

Aus der

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. H.-J. Möller

**Funktionale Korrelate der Antisakkadenstörungen  
bei Schizophrenie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Andrea Hochrein

aus

Würzburg

2004

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

Berichterstatter:

Prof. Dr. R. R. Engel

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. J. Büttner-Ennever

Prof. Dr. F. Kolb

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Prof. Dr. N. Kathmann

Dekan:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung:

18. März 2004

## **Danksagung**

Ich möchte an dieser Stelle nicht versäumen, all denen zu danken, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. H.-J. Möller, welcher als Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München gute Rahmenbedingungen für die psychologische Forschung schuf.

Herrn Prof. Dr. R. R. Engel, welcher mir einen angenehmen Arbeitsplatz zur Verfügung stellte, fundierte Methodenkenntnisse vermittelte und mir stets hilfreiche Unterstützung bot.

Herrn Prof. Dr. N. Kathmann, bei welchem ich nicht nur fachlich sehr viel gelernt habe, sondern der mir auch die Begeisterung am wissenschaftlichen Arbeiten vermittelt hat.

Ebenfalls danken möchte ich allen Probanden und Patienten, welche an den Untersuchungen teilgenommen haben, für ihre hohe Kooperationsbereitschaft.

Mein Dank gilt natürlich auch meinen Freunden und Kollegen, welche mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
2	Neurophysiologie sakkadischer Augenbewegungen	10
3	Sakkadische Augenbewegungen bei schizophrenen Patienten	14
3.1	Prosakkaden	14
3.1.1	Prosakkadenaufgabe	14
3.1.2	Prosakkaden bei schizophrenen Patienten	16
3.2	Antisakkaden	18
3.2.1	Antisakkadenaufgabe	18
3.2.2	Antisakkaden bei schizophrenen Patienten	20
3.3	Spezifität der Antisakkadenstörungen für Schizophrenie	22
3.3.1	Psychiatrische Vergleichsgruppen	22
3.3.2	Neurologische Vergleichsgruppen	24
3.3.3	Antisakkadenstörungen als Trait-Marker	25
3.4	Potentielle Einflussfaktoren auf Augenbewegungen	28
3.4.1	Medikation	28
3.4.2	Demographische Faktoren	31
3.5	Funktionelle Ursachen der Antisakkadenstörung	32
3.6	Antisakkadenstörungen und manuelle Reaktionen	34
3.7	Antisakkadenstörungen und Aufmerksamkeit	36
4	Fragestellung und Hypothesen	40
4.1	Fragestellung	40
4.2	Hypothesen	43
5	Allgemeine Methodenbeschreibung	45
5.1	Stichprobe	45
5.2	Räumliche Bedingungen	49
5.3	Signalableitung	49

5.4	Erfassung der manuellen Reaktionen	50
5.5	Stimuluspräsentation	51
5.6	Datenaufbereitung	51
5.7	Parameterbestimmung	51
5.8	Versuchsablauf	52
5.9	Aufgaben	52
5.9.1	Okulomotorische Reaktionen	52
5.9.2	Manumotorische Reaktionen	55
5.9.3	Continuous Performance Test (CPT)	56
5.10	Statistische Auswertung	57
6	Ergebnisse	58
6.1	Sakkadische Reaktionen	58
6.1.1	Vergleich der Prosakkadenlatenzen mit und ohne Gap	59
6.1.2	Vergleich der Antisakkaden- und Willkürsakkadenlatenzen	60
6.1.3	Vergleich der Expresssakkadenraten	61
6.1.4	Vergleich der Antisakkadenfehler	62
6.2	Manuelle Reaktionen	63
6.2.1	Vergleich der S-R-kompatiblen und -inkompatiblen manuellen Reaktionen	64
6.3	Vigilanzleistung	65
6.4	Modalitätsspezifität	67
6.5	Korrelationsdaten	68
6.5.1	Zusammenhänge zwischen den okulomotorischen Reaktionen	68
6.5.2	Zusammenhänge mit den demographischen Variablen	70
6.5.3	Der Einfluss von klinischen Merkmalen und der Medikation	70
7	Diskussion	72
7.1	Prosakkadenlatenzen (overlap)	72
7.2	Prosakkadenlatenzen (gap)	73
7.3	Expresssakkaden	74
7.4	Antisakkadenfehler	76

7.5	Antisakkadenlatenzen	77
7.6	Medikamenteneffekte	78
7.7	Manumotorische Reaktionen	81
7.8	Modalitätsspezifität	81
7.9	Funktionale Korrelate der Antisakkadenstörungen	83
7.10	Aufmerksamkeit	84
8	Zusammenfassung	87
9	Abkürzungsverzeichnis	90
10	Literatur	92

## 1 Einleitung

Die Schizophrenie betrifft kulturunabhängig etwa 1% der Gesamtbevölkerung. Nach der ersten Manifestation mündet das Krankheitsbild bei bis zu 85% der Patienten in einen schubförmigen Verlauf, der bei den meisten Betroffenen zu einer erheblichen Beeinträchtigung ihrer Lebensgestaltung inklusive ihrer Arbeitsfähigkeit führt.

Emil Kraepelin (1896) hatte erstmals folgende Symptome zu dem Syndrom der „Dementia praecox“ zusammengefasst: erhebliche Beeinträchtigungen in Denken, Persönlichkeit, Gemüt und Sozialverhalten, die sich zumeist im frühen Erwachsenenalter bei vorher gesunden Menschen ohne erkennbaren äußeren Anlass oft rasch entwickeln und letztlich in einen chronischen Verlauf münden. Eugen Bleuler (1911) führte den Begriff der Schizophrenie (Spaltungsirresein) ein und ging davon aus, dass sich Schizophrenien mit vier „Grundsymptomen“ oder „primären“ Symptomen äußern: Assoziationsstörungen, Affektstörungen (flacher oder unangemessener Affekt), Ambivalenz (Entscheidungsschwierigkeiten bei konfligierenden Impulsen, Wünschen, Gedanken), Autismus (Rückzug). Die ungewöhnlichen akuten Symptome wie Halluzinationen, Wahn und katatone Bewegungsstörungen wurden von ihm dagegen als akzessorische oder sekundäre Krankheitszeichen angesehen.

Kurt Schneider (1992) unterschied Symptome ersten und zweiten Ranges sowie uncharakteristische Symptome. Zu den Symptomen ersten Ranges gehören Wahrnehmungsstörungen (Halluzinationen dialogischer oder kommentierender Stimmen, Gedankenlautwerden, leibliche Beeinflussungserlebnisse), Ich-Störungen (Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung, Willensbeeinflussung) sowie inhaltliche Denkstörungen (Wahnwahrnehmung). Untergeordnet im Sinne von Symptomen zweiten Ranges sind Halluzinationen anderer Sinnesmodalitäten sowie Wahneinfälle. Zu den uncharakteristischen Symptomen werden sensorische Störungen, illusionäre Verkennungen, Depersonalisation und Derealisation gezählt.

Heute werden zur Diagnose einer Schizophrenie die diagnostischen Kriterien nach dem DSM-III-R bzw. seiner Weiterentwicklung, dem DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder) und dem ICD-10 (International Classification of Diseases) herangezogen. Das operationalisierte Konzept schizophrener Psychosen im DSM lässt sich zusammenfassen als eine mindestens sechsmonatige Störung, die prodromale und

residuale Phasen einschließt und in der akuten Phase vor allem durch inhaltliche Denkstörungen (Wahn) und Sinnestäuschungen (Halluzinationen) charakterisiert ist. Nach der ICD werden klinische Unterformen, nämlich die der paranoiden, hebephrenen und katatonen Schizophrenie sowie der Schizophrenia simplex unterschieden. Diese finden sich in unterschiedlicher Häufigkeit. Es überwiegt die paranoide Form, die etwa zwei Drittel der Patienten betrifft. Diese Erkrankungsform ist durch Wahnvorstellungen verschiedenster Art und vorwiegend akustische Halluzinationen gekennzeichnet, während Störungen des formalen Denkens, der Stimmung, des Antriebs, der Sprache sowie katatone Phänomene im Hintergrund stehen. Bei der hebephrenen Schizophrenie sind Affekt-, Antriebs- und formale Denkstörungen zentral. Charakteristikum katatoner Schizophrenien sind psychomotorische Störungen, die zwischen Erregung und Stupor wechseln können. Die Schizophrenia simplex ist durch einen eher blanden Verlauf mit progredienter Negativsymptomatik, zunehmenden Verhaltensauffälligkeiten und sozialer Desintegration gekennzeichnet. Es handelt sich bei der Schizophrenie also um ein klinisch heterogenes Krankheitsbild.

