend und würden die Schwellentheorie voreilig verwerfen. Sie fügen hinzu, daß es überraschend sei „wie selten versucht wurde, empirisch fundierte Methoden zur individuellen Dosierung klinisch anzuwenden und wissenschaftlich ausreichend zu untersuchen“ (S. 115).

2.6.2 Weitere Versuche einer apparativen Erfassung von EPS

Ein relativ früher Versuch, EPS apparativ zu erfassen, wurde von Goode et al. (1981) vorgenommen. In dieser Studie wurden zwei feinmotorische Aufgaben von 23 schizophrenen Patienten unter neuroleptischer Behandlung durchgeführt: eine Fingergeschicklichkeitsaufgabe des Crawford-Small-Parts-Dexterity-(CSP)-Test, bei der Patienten mit einer Pinzette kleine Metalnadeln in Löcher stellen mußten, und Finger-Tapping. EPS wurden nach den Kriterien von Muskelspasmen, Ruhelosigkeit, Steifheit, Tremor, und abnormale Bewegungen des Mundes und der Zunge bewertet (durch Beobachtung und Befragung). Es wurde keine Beziehung zwischen EPS und der Leistung bei den feinmotorischen Aufgaben festgestellt.

Die Forschungsgruppe von P.B. Vrtunski hat eine Reihe von Studien veröffentlicht (Vrtunski et al., 1991, 1994, 1996), bei denen apparative Messung der Fingerkräfte als Operationalisierung der Feinmotorik bei Neuroleptika-Behandlung verwendet wurde. Die Versuchspersonen wurden aufgefordert, ein mit Licht-Display analog dargestelltes Kraft-Niveau durch Drücken eines Kraftnehmers zu erzeugen. Die produzierte Kraft wurde ebenfalls mit analogem Lichtdisplay neben dem Zieldisplay dargestellt. Daraus wurde die Variable 'Kraftkontrolle' abgeleitet - die Fähigkeit eine gleichmäßige Kraft zu erzeugen. Es ist der Forschungsgruppe gelungen, mittels der so gemessenen Kraftkontrolle zwischen Patienten mit und ohne Spätdyskinesien zu unterscheiden (Vrtunski et al., 1991; 1994). Später konnte gezeigt werden, daß neuroleptisch behandelte schizophrene Patienten signifikant mehr Defizite der Kraftkontrolle als Gesunde aufweisen (Vrtunski et al., 1996). Interessanterweise wurden in der selben Untersuchung mehr Defizite bei der Behandlung mit Clozapin- als mit typischen Neuroleptika festgestellt, obwohl Clozapin für seinen Mangel an extrapyramidalen Nebenwirkungen bekannt ist. Es bleibt jedoch unklar, inwiefern diese Unterschiede morbogen (z.B. aufgrund von biologischen Unterschieden zwischen Responder und Non-Responder auf typische Neuroleptika), pharmakogen oder Folge einer Interaktion sind.

Zum Teil ähnliche Ergebnisse lieferte eine neuere Studie der Universität Konstanz (Klement, 1995), bei der die Zielkraftvorgabe auch rampen- oder sinusförmig variiert (Tracking-Aufgabe) und mit oder ohne visuellem Feedback geregelt werden muß. Diese Studie fokuzierte auf diskrete neurologische Zeichen (soft signs) der Schizophrenie, aber einige Ergebnisse betrafen die Medikation. Neuroleptisch behandelte schizophrene Patienten wiesen auch bei diesen Aufgaben eine schlechtere Kraftkontrolle auf. Wieder lassen sich die morbogenen, pharmakogenen und interaktionistischen Anteile dieser Unterschiede nicht klar trennen, obwohl

die meisten Ergebnisse nicht mit EPS korrelieren und als hauptsächlich morbogen interpretiert wurden. Die Dauer der aktuellen und gesamten Neuroleptikaeinnahme ging mit schlechterer Leistung bei der Trackingaufgabe, aber auch mit der möglicherweise konfundierenden Variablen Krankheitsdauer einher. Außerdem korrelierte EPS nach Simpson & Angus (1970) (also Rigor und Tremor) negativ mit dem Kraftmaximum der Patienten (ohne Zielvorgabe).

Eine weitere Kraftmeßungsstudie (Kehm, 1997) konnte eine Reihe von kinematischen Unterschieden zwischen Parkinson-Patienten und einer parallelisierten Gruppe von Gesunden aufzeigen. Parkinson-Patienten waren signifikant verlangsamt in Aufgaben, in denen die Zielkraftvorgabe schnell variierte. Außerdem waren die Krafttrajektoren signifikant unregelmäßiger im Vergleich zu den Gesunden, was eine Dysfunktion der ballistischen Bewegungen und eine Bevorzugung eines 'closed-loop' Feedbackmechanismus bedeuten könnte. Beim Konstanthalten eines vorgegebenen Kraftniveaus mit visuellen Feedback unterschieden sich die Parkinson-Patienten von den Gesunden nicht, aber die Patienten des Äquivalenz-Typs unterschieden sich signifikant von den Gesunden und den Patienten des Akinese-Rigor-Typs, was als Folge von erhöhtem Tremor bei der erst genannten Gruppe interpretiert wurde.

J.P. Caligiuri und seine Arbeitsgruppe veröffentlichte einige Studien, in denen verschiedene Apparaturen verwendet wurden, um die drei Parkinsonsymptome Tremor, Rigor und Bradykinese bei schizophrenen Patienten mit und ohne Neuroleptika-Behandlung zu erfassen (Caligiuri et al., 1989; 1991; 1992, 1993a; 1993b; 1994). Mit einem tragbaren Gerät zur Erfassung von Handgelenkrigor wurden hohe Korrelationen mit klinischen Ratings von Rigor festgestellt (Caligiuri et al. 1994). In einer weiteren Studie wurden Tremor und Rigor zusammen als Index des Parkinsonoid verwendet (Caligiuri et al, 1991). Tremor wurde als Oszillation in einer Kraftkontrollaufgabe mit 0.3 N Zielvorgabe quantifiziert (Fourieranalyse). Rigor wurde als das benötigte Kraftniveau quantifiziert, um den Zeigefinger durch einen 30-40 Grad Bogen zu bewegen. Das dafür eingesetzte Gerät konnte Kraft und Position gleichzeitig messen. Asymmetrien in Tremor und Rigor konnten mit diesen Instrumenten, aber nicht mit klinischen Ratings festgestellt werden. Ferner konnten die so erfaßten Parkinson-Symptome statistisch von einem apparativ quantifiziertem Maß von Dyskinesie unterschieden werden (Variabilitätskoeffizient einer Kraftkontrollaufgabe).

Weiterhin konnte gezeigt werden, daß Parkinson-Symptome (Tremor, Rigor und Bradykinese) auch bei nicht neuroleptisch behandelten schizophrenen Patienten erfaßbar sind (Caligiuri, 1993a, 1993b). Handrigor wurde mittels eines Geräts gemessen, das gleichzeitig Kraft und Position registriert, Haltungstremor wurde mittels eines Handkraftmeßgerätes quantifiziert, und Bradykinese wurde mit einem Gerät zur Registrierung der Zeitstruktur bei Handgelenkrotation (Flexion und Extension) erfaßt. In einer Studie mit neuroleptisch unbehandelten (bzw. nicht in den letzten 10 Jahren behandelten) schizophrenen Patienten und Gesunden (1993b) wiesen die Schizophrenen mehr Tremor, Rigor und Bradykinese auf, was die Autoren auf eine morbogene Hypodopaminergie zurückführen. Eine ähnliche extrapyramidale Neuropathologie zwischen Alzheimer-Patienten mit Psychosen und

schizophrenen Patienten wurde in einer weiteren Studie (Caligiuri, 1993a) aufgrund von Ähnlichkeiten in der so gemessenen extrapyramidal-motorischen Funktionen vermutet: Beide Patientengruppen zeigten ähnlich ausgeprägten Rigor und Tremor, Alzheimer-Patienten wiesen jedoch mehr Bradykinesie auf.

Eine weitere apparative Erfassung von Spätdyskinesien konzentriert sich auf die Mundmuskulatur (Gattaz & Büchel, 1993; Büchel et al., 1995; Nilsson et al., 1996). Gleichzeitig dazu konnte ein perioraler Tremor als NIP quantifiziert werden. Vier Punkte werden um den Mund positioniert und deren Videobild von analog auf digital umgewandelt. Die Trajektorien der Punkte werden dann mit einem Computerprogramm registriert und das Ergebnis mit Fourier-Transformation analysiert, um das Frequenzspektrum der Punkt-bewegungen zu berechnen. Spätdyskinesien konnten aufgrund der Frequenz (1-3 Hz) von Parkinson'schem Tremor (3-7 Hz) unterschieden werden. Das Ausmaß von Spätdyskinesie oder Tremor wurde mit dem mittleren Powerindex (ein Maß der Energie einer Bewegung) quantifiziert. Es wurden mittlere bis hohe Korrelationen zwischen dem Dyskinesie-Maß und standardisierten klinischen Ratings festgestellt (Nilsson et al., 1996). Auch zwischen perioralem Tremor und klinischen Ratings von Parkinsonsyndrom konnten Korrelationen festgestellt werden (.39 bis .53), Patienten mit und ohne Parkinsonsyndrom konnten unterschieden werden.

Th. Jahn und Mitarbeiter haben eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, in denen die Feinmotorik schizophrener Patienten anhand von Schreibaufgaben mit einem Digitalisieretablett untersucht wurde (Jahn et al., 1995; Jahn, 1997; Ehlert, 1995; Ehrensberger, 1993) stellten in vielen kinematischen Variablen der Schreibe-bewegung signifikante Unterschiede zwischen den Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe fest, die auf das neurologische Soft-Sign Dysdiadochokinese (Beeinträchtigung einer einfachen sich wiederholenden Bewegung), zurückgeführt wurden. Vor allem ließen sich eine erhöhte intraindividuelle Variabilität und eine allgemeine Verlangsamung bei den Patienten feststellen. Die einzigen Zusammenhänge zwischen kinematischen Variablen und EPS (Rigor ging mit verringerter Geschwindigkeit einher) wurden auf vier Patienten mit besonders hohem Rigor zurückgeführt.

Bei Ehrensberger (1993) wurden Zusammenhänge zwischen EPS und Bewegungen, die zu einem Takt von außen synchronisiert wurden, festgestellt. In einer Einzelfall-Verlaufsstudie mit 6 schizophrenen Patienten mit variierenden neuroleptischen Dosen (Ehlert, 1995) wurde ein Zusammenhang zwischen einigen kinematischen Variablen beim 'Kringeln' und EPS festgestellt, der aber nur bei schwereren Ausprägungen der EPS zu bestehen schien. Die kleine Stichprobe dieser Studie schränkt allgemeine Aussagen über diesen Zusammenhang ein.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß verschiedene Methoden erfolgreich dazu eingesetzt wurden, motorische Anomalien bei schizophrenen Patienten zu registrieren. Spätdyskinesien ließen sich trennscharf von Parkinson'schen Symptomen unterscheiden (Caligiuri et al., 1991; Nilsson et al., 1996). Insbesondere Tremor und Rigor eigneten sich als Operationalisierungen des neuroleptisch induzierten Parkinsonsyndroms. Die Trennung zwischen EPS und NSS war problematischer, obwohl einige feinmotorische Anomalien eher

auf NSS zurückführbar waren. Sogar bei nicht neuroleptisch behandelten schizophrenen Patienten wurden Parkinson-Symptome festgestellt, die möglicherweise aufgrund von morbogener Hypodopaminergie bestehen (Caligiuri, 1993a; Caligiuri, 1993b).

2.7 Schreibbewegungen bei Gesunden

Schreiben ist eine gelernte und allgemein praktizierte Fertigkeit, bei der die feinsten Muskeln der Hand benötigt werden. Diese Fertigkeiten entwickeln sich relativ spät, viel später als Sprechen. Sie bedarf der Operation der Formproduktion und der räumlichen Anpassung: die Produktion eines einzelnen Buchstaben bedarf dem Zugriff auf motorisches Wissen, und gleichzeitig müssen verschiedene Buchstaben in Linien mit bestimmten Verhältnissen bezüglich Abstand und Grundlinie-Orientierung geordnet werden (Thomassen & Van Galen, 1992).

Um Schreibbewegungen zu analysieren, müssen sie in bedeutungshaltige Einheiten aufgeteilt werden. Ganze Seiten oder auch Zeilen können analysiert werden, um globale Eigenschaften zu erfassen (z.B. Maarse, Schomakaer & Teulings, 1988). Kleinere Einheiten, wie einzelne Buchstaben oder Striche ('Strokes'), sind bezüglich der Motorik am relevantesten. Ein Buchstabe, ohne nähere Spezifikationen, ob er groß oder klein, in Druck- oder Schreibrift geschrieben ist, wird 'Graphem' genannt. Die verschiedenen Arten, wie man ein bestimmtes Graphem schreiben kann (ob groß oder klein etc.), heißen die 'Allographen' dieses Graphems.

Strokes werden normalerweise 'ballistisch' durchgeführt, d.h. sie weisen ein eingipfliges Geschwindigkeitsprofil auf (Mai & Marquardt, 1995). Normalerweise dauern sie ungefähr 200 ms, die schnellsten 100 ms (Thomassen & Van Galen, 1992). Es bestehen kaum Hinweise dafür, daß Strokes eine Einheit der motorischen Programmierung von Handschriftbewegungen bilden (Teulings et al., 1986). Allographen scheinen bei Handschriftbewegungen die Bewegungseinheiten im Motorprogramm zu sein, was sich anhand von Reaktionszeitexperimenten erschließen läßt (Teulings et al., 1983).

Moderne Schreibbewegungsmodelle beschreiben das Handschriftsystem anhand verschiedener Module. Module werden unterschieden in Module für den Abruf aus einem Langzeitgedächtnis (in graphemischem Code), die Einspeicherung in einem Kurzzeitpuffer (in allographischem Code), den geordneten Abruf des graphischen Bewegungsmusters aus dem Kurzzeitpuffer (oder nur die Aktualisierung dieses Pufferinhalts), die Einleitung der Bewegung (so daß muskelspezifische Parameter wie Strokeorientierung und Kraft festgelegt werden), und zuletzt die Aufzeichnung und Verarbeitung (Teulings, 1994).

Der Code des Bewegungsprogramms ist wahrscheinlich räumlich, und nicht zeitlich oder biomechanisch. Die Handschrift wird bezüglich Form, Neigung und Größe über Zeilen und Seiten hinweg konstant gehalten. Eine solche Konstanz ist nur möglich, wenn für große biomechanische Unterschiede kompensiert wird, die entstehen, während sich die Hand innerhalb von Wörtern beugt und streckt, sich von links nach rechts einer Zeile entlang bewegt oder von oben nach unten auf einer Seite bewegt (Thomassen & Van Galen, 1992). So hängt die Beugung von Muskeln in der Hand während des Schreibens sehr von der Position der Hand

ab (Thomassen & Van Galen, 1992). Die hohe Konstanz von Buchstabenformen einer Person, sogar wenn sie in verschiedenen Größen geschrieben werden, ist ein Beleg dafür, daß Motorprogramme für das Schreiben wahrscheinlich nicht in der Form von Anweisungen an bestimmte Muskelgruppen gespeichert sind, sondern als räumlicher Code. Dieser räumliche Code ist möglicherweise auf zwei Hauptachsen abgebildet (Teulings, Thomassen & Maarse, 1989).

2.8 Fragestellung der Untersuchung

Ziel der Untersuchung war es, die Feinmotorik neuroleptisch behandelter schizophrener Patienten und ihren Zusammenhang mit NIP mittels einer computergestützten Handschriftanalyse zu untersuchen. Die Feinmotorik wurde anhand einer Reihe von kinematischen Variablen mit zwei Kontrollgruppen verglichen, einer gesunden Gruppe und einer Gruppe von Patienten mit Morbus Parkinson.

Diese Gruppen wurden mittels eines Computerprogrammes zur kinematischen Mikroanalyse von Schreibbewegungen verglichen. Dies erfolgte gemäß einer Reihe von Variablen, wie Frequenz, Amplitude, Geschwindigkeit, Beschleunigung, intraindividuelle Variabilität, Flüssigkeit und Zeitstruktur einzelner Schreibbewegungen, sowie, entsprechend dem Ansatz von Haase (1982), hinsichtlich Satzlänge.

Diesbezüglich ist von besonderem Interesse, ob die Parkinson-Symptome Tremor und Rigor unterschiedliche kinematische Profile aufweisen, und ob das Ausmaß an NIP nach Simpson & Angus (1970) in Zusammenhang mit einem bestimmten kinematischen Profil steht. Bezüglich dieses Profils wäre zu erwarten:

- 1) Zeichen einer Mikrographie gemäß Haase (1982), was sich in der Amplitude einzelner Buchstabensegmente (sogenannte 'Strokes') so wie in der Gesamtsatzlänge niederschlagen könnte;
- 2) Zeichen einer Verlangsamung, vielleicht in der Gesamtsatzlänge, der Frequenz oder der Geschwindigkeit einzelner Schreibbewegungen, oder in der Zeitstruktur einzelner Schreibbewegungen. Eine solche Verlangsamung könnte aber auch morbogen statt pharmakogen sein;
- 3) Zeichen des Tremors. Diese könnten sich in Flüssigkeitsmaßen oder intraindividuellen Variabilitätsmaßen von Position oder Geschwindigkeit niederschlagen;
- 4) Zeichen des Rigors. Da einige Untersuchungen feinmotorischen Rigor mit Maßen von Kraft über Distanz erfassen (Caligiuri et al., 1989; Caligiuri et al., 1991; Caligiuri et al., 1993a; Caligiuri et al., 1993b), könnte man diese Zeichen in Beschleunigungsmaßen erwarten, da Beschleunigung linear mit Kraftaufwand variiert und Bewegungen per Definition über Distanz verlaufen.

Ferner wäre zu erwarten, daß die Gruppen der schizophrenen und Parkinson-Patienten in Kontrast zur gesunden Gruppe und aufgrund von morbogenen oder neuroleptisch induzierten Parkinson-Symptomen bestimmte Ähnlichkeiten in ihrem kinematischen Profilen aufweisen. Die kinematischen Variablen, bei denen diese Ähnlichkeiten bestehen, würden folglich auch die Variablen sein, bei denen eine hohe Korrelation zu EPS besteht. Die schwereren Beeinträchtigungen in den Schreibbewegungen wären wegen ausgeprägterer Pathologie bei den Parkinson-Patienten zu erwarten.

Obendrein sind auch eventuelle Zusammenhänge zwischen Dyskinesien (mittels der ‘Abnormal Involuntary Movement Scale’ (AIMS; Guy, 1976) gemessen) und kinematischen Variablen von Interesse, sowie ob das so gemessene kinematische Profil von Spätdyskinesien von dem des Tremors und des Rigors unterschieden werden kann. Eventuelle Zusammenhänge zwischen kinematischen Variablen der Handschrift und Schizophrenie-Symptomatik (Plussymptomatik gemessen mit Skalen der BPRS, Overall & Gorham, 1981) und Minussymptomatik gemessen mit dem ‘Schedule for the Assessment of Negative Symptoms’ (SANS, Andreasen, 1981) wären ebenfalls interessant. Die Erfassung von neurologischen diskreten Zeichen (neurological soft signs, NSS) anhand der ‘Neurological Evaluation Scale’ (NES) von Buchanan & Heinrichs (1989) könnte zur Abgrenzung morbogener von pharmakogenen motorischen Beeinträchtigungen beitragen, und die ‘Wisconsin Card Sorting Test’ (WCST, Heaton et al., 1993) könnte Aufschluß über die Frontalhirnbeteiligung beim Schreiben geben.

3 Methode

3.1 Probanden

Die Probanden wurden im Rahmen verschiedener kinematischer Studien zwischen den Jahren 1994 und 1997 rekrutiert und zu 3 Gruppen zusammengefaßt: Gesunde, schizophrene und Parkinson-Patienten. Ursprünglich untersucht wurden 110 Gesunde (Studierende und nicht-wissenschaftliche Mitarbeiter der Universität Konstanz) von denen 5 wegen unvollständiger oder ungeeigneter Schriftproben (siehe unten) ausgeschlossen wurden, so daß 105 übrigblieben (50 Frauen und 55 Männer). Die Gesunden wurden über Aushänge an der Universität Konstanz und durch persönliche Ansprache rekrutiert. Von den 63 ursprünglich untersuchten schizophrenen Patienten blieben nach Ausschluß wegen unvollständiger oder ungeeigneter Schriftproben 60 übrig (13 Frauen und 47 Männer). Von den 45 ursprünglich untersuchten Parkinson-Patienten blieben 40 übrig (20 Frauen und 20 Männer). Die schizophrenen Patienten wurden über die Forschungsstation des Zentrums für Psychiatrie Reichenau (ZPR) rekrutiert, Parkinson-Patienten über die Parkinson-Klinik Wolfach/Schwarzwald. Als Vergütung für die Teilnahme erhielten alle Versuchspersonen 10 DM/Stunde.

Nicht in die Untersuchung aufgenommen wurden schizophrene Patienten mit früherem Drogenmißbrauch, neurologischen Erkrankungen, tardiven Dyskinesien und Akathisie, so wie Gesunde, bei denen sich auf Befragen Hinweise auf frühere oder gegenwärtige neurologische, psychiatrische oder psychotherapeutische Behandlungen ergaben.

Die Parkinson-Gruppe war signifikant älter ($p < .05$) als die anderen zwei Gruppen. Der Unterschied hängt mit dem relativ späten Beginn des Morbus Parkinson und der darausfolgenden Schwierigkeit, jüngere Versuchspersonen zu finden, zusammen. In Tabelle 2 werden die wichtigsten Merkmale der Stichproben dargestellt.

Anhand des Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971,) wurden die Versuchspersonen aller Gruppen gebeten, ihre Seitenpräferenz bei 10 verschiedenen Tätigkeiten gestisch zu demonstrieren. Im daraus abgeleiteten Lateralitätsquotienten ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Fünf Gesunde, vier schizophrene Patienten, jedoch keiner der Parkinson-Patienten gab an, mit der linken Hand zu schreiben.

Die schizophrenen Patienten

Die schizophrenen Patienten erfüllten die DSM-III-R Kriterien für eine Schizophrenie. Nach ICD-9 Kriterien verteilten sich diese Patienten folgendermaßen auf die diagnostischen Untergruppen: 43 paranoid-halluzinatorische Schizophrenien, neun Hebephrenien, zwei undifferenzierte Schizophrenien, zwei schizodepressive Störungen, ein schizophrener Residualzustand, eine akute schizophreniforme psychotische Störung und eine gemischte schizoaffektive Störung.

Tabelle 2. Demographische Daten der drei Stichproben

Gruppe	Gesunde	Schizophrene	Parkinson
N	105	60	40
Frauen	50	13	20
Männer	55	47	20
Alter in Jahren (SD)	34.3 (14)	30.2 (8.5)	64.0 (8.4)
Familienstand			
ledig	59	57	3
verheiratet	26	2	23
geschieden	3	1	5
verwitwet	2	0	9
Schulbildung			
keine	0	1	1
Sonderschule	0	2	0
Hauptschule	21	24	27
Realschule	9	19	6
Gymnasium	75	14	6
<u>Beruf</u>			nicht erhoben
nie berufstätig	0	15	
Hausfrau/-mann	0	1	
Ausbildung	3	5	
Studium	39	7	
Arbeiter	7	19	
Facharbeiter	0	6	
Beamter/Angestellter	21	5	
Leitender Beamter/Angest.	2	0	
selbständig	0	1	
IQ (MWT-B)	116.9 (15.5)	107.3 (14.5)	nicht erhoben
Lateraliitätsquotient [#]	78.7 (41.7)	77.3 (51.1)	75.9 (42.6)
Schreibhand			
links	5	4	0
rechts	100	56	40

Zahlen in Klammern sind Standardabweichungen. [#]Lateraliitätsquotient nach Oldfield (1971), MWT-B: Mehrfachfach-Wortschatz-Intelligenztest, Lehrl (1977)

Das mittlere globale Funktionsniveau (Global Assessment of Functioning, Achse V im DSM-III-R) betrug 49,8, entsprechend „ernsthafte Symptome oder jedwede ernste Beeinträchtigung der sozialen, beruflichen und schulischen Leistungsfähigkeit“.

Nur drei der schizophrenen Patienten waren in ambulanter Behandlung des Zentrums für Psychiatrie Reichenau, während die restlichen 57 stationär behandelt wurden. Die ambulanten Patienten wohnten entweder allein oder mit Familienangehörigen (siehe Tabelle 3.).

Tabelle 3. Allgemeine klinische Daten der schizophrenen Gruppe

Diagnose (DSM-III-R)			
paranoid-halluzinatorisch (295.3)	42		
desorganisierter Typus (295.1)	7		
undifferenzierter Typus (295.9),	6		
schizo-affektive Störung (295.7)	3		
schizophreniforme Störung (295.4)	2		
Behandlung		SD	Streubreite
stationär	57		
ambulant	3		
Globales Funktionsniveau, DSM-III-R	49.8	16.0	22 - 90
Ersterkrankungsalter A*	25.6	7.7	16.7-63.9
Ersterkrankungsalter B[#]	23.2	6.1	13.0-55.6
Anzahl stat. Aufnahmen (einschl. jetztiger)	4.97	4.46	1-22
Gesamthospitalisierung (Wo.)	70.3	79.1	1-390
Krankheitsdauer A* (Jahre)	4.7	4.7	3 Wo.-17.3 J.
Krankheitsdauer B[#] (Jahre)	6.9	5.6	8 Wo.-25 J.
Tage seit Aufnahme auf die Station	54.3	47.7	3-191
Tage seit Aufnahme in die Klinik	97.3	101.4	8-535
Familienmitglieder behandelt wegen einer psychischen Störung	13 mit mindestens einem 47 ohne		

*Krankheitsbeginn als erste Vergabe der aktuellen Diagnose

[#]Krankheitsbeginn als erste Zeichen psychischer Auffälligkeit

Die mittlere Krankheitsdauer seit Auftreten erster Anzeichen psychischer Auffälligkeit lag bei 6.9 Jahren (SD = 5.6, Streubreite 8 Wochen bis 25 Jahre). Die Krankheitsdauer seit erstmaliger Vergabe der Hauptdiagnose betrug 4.7 Jahre (SD = 4.7, Streubreite 3 Wochen bis 17.3 Jahre). Die durchschnittliche Anzahl stationärer Aufnahmen inklusive der aktuellen betrug 5.0 (SD = 4.5, Streubreite 1 bis 22), wobei acht der 60 schizophrenen Patienten sich zum ersten Mal in stationärer Behandlung befanden. Die Gesamthospitalisationsdauer lag im Durchschnitt bei 1.3 Jahre (SD = 1.5, Streubreite eine Woche bis 7.5 Jahre), und die durchschnittliche Dauer des aktuellen Aufenthalts betrug 97.3 Tage (SD = 101.4, Streubreite 8 bis 535 Tage).

Als Maß der psychopathologischen Beeinträchtigung wurde bei den schizophrenen Patienten die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; Overall & Gorham, 1981) in der auf 24-Items erweiterten Version von Lukoff, Nuechterlein & Ventura (1986) angewandt. Hier wird jedes einzelne Symptom (z.B. Angst, Halluzination, Affektverflachung) auf einer siebenstufigen Skala von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem schwer) eingestuft. Der mittlere Skalenwert der schizophrenen Patientenstichprobe betrug 45.6 (SD = 11.0, Streubeite 31 bis 85). Tabelle 4. stellt die Gesamtscores der BPRS, des Schedule for the Assessment of Negative Symptoms (SANS, Lukoff et al., 1986), und die Neurological Evaluation Scale (NES, Buchanan & Heinrichs, 1989) der schizophrenen Patienten dar.

Tabelle 4. Symptomatik nach der BPRS und SANS sowie Ausprägung der NES-Skalen der schizophrenen Gruppe

	Mittelwert	SD	Streubreite
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) Summenscore	45.6	11.0	31-85
Schedule for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) Summenscore	12.6	3.9	2-21
Summe Globaler Beurteilungen	34.7	15.5	6-69
Neurological Evaluation Scale Summenscore	14.2	9.1	1-40
SMS-Zusatz-Skalen Summenscore	9.5	8.0	0-29

Nur 1 Patient nahm zum Untersuchungszeitpunkt kein Neuroleptikum. Die mit Neuroleptika behandelten Patienten ließen sich folgendermaßen nach Medikamentenart aufteilen: 46 erhielten typische Neuroleptika, 9 das atypische Neuroleptikum Clozapin, und 4 Patienten eine Kombinationsbehandlung. Chlorpromazinäquivalente (CPZ), berechnet nach Jahn und Mussgay (1989) über 10 Tage vor der experimentellen Untersuchung, betragen für die neuroleptisch behandelten Patienten durchschnittlich 268.7 (SD = 188,3, Streubreite 0 bis 731.5).

Die Ausprägung des neuroleptisch induzierten Parkinsonsyndroms (NIP) wurde mittels der Skala von Angus & Simpson (1970) am Tage der Untersuchung eingeschätzt. Dabei wurden zehn verschiedene Symptome auf einer Skala von 0 (normal) bis 4 (starke Beeinträchtigung) beurteilt. Diese Untersuchungen wurden je Teilstudie von verschiedenen Ärzten durchgeführt. Aus organisatorischen Gründen war eine Untersuchung in 24 Fällen nicht möglich. Um einen homogenen Wert für muskulären Rigor zu bilden wurde aus den ersten sieben Items (Gangbild, Fallenlassen der Arme, Schulterschütteln, Ellenbogensteifheit, Beweglichkeit des Handgelenks, Beinpendeln, Nackensteifheit) einen Mittelwert gebildet. Die Items 8 bis 10 (Glabellarreflex, Tremor und Speichelfluß), gemäß der Empfehlung von George Simpson (Jahn, 1997) wurden nicht berücksichtigt. Der Mittelwert dieses Masses betrug 0.825 (SD = 0.64, Streubreite 0 bis 2.6).

Tremor, Item 9 auf der Skala von Simpson und Angus (1970), stellt ein weiteres wichtiges NIP-Symptom dar. Dieses Item wurde anfänglich getrennt berücksichtigt (siehe Tabelle 5), und im Laufe der Datenanalyse zusammen mit den Rigor-Items als ganzes NIP-Maß behandelt. Die individuellen Ratings dieses Items fielen folgendermaßen aus: 28 der 60 untersuchten Patienten zeigten keinen Tremor, 29 Patienten einen leichten, ein Patient zeigte einen vorübergehenden und nur zwei einen anhaltenden Tremor der Hand oder des Armes.

Tabelle 5. Medikationsdaten der schizophrenen Gruppe

Neuroleptika			
keine	1		
nur konventionelle	46		
nur Clozapin	9	SD	Streubreite
kombiniert Clozapin /typisches NL	4		
Alter bei erster Neuroleptika-Verschreibung	24.8	7.6	17-64
Tage der aktuellen Neuroleptika-Einnahme	38.9	80.8	0-415
Jahre seit erster Neuroleptika-Verschreibung	5.3	4.5	0-22
CPZ - gesamt	264.2	80.8	0-415
CPZ- neuroleptisch behandelt	268.7	188.3	0-731.5
NIP Rigor	0.825	0.64	0-2.6
Tremor kein	28		
leicht	29		
vorübergehend	1		
anhaltend	2		

CPZ: Chlorpromazinäquivalente berechnet nach Jahn und Mussgay (1989)

Die Parkinson-Patienten

Die über die Wolfacher Parkinson-Klinik rekrutierten Patienten wurden von den Ärzten dieser Klinik nach ICD-9-Kriterien diagnostiziert. Nicht in die Untersuchung aufgenommen wurden Patienten mit neurologischer oder psychiatrischer Komorbidität (z.B. Morbus Alzheimer, Demenz, Parkinson-Plus-Symptomatik), sowie Parkinson-Patienten des Tremordominanztyps (wegen der geringen Anzahl von Patienten dieses Typus in der Klinik). Alle Parkinson-Patienten erhielten ihre Behandlung stationär. Von den 40 diagnostizierten Patienten waren 18 als Akinese-Rigor Subtyp und 22 als Äquivalenz-Subtyp diagnostiziert. Aus den Krankheitsakten wurden die Stadien der Krankheit nach Hoehn & Yahr (1967) festgestellt, 2 Patienten befanden sich im ersten, 18 im zweiten, 16 im dritten und 4 im vierten Stadium. Ebenfalls wurden die Webster-Skala (Webster, 1968) und die Skala von Schwab & England (1969), kurz nach Aufnahme erfaßt, sowie anamnestische Daten aus den Krankheitsakten entnommen. Diese Angaben sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Tabelle 6. Klinische und amamnestische Daten der MP-Stichprobe

Subtyp			
Akinese-Rigor	18		
Äquivalenz	22		
Stadium			
1	2		
2	18		
3	16	SD	Streubreite
4	4		
Webster-Skala	10.05	3.46	4.5-19
Schwab-England-Skala	80.25	11.21	40 - 80
Krankheitsdauer A*	5.56	3.42	0.94 - 12.94
Krankheitsdauer B[#]	6.92	3.75	1.87 - 15.96
Ersterkrankungsalter A* (Jahre)	59.06	9.60	35.06- 80.04
Ersterkrankungsalter B[#] (Jahre)	57.70	9.74	35.06-79.04
Anzahl stationärer Aufnahmen^{##}	2.08	1.61	1-7
Tage seit Aufnahme	13.43	7.37	2-24

*Krankheitsanfang als erste Vergabe der aktuellen Diagnose;

[#] Krankheitsanfang als erste Zeichen psychische Auffälligkeit; ^{##}inkl. aktueller Aufnahme

3.2 Untersuchungsapparatur

Die Untersuchung der Schreibbewegungen erfolgte mit einem Digitalisiertablett (samt elektronischem Kugelschreiber) der Marke 'Zedpen Plus' von der Firma TDS-NUMONICS, das an einen IBM-kompatiblen PC angeschlossen wurde.