Seit etwa 1980 wird zusätzlich eine Einteilung in zwei Hauptgruppen vorgenommen: bei der ersten Gruppe mit florider oder Positivsymptomatik handelt es sich vereinfacht ausgedrückt um Auffälligkeiten, für die es im Erleben Gesunder kaum Parallelen gibt. Dieser Bereich umfasst Halluzinationen, Wahngedanken, Störungen des Denkens sowie bizarres Verhalten und tritt vorwiegend in akuten Störungsphasen auf. Dagegen besteht der Bereich der Minus- oder Negativsymptomatik aus Funktionsverlust oder Minderungen normaler Lebensbereiche: Sprachverarmung, affektive Verflachung, Energieverlust oder Apathie, Anhedonie, Ablenkbarkeit. Diese Störungen dominieren in prodromalen und residualen Phasen.

Verschiedene kognitive Leistungen des Menschen können beim Vollbild einer schizophrenen Psychose betroffen sein: Konzentration und Aufmerksamkeit, inhaltliches und formales Denken, Ich-Funktionen, Wahrnehmung, Intentionalität und Antrieb, Affektivität und Psychomotorik. Kognitive Störungen, die im Rahmen der Schizophrenie auftreten können, sind bis heute in einer Vielzahl von Studien ausführlich experimentally-psychologisch untersucht worden (Kathmann 2001).



Da es sich bei der Schizophrenie um eine heterogene Erkrankung mit vielfältigem klinischen Erscheinungsbild und unterschiedlichen Verläufen handelt und es trotz intensiver Bemühungen um eine operationalisierte diagnostische Charakterisierung bis heute keine eindeutigen Validierungskriterien zur Sicherung der Diagnose einer Schizophrenie gibt, gewann die Suche nach biologischen Merkmalen („biologische Marker“) mit einer eindeutigen nosologischen Spezifität zunehmend an Bedeutung. Der Begriff des biologischen Markers stammt aus dem Bereich der genetischen Forschung und bedeutet eine mit neuro- oder elektrophysiologischen, biochemischen oder immunologischen Methoden messbare Variable, welche mit einer bestimmten Erkrankung einhergeht, wobei der Variable selbst jedoch nicht zwingend eine pathogenetische Bedeutung zukommt. Unter den bislang untersuchten Markern gelten vor allem Augenbewegungsstörungen als besonders erfolgversprechend, hier besonders Störungen der langsamen Blickfolge und der schnellen Augenbewegungen oder sogenannten Sakkaden.

Augenbewegungen wurden bei psychiatrischen Patienten erstmals Anfang des letzten Jahrhunderts untersucht (Diefendorf & Dogde 1908; Couch & Fox 1934). Dabei waren die sakkadischen Blickbewegungen schizophrener Patienten qualitativ normal, auch ließen sich bezüglich der Reaktionslatenzen keine Unterschiede zu Gesunden finden. Dies mag wohl der Grund dafür gewesen sein, dass den sakkadischen Augenbewegungen Schizophrener lange Zeit nur im Rahmen der Untersuchung langsamer Augenbewegungen Beachtung geschenkt wurde. Eine isolierte Untersuchung des Sakkadensystems mittels geeigneter experimenteller Anordnungen ist erst seit der letzten Jahrzehnte zum Gegenstand wissenschaftlicher Forschung geworden. Sakkadische Augenbewegungen und deren Untersuchung an psychiatrischen Patienten können zur Klärung einer Reihe von wissenschaftlichen Fragestellungen beitragen. Da die neuroanatomischen Grundlagen bei unterschiedlichen Formen von sakkadischen Augenbewegungen weitgehend bekannt sind, liefern differentielle Störungsmuster Einblick in die Pathophysiologie psychischer Erkrankungen. Systematische Variationen operationalisierbarer Variablen erlauben die Formulierung kognitiver Modellvorstellungen, die psychopathologische Symptome neuropsychologisch beschreibbar machen. Voraussetzung dafür ist eine ausreichende Spezifität des Musters an Augenbewegungsstörungen für bestimmte Formen psychiatrischer Erkrankungen sowie deren Unabhängigkeit von psychotroper Medikation.

## 2 Neurophysiologie sakkadischer Augenbewegungen

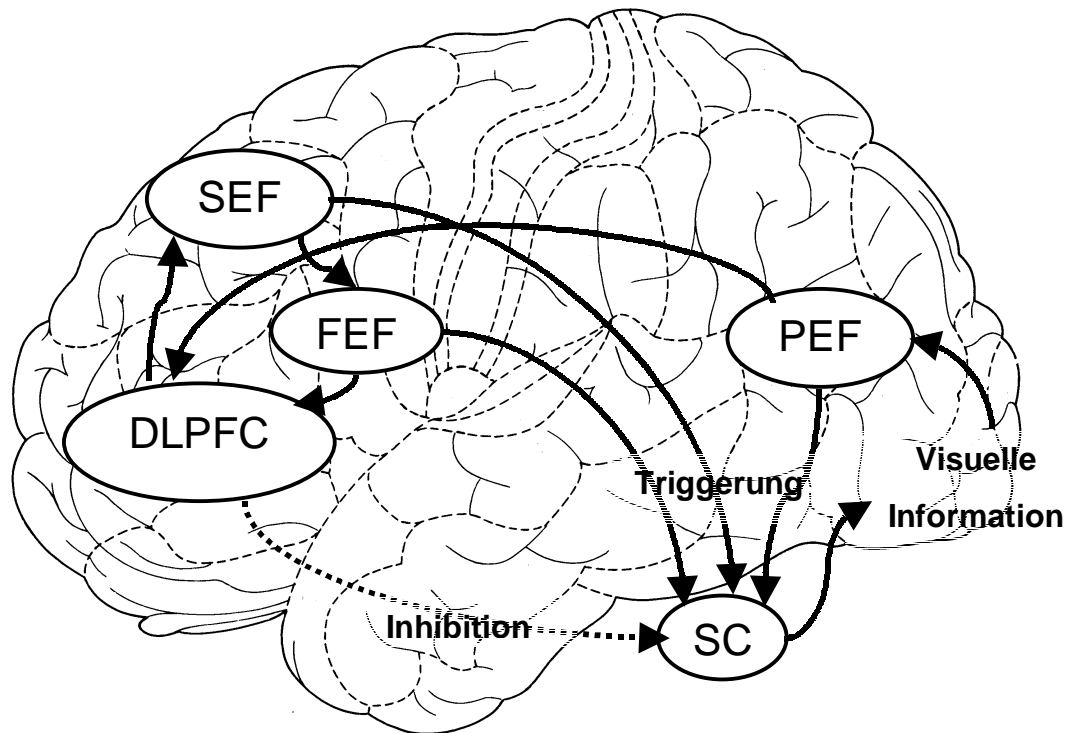
Sakkaden sind rasche, in Richtung, Amplitude und Geschwindigkeit vorprogrammierte, konjugierte Augenbewegungen, welche dazu dienen, ein im peripheren Gesichtsfeld entdecktes Sehziel zu fixieren und damit zur Detailerkennung auf die Stelle des schärfsten Sehens, der Fovea centralis der Retina, abzubilden. Eine Sakkade kann während ihres Ablaufes nicht in ihrer Richtung, Amplitude oder Geschwindigkeit korrigiert werden. Die maximale Geschwindigkeit beträgt beim Menschen zwischen  $500^{\circ}$  und  $700^{\circ}$  pro Sekunde, die Dauer zwischen 30 und 120 Millisekunden (ms). Die intersakkadische Latenz, d.h. die Refraktärphase zwischen zwei aufeinanderfolgenden Sakkaden, beträgt zwischen 100 und 300 ms. Es werden Willkür- und Reflexsakkaden von spontanen Sakkaden (z.B. im Schlaf) und den raschen Rückstellphasen eines Nystagmus unterschieden (Pierrot-Deseilligny et al. 1991). Reflexsakkaden werden durch plötzlich auftauchende, periphere Stimuli ausgelöst. Willkürsakkaden erfolgen auf ein vorgestelltes, instruiertes oder erinnertes Ziel. Sakkaden können anhand von Reaktionszeit (Zeit zwischen Erscheinen des Zielreizes und Beginn der Sakkade), Geschwindigkeit und Zielgenauigkeit beschrieben werden.