Eine on-line-Verbindung zwischen Schreibtblett und PC wurde über das Programm CS, Version 4.1 [6/94] hergestellt. Dieses Programm speichert die eingelesenen Schreibbewegungsdaten. „Registriert wird der Ort der Schreibspitze mit einer räumlichen Auflösung von 0.05 mm und einer zeitlichen Auflösung von 100-200 Hz“ (S.3, Marquardt und Mai, 1994a). Die Genauigkeit beträgt ca. 0.2 mm. Mittels spezieller mathematischer Filterungsverfahren (nonparametrische Kernschätzung) wird die Ortskurve zur Fehlerbereinigung geglättet, so daß Geschwindigkeits- und Beschleunigungskurven kalkuliert werden können. Zur näheren Erläuterung dieser Verfahren wird auf Marquardt und Mai (1994a; 1994b) verwiesen.

3.3 Durchführung

Die Räumlichkeiten

Die Untersuchungen fanden für die Gesunden im Untersuchungsraum des Projektes der Universität Konstanz statt, für die schizophrenen Patienten in einem Raum der Forschungsstation des ZPR, und für die Parkinson-Patienten in einem Raum der Wolfacher Klinik. In allen Fällen wurde das Tablett auf einen Tisch plaziert, mit einem in der Höhe einstellbaren Stuhl davor, auf dem die Versuchspersonen saßen.

Die Schreibbewegungsuntersuchung

Die für diese Arbeit relevante motorische Aufgabe bildete nur den ersten Teil einer Testbatterie, deren restlichen Teile für diese Studie nicht von Belang sind.

Die Versuchsperson wurde gebeten, am Tisch platzzunehmen, auf dem das Schreibtblett lag. Der Stuhl wurde eingestellt, so daß die Versuchsperson bequem sitzen und schreiben konnte. Ein A4-Blatt Papier wurde auf das Schreibtblett im Hochformat gelegt und die Versuchsperson wurde gebeten, das Blatt so auf dem Schreibtblett zu orientieren, wie sie gewöhnlich schreibt. Wenn sie das Blatt anwinkelte, wurde das Schreibtblett daraufhin in bezug zum Tisch genauso angewinkelt, so daß das Blatt im Hochformat und rechtwinklig zu den Seiten des Schreibtblett lag, damit Auf- und Abbewegungen auf dem Papier der Y-Achse auf dem Schreibtblett entsprachen. Der Versuchsleiter saß neben der Versuchsperson vor einem PC, der Bildschirm war so ausgerichtet, daß ihn die Versuchsperson nicht sehen konnte. Die Versuchsperson wurde gebeten: dreimal den Satz 'Der Ball rollt schneller' untereinander zu schreiben. Es wurde deutlich gemacht, daß dieser Satz jeweils einmal in drei untereinander geschriebenen Zeilen in der üblichen Handschrift niederzuschreiben war. Bei Unterbrechungen

oder falsch bzw. unvollständig geschriebenen Sätzen wurde die Versuchsperson dazu aufgefordert, die Aufgabe zu wiederholen. Die voreingestellte Zeit zur Datenspeicherung betrug 30 Sekunden.

Gleich nach der Schreibbewegungsuntersuchung wurde bei den schizophrenen Patienten zusätzlich der Wisconsin Card Sorting Test (WCST) durchgeführt, als Test der Frontalhirnfunktion. Zusätzlich fand am gleichen Tag eine klinische und neurologische Untersuchung statt, die jeweils von einem der Psychiater der ZPR-Forschungsstation durchgeführt wurde. Hier wurden folgende Skalen durchgeführt: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall & Gorham, 1986), Schedule for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1981), deutsche Übersetzung Ackenheil et al., 1985), die AIMS (Guy, 1976), deutsche Übersetzung SKAUB (Seeler & Kulhanek, 1980) und die Neurological Evaluation Scale (NES, Buchanan & Heinrichs, 1989). Bei den Parkinson-Patienten wurden wie bereits erwähnt zwei weitere Tests durchgeführt, die Skala von Schwab & England (1959) und die Webster Skala (Webster, 1966) zur Parkinson-Symptomatik.

3.4 Ergebnisvariablen

Das Programm CS verwendet die Ortskurve sowie die daraus abgeleiteten Geschwindigkeits- und Beschleunigungskurven, um verschiedene Kennwerte zu berechnen. Alle diese Kennwerte beziehen sich allein auf die Auf- und Abbewegung in Richtung der Y-Koordinate des Tablett, die Links-Rechts-Bewegung (X-Achse) wurde nicht berücksichtigt (außer bei der Satzlängenvariablen dx). Eine Bewegung auf oder ab, die einem Teil von einem Buchstaben entspricht, wird als 'Stroke' (engl. 'Strich') bezeichnet.

Die verwendeten Ergebnisvariablen, (aus dem Programm CS bzw. kalkuliert in SPSS, werden wie folgt beschrieben (alle Zeitangaben in s, alle Distanzangaben in mm):

Frequenz

freq Mittlere Bewegungsfrequenz

Das Programm CS segmentiert die geglättete Ortskurve, indem es eine Segmentgrenze jeweils an dem lokalen Minimum und Maximum setzt, so daß ein Segment einem Stroke (entweder aufwärts oder abwärts) entspricht. Bei einer sich wiederholenden Bewegung wäre ein Zyklus gleich zwei Segmenten. Deswegen berechnet das Programm die mittlere Frequenz aus der Anzahl der Segmente pro Sekunde dividiert durch zwei (bzw. Anzahl der Zyklen pro Sekunde).

Bewegungswechsel (zwei Maße der Bewegungsflüßigkeit)

niv Number of inversions in velocity

Auch die Geschwindigkeitskurve (das erste Differential der Ortskurve) wird segmentiert. Eine Segmentgrenze wird an jedem Nulldurchgang gesetzt. Für jede Versuchsperson wird die Anzahl von Richtungswechseln in der Geschwindigkeitskurve pro Segment berechnet. Da eine regelmäßige Bewegung einen glockenförmigen Geschwindigkeitswechsel aufweisen würde, wäre diese Zahl eins. Dieser Wert kann als das Optimum dieser Variable (also maximale Regelmäßigkeit) betrachtet werden.

nia Number of inversions in acceleration

Die Beschleunigungskurve, wie die Geschwindigkeitskurve, wird an jedem Nulldurchgang segmentiert. Diese Variable entspricht der Anzahl von Richtungswechseln in der Beschleunigungskurve pro Segment. Sie gilt als ein besonders empfindliches Maß der Bewegungsflüßigkeit.

Peakwerte

smi mittlere Bewegungsamplitude

die mittlere Amplitude der Ortskurve (richtungsunabhängig), bzw. die mittlere Strokelänge

vmi mittlerer Geschwindigkeitsgipfel

Der mittlere Geschwindigkeitsgipfel von allen Strokes eines Satzes.

qmi mittlerer Quotient Geschwindigkeitsgipfel/Amplitude

Dieser Wert stellt einen „relativen“ mittleren Geschwindigkeitsgipfel dar, bei dem jeder Geschwindigkeitsgipfel durch die entsprechende Strokelänge dividiert wird.

ami mittlerer Beschleunigungsgipfel

Alle Beschleunigungsgipfel (richtungsunabhängig) werden gemittelt.

Zeitstruktur

stmi mittlere Strokedauer

Die mittlere Zeit bis zum Erreichen der Amplitude, bzw. die mittlere Dauer eines Segments oder Strokes.

vtmi mittlerer Zeitabstand zwischen Segmentbeginn (der Ortskurve) und Geschwindigkeitsgipfel

Dieser Wert entspricht der mittleren Zeit bis zum Erreichen des Geschwindigkeitsgipfels.

qtmi mittlerer Quotient V_t/St

Dieser Wert entspricht der relativen Zeitpunkt des Geschwindigkeitsgipfels, bezogen auf die Segmentdauer (in %).

atmi Der mittlere zeitliche Abstand vom Beschleunigungsgipfel zum vorhergehenden Geschwindigkeitsgipfel.

Dieser Wert beschreibt die zeitliche ‘Kopplung’ von Geschwindigkeits- und Beschleunigungsgipfeln.

intraindividuelle Variabilität

Um den Variabilitätskoeffizienten zu berechnen wird die Standardabweichung durch den Mittelwert dividiert und mit 100 multipliziert:

$$VC = SD/M * 100$$

sva Variabilitätskoeffizient der Amplitude

vva Variabilitätskoeffizient der Geschwindigkeitsgipfel

qva Variabilitätskoeffizient des Quotienten Geschwindigkeitsgipfel/ Amplitude

ava Variabilitätskoeffizient des Beschleunigungsgipfels

stva Variabilitätskoeffizient der Strokedauer

vtva Variabilitätskoeffizient der Zeit bis zum Erreichen des Geschwindigkeitsgipfels

qtva Variabilitätskoeffizient von qtmi

atva Variabilitätskoeffizient der zeitlichen Kopplung von Geschwindigkeits- und Beschleunigungsgipfeln

Satzlänge und -dauer

dx Satzlänge

Die Differenz zwischen den X-Koordinaten am ersten und letzten Kontaktpunkt mit dem Papier beim Schreiben des Satzes.

dt Satzdauer

Die Zeitdifferenz zwischen dem ersten und dem letzten Kontaktpunkt mit dem Papier beim Schreiben des Satzes.

3.5 Datenanalyse

Die Analyse der gespeicherten Daten erfolgte mit dem Programm CS. Alle drei Sätze wurden separat analysiert. Da der dritte Satz oft nicht vollständig aufgenommen wurde (besonders bei den langsameren schizophrenen und Parkinson-Patienten, da die Aufnahmezeit aus technischen Gründen lediglich 30 Sekunden betrug), wurde die Analyse auf die ersten zwei Sätze beschränkt. Falls die Segmentgrenzen nicht wie erwünscht auf Strokebeginn und -ende lagen (z.B. wenn mehr als ein Stroke innerhalb von einem Segment zu erkennen war, oder mehrere Segmentgrenzen innerhalb von einem Stroke bei Zitterbewegungen vorkamen), wurden die Grundeinstellungen für minimale Strokewerte geändert, bis eine angemessene Segmentierung erreicht wurde³.

Falls der zu bearbeitende Satz unvollständig durchgeführt oder gespeichert oder auf die falsche Weise geschrieben wurde, wurden die kinematischen Variablen als 'missing' eingetragen. Wenn dies gleichzeitig den ersten und zweiten Satz betraf, wurde die entsprechende Versuchsperson nicht in die statistische Analyse aufgenommen. Wenn bei nur einem der ersten zwei Sätze die kinematischen Variablen als 'missing' gelten mußten, wurde die Versuchsperson trotzdem in die statistische Analyse aufgenommen. Nach diesem Verfahren mußten 12 Versuchspersonen nachträglich ausscheiden, so daß 205 übrigblieben. Die gespeicherten Daten wurden dann in eine SPSS-Datendatei eingelesen, um die statistischen Analysen durchzuführen.

Die statistischen Analysen wurden alle mit SPSS für Windows durchgeführt. Eine orthogonal rotierte Faktorenanalyse (PCA, mit VARIMAX) wurde mit den Daten der gesunden Vergleichsgruppe durchgeführt, um festzustellen, welche dimensionale Struktur den verschiedenen kinematischen Variablen der Schreibmotorik zugrundeliegt. Einzelne Gruppenunterschiede in den kinematischen Variablen wurden mittels einer einfachen Varianzanalyse und posteriori Scheffé-Tests berechnet. 2x3 multivariate Varianzanalysen wurden mit den drei Versuchspersonengruppen einerseits und den kinematischen Variablen der zwei analysierten Sätze durchgeführt, um Schreibverlaufstendenzen und -unterschiede festzustellen. Schließlich wurden Pearson-Korrelationen zwischen allen klinischen und kinematischen Variablen berechnet, um Zusammenhänge zwischen klinischen (v.a. EPS) und den kinematischen Variablen aufzudecken.

³ Bei einer Handschriftanalyse ergibt sich die Frage, welche Bewegungen 'zur Aufgabe gehören', und welche Zitterbewegungen bzw. unwillkürliche Bewegungen sind. Beabsichtigte Schreibbewegungen, die Teilen von Buchstaben entsprechen, galten als 'Strokes'. Als Grundeinstellung wurden eine minimale Strokezeit von 50ms, minimale Strokellänge von 0.5 mm für die Segmentierung der Ortskurve eingestellt. Bewegungen in eine Richtung, die unter diesen Werten lagen, wurden nicht als Strokes betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Faktorenanalyse

Mit den Ergebnissen der 105 gesunden Versuchspersonen wurden zwei orthogonale Faktorenanalysen mit den kinematischen Variablen vom zweiten (mittleren) Satz durchgeführt. Die Korrelationsmatrix der ersten Analysen ist im Anhang C abgebildet. Bei der ersten unrotierten Faktorenlösung, deren rotierte Faktormatrix im Anhang B abgebildet ist, ergaben sich fünf Faktoren.

Die zweite Faktorenanalyse wurde vorgenommen, weil die obige Lösung nicht eindeutig interpretierbar war, und weil einige Variablen enthalten waren, die nicht normal verteilt waren und nicht eindeutig auf einen Faktor luden. Bei der zweiten Faktorenanalyse wurden vier Variablen ausgeschlossen: dx, qtmi, sowie nia und niv. Die Variablen nia und niv wurden deswegen ausgeschlossen, weil ihre Verteilungen schief waren, dx, weil diese Variable nicht eindeutig auf einen Faktor lud (und weil ihre Verteilung bimodal ist) und qtmi, weil sie in der ersten Lösung einen Faktor für sich alleine bildete, was bedeutet, daß diese Variable kaum mit den anderen Variablen korrelierte, vermutlich wegen der sehr geringen Streuung dieser Variable. Es ergaben sich vier Faktoren: Die rotierte Faktormatrix ist in Tabelle 6 abgebildet.

Tabelle 7. Rotierte Faktormatrix der endgültigen Lösung

	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4
stmi	.95	-.06	-.05	.22
qmi	-.94	.09	.13	.02
freq	-.94	.00	.04	-.16
vtmi	.89	-.14	.03	.21
dt	.79	-.19	.08	.01
atmi	.76	-.06	-.08	.28
smi	.13	.96	.13	-.09
vmi	-.22	.96	.09	-.08
ami	-.47	.86	.02	-.04
sva	-.09	.06	.95	.05
vva	-.12	.17	.93	.11
ava	-.16	.15	.79	.28
qva	.25	.11	.47	.19
stva	.13	-.04	.19	.84
qtva	.20	-.15	.03	.80
vtva	.13	-.15	.18	.71
atva	.10	.11	.15	.71

Tabelle 6 zeigt, daß der erste Faktor als Geschwindigkeitsfaktor beschrieben werden kann, auf den hauptsächlich die mittlere Strokezeit ($stmi$), die mittlere normierte Strokegeschwindigkeit (qmi), und die Frequenz ($freq$) sehr hoch laden. Die Variablen $vtmi$, dt und $atmi$ laden auch hoch auf diesen Faktor. Alle diese Variablen betreffen die Zeitstruktur der Schreibbewegung. Der zweite Faktor könnte als Amplitudenfaktor bezeichnet werden, da die Amplitude, smi , mit vmi am stärksten darauf lädt. Die Amplitude könnte von der Impulsgröße (dem Produkt von Masse und Geschwindigkeit, also proportional zur Geschwindigkeit) oder dem Kraftaufwand (proportional zu Beschleunigung) beeinflusst werden, was die hohe positive Ladung der maximalen Strokegeschwindigkeit, vmi , und der maximalen Beschleunigung, ami , auf diesen Faktor erklären könnte. Die Maximalbeschleunigung, ami , lädt auch mittelmäßig auf den ersten Faktor. Alle diese Variablen sind Peakvariablen.

Die zwei nächsten Faktoren sind offensichtlich beide Variabilitätsfaktoren, wobei Faktor 3 die Variabilität der Extremwerte (sva , vva , ava , qva), Faktor 4 die Variabilität der Zeitwerte ($stva$, $qtva$, $vtva$, $atva$) erfaßt. Der dritte Faktor könnte 'Gleichmäßigkeit' genannt werden, da in ihm die Tendenz zum Ausdruck kommt, gleich hohe Gipfel im Verlauf der Bewegung zu bilden. Der vierte Faktor könnte als 'Rhythmizität' betrachtet werden, da hier die Variabilität der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Werte wesentlich ist.

4.2 Gruppenvergleiche

Obwohl sich anhand der oben genannten PCA-Ergebnisse für künftige Studien aus der großen Zahl der kinematischen Variablen einzelne 'Markiervariablen' (am besten stmi, smi, sva, stva) herausgreifen lassen, welche den Berechnungs- und Darstellungsaufwand erheblich reduzieren können, werden im folgenden Ergebnisse zu allen kinematischen Variablen aufgeführt - dem vorwiegend noch explorativen Charakter der vorliegenden Studie entsprechend.

Einfache Varianzanalysen und posteriori Scheffé-Tests ($p < .05$) wurden durchgeführt, um die Gruppenunterschiede in den kinematischen Variablen des zweiten Satzes zu untersuchen. Der zweite Satz wurde ausgewählt, da angenommen wurde, daß er freier von initiierungsbedingten Anomalien geschrieben wird, und weil er aus technischen Gründen bei einer größeren Anzahl von Versuchspersonen vollständig war. Tabelle 7 faßt die Ergebnisse dieser Varianzanalysen zusammen.

Tabelle 8. Zusammenfassung der einfachen Varianzanalysen

Variable	F-Wert	p-Wert	Scheffé
freq	72.05	.000	P < S < G
niv	57.96	.000	P > S > G
nia	89.73	.000	P > S > G
smi	9.65	.000	P < S, G
vmi	19.56	.000	P < S, G
qmi	37.26	.000	P < S < G
ami	26.45	.000	P < S, G
stmi	79.94	.000	P > S > G
vtmi	68.23	.000	P > S > G
qtmi	4.19	.017	P > S, G
atmi	60.01	.000	P > S > G
sva	2.32	n.s.	n.s.
vva	4.86	.009	P < S, G
qva	11.06	.000	P > S, G
ava	.05	n.s.	n.s.
stva	8.48	.000	P, S > G
vtva	11.65	.000	P, S > G
qtva	30.09	.000	P > S > G
atva	20.27	.000	P > S > G
dx	3.94	.021	P < S, G
dt	9.07	.000	P, S > G

P: Parkinson-Patienten; S: schizophrene Patienten; G: Gesunde. Alle Signifikanztests sind zweiseitig.

Die 2x3 MANOVA wurde mit zwei Stufen des Faktors 'Satz' (für den ersten und zweiten Satz) sowie drei Stufen des Faktors 'Gruppe' (Gesunde, Schizophrene und Parkinson-Patienten) durchgeführt. 23 Versuchspersonen wurden nicht in die MANOVA aufgenommen wegen fehlender Daten, meistens, weil nur einer der ersten zwei Sätze vollständig war. Übrig blieben 100 (von 105) Gesunden, 52 (von 60) schizophrenen Patienten und 30 (von 40) Parkinson-Patienten. Tabelle 8 faßt die Ergebnisse dieser Varianzanalysen zusammen.

Tabelle 9 Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse der multivariaten Varianzanalysen (MANOVA) für alle kinematische Variablen

Variable		Gesunde		Schizophrene Pat.		Parkinson-Pat.		MANOVA		
		Satz 1	Satz 2	Satz 1	Satz 2	Satz 1	Satz 2	Faktoren	df	F
freq	M	4.65	4.58	3.97	3.97	3.18	3.33	GR	2	66.01***
	SD	.60	.56	.64	.73	.64	.67	SA	1	0.45
								GR x SA	2	4.60*
niv	M	1.27	1.27	1.51	1.46	2.22	2.03	GR	2	57.85***
	SD	.17	.17	.28	.37	.93	.74	SA	1	15.35***
								GR x SA	2	6.78**
nia	M	1.61	1.59	2.14	2.10	3.22	3.02	GR	2	87.33***
	SD	.35	.33	.57	.68	1.05	.98	SA	1	8.48**
								GR x SA	2	2.85
smi	M	3.84	3.92	4.07	4.11	3.05	2.96	GR	2	10.83***
	SD	.99	1.03	1.23	1.38	.78	.83	SA	1	0.02
								GR x SA	2	1.42
vmi	M	59.77	61.45	57.19	57.91	37.63	37.76	GR	2	20.72***
	SD	16.96	17.46	19.6	20.61	12.81	13.36	SA	1	2.53
								GR x SA	2	0.85
qmi	M	17.43	17.14	15.83	15.70	13.98	14.30	GR	2	33.17***0.
	SD	1.84	1.78	2.26	2.41	2.02	2.22	SA	1	12
								GR x SA	2	3.48*
ami	M	1.92	1.95	1.71	1.68	1.03	1.04	GR	2	27.33***
	SD	.59	.62	.65	.65	.42	.44	SA	1	0.10
								GR x SA	2	1.23
stmi	M	109.14	110.36	128.98	129.79	164.18	156.38	GR	2	74.30***
	SD	14.38	14.81	20.58	24.27	36.36	31.11	SA	1	3.80
								GR x SA	2	7.05**
vtmi	M	53.44	55.14	62.96	65.23	84.23	80.31	GR	2	73.37***
	SD	7.92	8.63	10.74	12.99	24.13	16.15	SA	1	0.00
								GR x SA	2	5.16**
qtmi	M	49.23	49.81	48.98	49.90	50.46	51.22	GR	2	6.62**
	SD	1.86	2.12	2.45	2.45	3.34	2.74	SA	1	10.32**
								GR x SA	2	0.25
atmi	M	55.56	53.51	66.36	63.93	85.22	75.41	GR	2	60.14***
	SD	9.68	8.69	12.47	13.75	21.92	14.71	SA	1	28.81***
								GR x SA	2	6.46**
sva	M	56.92	50.70	57.46	51.86	53.41	51.82	GR	2	0.68
	SD	7.87	7.99	9.98	8.57	9.05	7.90	SA	1	59.88***
								GR x SA	2	5.22**
vva	M	47.94	42.51	47.68	43.36	42.65	40.81	GR	2	3.00
	SD	7.95	7.58	9.54	7.72	7.47	7.37	SA	1	58.34***
								GR x SA	2	4.08*
qva	M	29.00	25.66	30.71	28.16	34.90	31.87	GR	2	16.08***
	SD	5.30	6.12	6.18	6.64	7.93	6.55	SA	1	27.64***
								GR x SA	2	0.24
ava	M	35.82	32.08	36.21	34.12	35.97	34.74	GR	2	0.97
	SD	6.71	6.93	8.73	6.59	5.76	5.21	SA	1	22.55***
								GR x SA	2	2.67
stva	M	35.74	35.11	39.36	36.40	40.92	38.91	GR	2	6.91**
	SD	6.14	6.57	7.73	8.07	8.39	9.52	SA	1	8.89**
								GR x SA	2	1.71
vtva	M	44.84	46.26	51.42	50.51	57.04	53.03	GR	2	9.73***
	SD	11.64	13.33	15.69	14.08	12.43	16.37	SA	1	0.85
								GR x SA	2	1.57
qtva	M	22.50	22.02	26.25	25.03	29.06	27.57	GR	2	30.49***
	SD	4.06	3.98	4.51	4.64	5.40	6.47	SA	1	9.31**
								GR x SA	2	0.96
atva	M	54.08	50.90	61.18	56.40	72.26	71.46	GR	2	30.05***
	SD	13.59	15.97	13.70	15.31	15.77	18.72	SA	1	3.64
								GR x SA	2	0.45
dx	M	95.98	97.42	97.91	97.89	83.01	81.22	GR	2	4.90**
	SD	23.90	29.38	28.31	29.38	19.72	18.68	SA	1	0.02
								GR x SA	2	1.30
dt	M	81.76	78.30	101.23	110.94	124.28	119.21	GR	2	23.52***
	SD	19.05	15.76	19.42	102.44	23.93	25.33	SA	1	0.01
								GR x SA	2	1.15

Faktoren: GR = Gruppe, SA = Satz.

*p<.05, **p<.01, ***p<.01

Aus Tabelle 8 ist ersichtlich, daß bei allen kinematischen Variablen außer sva, vva und ava hoch signifikante Gruppenunterschiede bestehen. Der einfachen Varianzanalyse (Tabelle 7), (die zwar nur den zweiten Satz analysiert, aber die gleichen Unterschiede aufzeigt und zusätzlich einen Unterschied in vva, läßt sich folgendes entnehmen: entweder unterscheiden sich die Gesunden und die Schizophrenen einerseits von den Parkinson-Patienten andererseits (bei smi, vmi, ami, qtmi, vva, qva, und dx), oder die Gesunden von den anderen zwei Gruppen (bei stva und vtva), oder, alle Gruppen sind graduell von einander zu unterscheiden, so daß die Schizophrenen in der Mitte zwischen Gesunden und die Parkinson-Patienten zu liegen kommen.

Gruppenunspecifische Schreibverlaufstendenzen (d.h. Unterschiede in allen Gruppen zwischen dem ersten und zweiten Satz ohne eine Satz-Gruppe-Interaktion) bestehen in allen kinematischen Variablen außer in: Beschleunigungswechsel, nia, (wurde geringer), relativer Zeitpunkt des Geschwindigkeitsgipfels, qtmi, (wurde später), und vier Maße der intraindividuellen Variabilität, die alle abnahmen: qva, ava, stva, qtva.

Eine Satz-Gruppe-Interaktion (d.h. Schreibverlaufsunterschiede zwischen den Gruppen im Schreiben vom ersten zum zweiten Satz) wurde in acht Variablen festgestellt: in der Frequenz (freq), niv, in der relativen Geschwindigkeit, qmi, sowie in drei der vier Zeitvariablen, stmi, vtmi, und atmi, sowie in zwei der Variabilitätskoeffizienten, sva und vva. Diese Ergebnisse können folgendermaßen zusammengefaßt werden: Die Frequenz der Gesunden wurde weniger, die der schizophrenen Patienten blieb gleich, während die Frequenz der Parkinsonpatienten höher wurde. Die Anzahl der Geschwindigkeitswechsel (niv) der Gesunden blieb gleich, die der schizophrenen Patienten wurde etwas geringer, und die der Parkinson-Patienten wesentlich geringer. Während die relative Geschwindigkeit (qmi) der Gesunden und schizophrenen Patienten geringer wurde (allerdings weniger bei den schizophrenen Patienten), wurde sie bei den Parkinsonpatienten höher. Ein entsprechendes Muster zeigte sich bei den drei Zeitvariablen stmi, vtmi und atmi, bei denen die Gesunden und schizophrenen Patienten im zweiten Satz mehr Zeit brauchten (eine bei den Gesunden ausgeprägtere Tendenz). In den zwei Variabilitätsvariablen der Amplitude (sva) und der Geschwindigkeit (vva), wurden alle Gruppen im zweiten Satz weniger variabel, aber die Reduktion war bei Gesunden am deutlichsten, den schizophrenen etwas weniger, und den Parkinson-Patienten am wenigsten ausgeprägt.

Abbildung 2 zeigt jeweils ein ausgewähltes Beispiel der Handschriftbewegungen der drei Stichproben. Die Handschrift des Parkinson-Patienten ist deutlich weniger flüssig als die der anderen zwei Patienten, wie man an der räumlichen Darstellung sehen kann (A). Die verminderte Schreibflüssigkeit schlägt sich in der Geschwindigkeitskurve (C) und der Beschleunigungskurve (D) nieder, was an dem mehrgipfligen Verlauf dieser Kurven sichtbar ist. Außerdem sieht man bei diesem Patienten, daß seine Schrift kleinere Amplituden aufweist (B). Bei der räumlichen Darstellung (A) fallen die kinematischen Unterschiede zwischen den Handschriften der gesunden und der schizophrenen Versuchsperson nicht auf. Erst wenn man

die Geschwindigkeits- und Beschleunigungsprofile (C und D) betrachtet, sieht man, daß diese Profile häufiger mehrgipflig und weniger glockenförmig sind.

4.3 Korrelationen

Es wurden Pearson-Korrelationen zwischen den kinematischen Variablen innerhalb der schizophrenen Stichprobe und folgenden kinematischen Gruppen von Variablen gerechnet: Anamnesevariablen, Medikationsvariablen (Chlorpromazinäquivalente, Zeit seit der ersten Neuroleptika-Verschreibung, Dauer der aktuellen Neuroleptika-Verschreibung), EPS-Variablen (Simpson-Angus-Skala, Rigor, Tremor, AIMS), BPRS-Skalen, SANS-Skalen, NES-Skalen, WCST-Werte.

Korrelationen der kinematischen Daten mit den Anamnesedaten

Es bestehen nur vier signifikante Korrelationen zwischen den kinematischen und den Anamnesedaten: vier Arten von intraindividuelle Variabilität korrelierten mit der Dauer des stationären Aufenthalts (atva: .34, $p=.014$), der Gesamthospitalisierungsdauer (qtva: .30, $p=.032$), sowie mit verbalem IQ nach dem MWT-B (vva: .33, $p=.023$, und ava: .37, $p=.010$).

Korrelationen der kinematischen Daten mit den Medikationsvariablen

Wie erwartet wurden keine Korrelationen mit CPZ (Chlorpromazinäquivalenten) oder Dauer der aktuellen Neuroleptika-Einnahme festgestellt. Nur eine signifikante Korrelation zwischen kinematischen und Medikationsvariablen wurde festgestellt: zwischen der Zeit seit der ersten Neuroleptikaverschreibung und der Amplitudenvariabilität. ($-.28$, $p=.041$).

Korrelationen der kinematischen Daten mit den EPS-Variablen

Wie aus Tabelle 10 zu sehen ist, korreliert der Gesamtwert der NIP-Skala von Angus und Simpson (1970) mit keinem Variabilitätsmaß, wohl aber mit der Frequenz, dem Beschleunigungswechsel, sowie mit den Extremwertvariablen vmi und ami, und fast allen Zeitvariablen. Das Rigormaß dieser Skala korreliert mit den gleichen Variablen in fast identischer Höhe. Dagegen korreliert das Tremor-Item nur mit den zwei Variabilitätskoeffizienten qva und vtva. Hier muß die sehr geringe Streuung dieser Items mitbetrachtet werden. Die AIMS-Skala korreliert nur mit der Frequenz, und nia sowie den zwei Zeitvariablen stmi und vtmi. Alle dieser Korrelationskoeffizienten liegen in einer engen Spanne zwischen +/- 0.28 und 0.37, sind also nur mäßig hoch.

Tabelle 10. Signifikante Pearson-Korrelationen zwischen kinematischen und EPS-Variablen. ‘*’ markiert signifikante Spearman-Korrelationen, bei Verteilungen, die von Ausreißern beeinflusst sind

	SAS N = 50	Rigor N = 50	Tremor N = 52	AIMS N = 51
freq	-.31 (.027)	-.31 (.027)*	-	-.29 (.039)
niv	-	-	-	-
nia	.36 (.012)	.36 (.010)	-	.29 (.041)
smi	-	-	-	-
vmi	-.34 (.017)	-.33 (.018)	-	-
qmi	-	-.29 (.044)*	-	-
ami	-.37 (.009)	-.37 (.008)	-	-
stmi	.31 (.027)	.32 (.022)	-	.29 (.040)
vtmi	.35 (.013)	.35 (.013)	-	.28 (.046)
qtmi	-	-	-	-
atmi	.35 (.013)	.37 (.008)	-	-
qva	-	-	.36 (.008)	-
sva, vva, ava	-	-	-	-
vtva	-	-	.30 (.031)	-
restliche -tva	-	-	-	-
dx, dt	-	-	-	-

Zahlen in Klammern sind p-Werte. SAS = Simpson-Angus-Skala-Gesamtwert, ‘Tremor’ und ‘Rigor’ sind die Subskalen der SAS. AIMS ist die Abnormal Involuntary Movement Scale zur Erfassung von Dyskinesien. Alle Signifikanztests sind zweiseitig.

Korrelationen der kinematischen Daten mit der BPRS

Der Gesamtscore der BPRS (siehe Tabelle 11) korreliert signifikant mit niv und nia, negativ mit der Amplitude (smi), und mit vier Variabilitätsvariablen (qva, stva, qtva und atva). Hinsichtlich der BPRS-Subskalen ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen kinematischen Variablen und der Angst-Depressionsskala und nur eine mit der Anergie-Skala. Die Denkstörungsskala korrelierte signifikant negativ mit der Amplitude und zwei Variabilitätskoeffizienten der q-Variable qva und qtva. Die Aktivierungsskala korrelierte mit dem Geschwindigkeitswechsel und mit den drei Variabilitätsvariablen qva, stva und qtva, und die Feindseeligkeit-Mißtrauensskala korrelierte mit den vier Variabilitätskoeffizienten sva, qva, stva und vtva. Diese Korrelationskoeffizienten variieren wieder zwischen +/- .29 und +/- .39, sind also wieder nur mäßig hoch.

Korrelationen der kinematischen Daten mit der Negativ-Symptomatik (SANS)

Die SANS-Skala weist die meisten signifikanten und die höchsten Korrelationen mit den kinematischen Variablen auf (Tabelle 12). Der Gesamtscore des SANS korreliert signifikant negativ mit der Frequenz und hoch signifikant mit dem Beschleunigungswechsel, weist aber keine signifikanten Korrelationen mit den Extremwertvariablen auf (außer qmi). Mit drei der vier Zeitvariablen korreliert er jedoch signifikant (stmi, vtmi und atmi). Auf einen stärkeren

Zusammenhang weisen die Korrelationskoeffizienten zwischen kinematischen Variablen und dem Gesamtwert für globale Beurteilung der vier SANS-Komplexe hin: Diese Variable korreliert hoch signifikant negativ mit der Frequenz, signifikant mit dem Geschwindigkeitswechsel und hoch signifikant mit dem Beschleunigungswechsel. Sie korreliert negativ mit der normierten Geschwindigkeit (qmi) und hoch signifikant mit drei der vier Zeitvariablen (stmi, vtmi und atmi). Auch mit atva korreliert sie hoch signifikant.

Tabelle 11. Signifikante Pearson-Korrelation zwischen kinematischen Variablen und BPRS-Skalen. ‘*’ markiert signifikante Spearman-Korrelationen, bei Verteilungen, die von Ausreißern beeinflusst sind.