Zur neurophysiologischen Generierung sakkadischer Augenbewegungen ist heute folgendes bekannt. Sie werden durch die Aktivität der sogenannten Burst-Neurone (BN) in der paramedianen pontinen retikulären Formation (PPRF) in Gang gesetzt, welche die Motoneurone der extraokulären Muskeln innervieren. Im Ablauf einer Sakkade werden dabei zwei verschiedene Komponenten unterschieden. In der sogenannten Pulsphase kommt es zu einer kurz andauernden, phasischen Aktivierung der Motoneurone, wodurch die Bewegung eingeleitet und das Auge in die neue Position geführt wird. Während der sogenannten Stufenphase entladen die Motoneurone mit einer konstanten, tonischen Impulsrate und halten das Auge in der erreichten Position (Leigh & Zee 1991). Neben den für die Puls- und Stufenfunktion zuständigen BN existieren sogenannte Omnipause-Neurone (OPN), die im Nucleus raphe interpositus im kaudalen pontinen Abschnitt der retikulären Formation lokalisiert sind. Diese OPN inhibieren die BN tonisch und hemmen so das Auftreten von neuen Sakkaden während der Fixation. Entsprechend entladen die OPN während der Fixation mit einer hohen Frequenz und zeigen nur unmittelbar vor Sakkaden eine geringe Entladungsfrequenz (Evinger et al. 1982; Strassman et

al. 1987). Elektrische Stimulation der OPN während Fixation blockiert das Auftreten weiterer Sakkaden, ihre Stimulation während einer Sakkade führt zu einem raschen Abbruch der Augenbewegung.

An der Sakkadeninitialisierung und -steuerung sind sowohl kortikale wie auch subkortikale Zentren beteiligt. Der superiore Colliculus (SC) stellt eines der wichtigsten Zentren der Sakkadensteuerung im Hirnstamm dar. Der SC erhält direkte Afferenzen aus der Retina. Beim Menschen ist der SC sowohl an der Generierung als auch an der Unterdrückung von visuell ausgelösten Reflexsakkaden beteiligt (Pierrot-Deseilligny et al. 1991). Von den Zellen in den tiefen Schichten des SC ziehen erregende Bahnen erstens zu den in der PPRF liegenden horizontalen long-lead-burst-Neuronen (LLBN), die etwa 70-150 ms vor dem Sakkadenbeginn aktiv sind (Fuchs et al. 1985; Sparks & Mays 1990) und zweitens zu dem Gebiet des rostralen interstitiellen Kerns des medialen Längsbündels (riMLF), dem Generator vertikaler Sakkaden (Büttner-Ennever & Büttner 1978). Die LLBN aktivieren die sogenannten exzitatorischen short-lead-burst-Neurone (EBN), die etwa 6-15 ms vor Sakkadenbeginn aktiv sind (Büttner & Büttner-Ennever 1988) und hemmen die OPN.

Beim Menschen sind mit Ausnahme der schnellen Phasen des Nystagmus alle Sakkaden kortikal ausgelöst. Hierbei spielen neben den frontalen Augenfeldern (frontal eye field, FEF) der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC, etwa Area 9, 10, 46 nach Brodmann entsprechend), die supplementären Augenfelder (supplementary eye field, SEF) im vorderen Teil der supplementär-motorischen Area und die parietalen Augenfelder (parietal eye field, PEF) im posterioren parietalen Kortex (PPC, etwa Area 39 und 40 nach Brodmann entsprechend) eine wichtige Rolle (Abbildung 1). Während die PEF an der Steuerung visuell geführter Reflexsakkaden beteiligt sind, scheinen die FEF vor allem für die Steuerung von Willkürsakkaden bedeutsam zu sein. Läsionen der FEF oder des SC alleine verursachen lediglich geringe und vorübergehende Beeinträchtigungen von Willkürsakkaden, die sich dann als hypometrisch und verlangsamt erweisen (Schiller et al. 1987). Demgegenüber kommt es bei einer kombinierten Läsion von FEF und SC zu dauerhaften und schweren Störungen. In die Inhibition ungewollter reflexiver Sakkaden scheint der DLPFC involviert zu sein.



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der neuroanatomischen Substrate, die an der Generierung sakkadischer Augenbewegungen beteiligt sind. DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex, FEF = frontales Augenfeld, PEF = parietales Augenfeld, SC = superiorer Colliculus, SEF = supplementäres Augenfeld (nach Pierrot-Deseilligny et al. 1991).

Vermutlich sind Sakkadenstörungen durch Störungen in der Interaktion der beteiligten neuronalen Netzwerke bedingt und nicht durch Störungen einzelner umschriebener Hirnzentren. Bei den in die Steuerung von Sakkaden involvierten neuronalen Netzwerken kann ein direkter neuraler Regelkreis (über SC zur Substantia nigra, pars reticulata (SNPr)) und ein indirekter neuraler Regelkreis (über den SC zum Globus pallidus und/oder den Nucleus subthalamicus zur SNPr) unterschieden werden. Es wird angenommen, dass der indirekte neurale Regelkreis für die Unterdrückung ungewollter Bewegungen zuständig ist, während die Steuerung von Willkürsakkaden durch den direkten neuronalen Regelkreis kontrolliert wird. Die spezifische Rolle des DLPFC für die Unterdrückung ungewollter Blickbewegungen, ursprünglich anhand von Läsionsstudien belegt, wurde in zwei neueren Studien angezweifelt, die mit Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchgeführt wurden. O'Driscoll et al. (1994) fanden keine Aktivitätserhöhung

des DLPFC bei gesunden Kontrollen während der Ausführung von Antisakkaden. Für schizophrene Patienten mit einer hohen Fehlerrate in der Antisakkadenaufgabe war ein reduzierter Blutfluss im Bereich des anterioren Gyrus cinguli (etwa Area 32 nach Brodmann entsprechend) sowie der Insula beidseits (etwa Area 40, 41, 42 nach Brodmann entsprechend) und im linken Striatum zu finden (Crawford et al. 1996). In einer Studie mit funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) fand sich bei Kontrollen wie auch bei Schizophrenen bei der Ausführung von Reflexsakkaden eine Aktivierung im Bereich des FEF, SEF und des PPC. Bei der Ausführung von Antisakkaden war bei Gesunden der DLPFC aktiviert, während bei Patienten eine Minderaktivierung des DLPFC zu finden war (McDowell & Clementz 2001; McDowell et al. 2002).

### 3 Sakkadische Augenbewegungen bei schizophrenen Patienten

#### 3.1 Prosakkaden

##### 3.1.1 Prosakkadenaufgabe

Eine der einfachsten Anordnungen zur Untersuchung von Prosakkaden besteht in einem Refixationsparadigma, bei welchem das Auftauchen eines peripheren Zielreizes mit einer Blickbewegung beantwortet werden soll. Dabei lässt sich experimentell variieren, erstens, ob ein zentrales Fixationsobjekt während der Darbietung des Zielreizes vorhanden ist oder nicht, zweitens mit welcher Exzentrizität der Zielreiz erscheint und, drittens, ob die Dauer des Interstimulus-Intervalls und der Ort der Reizdarbietung vorhersehbar sind oder nicht. Bleibt das zentrale Fixationsobjekt während der peripheren Stimulation sichtbar, spricht man von einer overlap-Bedingung. Verschwindet das zentrale Fixationsobjekt vor der peripheren Reizdarbietung, spricht man von einer gap-Bedingung.