	Gesamtwert N = 48	Angst-Depr. N = 50	Anergia N = 51	Denkstörung N = 49	Aktivierung N = 51	Feind./ Mißtr. N = 51
freq	-	-	-	-	-	-
niv	.39 (.007)	-	-	-	.34 (.014)	-
nia	.29 (.044)*	-	.29 (.039)*	-	-	-
smi	-.31 (.033)	-	-	-.29 (.040)	-	-
restliche -mi	-	-	-	-	-	-
sva	-	-	-	-	-	.30 (.035)
qva	.35 (.014)	-	-	.32 (.027)	.36 (.009)	.29 (.042)
vva, ava	-	-	-	-	-	-
stva	.34 (.017)	-	-	-	.32 (.024)	.33 (.020)
vtva	-	-	-	-	-	.29 (.038)
qtva	.39 (.019)	-	-	.31 (.031)	.38 (.006)	-
atva	.34 (.019)	-	-	-	-	-
dx, dt	-	-	-	-	-	-

Zahlen in Klammern sind p-Werte. bei Pearson-Korrelationen. Die Subskalen der BPRS: Angst-Depression, Anergia, Denkstörungen, Aktivierung und Feindseeligkeit-Mißtrauen. Alle Signifikanztests sind zweiseitig

Die SANS-Subskala, die am stärksten mit den kinematischen Variablen korreliert ist die Affektverflachung. Sie korreliert hoch signifikant negativ mit der Frequenz und mit dem Beschleunigungswechsel. Sie korreliert auch signifikant bis hoch signifikant negativ mit den Extremwertvariablen qmi und ami sowie mit den meisten Zeitvariablen. Der einzige Variabilitätskoeffizient, mit dem sie signifikant korreliert ist atva. Die Alogieskala korreliert signifikant nur mit dem Geschwindigkeits- und dem Beschleunigungswechsel und hoch signifikant mit atva (.47). Die restlichen drei Subskalen (Abulie-Apathie, Anhedonie-Sozialer Rückzug, und Aufmerksamkeit) korrelieren alle signifikant bis hoch signifikant mit der Frequenz, dem Beschleunigungswechsel und der Zeitvariable atmi. Zusätzlich korrelieren die zwei letztgenannten Skalen mit vtmi, und die Anhedonie-Sozialer Rückzug-Skala korreliert zudem mit stmi und atva.

Tabelle 12. Zusammenfassung der signifikanten Korrelationen zwischen kinematischen Variablen und SANS-Skalen. ‘*’ markiert signifikante Spearman-Korrelationen, bei Verteilungen, die von Ausreißern beeinflusst sind.

	SANS-tot N = 33	SANS-glob N = 32	Affektverfl. N = 33	Alogie N = 33	Abulie N = 33	Anhedonie N = 32	Aufmerk N = 33
freq	-.39 (.026)	-.50 (.004)	-.51 (.003)	-	-.35 (.045)	-.38 (.031)	-.36 (.043)
niv	-	.39 (.029)	-	.42 (.014)	-	-	-
nia	.49 (.004)	.57 (.001)	.53 (.001)	.43 (.011)	.37 (.036)	.45 (.010)	.40 (.021)
smi, vmi	-	-	-	-	-	-	-
qmi,	-.35 (.048)*	-.37 (.035)	-.36 (.038)	-	-	-	-
ami	-	-	-.45 (.008)	-	-	-	-
stmi	.37 (.033)	.49 (.004)	.50 (.003)	-	-	.39 (.029)	-
vtmi	.38 (.027)	.50 (.004)	.51 (.002)	-	-	.35 (.049)	.41 (.017)
qtmi	-	-	-	-	-	-	-
atmi	.37 (.034)	.50 (.003)	.44 (.010)	-	.41 (.017)	.47 (.007)	.35 (.048)
atva	-	.49 (.005)	.43 (.013)	.47 (.006)	-	.42 (.017)*	-
restliche -va	-	-	-	-	-	-	-
dx, dt	-	-	-	-	-	-	-

Zahlen in Klammern sind p-Werte (alle Signifikanztests sind zweiseitig). SANS-tot ist der Gesamtwert, SANS-glob ist die Summe der globalen Beurteilungen der fünf Subskalen. Die Subskalen sind: Affektverflachung/Affektstarrheit, Alogie, Abulie/Apathie, Anhedonie/Sozialer Rückzug, Aufmerksamkeit.

Aus Tabelle 12 ist ersichtlich, daß die Frequenz, niv und nia, hauptsächlich mit der Minussymptomatik korreliert, während die Zeitstruktur hauptsächlich mit den EPS- und Minussymptomatikvariablen und überhaupt nicht mit den Plussymptomatikvariablen korreliert. Dagegen korrelieren die Variabilitätsvariablen viel mehr mit den Plussymptomatikvariablen als mit den EPS- oder Minussymptomatikvariablen. Bei den Extremwertvariablen ist kein deutliches Muster erkennbar. Drei Variablen korrelieren überhaupt nicht mit diesen drei Gruppen klinischer Variablen: qtmi, vva und ava.

Korrelationen der kinematischen Daten mit den NES-Variablen

Nur zwei signifikante Korrelationen zwischen kinematischen Variablen und NSS, gemessen mit der NES, wurden festgestellt: eine zwischen ‘Sequenzierung komplexer motorischer Aufgaben’ und dem Bewegungswechsel, nia (.36, p=.037, N= 33), und eine zwischen der ‘Anderes’-Skala und der intraindividuellen Variabilitätsvariable qtva (.36, p=.045, N= 32).

Interessanterweise ergeben sich, bei der Berechnung der Differenz zwischen den kinematischen Variablen des ersten und zweiten Satzes, viel mehr signifikante Korrelationen als bei den kinematischen Variablen allein. Diese Korrelationen werden tabellarisch im Anhang E dargestellt. Hauptsächlich korrelieren der NES-Gesamtwert und die Koordinationsskala (sowie der Gesamtwert und die Koordinationsskala mit SMS-Zusatzitems) und die ‘Anderes’-Skala mit der drei Variabilitätskoeffizienten der Extremwerte⁴: sva, vva und ava. Diese sind gleichzeitig die Variabilitätskoeffizienten der Variablen des Amplitudenfaktors. Außerdem

⁴ mit Ausnahme der Variable ava bei den SMS-Zusatzitemskala

korreliert die Skala ‘Sequenzierung komplexer motorischer Aufgaben’ mit zwei Zeitstrukturvariablen: vtmi und qtmi.

Tabelle 13. Übersicht der signifikanten Korrelationen und Partialkorrelationen

	f r e q	n i v	n i a	s m i	v m i	q m i	a m i	s t m i	v t m i	q t m i	a t m i	s v a	v v a	q v a	a v a	s t v a	v t v a	q t v a	a t v a
SAS	sp	#	*		*	-	**	*	*	-	*	-	-	-	-	-	-	#	-
Rigor	sp	#	*		*	-	**	*	*	-	**	-	-	-	-	-	-	-	-
Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	**	-	-	*	-	-
AIMS	*	-	*	-	-	-	-	*	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BPRS	-	**	sp	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-	*	-	*	*
An-D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anrg	-	-	sp	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Denk	-	-	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-	-	-	*	-
Aktiv	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	**	-	*	-	**	-
Feind	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-	*	-	*	*	-	-
SANStot	*	-	**	-	-	sp	-	*	*	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-
SANSglob	**	*	**	-	-	*	-	**	**	-	*	-	-	-	-	-	-	-	*
Aflach	**	-	**	-	-	*	**	**	**	-	*	-	-	-	-	-	-	-	*
Alogie	-	*	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	**
Abulie	*	-	*	-	-	-	-	-	-	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-
Anhedonie	*	-	*	-	-	-	-	*	*	-	**	-	-	-	-	-	-	-	sp
Aufmerk	*	-	*	-	-	-	-	-	*	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-

Schlüssel: *p<.05; **p<.01, sp: signifikante Spearman-Korrelation, #: signifikant bei Herauspartialisierung von Gesamthospitalisierungszeit. Skalennamen: SAS: Simpson-Angus-Skala, ihre Subskalen Tremor und Rigor; AIMS: die Abnormal Involuntary Movement Scale zur Erfassung von Dyskinesien; BPRS-Subskalen: AN-D = Angst/Depression, Anrg= Anergie, Denk = Denkstörungen, Aktiv = Aktivierung, Fein = Feindseligkeit/ Mißtrauen. SANStot = Gesamtwert der SANS, SANSglob = Summe der globalen Beurteilungen der fünf Negativsymptomen. Die SANS-Subskalen sind: Affektverflachung/Affektstarrheit, Alogie, Abulie/Apathie, Anhedonie/Sozialer Rückzug, Aufmerksamkeit.

Korrelationen der kinematischen Daten mit den WCST-Variablen

Nur Wenige Korrelationen zwischen kinematischen Variablen und Variablen der WSCT wurden signifikant: Zwischen Gesamtfehleranzahl und Zeitstrukturvariable atva ($.42$, $p=.039$, $N=25$), zwischen Anzahl der Fehler bis zum Auffinden der nächsten Kategorie und Gesamtsatzlänge, dx ($.46$, $p=.022$, $N=25$), und zwischen 'unklassifizierte Zuordnungen' und folgenden Variablen ($N=25$): relative Geschwindigkeit, qmi ($-.45$, $p=.025$), und die vier Maße der intraindividuellen Variabilität der Extremwerte (sva: $-.45$ ($p=.025$); vva: $-.45$ ($p=.024$); qva: $-.41$ ($p=.043$); ava: $-.42$ ($p=.039$)).

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen zeigten sich in fast allen kinematischen Variablen. Meistens lagen die schizophrenen Patienten in der Mitte und die Gesunden und Parkinson-Patienten an den beiden Extremen.
2. Am meisten unterschieden sich die **Parkinson-Patienten** von den anderen beiden Gruppen: Sie waren deutlich langsamer⁵, weniger flüssig⁶ und hatten kleinere Extremwerte (Amplitude, relative und absolute Stroke-Geschwindigkeit, und Beschleunigung). Außerdem zeigten eine höhere intraindividuelle Variabilität bei den Variablen qva, qtva, atva, bzw. nur mehr als die Gesunden bei stva und vtva. Überraschenderweise zeigten sie aber *weniger* intraindividuelle Variabilität bezüglich der maximalen Strokegeschwindigkeit (vva)⁷. Sie brauchten mehr Zeit, den ganzen Satz zu schreiben, als die Gesunden, unterschieden sich dabei aber nicht von den schizophrenen Patienten. Außerdem hatten sie eine geringere Satzlänge als die beiden anderen Gruppen.
3. Die **schizophrenen Patienten** unterschieden sich von beiden anderen Gruppen bezüglich Frequenz und relativer Stroke-Geschwindigkeit (höher als die MP-Gruppe, geringer als die Gesunden), Flüssigkeit (flüssiger als die MP-Gruppe, weniger flüssig als die Gesunden), der meisten Zeitwerte (schneller als die MP-Gruppe, langsamer als die Gesunden) und zwei Maße der intraindividuellen Variabilität (weniger variabel als die MP-Gruppe, variabler als die Gesunden, in qtva und atva), und beide Variablen des Rhythmisizitätsfaktors. Sie unterschieden sich von Parkinson-Patienten, aber nicht von den Gesunden bezüglich der drei Variablen, die den Amplitudenfaktor ausmachen (höher in smi, vmi und ami), intraindividuelle Variabilität der Stroke-Geschwindigkeit (*mehr* Variabilität), und Satzlänge (größer). Sie unterschieden sich von den Gesunden, aber nicht von den Parkinson-Patienten in zwei Maßen der intraindividuellen Variabilität der Zeitstruktur (größer in stva und vtva), und in der Satzdauer (länger).
4. **Allgemeine Schreibverlaufstrends** über alle Gruppen ('Schreibverlauf' als Unterschied zwischen den zwei Sätzen) zeigten sich in dem Beschleunigungswechsel (flüssiger), der Zeitstrukturvariable qmi (höher) und vier Maßen der intraindividuellen Variabilität (qva, ava, stva und qtva).
5. **Gruppenunterschiede im Verlauf des Schreibens** zeigten sich wie folgt:
 - a) In fünf der sechs Variablen, die den **Geschwindigkeitsfaktor** ausmachen (Frequenz, qmi, stmi, vtmi, atmi) ergaben sich unterschiedliche Verläufe

⁵ Unter Langsamkeit wird hier eine geringe Frequenz, geringe Strokegeschwindigkeit sowie höhere Zeitwerte verstanden.

⁶ Flüssigkeit wird hier nach Geschwindigkeits- und Beschleunigungswechsel (niv, nia) gemessen.

⁷ Dieser Unterschied war nur in der einfachen Varianzanalyse signifikant, wo die Werte für die ersten zwei Sätze gemittelt wurden, nicht aber in der multivariaten Varianzanalyse.

(Interaktionen). Im allgemeinen wurden die Gesunden langsamer, die schizophrenen Patienten etwas weniger langsam, wohingegen die MP-Patienten schneller wurden. Die Variable *atmi* war eine Ausnahme, weil sie bei allen Gruppen geringer wurde (was ein Schnellerwerden im Erreichen des Beschleunigungsmaximums bedeutet), aber bei den MP-Patienten nochmals geringer wurde, als bei den anderen Gruppen.

- b) weitere Schreibverlaufsunterschiede zeigten sich im **Flüssigkeitsmaß Geschwindigkeitswechsel (niv)**, bei dem die Gesunden gleich blieben, während die schizophrenen Patienten ein bißchen und die MP-Patienten beträchtlich flüssiger wurden, und in zwei Maßen der **intraindividuellen Variabilität** (*sva* und *vva*), bei denen alle Gruppen weniger variabel wurden. Die meiste Reduktion fand sich bei den Gesunden, etwas weniger bei den schizophrenen Patienten und deutlich weniger bei den MP-Patienten.
6. Die signifikanten Korrelationen waren alle höchstens mittelgradig (meistens zwischen .30 und .50). Die bedeutendsten Ergebnisse der **korrelativen Statistiken** bestanden zwischen kinematischen Variablen einerseits und EPS-Variablen, BPRS-Variablen und SANS-Variablen (Minussymptome) andererseits. Wie erwartet wurden keine Korrelationen zwischen kinematischen Variablen und **Neuroleptika-Dosis** (in Chlorpromazinäquivalenten) festgestellt. Als einzige kinematisch-medikamentöse Korrelation ging **Zeit seit der ersten Neuroleptikaverschreibung** mit einer niedrigen Amplitudenvariabilität einher.
7. Bezüglich der klinischen Variablen des neuroleptisch induzierten Parkinsonssyndroms (NIP) korrelierte der Gesamtscore der **Simpson-Angus-Skala** mit Frequenz, Geschwindigkeitswechsel⁸, Strokegeschwindigkeit und Beschleunigung, und allen Zeitstrukturvariablen außer *qtmi*. Dieses Profil entsprach fast genau dem Korrelationsprofil vom **Rigorfaktor** dieser Skala (weil 7 der 8 Items auf ihn laden), der einzige Unterschied war eine zusätzliche Korrelation zwischen Rigor und Beschleunigungswechsel. Wie erwartet korrelierte Rigor am meisten mit den Beschleunigungsmaßen, maximale Strokebeschleunigung, *ami*, und Zeit bis zum Erreichen des Beschleunigungsmaximums, *atmi*, die als Maße für Kraft über Distanz betrachtet werden können. Hohe Rigorwerte gingen mit geringeren Beschleunigungsmaxima und mehr Zeit bis zum Erreichen des Beschleunigungsmaximums einher.
8. Das **Tremor-Item** der Simpson-Angus-Skala wies ein völlig anderes Profil als der Rigorfaktor auf. Nur zwei Korrelationen mit kinematischen Variablen (beide Maße der intraindividuellen Variabilität) waren signifikant: Variabilität der relativen Geschwindigkeit, *qva* (hochsignifikant) und Zeit bis zum Erreichen der maximalen Geschwindigkeit, *vtva*. Dabei zeigten Patienten mit hohen Tremorratings auch eine höhere intraindividuelle Variabilität in diesen Maßen.

⁸ Bei Herausparsialisierung von Gesamthospitalisationszeit.

9. Das Korrelationsprofil der AIMS-Skala zur Erfassung von **Dyskinesien** war dem des Rigors ähnlich: signifikante Korrelationen bestanden bei Frequenz, Beschleunigungswechsel, und die zwei Zeitstrukturvariablen stmi und vtmi, jedoch nicht bei ami und atmi, die mit Rigor hochsignifikante Korrelationen aufwiesen.
10. Die **Plussyptomatik**, gemessen mit einigen Subskalen der BPRS, wies signifikante Korrelationen hauptsächlich mit Flüssigkeits⁹- und intraindividuellen Variabilitätsmaßen und beinahe überhaupt nicht mit Extremwert- oder Zeitstrukturvariablen auf. Sowohl beim BPRS-Gesamtscore als auch bei den einzelnen BPRS-Skalen waren Korrelation zwischen Geschwindigkeits- und Beschleunigungswechsel sowie allen Maßen der intraindividuellen Variabilität (außer Geschwindigkeits- und Beschleunigungsvariabilität) festzustellen.
11. Kinematische Korrelate der **Minussyptomatik**, gemessen mit der SANS, waren im Gegensatz zur Plussyptomatik bei den Zeitstrukturvariablen sehr zahlreich (außer bei qtmi) und bei den intraindividuellen Variabilitätsmaßen, außer bei atva, nicht vorhanden. Zudem korrelierten Frequenz und Beschleunigungswechsel mit fast allen Minussyptomen. Weitere Korrelate von einigen Minussyptomskalen waren Geschwindigkeitswechsel, relative Strokegeschwindigkeit und Beschleunigung.
12. Sehr wenige signifikante Korrelationen wurden mit den Subskalen der **Neurological Evaluation Scale** festgestellt. Eine signifikante Korrelation ergab sich zwischen der Skala 'Sensorische Integration' und Beschleunigungswechsel und eine zwischen der Skala 'Anderes' und dem intraindividuellen Variabilitätsmaß qtva. Jedoch wurden signifikante Korrelationen zwischen Reduktion (vom ersten zum zweiten Satz) in der Variabilität der drei Amplitudenfaktoren (sva, vva und ava) und NES-Skalen festgestellt. Auch die NES-Subskala 'Sequenzierung komplexer motorischen Aufgaben' ging mit eine Reduktion in zwei Zeitwerten (vtmi und qtmi) einher.
13. Mit Kennwerten des **WCST** korrelierten lediglich Maße der intraindividuellen Variabilität.