Bereits 1967 fand Saslow heraus, dass in solchen Anordnungen, in denen zwischen Präsentation eines zentralen Fixationsobjektes und der peripheren Stimulation eine kurze Pause lag (gap), sakkadische Latenzen zu finden sind, welche sich dem zeitlichen Minimum von erforderlicher afferenter (ca. 30 ms) und efferenter Übertragungsdauer (ca. 25 ms) (Fischer 1987; Fischer & Breitmeyer 1987) annähern. Die Arbeitsgruppe um Fischer konnte zeigen, dass die Verteilung der Reaktionszeiten visuell geführter Sakkaden zwei Gipfel aufweist, einen früheren im Bereich von 160-180 ms und einen späteren im Bereich von über 200 ms. Die Sakkaden im Bereich von 160-180 ms bezeichneten sie als sogenannte schnelle reguläre Sakkaden ("fast regular saccades"), die im Bereich über 200 ms als sogenannte langsame reguläre Sakkaden ("slow regular saccades"). Unter einer gap-Bedingung kommt ein weiterer Gipfel im Bereich von 100-120 ms dazu. Die Sakkaden im Bereich von 100-120 ms werden als Expresssakkaden bezeichnet (Fischer & Boch 1983, 1985; Fischer & Ramsperger 1984; Fischer & Breitmeyer 1987; Fischer & Weber 1993; Mayfrank et al. 1986). Bei der Variation der gap-Dauer stellte sich heraus, dass ein gap von 200 ms mit einer maximalen Zahl an Ex-

presssakkaden (Mayfrank et al. 1986) und einer Verringerung der Reaktionszeit um ca. 40-50 ms einhergeht (Fischer & Boch 1983; Fischer & Ramsperger 1984).

Aus funktioneller Sicht gibt es verschiedene Erklärungsansätze für das Auftreten von Expresssakkaden. Einige Autoren postulieren, dass der gap als Vorwarnreiz dient, der die nachfolgende Reizpräsentation ankündigt. Dadurch wird die Reaktionsbereitschaft erhöht oder die Vorbereitung einer antizipatorischen Reaktion ermöglicht (Saslow 1967; Kalesnykas & Hallet 1987). Fischer und Mitarbeiter (Fischer & Boch 1983; Fischer & Ramsperger 1984; Fischer & Breitmeyer 1987; Mayfrank et al. 1986) gehen davon aus, dass das Verschwinden des zentralen Fixationsobjektes die Freisetzung der ursprünglich an das Fixationsobjekt gebundenen Aufmerksamkeit („attentional disengagement“) bedingt, wodurch eine Aufmerksamkeitsverschiebung („shift of covert attention“) zu dem neu auftauchenden Objekt erleichtert wird. In der Differenz zwischen Prosakkadenzlatenzen in einer gap- und einer overlap-Bedingung spiegelt sich die Zeit wider, welche notwendig ist, um die an das Fixationsobjekt gebundene Aufmerksamkeit freizusetzen (Fischer & Breitmeyer 1987; Braun & Breitmeyer 1988; Mayfrank et al. 1986). Unter overlap-Bedingung kommen Expresssakkaden bei gesunden Probanden üblicherweise nicht vor (Mayfrank et al. 1986).

Ein integraler Bestandteil des neuronalen Netzwerkes, welcher in die Generierung von Expresssakkaden involviert ist, ist der SC. Der SC erhält direkte afferente Impulse aus dem visuellen und auditorischen primären Projektionskortex und unterliegt hemmenden Impulsen aus dem DLPFC, sendet seinerseits wiederum efferente Impulse an die motorischen Kerne im Hirnstamm.

Die für die Fixation zuständigen Neurone liegen im rostralen Teil des SC und entladen tonisch (Munoz & Wurtz 1991). Eine Pause in der tonischen Entladung ist Voraussetzung für die Initialisierung einer Sakkade. Während der Fixation eines Reizes ist die Aufmerksamkeit gebunden und das Fixationssystem aktiv. Während dieser Fixationsperiode wird die Sakkadengenerierung aktiv gehemmt (Mayfrank et al. 1986; Fischer & Breitmeyer 1987). Die Sakkadeneurone in den obersten Zellschichten des SC feuern während der Fixation nicht, steigern ihre Aktivität 200 ms vor Beginn der Sakkade und sind während einer Sakkade aktiv. Unmittelbar nach Beendigung der Sakkade stellen die Neurone die Aktivität ein. Die Fixationsneurone feuern während der Fixation und

stellen ihre Aktivität während der Ausführung einer Sakkade ein. Die Generierung einer Sakkade erfordert also nicht nur die Aktivierung der Sakkadenneurone, sondern auch die Inhibition der Fixationsneurone. Zur Aufrechterhaltung des Fixationsstatus ist die Inhibition der Sakkadenneurone und die Aktivierung der Fixationsneurone erforderlich (Evans & Schwartz 1997). Manipuliert man die Feuerrate der Fixationsneurone im rostralen Teil des SC, führt dies zu einer vorhersagbaren Veränderung in der sakkadischen Reaktionszeit. Ein Anstieg in der Aktivität führt zu einer Verlängerung, eine Reduktion in der Aktivität zu einer Verringerung der Latenz (Munoz & Wurtz 1993). Personen mit SC-Läsionen können keine Expresssakkaden mehr produzieren (Pierrot-Deseilligny et al. 1991; Schiller et al. 1987). Läsionen im Bereich des DLPFC führen zu einem Anstieg an Expresssakkaden, was mit dem Wegfall inhibitorischer Prozesse aus dem DLPFC an die SC erklärt werden könnte (Braun et al. 1992; Guitton et al. 1985).

Verschwindet in einem Refixationsparadigma das zentrale Fixationsobjekt zeitgleich mit der peripheren Reizdarbietung, spricht man von einer 0-gap-Bedingung, bleibt das Fixationsobjekt während der peripheren Reizdarbietung sichtbar, spricht man von overlap-Bedingung. Gesunde Probanden haben in einer 200ms-gap-Bedingung kürzere Latenzen als in einer 0-gap-Bedingung und in einer 0-gap-Bedingung kürzere Latenzen als in einer overlap-Bedingung (McDowell & Clementz 1997).

### 3.1.2 *Prosakkaden bei schizophrenen Patienten*

Bei schizophrenen Patienten finden sich bei einem gap-Intervall von 50, 100 und 150 ms, nicht aber bei einem gap-Intervall von 0, 200 und 300 ms signifikant weniger Expresssakkaden. Ohne Einfluss bleibt dabei die Einnahme von neuroleptischer Medikation, da sich medizierte und unmedizierte Patienten bezüglich dieses Befundes nicht voneinander unterscheiden (Currie et al. 1993). Müller et al. (1999) berichteten in einer 200ms-gap-Bedingung weder für medizierte noch für unmedizierte schizophrene Patienten eine Veränderung der sakkadischen Latenzen im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Auch bei McDowell und Clementz (1997) zeigten Schizophrene bei einer Manipulation des zentralen Fixationsobjektes (200ms gap, 0ms gap und overlap) das erwartete Reaktionsmuster, nämlich verringerte Reaktionszeiten bei einer gap- und verlängerte Reaktionszeiten bei einer overlap-Bedingung. Dass Schizophrene gegenüber der Manipulation des zentralen Fixationsobjektes sensitiv sind, bedeutet, dass sie das



zentrale Fixationsobjekt mit visueller Aufmerksamkeit belegen (McDowell & Clementz 1997). Sereno und Holzman (1993) fanden verringerte Sakkadenlatenzen in einer 150ms-gap-Bedingung insbesondere bei solchen schizophrenen Patienten, welche auch in einer Aufgabe zur Erfassung von langsamen Augenfolgebewegungen schlechte Leistungen aufwiesen. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Matsue et al. (1994). In einer 200ms-gap-Bedingung wiesen schizophrene Patienten mit schlechten Augenfolgebewegungen vermehrt Expresssakkaden auf, nicht hingegen schizophrene Patienten mit guten Augenfolgebewegungen sowie gesunde Kontrollpersonen. Das vermehrte Vorkommen von Expresssakkaden für solche Reize, welche im rechten visuellen Feld präsentiert wurden, spricht für eine linkshemisphärische Minderfunktion. Clementz (1996) fand wie bereits Matsue (1994) in einer 200ms-gap-Bedingung signifikant mehr Expresssakkaden bei Schizophrenen für Reize, die im rechten visuellen Feld dargeboten wurden. Die Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass die bei schizophrenen postulierte Minderfunktion im Bereich des linken DLPFC mit einem verringerten Input für die Fixationsneurone im rostralen Teil des SC einhergeht. Dadurch ist die Feuerungsrate der Fixationsneurone reduziert und die Zahl an besonders schnellen Sakkaden erhöht.