5.2 Interpretation der Ergebnisse

Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse liefern Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Feinmotorik von Schreibbewegungen und extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen von Neuroleptika. Feinmotorische Minderleistungen beim Schreiben scheinen mit dem Ausmaß extrapyramidaler Neuroleptika-Nebenwirkungen, vor allem mit den Parkinson-Symptomen Tremor und Rigor, in Zusammenhang zu stehen. Ferner bestehen Hinweise darauf, daß Tremor und Rigor völlig andere kinematische Variablen beeinflussen, was aufgrund von Korrelationen zwischen kinematischen Variablen und klinischen Ratings von Tremor und Rigor zu vermuten ist.

Den Erwartungen entgegen schien Tremor wenig Einfluß auf die kinematischen Maße der Schreibflüssigkeit zu haben (d.h. auf Geschwindigkeits- oder Beschleunigungswechsel).

⁹ Nämlich Geschwindigkeits- und Beschleunigungswechsel.

Erwartungsgemäß hatte der Tremor jedoch einen Einfluß auf Maße der intraindividuellen Variabilität, allerdings nur auf zwei: die Variabilität der relativen Geschwindigkeit (qva) und die der Zeit bis zum Erreichen des Geschwindigkeitsmaximums (vtva). Tremor korrelierte außerdem signifikant mit dem Faktorwert des Rhythmisitätsfaktors (Anhang D). Es wäre nachvollziehbar, wenn andere Variabilitätsmaße vom Tremor betroffen wären, insbesondere wäre eine variablere Amplitude aufgrund von Tremor vorstellbar. Daß dies nicht der Fall war, ist erstens auf die geringe Reliabilität eines einzelnen Fünf-Punkt-Tremoritems des klinischen Ratings und zweitens auf die sehr kleine Varianz des Tremorratings¹⁰ zurückzuführen.

Eine höhere Reliabilität des Rigorfremdratings ist anzunehmen, da es aus 7-Items besteht. Möglicherweise aus diesem Grund fanden sich hier mehr signifikante Korrelate: maximale Strokebeschleunigung, ami, und Zeit bis zum Erreichen des Beschleunigungsmaximums, atmi (beide hochsignifikant). Dabei geht geringere Beschleunigung und mehr Zeit bis zum Erreichen des Beschleunigungsmaximums mit hohem Rigor einher. Dies entspricht der anfangs geäußerten Vermutung, daß sich Rigor im Kraftaufwand über Distanz niederschlägt, da Beschleunigung proportional zu Kraft ist. Dadurch werden Ergebnisse von Caligiuri et al. (1992) bestätigt, bei denen Rigor in anderen fein- und grobmotorischen Aufgaben als Kraftaufwand über Distanz operationalisiert und mit klinischen Rigorratings korreliert wurde. Rigor korrelierte außerdem signifikant mit dem Amplitudenfaktor (Anhang D), was möglicherweise damit zusammenhängt, daß der Kraftaufwand die Amplitude bei Handschriftbewegungen regelt (Teulings, 1995).

Weitere Rigorkorrelate waren Flüssigkeitsmaße¹¹, was durch ein feinmotorisches 'Zahnradphänomen' erklärt werden könnte. Außerdem schien sich der Rigor auf den Geschwindigkeitsfaktor (vier der sechs Geschwindigkeitsvariablen waren Korrelate) und die maximale Strokegeschwindigkeit (vmi) auszuwirken. Dies könnte auf langsames Schreiben aufgrund von Rigor oder auf eine konfundierende Kovariation zwischen den Parkinson-Symptomen Rigor und Bradykinese zurückführbar sein.

Eine Mikrographie gemäß Haase (1982) - quantifiziert als Gesamtsatzlänge, dx, oder Strokeamplitude, smi - korrelierte nicht mit Maßen der extrapyramidalmotorischen Neuroleptikanebenwirkungen, was Haases Konzept der neuroleptischen Schwelle nahelegen würde. In beiden Variablen wiesen die Parkinson-Patienten signifikant niedrigere Werte als die anderen zwei Gruppen auf, die schizophrenen und gesunden Versuchspersonen unterschieden sich bezüglich dieser Werte nicht. Bei diesen Variablen wurden auch keine Schreibverlaufsunterschiede festgestellt, was Haases Handschrifttest unterstützen würde, denn ein Kriterium für das Überschreiten der neuroleptischen Schwelle ist eine Schreibflächenverkleinerung im Verlauf des Schreibens. Diese Ergebnisse liefern keine Hinweise für eine Mikrographie unter neuroleptischer Medikation und sprechen möglicherweise gegen Haases Konzept der neuroleptischen Schwelle als Dosierungshilfe.

¹⁰ 28 der Patienten wiesen keinen und 29 nur einen leichten Tremor auf. Nur 3 wiesen einen schwereren Tremor auf.

¹¹ Geschwindigkeitswechsel bei Herausparsialisierung von der Gesamthospitalisierungszeit und Beschleunigungswechsel.

Dabei muß gleichwohl beachtet werden, daß Haases Methode, eine Mikrographie zu quantifizieren, die Schreibfläche verwendet. Jedoch ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Reduktion der 'Schreibfläche' (als Produkt der mittleren Amplitude und der Satzlänge) und EPS (siehe Anhang F).

Es fanden sich Hinweise auf eine Verlangsamung bei den zwei Patientengruppen (ausgeprägter bei den Parkinsonpatienten). Diese Verlangsamung ist jedoch bei den schizophrenen Patienten nicht notwendigerweise, oder nicht nur, eine neuroleptisch induzierte Bradykinesie, da viele Befunde für eine morbogene feinmotorische Verlangsamung schizophrener Patienten sprechen (Heinrichs & Buchanan, 1988; Caligiuri, 1993b; Jahn, 1995; Klement, 1995). Da vier der sechs Variablen des Geschwindigkeitsfaktors auch mit vielen Skalen der SANS korrelieren, könnte diese Verlangsamung eine Folge der schizophrenen Minussymptomatik sein. Die Hälfte der Geschwindigkeitsvariablen korrelierten mit vielen der SANS-Skalen, besonders der globalen Beurteilung der Minussymptomatik, was auf eine zumindest zum Teil morbogene Verlangsamung hindeuten könnte.

Interessant ist außerdem, daß die Parkinsongruppe, obwohl im allgemeinen langsamer, im Verlauf des Schreibens schneller wurde, während die Gesunden langsamer wurden. Die schizophrenen Patienten zeigten eine Tendenz dazwischen: entweder wurden sie langsamer, aber weniger als die Gesunden, oder sie blieben gleich. Diese Tendenzen sind wahrscheinlich eine Widerspiegelung der mit dem Parkinsonsyndrom assoziierten Schwierigkeit, einen Bewegungsablauf zu initiieren.

Es wurde eingangs vermutet, daß sich die zwei Patientengruppen in ihrem kinematischen Profil aufgrund von morbogener bzw. pharmakogener Parkinson-Symptomatik ähneln würden, und daß die Variablen, bei denen diese Ähnlichkeiten bestehen, innerhalb der Stichprobe schizophrener Patienten auch hohe Korrelationen mit dem Simpson-Angus-Fremdrating aufweisen würden. Dies wird in den Ergebnissen nur zum Teil bestätigt. Die einzigen kinematischen Variablen, bei denen sich die zwei Patientengruppen von den Gesunden unterschieden, waren: Variabilität der Amplitudendauer (stva), Zeit bis zum Erreichen des Geschwindigkeitsmaximums (vtva) und Satzdauer (dt). Von diesen Variablen korreliert nur eine (vtva) mit Aspekten der Simpson-Angus-Skala (Tremor). Die anderen zwei Variablen könnten jedoch auch als Zeichen von Parkinson-Symptomen betrachtet werden: Möglicherweise ist erhöhte stva auch ein Ausdruck von Tremor, der aus unbekanntem Gründen mit dem klinisch eingeschätzten Tremormaß nicht korreliert; Gesamtsatzdauer (dt) könnte als Ausdruck von Parkinsonscher Bradykinesie (oder auch schizophrene Verlangsamung) gesehen werden. Bei den meisten anderen Variablen unterscheiden sich wohl die zwei Patientengruppen von der gesunden Gruppe, aber auch von einander. Dies gilt nicht nur bei den kinematischen Korrelaten von klinisch eingeschätztem Tremor und Rigor, sondern auch bei den meisten kinematischen Variablen. Dies kann auf die schwerere neurologische Beeinträchtigung (und möglicherweise auch Alter) der Parkinsongruppe zurückgeführt werden.

Eine klare Trennung zwischen feinmotorischen Minderleistungen bei Schreibbewegungen aufgrund von neurologischen unspezifischen Zeichen (neurological soft signs, NSS) und

aufgrund von neuroleptisch induzierten EPS ist in dieser Studie nicht möglich. Hierzu bedürfte es einer unmedizierten Vergleichsgruppe. Die geringe Anzahl kinematischer NES-Korrelate ist außerdem möglicherweise auf die Vielfalt der erfaßten soft signs in der NES zurückführbar. Daß eine große Reduktion in der Variabilität der drei Amplitudenfaktoren mit erhöhtem NSS einherging ist schwierig zu interpretieren (Anhang E). Die größte Reduktion in der Variabilität der Variablen wurde bei den Gesunden festgestellt, also das, was bei den schizophrenen Patienten mit erhöhtem NSS assoziiert wird. Möglicherweise spielen mehrere Faktoren in der Amplitudenvariabilität eine Rolle: die Unterscheidung zwischen Buchstaben verschiedener Länge, ein neuronales (NSS-spezifisches) Rauschen gemäß Meehls (1990) Theorie des synaptischen Gleitens, und das NIP.

Für die Hypothese daß ein wesentlicher Teil der hier erfaßten feinmotorischen Minderleistungen bei schizophrenen Patienten aufgrund der Neuroleptika bestehen, sprechen die Korrelationen zwischen klinisch eingeschätzten EPS und den kinematischen Variablen. Auch die Tatsache, daß in den festgestellten kinematischen Gruppenunterschieden die schizophrene Gruppe immer den mittleren Bereich zwischen den Parkinson-Patienten und den Gesunden annimmt, auch in den Schreibverlaufsunterschieden, spricht für NIP als eine Grundlage dieser feinmotorischen Auffälligkeiten. Andererseits bestehen auch Hinweise dafür, daß Parkinson-Symptome und Dyskinesien auch bei nicht mit Neuroleptika behandelten schizophrenen Patienten oder Patienten mit einer Persönlichkeit aus dem Schizophreniespektrum vorhanden sind (Caligiuri, 1993b; Fenton et al., 1997; Cassady et al., 1998). Möglicherweise eignen sich Handschriftbewegungen besser als andere Schreibbewegungen, um Zeichen von EPS zu erfassen. Handschrift-Schreibbewegungen involvieren einen niedrigeren Grad an Automatisierung als die Schreibbewegungsaufgabe in der Studie von Jahn et al. (1995) (wiederholtes Kringeln), bei der diese Automatisierung in Verbindung mit NSS gebracht wurde.

Im wesentlichen unterstützen die vorliegenden Ergebnisse die Befunde anderer Studien, bei denen sich ein Einfluß von EPS, insbesondere Rigor und Tremor, auf feinmotorische Leistungen feststellen läßt. Sofern mit dieser Art kinematischer Analyse vergleichbar, wurden die Studien von Haase (1986; 1977; 1954). Haase wäre bestätigt worden, wenn eine Korrelation zwischen den Dimensionen des Satzes (Satzlänge, mittlere Amplitude) und EPS vorgelegen hätte. Dies war nicht der Fall.

Einige andere Befunde weisen auf eine Verbindung zwischen einerseits Kraftaufwand und andererseits EPS oder dem Parkinsonsyndrom hin. In der Diplomarbeit von Klement (1995) korrelierte EPS mit dem Kraftmaximum (ohne Zielvorgabe), aber mit keinen der Kraftkontrollvariablen. Kehm (1997) stellte bei Parkinson-Patienten unregelmäßige Krafttrajektoren in seiner Diplomarbeit fest. Caligiuri et al. (1989; 1991; 1992; 1993a; 1993b; 1994) fanden, daß der Kraftaufwand der Hand über Distanz eine reliable Quantifizierung von Rigor sein könnte. Diese Ergebnisse werden insofern bestätigt, als Beschleunigungsmaße, (proportional zu Kraft) hochsignifikant mit Rigor korrelierten.

Eine Einschränkung der Aussagekraft der vorliegenden Studie ist der signifikante Altersunterschied der Parkinson-Patienten zu den anderen Gruppen. Es ist möglich, daß einige der festgestellten kinematischen Unterschiede zwischen der Parkinson-Gruppe und den anderen Gruppen aufgrund des Alters bestehen. Alter hat eine verschärfende Wirkung auf die Parkinsonsymptomatik. Eine künftige Analyse dieser Art müßte eine parallelisierte Parkinsongruppe enthalten, um die statistische Aussagekraft zu verbessern.

Eine Haupteinschränkung der vorliegenden Studie ist ihre querschnittliche Beschaffenheit. Da die Wirkungen neuroleptischer Medikation auf schizophrene Patienten individuell und spezifisch sind, und EPS intraindividuell mit Zeit und Dosis variieren, könnte viel konfundierende Varianz aufgrund von interindividuellen Unterschieden durch eine Verlaufsstudie eliminiert werden. Eine weitere Quelle konfundierender Varianz, nämlich die feinmotorischen Auswirkungen der Krankheit Schizophrenie, könnte ebenfalls durch Studien mit unmedizierten schizophrenen Patienten (wie von Caligiuri, 1993b) abgesondert werden. Möglicherweise könnte eine Fourieranalyse der Handschrift (wie Caligiuri et al., 1991 mit Kraftmessung vornahmen) verwendet werden. So wäre vielleicht auch eine Aussage über die Frequenz und Stärke eines Tremors, nicht nur dessen Vorhandensein, möglich. Eine reliablere klinische Erfassung von Tremor wäre genau so wichtig. Dies könnte durch Angaben zur Amplitude, Dauer, und Lateralität erfolgen. Außerdem könnten in künftigen Studien verschiedene gleichzeitige apparative Erfassungen von EPS (z.B. der Art von Caligiuri et al., 1992; Gattaz & Büchel, 1993) in Zusammenhang mit einer Schreibbewegungsanalyse mehr konkurrente Validität liefern. Parkinsonsche Bradykinesie, die in der Simpson-Angus-Skala ausgelassen wurde, könnte z.B. wie bei Caligiuri et al. (1993b) apparativ erfaßt werden.

6 Zusammenfassung

Aus den vorliegenden Ergebnissen ergeben sich Hinweise darauf, daß extrapyramidalmotorische Neuroleptika-Nebenwirkungen in bestimmten feinmotorischen Kennwerten, abgeleitet aus Schreibbewegungen, feststellbar sind. Hauptsächlich scheint klinisch eingeschätzter Rigor mit bestimmten kinematischen Variablen zu korrelieren. Wenige signifikante Korrelationen mit klinisch eingeschätztem Tremor wurden festgestellt, ein Befund der allerdings im Hinblick auf die niedrige Reliabilität dieses einzelnen 5-Punkt-Items sowie der sehr geringen Streuung des Tremors in der teilnehmenden Stichprobe interpretiert werden muß. Hinweise für eine Verlangsamung der schizophrenen Patienten bestehen ebenfalls, aber dies ist wahrscheinlich nur zum Teil auf eine Parkinsonsche Bradykinese zurückführbar, da andere Befunde auf eine krankheitsspezifische Verlangsamung in der Feinmotorik schizophrener Patienten hindeuten.

Unterschiede in den Schreibbewegungen der drei Gruppen ergaben sich in fast allen erhobenen kinematischen Variablen. Im allgemeinen nahmen die schizophrenen Patienten die mittlere Stelle zwischen den anderen zwei Patientengruppen ein. Sie waren im Vergleich zu den Gesunden (als auch die Parkinson-Patienten im Vergleich zu den schizophrenen Patienten): langsamer, variabler (v.a. weniger rhythmisch), weniger flüssig und hatten kleinere Amplituden. Ob diese feinmotorischen Unterschiede der schizophrenen Patienten aufgrund von neuroleptisch induziertem Parkinsonsyndrom oder einer morbogenen Störung der Feinmotorik bestehen, ist durch die vorliegenden Ergebnisse nicht eindeutig festzustellen. Die mittlere Stellung der schizophrenen Patienten zwischen den Gesunden und den Parkinson-Patienten in allen festgestellten Gruppenunterschieden (auch Schreibverlaufsunterschieden) scheint für eine zumindest partielle Wirkung eines neuroleptischen Parkinsonoid auf die Schreibmotorik zu sprechen.

Die Ergebnisse lieferten keine Unterstützung für die Befunde von H.J. Haase und Mitarbeitern (1971), daß eine Verkleinerung der Handschrift-Schreibfläche als Zeichen für die Überschreitung der 'neuroleptischen Schwelle' (in einen Bereich vermehrter EPS) dienen kann. Andere apparative Erfassungsversuche von EPS, die Rigor als Kraftaufwand über Distanz operationalisierten (z.B. Caligiuri et al., 1993b), scheinen in Einklang mit den festgestellten Korrelationen zwischen Beschleunigungsmaßen und Rigor zu stehen (da Kraft proportional zu Beschleunigung variiert).

7 Literatur

- Abraham, D., Kissling, W., Lauter, H. (1996) Die „neuroleptische Schwelle“ - Eine Literaturübersicht. *Psychiatrische Praxis*, **23**, 109-116
- Adler, L. Reiter, S., Corwin, J., et al. (1987) Differential effects of propranolol and benztropine in patients with neuroleptic-induced akathisia. *Psychopharmacology Bulletin*, **23**, 519-521
- Andreasen, N.C. Rezai, K., Alliger, R. et al. (1992) Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, **49**, 943-952
- Award A.G. & Hogan, T.P. (1994) Subjective response to neuroleptics and the quality of life: implications for treatment outcome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **89**, 27-32
- Ayd, F.J. (1961) A survey of drug induced extrapyramidal reactions. *Journal of the American Medical Association*, **175**, 1054-1060
- Barnes, T. (1989) A rating Scale for drug induced akathisia. *British Journal of Psychiatry*, **154**, 672-676
- Barta, P.E., Pearlson, G.D., Powers R., Richards, S., Tune, L. (1990) Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, **147**, 1457-1471
- Bauer, M., Bosch, G., Freyberger, H., Haselbeck, H., Hofer, G., Janz, H. et al. (1980) Psychiatrie. Psychosomatik - Psychotherapie. Stuttgart: Thieme
- Birkmayer, W. & Riederer, P. (1985) Die Parkinson-Krankheit: Biochemie, Klinik, Therapie. Wien: Springer
- 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
- Bunney, B., Bunney, W., Carlsson, A. (1995) Schizophrenia and glutamate. In: Bloom, F. & Kupfer, D. (1995) Psychopharmakologie. The fourth generation of progress. An official publication of the college of neuropharmacology. New York: Raven.
- Caligiuri, M.P. & Galasko, D.R. (1992) Quantifying drug-induced changes in parkinsonian rigidity using an instrumental measure of activated stiffness. *Clinical Neuropharmacology*, **15**, 1-15
- Caligiuri, M.P., Lohr, J.B., Bracha, H., Veste, D. (1991) Clinical and instrumental assessment of neuroleptic-induced parkinsonism in patients with tardive dyskinesia, *Biological Psychiatry*, **29**, 139-148
- Caligiuri, M.P., Lohr, J.B., Jeste, D. (1993) Parkinsonism in neuroleptic naive schizophrenic patients, *American Journal of Psychiatry*, **150**, 1343-1348
- Caligiuri, M.P., Lohr, J.B., Panton, D. & Harris, J. (1993) Extrapyramidal motor abnormalities associated with late-life psychosis, *Schizophrenia Bulletin*, **19**, 747-753
- Caligiuri, M.P., Lohr, J.B., Vaughn, R., & McAdams, L. (1995) Fluctuation of tardive dyskinesia. *Biological Psychiatry*, **38**, 336-339
- Calne, D.B. (1992) Involuntary Movements: an overview. In: A.B. Joseph & R.R. Young (Hrsg.) Movement Disorders in Neurology and Neuropsychiatry. (S.1-4) Boston: Blackwell
- Casey, D.E. (1991) Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophrenia Research*, **4**, 232-241

- Casey, D.E. (1994) Motor and mental aspects of acute extrapyramidal syndromes. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **89** (Suppl. 380), 14-20
- Cassady, S., Adami, H., Moran, M., Kunkel, R., Thaker, G. (1998) Spontaneous dyskinesia in subjects with schizophrenia spectrum personality. *American Journal of Psychiatry*, **155**, 70-75
- Chouinard, G., Ross-Chouinard, A. Annable, L. (1980) Extrapyramidal Symptom Rating Scale. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, **7**, 233
- Cody, F. Macdermott, N., Matthews, P. et al. (1986) Observations on the genesis of the stretch reflex in Parkinson's Disease. *Brain*, **109**, 229-249
- Coffin, V.L., Latranyi, M.B., Chapkin, R.E. (1989) Acute extrapyramidal syndrome in Cebus monkeys: development mediated by dopamine D2 but not D1 receptors. *Journal Pharmacological Experimental Therapy*, **249**, 769-774
- Collegium Internationale Psychiatriae Scalorum (CIPS) (1986) (Hrsg.) Internationale Skalen für Psychiatrie. Weinheim: Beltz
- Cooper, I. Involuntary Movement Disorders. New York: Harper & Row
- Day, J.D., Bentall, R.S., & Warner, S. (1996) Schizophrenic patients' experiences of neuroleptic medication: a Q-methodological investigation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **93**, 397-402
- Delay, J. & Denicker, P. (1952) Cas de psychoses traités par la curée prolongée et continué de 4568 RP. *Ann. Med. Psychol.* **110**, 364
- Diamond, A.F., et al. (1962) The neuroleptic hypothesis: Study of the covariation of extrapyramidal and therapeutic drug effects. *British Journal of Psychiatry*, **133**, 169-175
- Dörner, K. & Plog, U. (1984) Irren ist Menschlich. Lehrbuch der Psychiatrie/ Psychotherapie. Bonn: Psychiatrie-Verlag
- Ehlert, Ch. (1994) Motorik und neuroleptisch bedingte Rigidität. Eine einzelfallorientierte Verlaufsuntersuchung. Unveröffentlichte Diplomarbeit der Universität Konstanz
- Ehrensberger, M. (1993), Entwicklung einer Methode zur Prüfung der Dysdiadochokinese bei schizophrenen Patienten, unveröffentlichte Diplomarbeit der Universität Konstanz
- Eichenberger, E., Herrling, P.L. Loew, D. (1989) Neuroleptika. In: W.P. Koella (Hrsg.) Psychopharmaka. (S.144) Stuttgart: Fischer
- Elbert, Th., & Rockstroh, B. (1990), Psychopharmakologie. Heidelberg: Springer
- Farde, L., Nordstrom, F.A., Wiesel, S., Halldin, G. (1992) Positron emission tomography analysis of central D-1 and D-2 dopamine receptor occupancy in patients with classical neuroleptics and clozapine: Relation to extrapyramidal side effects. *Archives of General Psychiatry*, **49**, 538-544
- Fenton, W.S., Blyler, C.R., Wyatt, R.T., McGlashan, T. (1997) Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenic and non-schizophrenic psychiatric patients. *British Journal of Psychiatry*, **171**, 265-272
- Fleischhacker, W. Roth, S., Kane, J. (1990) The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **10**, 12-21
- Flowers, K.A. (1976) Visual 'closed-loop' and 'open loop' characteristics of movement in patients with Parkinsonism and intention tremor. *Brain*, **99**, 269-310
- Franz, M., Plüddeman, K., & Gallhofer, B. (1997) Conventional versus atypical neuroleptics: subjective quality of life in schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*, **170**, 422-425
- Fritze (1992) Neurochemie, Wirkmechanismen. In: Riederer, P., Laux, G. & Pödlinger, W., Neuro-Psychopharmaka, Bd. 4, Neuroleptika, Springer, Wien

- Gattaz, W., & Büchel, Ch., (1993) Assessment of tardive dyskinesia by means of digital image processing, *Psychopharmacology*, **111**, 278-284
- Gerlach, J., Casey, D., & Korsgaard (1986) Tardive dyskinesia: epidemiology, pathophysiology, and pharmacology. In: N. Shah & A. Donald (Hrsg.) *Movement Disorders*. (S.119-148). New York: Plenum
- Glazer, M., Bowers, M.B., Charney, D.S., Heninger, G.R. (1989) The effect of neuroleptic discontinuation on psychopathology, involuntary movements, and biochemical measures in patients with persistent tardive dyskinesia, *Biological Psychiatry*, **26**, 224-233
- Goode, D.J., Manning, A.A., Middleton, J.F., Williams, B. (1981) Fine motor performance before and after treatment in schizophrenic and schizoaffective patients. *Psychiatry Research*, **5**, 247-255
- Götz, C., Klawans, H. & Tanner, C. (1986) Movement disorders induced by neuroleptic drugs. In: N. Shah & A. Donald (Hrsg.) *Movement Disorders*. (S.309-322) New York: Pelum.
- Guy, W. (1976) ECDEU Assessment Manual for psychopharmacology, revised edition, Washington D.C., U.S. Department of Health, Education and Welfare.
- Haase, H.J. (1954) Über Vorkommen und Deutung des psychomotorischen Parkinsonsyndroms bei Megaphen- bzw. Largacitil-Dauerbehandlung, *Nervenarzt*, **25**, 857-863
- Haase, H.J. (1977) Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches Befinden beeinflussenden Medikamenten. Stuttgart: Schattauer
- Haase, H.J. (1986) Der standardisierte Handschrifttest. Diagnostische Verwertung bei akuten schizophrenen Psychosen. *Psycho*, 1986, 620-630
- Haskovec, L. (1901) L'akathisie. *Revue Neurologie*, **1**, 1107-1109
- Heaton, R., Chelune, G., Talley, J., Kay, G. & Curtiss, G. (1993) Wisconsin Card Sorting Test (Test box with manual, WCST record booklet, stimulus cards and response cards)
- Heinrichs, D.W. & Buchanan, R.W. (1988) Significance and meaning of neurological soft signs in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, **145**, 11-18
- Herz, M., Glazer, W., Mostert, M., Sheard, M., Szymanski, H., Hafez, H., Mirza, M., Vana, J. (1991), Intermittent vs maintenance medication in schizophrenia. Two year results. *Archives of General Psychiatry*, **48**, 333
- Hobi, V., Gilsdorf, U. Kocher, R., Fleischhacker, J. (1986) Basler Fremdrating zur Erfassung von Dyskinesien. *Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, **137**, 79-91
- Höffler, J. (1995) Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen unter Neuroleptika - Phänomenologie und Prävalenz. In: P. Bräunig (Hrsg.). *Differenzierung katatoner und neuroleptika-induzierter Bewegungsstörungen*. (S.12-17) Stuttgart: Thieme
- Holzbach, R. (1997) Neue pharmakologische Behandlungsalternativen der Schizophrenie. *Psycho*, **23**, 233-237
- Huber, G. (1987) *Psychiatrie. Systematischer Lehrtext für Studenten und Ärzte* (4. Aufl.). Stuttgart: Schattauer
- Jahn (1997), unveröffentlichte Habilitationsschrift der Universität Konstanz
- Jahn, Th., & Mussgay (1989). Die statistische Kontrolle möglicher Medikamenteneinflüsse in experimentalpsychologischen Schizophreniestudien: Ein Vorschlag zur Berechnung. *Zeitschrift für klinische Psychologie*, **18**, 257-267
- Jahn, Th., Cohen, R., Mai, N., Ehrensberger, M., Marquardt, Ch., Nitsche, N., Schrader, S. (1995) Untersuchung der fein- und grobmotorischen Dysdiadochokinese schizophrener

- Patienten: Methodenentwicklung und erste Ergebnisse einer computergestützten Mikroanalyse. *Zeitschrift für klinische Psychologie*, **24**, 300-315
- Joubert, M., & Barbeau, A. (1969) Akinesia in Parkinson's Disease. In: A.Barbeau,J.R. Brunette (Hrsg.) *Progress in Neuro-genetics*. (S.366-376). Amsterdam. *Experta Medica*.
- Kahn, R.S. & Davis, K.L. (1995) New Developments in Dopamine and Schizophrenia. In: F.E. Bloom, & D.J. Kupfer, (Hrsg.) *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. An official publication of the college of neuropharmacology. New York: Raven.
- Keepers, G.A. & Casey, D.E. (1991) Use of neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms to predict future vulnerability to side effects. *American Journal of Psychiatry*, **148**, 85-97
- Kehm, R. (1997) Kinematische Untersuchungen feinmotorischer Leistungen bei Patienten mit Morbus Parkinson. unveröffentlichte Diplomarbeit der Universität Konstanz
- Kerwin, R.W. & Collier, D. (1996) The dopamine D4 receptor in schizophrenia: an update. *Psychological Medicine*, **26**, 221-227
- Kerwin, R. (1996) Th dopamine D4 receptor in schizoprenie: an update. *Psychological Medicine*, **26**,
- Klement, U. (1995) Störung der Kraftkontrolle bei schizophrenen Patienten. Unveröffentlichte Diplomarbeit der Universität Konstanz
- Larsen, E., Gerlach, J. (1996) Subjective experience of treatment, side-effects, mental state and quality of life in chronic schizophrenic out-patients treated with depot neuroleptics. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **93**, 381-388
- Lehrl, S. (Hrsg.) (1977) Mehrfachwahl-Wortschatzintelligenztest: MWT-B. Erlangen: Perimed Verlag
- Lewander, T., Westerburgh, S.E., & Morrison, D. (1990) Clinical profile of remooxipride - a combined analysis of a comparative double-blind multicentre programme, *Acta Psychiatrica Scandinavia*, **82**, S.92-98
- Lohr, J.B. & Wisniewski, A.A. (1987) *Movement Disorders*. New York: Wiley
- Lukoff, D., Nuechterlein, K., Ventura, J. (1986) Appendix A. Manual for the expanded Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). *Schizophrenia Bulletin*, **12**, 211-223
- MacPherson, R.R., Collis, R. Tardive Dyskinesia: Patients lack of awareness of movement disorder. *British Journal of Psychiatry*, **160**, 110-112
- Maarse, F.J., Schomaker, L.R.B. & Teulings, H.L. (1988) Automatic identification of writers. In: G. Mulder & G. van der Veer (Hrsg.) *Human-computer interaction: Psychnomic aspects* (S.353-360). Berlin: Springer
- Maas, J., Bowden, C., Miller, A., Javors, M., Funderburg, L., et al. (1997) Schizophrenia, psychosis, and cerebral spinal fluid homovallinc acid concentrations. *Schizophrenia Bulletin*, **23**, 149-157
- Mai, N. & Marquardt, C. (1995) Analyse und Therapie motorischer Schreibstörungen. In: L. Jäncke & H. Heuer (Hrsg.) *Interdisziplinäre Bewegungsforschung*. (S.538-582). Lengereich: Pabst Science Publishers
- Marder, S.J., Davis, P., Janicak (Hrsg.). *Clinical use of neuroleptic plasma levels*. Washington, D.C.: American Psychiatrc Press
- Marquardt, C. & Mai (1994a), CS - Computergestützte Analyse der Bewegungsabläufe beim Schreiben, Version 4.2 [6/94], *Bedienungshandbuch*, München
- Marquardt, C. & Mai (1994b), A computational procedure for movement analysis in handwriting, *Journal of Neuroscience Methods*, **23**, 39-45
- Marsden, C.D. (1982) The mysterious motor function of the basal ganglia: The Robert Wartenberg lecture. *Neurology*, **32**, 201-222

- Marsden, C.D., Mindham, R.H. & Mackay, A. (1986) Extrapyrarnidal movement disorders produced by antipsychotic drugs. In: P. Bradley, & S. Hirsch, (Hrsg.) *The Psychopharmacology and treatment of schizophrenia*. (S.340-402) Oxford: Oxford medical publications
- McCreadie, R.G., Robertson, L.J., Wiles, D. (1992) The Nithsdale schizophrenia surveys. IX: Akathisia, Parkinsonism, tardive dyskinesia and plasma neuroleptic levels. *British Journal of Psychiatry*, **161**, 793-799
- McEnvoy, J.P. (1986) The neuroleptic threshold as a marker of minimum effective neuroleptic dose. *Comprehensive Psychiatry*, **27**, 327-335
- McEnvoy, J.P., Hogarty, G.E., Steingard, S. (1991) Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia.- A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Archives of General Psychiatry*, **48**, 739-752
- Meehl, P.E. (1990) Toward an integrated theory of schizotaxia, schizotypy and schizophrenia, *Journal of Personality Disorders*, **4**, 1-99
- Miller, L., & Jankovic (1992) Drug-induced movement disorders: an overview. In: A.B. Joseph & R.R. Young (Hrsg.) *Movement Disorders in Neurology and Neuropsychiatry*. (S.5-32) Boston: Blackwell.
- Mindham, R. (1976) Assessment of drugs in schizophrenia: assessment of drug- induced extrapyramidal reactions and of drugs given for their control. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **3** (suppl.), .395-400
- Möller, H.J. (1995) Neuere Entwicklungen in der antipsychotischen Medikation. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, **146**, 230-235
- Möller H.J. et al. (1981) Beziehungen zwischen Haloperidol-Serumspiegel, Prolaktin-Serumspiegel, antipsychotischem Effekt und extrapyramidalmotorischen Begleitwirkungen. *Pharmakopsychiatrie*, **14**, 27-34
- Müller, H. (1986), Nichtparametrische Regression für die Analyse von Verlaufskurven, In: Pflug, G., *Neuere Verfahren der nicht parametrischen Statistik* (S.88-108). Berlin: Springer
- Müller, P. (1990) Neuroleptische Behandlung, Prophylaxe und der Verlauf schizophrener Psychosen. In: Olbrich (1990). *Therapie der schizophrenie*. Köln: Kohlhammer
- Narabashi, H. (1983) Pharmacological basis of akinesia in Parkinson's Disease. *Journal of Neural Transmission*, **Suppl. 19**,143-151
- Nemeroff, C.B., Berger, P.A. Bissettee, G. (1987) Peptides in schizophrenia. In: H. Meltzer (Hrsg.) *Psychopharmacology* (S. 727-744). New York: Raven Press
- Newman, R. & Calne, D. (1986) Parkinsonism: Physiology and Pharmacology. In: : N. Shah & A. Donald (Hrsg.) *Movement Disorders*. (S.39-52) New York: Pelum
- Nilsson, F.M. Hansen, B.C., Büchel, C., Gattaz, W., Gerlach, J. (1996) Digital movement analysis, a new objective method of measuring tardive dyskinesia and drug-induced parkinsonian tremor: acceptability, reliability and validity, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **246**, 71-77
- Nordström, A.L., Farde, L., Wiesel, F., Forslund, K., Pauli, S. et al. (1993) Central D2-Dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind study of schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, **33**, 227-235
- Oldfield, R. (1971), The Assessment and Analysis of Handedness: The Edinburgh Inventory, *Neuropsychologia*, **9**, 97-113