Die oben referierten Befunde lassen sich gut mit der bei Schizophrenen gefundenen erhöhten Rate an Fixationsabweichungen (Distraktibilität) in Einklang bringen (Iacono et al. 1981; Levin et al. 1981; Mialet & Pichot 1981; Schmid-Burgk et al. 1982; Matsue et al. 1986; Fukushima et al. 1990a; Paus 1991). Dabei lässt sich aus den bei schizophrenen Patienten vermehrten Fixationsabweichungen auf eine insuffiziente Leistung der Fixationsneurone schließen. In unserem täglichen Leben ist nun aber die willentliche Aufrechterhaltung eines Fixationsstatus deswegen sinnvoll, weil ansonsten eine zielgerichtete Exploration relevanter Reize nicht möglich wäre. Gerade diese Leistung scheint bei schizophrenen Patienten gestört zu sein, was mit einer verwirrenden Vielfalt von Reizen einhergehen kann, die auf den Patienten einströmen und auf die er nicht mehr in erforderlicher Masse seine Aufmerksamkeit fokussieren kann. Die willentliche Steuerung des visuellen Aufmerksamkeitssystems ist also in seiner Effizienz vermindert.

Eine Zusammenschau der bisherigen Befunde zu Sakkaden schizophrener Patienten unter gap-Bedingung legt nahe, dass vermehrtes Auftreten von Expresssakkaden und die Veränderungen in den Latenzen nicht an schizophrene Erkrankungen generell ge-

knüpft sind, sondern auf spezielle Subgruppen Schizophrener (solche Patienten, die vermehrt Antisakkadenfehler machen und/oder schlechte Augenfolgebewegungen aufweisen) und auf spezielle Bedingungen (solche Reize, die im rechten visuellen Feld präsentiert wurden) beschränkt sind.

Eine Vielzahl von Studien zeigten, dass keine Latenzunterschiede bei Reflexsakkaden in einer 0-gap- oder overlap-Bedingung zwischen gesunden Kontrollen und schizophrenen Patienten bestehen (Cegalis et al. 1977, 1982; Iacono et al. 1981; Levin et al. 1981, 1982; Mather & Puchtat 1983; van den Bosch 1984; Schmid-Burgk et al. 1984; Thaker et al. 1989b; Fukushima et al. 1988, 1990a, 1990b, 1994; Clementz et al. 1994; Crawford et al. 1995a, 1995b, 1998; Hutton et al. 1998; Karoumi et al. 1998; Maruff et al. 1998; Müller et al. 1999; Curtis et al. 2001). Bei Hommer et al. (1991) zeigten Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung signifikant kürzere Latenzen, die auf ein vermehrtes Auftreten von antizipatorischen Sakkaden zurückgeführt werden können. Mackert & Flechtner (1989) fanden verlängerte Sakkadenlatenzen bei Schizophrenen, allerdings nur bei einer Subgruppe von Patienten mit einer ausgeprägten Minussymptomatik.

Schizophrene haben somit in einer Refixationsaufgabe mit 0-gap und overlap normale Prosakkadenlatenzen unabhängig von der Exzentrizität der Zielreize, wenn die Blickzielposition und der Zeitpunkt der Zielreiz-Präsentation nicht vorhersehbar sind.

## **3.2 Antisakkaden**

### *3.2.1 Antisakkadenaufgabe*

Eine einfache experimentelle Anordnung zur Erfassung von Prosakkaden besteht darin, dass rechts oder links eines zentralen Fixationsobjektes ein Zielreiz dargeboten wird, welcher mit einer raschen Blickbewegung beantwortet werden soll. Variiert man diese Anordnung lediglich dadurch, dass man die Probanden bittet, nicht zu dem in der Peripherie auftauchenden Zielreiz, sondern auf die gegenüberliegende Seite zu schauen, dann muss eine Blickbewegung auf der Grundlage eines intern repräsentierten Sehzieles programmiert werden. Man bezeichnet diese Anordnung als Antisakkadenaufgabe.

Erstmals beschrieben wurde diese Art von Aufgabe von Hallett & Adams (1980). Die mittlere Latenz einer Prosakkade liegt zwischen 200 und 300 ms. Zieht man davon diejenigen Zeitanteile ab, welche für die afferente und efferente Reizübertragung benötigt werden und ca. 55 ms betragen (Fischer 1987; Fischer & Breitmeyer 1987), so bleiben etwa 145 bis 245 ms übrig, welche auf die Ausführung von kognitiven Teilprozessen auf höherer kortikaler Ebene zurückgehen. Dies beinhaltet die Detektion des Zielreizes, das Treffen einer Entscheidung für die Ausführung einer Blickbewegung, die Entkopplung der an ein zentrales Fixationsobjekt gebundenen Aufmerksamkeit sowie die Programmierung der sakkadischen Bewegung bezüglich Richtung, Amplitude und Geschwindigkeit. Diese Parameter müssen bereits vor dem Start der Sakkade festliegen. Während ihres Ablaufes kann die Sakkade nicht mehr in ihrer Richtung, Amplitude und Geschwindigkeit verändert werden.

Die Ausführung von Willkürsakkaden ist mit einem höheren zeitlichen Aufwand verbunden als die Ausführung von Prosakkaden. Dieser höhere zeitliche Aufwand schlägt sich in verlängerten sakkadischen Reaktionszeiten nieder. Im Falle von Willkürsakkaden in einer Antisakkadenaufgabe muss vor der Initialisierung der sakkadischen Reaktion eine Verschiebung des Aufmerksamkeitsfokus zu dem peripheren Objekt bei gleichzeitiger Hemmung einer begleitenden motorischen Aktion (Augenbewegung) erfolgen. Ist diese zur korrekten Ausführung der Aufgabe erforderliche Hemmung insuffizient, so kommt es zu einer mit der Verschiebung des Aufmerksamkeitsfokus einhergehenden motorischen Aktion, einem sogenannten Antisakkadenfehler.

Hallett & Adams (1980) nahmen an, dass beim Auftauchen eines peripheren Zielreizes automatisch die Programmierung einer Sakkade zu dem Blickziel hin erfolgt. Um eine korrekte Antisakkade auszuführen, muss diese Programmierung unterbrochen werden. Wenn nun die Programmierung der Sakkade abgeschlossen ist und mit der Umsetzung des Programms in eine motorische Aktion begonnen wurde, bevor ein sogenanntes Abbruchsignal generiert ist, kommt es zu einer Blickbewegung in Richtung des peripheren Zielreizes. Guitton et al. (1985) vermuteten, dass frontale Läsionen zu einer Zunahme der zur Generierung eines Abbruchsignals erforderlichen Zeit führen und über diesen Weg zu einer Zunahme der Fehlerrate.

Roberts et al. (1994) hingegen gingen von einer Störung des Arbeitsgedächtnisses als Ursache für die erhöhten Fehlerraten aus. Zur Ausführung von Antisakkaden ist es erstens erforderlich, dass eine gebahnte Reaktion („prepotent response“) unterdrückt wird. Um eine gebahnte Reaktion unterdrücken zu können, muss die Instruktion während der Aufgabendurchführung im Arbeitsgedächtnis behalten werden und Störungen des Arbeitsgedächtnisses können mit einer erhöhten Antisakkadenfehlerrate einhergehen. Um eine korrekte Antisakkade auszuführen, müssen weiterhin die räumlichen Koordinaten im Arbeitsgedächtnis gespeichert werden. Störungen des Arbeitsgedächtnisses können zu Fehlern bei der Ausführung von korrekten Antisakkaden führen. Roberts et al. (1994) konnten zeigen, dass die Fehlerrate bei gesunden Probanden höher war, wenn sie zeitgleich eine Rechenaufgabe ausführten und führten dies auf die für die Rechenaufgabe zusätzlich notwendigen Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis zurück. Die Latenzen reflexiver Sakkaden blieben jedoch davon unbeeinträchtigt, ebenso fand sich keine erhöhte Fehlerrate, wenn Zahlen lediglich benannt werden sollten, was geringe zusätzliche Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis stellt.

### 3.2.2 *Antisakkaden bei schizophrenen Patienten*

Während gesunde Probanden gebahnte Reaktionen in der Regel ausreichend gut hemmen können, ist zumindest bei einem Teil der schizophrenen Patienten dieser Hemmmechanismus gestört, wie in zahlreichen Studien nachgewiesen werden konnte (Fukushima et al. 1988, 1990a, 1990b, 1994; Thaker et al. 1989a,b; Sereno & Holzman 1992,1995; Clementz et al. 1994; Matsue et al. 1994; Crawford et al. 1995a,b, 1998; McDowell & Clementz 1997; Katsanis et al. 1997; Karoumi et al. 1998; Maruff et al. 1998; Ross et al. 1998; Müller et al. 1999; Curtis et al. 2001). Die Höhe der Fehlerrate betrug in diesen Studien bei Schizophrenen zwischen 26% und 64%, bei den Kontrollen zwischen 2% und 27%. Die Fehlerrate, die von schizophrenen Patienten spontan korrigiert werden konnte, lag bei 85% (McDowell & Clementz 1997), 88.5% (Hutton et al. 1998), 93.6% (Crawford et al. 1995a) bzw. 91.9% (Crawford et al. 1995b). Dies bedeutet, dass die Aufgabe von den Patienten durchaus verstanden wurde. In Tabelle 1 sind die Fehlerraten verschiedener Studien für Kontrollen und Schizophrenen eingetragen.

**Tabelle 1:** Angaben verschiedener Studien zu der Antisakkadenfehlerrate für Schizophrene (SCH) und Kontrollen (KON) (absteigend nach Fehlerraten der Schizophrenen sortiert).

Autoren	KON	SCH
Katsanis et al. 1997	25%	64%
Crawford et al. 1995b		60.7%
Clementz et al. 1994	21%	57%
Crawford et al. 1998	27%	53%
Crawford et al. 1995a		52%
Karoumi et al. 1998	19%	52%
Curtis et al. 2001	4.6%	46.2% (remittiert), 46.3% (akut)
Müller et al. 1999	5%	39% bzw. 46%
Maruff et al. 1998	5%	30%
Fukushima et al. 1990b	2.1%	29.4 %
Fukushima et al. 1990a	2.2%	26.3%
Ross et al. 1998	20%	26%

Darüber hinaus sind im Falle einer korrekten Ausführung die Latenzen von Antisakkaden bei schizophrenen Patienten signifikant verlängert. Dies wurde von einer Reihe von Autoren berichtet, welche Antisakkadenlatenzen von gesunden Kontrollen und schizophrenen Patienten miteinander verglichen haben (Fukushima et al. 1990a,b; Thaker et al. 1989a,b; Sereno & Holzman 1995; Maruff et al. 1998; Curtis et al. 2001). Einige Studien zeigten keine Unterschiede zwischen Gesunden und Schizophrenen in der Antisakkadenlatenz (Clementz et al. 1994; Katsanis et al. 1997; Ross et al. 1998). Schizophrene und Gesunde machen in einer overlap-Bedingung und bei größeren Exzentrizitäten weniger Fehler. Aufgrund der geringen Varianz bei den Gesunden ist aber unter diesen Bedingungen die Effektstärke zur Differenzierung zwischen Gesunden und Patienten am größten (McDowell & Clementz 1997).

Zusammengefasst ist zu sagen, dass Schizophrene reflexive Sakkaden in einer Antisakkadenaufgabe nur unzureichend inhibieren können. Die Fehlerraten variieren zwischen 26% und 64%. Ein überwiegender Teil der Antisakkadenfehler wird von den Patienten spontan korrigiert. Demgegenüber sind die Ergebnisse zu den Latenzen korrekt ausgeführter Antisakkaden weniger einheitlich.

### **3.3 Spezifität der Antisakkadenstörungen für Schizophrenie**

#### *3.3.1 Psychiatrische Vergleichsgruppen*

Psychiatrisch relevante Erkrankungen gehen mit einer Reihe von kognitiven Einbussen einher. Zur Beurteilung der Spezifität gefundener Beeinträchtigungen für bestimmte Erkrankungen ist es deshalb notwendig, klinische Vergleichsgruppen zu untersuchen. Nur solche Funktionsveränderungen, welche sich bei schizophrenen Patienten, nicht aber bei anderen psychiatrischen Patienten finden lassen, können als spezifisch gelten.

Zum Vergleich herangezogen werden vor allem Patienten mit affektiven Störungen, insbesondere Patienten mit unipolaren Depressionen und bipolaren Erkrankungen. Eine erhöhte Antisakkadenfehlerrate wurde bei Patienten mit einer bipolaren Erkrankung berichtet (Serenio & Holzman 1995; Tien et al. 1996; Katsanis et al. 1997). In einer Studie von Curtis et al. (2001) lag die Fehlerrate affektiver Patienten mit psychotischen Symptomen (8.6%) zwischen der von Schizophrenen (46%) und Kontrollen (4.6%), wobei sich unipolar depressive und bipolare Patienten nicht voneinander unterschieden. Außerdem zeigten in dieser Studie schizophrene und bipolare Patienten weniger spontane Korrektursakkaden als die Kontrollen. Auch bei McDowell und Clementz (1997) fand sich für bipolare Patienten eine Fehlerrate, die zwischen der von Schizophrenen und Gesunden lag, wobei aber immerhin bei ca. 80% der bipolaren Patienten die Fehler rate normal war. Fehlende Unterschiede in der Fehlerrate zwischen Kontrollen und Patienten mit einer bipolaren Erkrankung (Fukushima et al. 1990b; Clementz et al. 1994; Crawford et al. 1995a,b; McDowell & Clementz 1997) und für Patienten mit einer unipolaren Depression wurden ebenfalls berichtet (Katsanis et al. 1997). Fukushima et al. (1990b) verglichen schizophrene und affektive Patienten. Nur 2 von 13 affektiv erkrankten Patienten (beide bipolar) zeigten ein ähnliches Ausmaß an Funktionsstörung in

der Antisakkadenaufgabe wie die Schizophrenen. Eine Gruppe von Patienten mit gemischten psychiatrischen Erkrankungen (Major Depression, Bipolare Störung und wahnhafte Störung) unterschied sich bezüglich der Antisakkadenfehlerrate nicht von den Kontrollen, wohingegen Schizophrene eine erhöhte Fehlerrate aufwiesen (Clementz et al. 1994). Dagegen fanden Sereno und Holzman (1995) ähnliche Fehlerraten in einer Antisakkadenaufgabe bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen und affektiven Erkrankungen (8 von 11 waren an einer bipolaren Störung erkrankt) und vermuteten deshalb, dass die Auffälligkeiten in der Antisakkadenaufgabe nicht schizophreniespezifisch seien. Feil et al. (1991) berichteten erhöhte Antisakkadenfehlerraten sowohl bei schizophrenen Patienten wie auch bei Patienten mit affektiven Erkrankungen und nicht-psychotischen depressiven Patienten.

Bezüglich der Latenz reflexiver Sakkaden fanden Levin et al. (1981) keine Unterschiede zwischen einer Gruppe von schizophrenen und bipolaren Patienten. Iacono und Mitarbeiter berichteten für remittierte Schizophrene (Iacono et al. 1981) sowie remittierte Patienten mit einer bipolaren und unipolaren affektiven Erkrankung (Iacono et al. 1982) normale sakkadische Latenzen. In der Reaktionszeit von korrekt ausgeführten Antisakkaden zeigten sich bipolare Patienten (Sereno & Holzman 1995; McDowell & Clementz 1997; Katsanis et al. 1997) und affektive Patienten mit psychotischen Symptomen (Curtis et al. 2001) in gleichem Ausmaß verlangsamt wie die schizophrenen Patienten. Crawford et al. (1995b) fanden tendenziell verlängerte Prosakkaden- und Antisakkadenlatenzen lediglich bei medikamentös behandelten bipolaren Patienten.