- Osser, D. (1992) Neuroleptic-induced pseudoparkinsonism. In: A.B. Joseph & R.R. Young (Hrsg.) *Movement Disorders in Neurology and Neuropsychiatry* (S.70-80). Boston: Blackwell
- Overall, J. & Gorham, D. (1981) Brief Psychiatric Rating Scale. In: CIPS- Collegium Internationale Psychiatriae Scolorum (Hrsg.), *Internationale Skalen für Psychiatrie*. Weinheim: Beltz
- Peacock, L. Solgaard, T., Lublin, H., Gerlach, J. (1996) Clozapine versus typical antipsychotics. A retro- and prospective study of extrapyramidal side effects, *Psychopharmacology*, **124**, 188-196
- Reynolds, G. (1994) Antipsychotic drug mechanisms and neurotransmitter systems in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **89** (suppl 380), 36-40
- Roth, B. & Meltzer, H. (1995) The role of serotonin in schizophrenia. In: Bloom, F. & Kupfer, D. (1995) *Psychopharmacology. The fourth generation of progress. An official publication of the college of neuropharmacology*. New York: Raven.
- Scharfetter, Ch. (1990) *Schizophrene Menschen* (3. Aufl.). München: Urban & Schwarzenberger.
- Scherer, J., Tatsch, K., Schwarz, J., Oertzel, W., Konjarczyk, M., & Albus, M. (1994) D2-dopamine receptor occupancy differs between patients with and without extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **90**, 266-268
- Schlenker, R., Berg, P., Cohen, R., Rist, F. (1992) Smooth pursuit eye movement deficits in schizophrenic patients: symptomatic, neurological, and neuropsychological correlates. *Schizophrenia Research*, **6**, 130
- Schwab, R. & England, A. (1969) Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's Disease. In: Gillingham, F. & Donaldson, M. (Hrsg.). *Third symposium on Parkinson's disease*. Edinburgh: Livingstone
- Shah, N. & Donald, A. (1986) *Movement Disorders*. New York: Pelum
- Simpson, G.M., & Angus, J.W.S (1970) A Rating Scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **212** (suppl.), 11-19
- Simpson, G. et al. (1964): Phenothiazine-produced extrapyramidal system disturbance. In: *Archives of General Psychiatry*, **10**, 127-136
- Stanilla, J.K. & Simpson, G.M. (1995) Drugs to treat extrapyramidal side effects. In: Schatzberg, A. & Nemeroff, C. (1995) *The American Psychiatric Press testbook of psychopharmacology*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press
- Tarsy, D. (1992) Akathisia. In: A.B. Joseph & R.R. Young (Hrsg.) *Movement Disorders in Neurology and Neuropsychiatry*. (S. 88-99) Boston: Blackwell
- Tegler, J. (1990) *Leitlinien neuroleptischer Therapie*, Berlin: Springer
- Tegler, J., (1992) *Extrapyramidalmotorische Begleitwirkungen unter der Behandlung mit Neuroleptika*. Konstanz: Schnetztor-Verlag
- Teravainen, H., Evarts, E., Calne, D. (1979) Effects of kinesthetic inputs on parkinsonian tremor. In: Poirier, L. Sourkes, T., Bedard, P. (Hrsg.) *The extrapyramidal system and its disorders. Advances in neurology*. Vol. 24. (S.161-173) New York: Raven
- Teulings, H-J. (1994) Bewegungssteuerung beim Schreiben. In: H. Heuer & S.W. Keele (Hrsg.) *Enzyklopädie der Psychologie. Serie II Kognition, Band 3 Psychomotorik, Kap. 10: Bewegungseteuerung beim Schreiben*. Göttingen: Hogrefe
- Teulings, H.L., Mullins, P.A. & Stellmach, G.E. (1986). The elementary units of programming in handwriting. In H.S.R. Kao, G.P. Van Galen & R. Hoosain (Hrsg.), *Graphonomics: Contemporary research in handwriting* (S.21-32). Amsterdam: North Holland.

- Teulings, H.L., Thomassen, A.J.W.M. & Maarse, F.J. (1989). A description of handwriting in terms of main axes. In: R. Plamondon, C.Y. Suen & M. Simmer (Hrsg.), Computer recognition and human production of handwriting (S.193-211). Singapore: World Scientific
- Teulings, H.L., Thomassen, A.J.W.M. & Van Galen, G.P. (1983). Preparation of partly precued handwriting movements: The size of movement units in writing. *Acta Psychologica*, **54**, 165-177
- Thomassen, A. & van Galen, G. (1992) Handwriting as a motor task: experimentation, modelling, and simulation. In: J. Summers (Hrsg.) Approaches to the study of motor control and learning (S. 113-139) Amsterdam: Elsevier
- Vrtunski, P.B., Konicki, K., Kwon, K. & Jaskiw, G.J. (1996) Effect of clozapine on motor function in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, **20**, 187-198
- Vrtunski, P.B., Simpson, D., Weiss, K., Davis, G. (1986) Abnormalities of fine motor control in schizophrenia. *Psychiatry Research*, **18**, 275-288
- Waddington, J., Scully, P., O'Callaghan, E. (1997) The new antipsychotics, and their potential for early intervention in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **28**, 167-175
- Webster, D. (1968) Critical analysis of the disability in Parkinson's disease. *Modern Treatment*, **5**, 257-282
- Wing, A.M. (1978). Response timing in handwriting. In: G.E. Stelmach (Hrsg.), Information processing in motor control and learning (S.153-172). New York: Academic Press
- Wise, C.D. & Stein, L. (1973) Dopamine-beta-hydroxylase deficits in the brains of schizophrenic patients. *Science*, **181**, 344-347
- Wojcik, J. Gelenberg, A., La Brie, R. et al. (1980) Prevalence of tardive dyskinesia in an outpatient population. *Comprehensive Psychiatry*, **21**, 370-379
- Wooley, D. & Shaw, E. (1954), A biochemical and chemical suggestion about certain mental disorders, Proceedings of the National Academy of Science, USA, **40**, 228-231
- Young, R. (1985) Tremor in Parkinson's Disease. In: P. Delwaide, & A. Agnoli, (Hrsg.) Clinical neurophysiology in parkinsonism. (S.139-162). Amsterdam: Elsevier. S.139-162

8 Anhang

Anhang A Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CPZ	Chlorpromazinäquivalente
EPS	Extrapyramidale Syndrome
GAF	Global Assessment of Functioning
HST	Handschrifttest
MP	Morbus Parkinson
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NES	Neurological Evaluation Scale
NIP	Neuroleptisch induziertes Parkinsonsyndrom
NSS	Neurological Soft Signs
PET	Positron Emission Tomography
SANS	Schedule for the Assessment of Negative Symptoms
SPECT	Single Photon Emission Computer Tomography
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

Kinematische Variablen: siehe Abschnitt 3.4

Anhang B Faktorenmatrix der kinematischen Variablen für die erste (verworfen) Faktorenlösung

Rotierte Faktorenmatrix

	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4	Faktor 5
stmi	.94	.23	-.07	-.04	.09
qmi	-.93	.03	.15	.06	-.09
freq	-.92	-.28	.07	-.02	-.10
vtmi	.85	.20	-.02	-.09	.41
atmi	.80	.28	-.03	-.08	-.31
dt	.79	.02	.07	-.17	.12
ach	.70	.40	.20	-.06	-.14
qtva	.22	.82	.07	-.18	-.16
stva	.09	.82	.16	.02	.30
niv	.46	.69	.10	-.17	-.02
vtva	.08	.68	.12	-.05	.58
atva	.14	.66	.24	.04	-.29
sva	-.08	.02	.94	.06	.04
vva	-.12	.08	.92	.16	.07
ava	-.16	.27	.79	.13	-.00
qva	.26	.18	.48	-.07	.05
smi	.10	-.09	.11	.97	.06
vmi	-.25	-.08	.08	.94	-.11
ami	-.49	-.02	.02	.83	-.16
dx	.25	-.08	.34	.46	.34
qtmi	.12	-.06	.08	-.15	.80

Anhang C Korrelationsmatrix der ersten (verworfenen) Faktorenanalyse

	freq	niv	nia	smi	vmi	qmi	ami	stmi	vtmi	qtmi	atmi	sva	vva	qva	ava	stva	vtva	qtva	atva	dx	dt	
freq	1.0																					
niv	-,56	1.0																				
nia	-,68	,66	1.0																			
smi	-,09	-,16	,00	1.0																		
vmi	,23	-,30	-,21	,92	1.0																	
qmi	,88	-,36	-,53	-,03	,32	1.0																
ami	,46	-,33	-,35	,76	,93	,54	1.0															
stmi	-,94	,56	,70	,03	-,30	-,92	-,52	1.0														
vtmi	-,87	,52	,64	-,03	-,34	-,84	-,55	,93	1.0													
qtmi	-,15	,07	,06	-,14	-,21	-,17	-,25	,16	,48	1.0												
atmi	-,71	,48	,70	-,03	-,28	-,70	-,43	,77	,62	-,17	1.0											
sva	,10	,07	,14	,15	,16	,24	,11	-,12	-,07	,07	-,10	1.0										
vva	,12	,06	,11	,23	,26	,24	,21	-,13	-,06	,11	-,12	,90	1.0									
qva	-,19	,34	,27	,05	-,12	-,17	-,20	,21	,19	,04	,19	,38	,27	1.0								
ava	,12	,16	,14	,16	,21	,23	,19	-,11	-,06	,03	-,09	,69	,82	,19	1.0							
stva	-,27	,55	,34	-,04	-,09	-,07	-,12	,30	,33	,08	,21	,20	,22	,34	,29	1.0						
vtva	-,24	,44	,28	-,14	-,18	-,09	-,20	,28	,44	,30	,16	,18	,20	,21	,25	,75	1.0					
qtva	-,32	,75	,46	-,20	-,26	-,19	-,22	,39	,30	-,07	,40	,03	,07	,26	,24	,56	,44	1.0				
atva	-,16	,40	,45	,03	-,00	-,07	-,00	,21	,15	-,04	,42	,20	,24	,19	,32	,45	,25	,57	1.0			
dx	-,17	,01	,09	,41	,28	-,16	,15	,14	,19	,11	,08	,29	,28	,30	,18	,12	,21	-,07	,01	1.0		
dt	-,68	,43	,51	-,09	-,34	-,67	-,48	,72	,70	,19	,58	,01	-,08	,24	-,12	,15	,16	,29	,09	,16	1.0	

Anhang D Pearson-Korrelationen zwischen den Faktorenwerten und den klinischen Variablen

	Geschwind	Amplitude	Gleichmäß.	Rhythmiz.
SAS (N=50)	.28 [#]	-.33*	.03	.20
Rigor (N=50)	.16	-.33*	.01	.17
Tremor (N=52)	.21	-.19	.20	.29*
AIMS (N=51)	.14	-.05	.00	.19
BPRS (N=48)	-.02	-.25	.23	.39**
An-D (N=50)	-.06	-.02	-.11	-.00
Anrg (N=51)	-.06	-.11	-.04	.13
Denk (N=49)	-.11	-.25	.23	.20
Aktiv (N=51)	.05	-.03	.28*	.34*
Feind (N=51)	-.04	-.16	.30*	.32*
SANStot (N=33)	.04	-.09	-.05	.14
SANSglob (N=32)	.17	-.16	-.00	.27
Aflach (N=33)	.06	-.33	.05	.21
Alogie (N=33)	.16	-.26	.08	.38*
Abulie (N=33)	.06	.17	-.14	.12
Anhedonie (N=32)	.30	.02	-.02	.17
Aufmerk (N=33)	.19	.05	-.04	.08

Skalennamen: SAS: Simpson-Angus-Skala, ihre Subskalen Tremor und Rigor; AIMS: die Abnormal Involuntary Movement Scale zur Erfassung von Dyskinesien; BPRS-Subskalen: AN-D = Angst/Depression, Anrg = Anergie, Denk = Denkstörungen, Aktiv = Aktivierung, Fein = Feindseligkeit/ Mißtrauen. SANStot = Gesamtwert der SANS, SANSglob = Summe der globalen Beurteilungen der fünf Negativsymptomen. Die SANS-Subskalen sind: Affektverflachung/Affektstarrheit, Alogie, Abulie/Apathie, Anhedonie/Sozialer Rückzug, Aufmerksamkeit. Faktorwerte wurden nach folgenden Formeln berechnet:

Faktorwert = Summe der Normwerte (NW) aller einen Faktor ladender Variablen

$$NW = (x-M) / SD$$

*p<.05, **p<.01. '#': signifikante Spearman-Korrelation bei Verteilungen, die von Ausreißern beeinflusst sind.

Anhang E Pearson-Korrelation zwischen Satzdiffferenzwerten der kinematischen Variablen und neurologischen unspezifischen Zeichen (neurological soft signs, NSS)

Signifikante Pearson-Korrelationen zwischen Satzdiffferenzwerten der kinematischen Variablen und NSS (NES-Variablen)

	Gesamt (N=32)	Koord. (N=33)	Sequenz. (N=33)	Sensorisch. (N=33)	Anderes (N=32)
Dvtmi			-.38*		
Dqtmi			-.40*		
Dsva	-.44*	-.45**			-.44*
Dvva	-.45**	-.45**			-.46**
Dava	-.36*	-.43*			

	smstot (N=32)	smskoo (N=33)	smsseq (N=32)	Korrelationen zwischen Satzdiffferenzwerten der kinematischen Variablen und NES-Variablen mit SMS-Zusatz-items
Dsva	-.37*	-.42*		
Dvva	-.37*	-.39*		

Schlüssel: nestot: NES-Gesamtscore; Subskalen der NES: Koord: Koordination, Sequenz: Sequenzierung komplexer motorischer Aufgaben, Sensorisch: sensorische Integration, Anderes 'Anderes'-Skala. smstot: Gesamtscore der SMS-Zusatzskala, smskoo: Zusatzkoordinationskala, smsseq: Zusatzskala: Sequenzierung komplexer motorischer Aufgaben.

Dvtmi = vtmi (Satz2) minus vtmi (Satz1)

Dqtmi = qtmi (Satz2) minus qtmi (Satz1)

Dsva = sva (Satz2) minus sva (Satz1)

Dvva = vva (Satz2) minus vva (Satz1)

Dava = ava (Satz2) minus ava (Satz1)

Differenzen wurden als die Variable vom zweiten minus die Variable vom ersten Satz berechnet. Das heißt, daß eine große negative Differenz eine große Reduktion und eine große positive Differenz eine große Zunahme in einer Variable bedeutet. So zeigt z.B. eine negative Korrelation zwischen sva und nestot, daß eine große Reduktion der Amplitudenvariabilität mit mehr NSS einhergeht

*p<.05, **p<.01

Anhang F Pearson-Korrelationen zwischen Veränderung der Schreibfläche zwischen dem ersten und zweiten Satz und EPS

	Diff(SF)	Quot(SF)	Schreibfläche
SAS (N= 50)	.09	.08	.26
Rigor (N=50)	.07	.10	.10
Tremor (N=50)	.07	.10	.23
AIMS (N=51)	.20	.13	.01
BPRS (N=48)	.07	.01	.19
SANStot (N=33)	.08	.03	.05
SANSglob (N=32)	.15	.08	.04

Schreibfläche (SF) wird als das Produkt der mittleren Amplitude (smi) und der Satzlänge (dx) berechnet. Diff (SF): Differenz der Schreibfläche (Satz2-Satz1); Quot(SF): Quotient der Schreibfläche (Satz2/Satz1).

SAS = Simpson-Angus-Skala-Gesamtwert, 'Tremor' und 'Rigor' sind die Subskalen der SAS. AIMS ist die Abnormal Involuntary Movement Scale zur Erfassung von Dyskinesien. AIMS ist der Gesamtscore der AIMS-Skala. BPRS ist der Gesamtscore der Brief Psychiatric Rating Scale. SANS-tot ist der Gesamtwert, SANS-glob ist die Summe der globalen Beurteilungen der fünf Subskalen

Alle angegebenen Korrelationen sind nicht signifikant