Eine erhöhte Antisakkadenfehlerrate bei Patienten mit einer Zwangserkrankung fanden Tien et al. (1992) und Rosenberg et al. (1997). Keine Unterschiede in der Fehlerrate zwischen Kontrollen und Patienten mit einer Zwangserkrankung wurden von McDowell und Clementz (1997) gefunden. Ebenso zeigte der Vergleich von Kontrollen und Patienten mit „neurotischen“ Störungen (Panikstörung, generalisierte Angststörung, Agoraphobie) in einer Untersuchung von Crawford et al. (1995a) keine Unterschiede. Bei einem Vergleich von Schizophrenen und Zwangspatienten fanden McDowell und Clementz (1997) keine Unterschiede bezüglich der Antisakkadenlatenzen.

Aus den sehr heterogenen Befunden lässt sich schlussfolgern, dass die Leistungsdefizite in der Antisakkadenaufgabe diagnostisch nicht spezifisch sind. Zwar werden bei affek-

tiven Patienten gelegentlich unauffällige Ergebnisse gefunden (normale Antisakkadenfehlerrate und –latenz), eine Reihe von Studien zeigten aber insbesondere für bipolare Patienten ähnlich hohe Fehlerraten und eine ähnliche Verlängerung der Antisakkadenlatenz wie für die Schizophrenen. Ähnlich inkonsistente Ergebnisse liegen auch für Patienten mit einer Zwangsstörung vor.

### 3.3.2 *Neurologische Vergleichsgruppen*

Zum Verständnis der pathophysiologischen Grundlagen werden auch solche klinischen Vergleichsgruppen untersucht, welche bekannte morphologische Veränderungen in Arealen aufweisen, die an der Steuerung von Augenbewegungen beteiligt sind. Dabei soll der Vergleich von Qualität und Quantität der Augenbewegungsstörungen bei beiden Gruppen und die Kenntnis über die Läsionsorte weiteren Aufschluss über die bei schizophrenen Erkrankungen betroffenen Hirnstrukturen ermöglichen.

Von besonderem Interesse sind dabei Patienten mit vergleichsweise umschriebenen frontalen Störungen, etwa Patienten mit einer idiopathischen Parkinsonerkrankung sowie Patienten mit einer Chorea Huntington. Auffälligkeiten in Antisakkadenaufgaben kommen bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ (Flechter & Sharpe 1986), bei Patienten mit einer Chorea Huntington (Lasker et al. 1987) sowie bei Patienten mit einer progressiven supranukleären Lähmung (Pierrot-Deseilligny et al. 1989) vor. Diese Patienten zeigten aber darüber hinaus auch Auffälligkeiten bei der Ausführung reflexiver Sakkaden. Patienten mit einer Frontallappenläsion zeigten, ähnlich den schizophrenen Patienten, Auffälligkeiten in einer Antisakkadenaufgabe, nicht jedoch bei der Ausführung von reflexiven Sakkaden. Fukushima et al. (1994) verglichen Schizophrenen, Patienten mit frontalen Läsionen, Parkinsonpatienten und Kontrollen und fanden keine Unterschiede in den Antisakkadenlatenzen und der Antisakkadenfehlerrate im Vergleich zwischen schizophrenen und frontal lädierten Patienten (insbesondere im DLPFC, weniger im medial-rostralen Bereich) einerseits und zwischen Kontrollen und Parkinson-Patienten andererseits. Patienten mit einer Chorea Huntington wiesen eine abnormal hohe Distraktibilität in einer Antisakkadenaufgabe bereits zu Beginn der Erkrankung auf (Lasker et al. 1987) sowie eine Generierungsschwäche für Willkürsakkaden zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung (Tsai et al. 1995).



Aus den Ergebnissen lässt sich folgern, dass Patienten mit Läsionen im Bereich des DLPFC und Patienten mit einem Verlust an striatalen und kortikalen cholinergen und GABAergen Neuronen (wie bei der Chorea Huntington) Schwierigkeiten haben, reflexive Sakkaden in einer Antisakkadenaufgabe zu unterdrücken. Andererseits lassen sich solche Störungen nicht bei Patienten mit einer striatalen Schädigung (wie beim Morbus Parkinson) finden.

### 3.3.3 *Antisakkadenstörungen als Trait-Marker*

Wenn sich auch schizophrene Patienten unter bestimmten experimentellen Bedingungen von gesunden Kontrollen unterscheiden, so bleibt zunächst ungeklärt, ob es sich bei diesen Funktionsabweichungen um ein sogenanntes state- oder trait-Merkmal handelt. Ersteres läge vor, wenn die Minderfunktion mit dem aktuellen psychopathologischen Zustandsbild korreliert ist, zweiteres, wenn sie unabhängig von der aktuellen Psychopathologie besteht.

Zur Beantwortung der Frage, ob es sich bei den Augenbewegungsstörungen um ein vom aktuellen psychopathologischen Status unabhängiges Merkmal handelt, müssten remittierte schizophrene Patienten untersucht werden. Der Verlauf schizophrener Erkrankungen ist heterogen und häufig chronisch. Neben phasenhaften Verläufen mit einer Vollremission zwischen den einzelnen Phasen finden sich auch solche Verläufe, welche durch Residualsymptome gekennzeichnet sind. Die Einnahme psychotroper Medikation über Monate bis Jahre ist die Regel. Somit sind Aussagen über Patienten mit längerer Krankheitsgeschichte immer auch potentiell mit dem Einfluss krankheitsassoziierter pathophysiologischer Veränderungen und dem Einfluss lang andauernder Einnahme von Psychopharmaka konfundiert.

Eine weitere Möglichkeit, Aussagen über unabhängig von der akuten Erkrankung bestehende Funktionsveränderungen zu machen, besteht darin, nicht erkrankte Familienangehörige von schizophrenen Patienten zu untersuchen. Auch wenn die genetischen Ursachen von Schizophrenien bislang nicht völlig aufgeklärt sind, so legen Familien- und Zwillingsstudien doch eine genetische Mitverursachung der Erkrankung nahe. Untersuchungen an möglicherweise genetisch belasteten, aber nicht oder noch nicht erkrankten und somit auch niemals behandelten Familienangehörigen erlauben Rückschlüsse darauf, ob Minderfunktionen in bestimmten Bereichen eher auf eine entspre-

chende Disposition oder auf ein akutes Krankheitsgeschehen zurückzuführen sind. Zur Differenzierung möglicher Ursachen der Verhaltensauffälligkeiten dienen darüber hinaus Untersuchungen an einer Population mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Schizophrenie (Personen mit einer Persönlichkeitsstörung aus dem schizophrenen Spektrum sowie Personen mit auffälligen Werten in Verfahren zur Erfassung von schizotypen Persönlichkeitsstörungen).

### 3.3.3.1 Bezug zur aktuellen Psychopathologie

Es konnten keine Zusammenhänge zwischen den Auffälligkeiten in okulomotorischen Aufgaben (erhöhte Fehlerrate und verlängerte Latenzen) und der Krankheitsdauer (Fukushima et al. 1988; Mackert et al. 1989), dem Schweregrad der Erkrankung (Clinical Global Impression-Scale: Mackert et al. 1989), der allgemeinen Psychopathologie (Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): Fukushima et al. 1988; Müller et al. 1999) sowie dem Ausmaß an Positivsymptomatik (Cognitive-Perceptual-Score: Thaker et al. 2000) gefunden werden. Auch unterschieden sich Schizophrene mit einem paranoiden Subtyp nicht von solchen mit einem residualen Syndrom bezüglich der Sakkadenstörungen (Fukushima et al. 1988). Dagegen hatten Patienten mit einer ausgeprägten Negativ-Symptomatik, erfasst durch die BPRS-Subskala Anergie, und einer ungünstigen Prognose verlängerte Reaktionszeiten reflexiver Sakkaden (Mackert et al. 1989). Erhöhte Antisakkadenfehlerraten zeigten Patienten mit formalen Denkstörungen (Fukushima et al. 1988; Niemann et al. 2000), mit Negativsymptomatik (Müller et al. 1999) und mit Depressivität (O'Driscoll et al. 1998). Thaker et al. (1989b) berichteten signifikante Unterschiede bezüglich der Latenz korrekter Antisakkaden zwischen Schizophrenen mit einer ausgeprägten Negativsymptomatik und solchen Patienten ohne eine Negativsymptomatik.

Psychopathologische Korrelate der Antisakkadenstörungen sind also bisher kaum untersucht worden. Einige Autoren berichten bedeutsame Korrelationen zwischen Antisakkadenstörungen und dem Ausmaß an Negativsymptomatik.

### 3.3.3.2 Untersuchungen an Familienangehörigen

Erhöhte Fehlerraten konnten in Antisakkadenaufgaben bei nichtpsychotischen Familienangehörigen von schizophrenen Patienten nachgewiesen werden (Clementz et al.

1994; Katsanis et al. 1997; McDowell & Clementz. 1997; McDowell et al. 1999; Ross et al. 1998; Curtis et al. 2001), wobei die Erkrankten jeweils signifikant mehr Fehler machten als ihre gesunden Angehörigen und diese wiederum gegenüber gesunden Kontrollen signifikant erhöhte Fehlerraten aufwiesen. Die Fehlerrate von Angehörigen mit einer psychiatrischen Erkrankung zum aktuellen bzw. zu einem früheren Zeitpunkt war der von schizophrenen Patienten ähnlicher als der von gesunden Angehörigen (Curtis et al. 2001). Weiterhin bestand eine familiäre Häufung von Antisakkadenstörungen, d.h. Patienten mit einer erhöhten Antisakkadenfehlerrate haben auch vermehrt Angehörige mit einer erhöhten Fehlerrate (McDowell & Clementz 1997; Crawford et al. 1998). Dies kann als Argument für eine gemeinsame genetische Übertragung von Erkrankungsneigung und Okulomotorikstörung gelten.

Thaker et al. (1996) fanden keine Unterschiede zwischen Familienangehörigen von Schizophrenen und Kontrollen bezüglich der Antisakkadenfehlerrate. Erstgradig Verwandte von Schizophrenen, bei denen eine schizotype Persönlichkeitsstörung diagnostiziert wurde, wiesen Antisakkadenauffälligkeiten mit einer erhöhten Antisakkadenfehlerrate (35.3%) und verlängerten Antisakkadenlatenzen auf. Demgegenüber fanden sich bei erstgradig Verwandten von schizophrenen Patienten ohne eine schizophrene Spektrumserkrankung ähnliche Fehlerraten (3.3%) wie bei gesunden Kontrollpersonen (Thaker et al. 2000). Auch bei Katsanis et al. (1997) unterschieden sich gesunde und erkrankte Angehörige bezüglich ihrer Fehlerrate nicht voneinander. O'Driscoll et al. (1998) fanden erhöhte Fehlerraten bei Probanden mit erhöhten Werten in einem Fragebogen zur Schizotypie, bei denen aufgrund der erhöhten Werte eine Psychoseneigung angenommen wurde.

Keine Auffälligkeiten der Antisakkadenlatenz in belasteten Familien berichteten Clementz et al. (1994) und Katsanis et al. (1997) sowie bei schizotypen Studenten O'Driscoll et al. (1998). Angehörige, welche mit einer größeren Wahrscheinlichkeit Genträger waren, unterschieden sich aber in den Antisakkadenlatenzen (verlängert) von solchen Angehörigen, die mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit Genträger waren (Ross et al. 1998). Erstgradig Verwandte von Schizophrenen mit einer schizotypen Persönlichkeitsstörung hatten längere Antisakkadenlatenzen als erstgradig Verwandte ohne eine schizophrene Spektrumserkrankung (Thaker et al. 2000).

Nicht erkrankte Personen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für schizophrene Psychosen (erstgradig Verwandte und Personen mit schizotypen Persönlichkeitsstörungen) zeigen also abnorme Fehlerraten in einer Antisakkadenaufgabe. Dabei treten erhöhte Antisakkadenfehlerraten nur in solchen Familien auf, in denen auch der erkrankte Indexproband selbst fehlerhafte Antisakkaden produziert. Dies spricht für eine gemeinsame genetische Übertragung von Erkrankungsneigung und Antisakkadenstörungen. Bislang sind aber noch keine Studien an Familien mit affektiv erkrankten Indexpatienten publiziert, so dass zur diagnostischen Spezifität in Abgrenzung zu Familien mit affektiven Erkrankungen keine Aussage möglich ist. Die fehlenden Differenzen in der Antisakkadenlatenz zwischen Risikopersonen und gesunden Kontrollen sprechen dafür, die bei Schizophrenen gefundenen Funktionsauffälligkeiten (Verlangsamung der sakkadischen Reaktionen) eher auf die Erkrankung selbst und/oder die Medikation zurückzuführen als auf eine Veranlagung für schizophrene Erkrankungen.

### **3.4 Potentielle Einflussfaktoren auf Augenbewegungen**

#### *3.4.1 Medikation*

Ein zentrales Problem bei der Untersuchung krankheitsassoziierter Beeinträchtigungen ist der potentielle Einfluss psychotroper Substanzen. Psychiatrische Erkrankungen gehen mit einer Vielzahl an kognitiven Einbussen einher. Inwieweit diese medikamenteninduziert sind, lässt sich dabei häufig schwer beurteilen. Es gibt verschiedene Ansätze, mögliche Effekte einer psychotropen Medikation zu beurteilen, die aber sämtlich mit erheblichen methodischen Problemen behaftet sind. Aus ethischen Gründen ist es nicht möglich, akut psychotischen Patienten über einen längeren Zeitraum eine suffiziente neuroleptische Behandlung vorzuenthalten. Eine Untersuchung ohne medikamentöse Behandlung ist daher nur innerhalb der ersten Stunden nach stationärer Aufnahme möglich, also zu einem Zeitpunkt, zu dem die Symptomatik in aller Regel ein Maximum erreicht hat.

Um Medikamenteneffekte abschätzen zu können, ist entweder ein Vergleich von unmedizierten mit medizierten Patienten oder eine wiederholte Testung von zunächst unmedizierten Patienten zu einem späteren Zeitpunkt der Behandlung erforderlich. In bei-

den Fällen ist damit zu rechnen, dass sich neben den Unterschieden im Medikamentenstatus auch Unterschiede im Ausmaß der Symptomatik finden lassen. Darüber hinaus variiert zwischen den Studien die Definition "medikamentenfrei". Während einige Autoren nur Patienten mit einer schizophrenen Erstmanifestation untersuchen, welche niemals zuvor mit irgendwelchen Psychopharmaka behandelt wurden, werden bei anderen auch Patienten untersucht, die lediglich über einen definierten Zeitraum keine psychotrope Medikation eingenommen haben.

Pharmakologische Einflüsse auf die Okulomotorik können untersucht werden, indem Korrelationen zwischen Okulomotorikleistungen und verabreichter Medikation berechnet werden. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, Patienten oder Kontrollpersonen vor und nach Medikation zu untersuchen und die Leistungen dann miteinander zu vergleichen. Die Schwierigkeit bei der Untersuchung von Gesunden liegt darin, dass sich die Wirkung von Psychopharmaka bei Gesunden von der bei Erkrankten unterscheiden kann und letztendlich nicht sicher beurteilt werden kann, ob die bei Kontrollen gefundenen Funktionsveränderungen in gleicher Weise bei Patienten durch die Gabe psychotroper Substanzen induziert werden können.

Sakkaden sind anfällig gegenüber Müdigkeit und dem sedativen Effekt einer Reihe von zentral dämpfenden Substanzen wie dem von Alkohol, Benzodiazepinen, Barbituraten und Opiaten (Bittencourt et al. 1981; Griffiths et al. 1984). Typische und atypische Neuroleptika, Antidepressiva, Anticholinergika sowie Präparate zur Phasenprophylaxe (z.B. Lithiumpräparate und Carbamazepin) haben keinen signifikanten Einfluss auf die Fehlerrate und die sakkadische Reaktion. Anxiolytika bewirken eine Hypometrie, haben aber keinen Einfluss auf die übrigen okulomotorischen Parameter (Fukushima et al. 1988, 1990a; Mackert & Flechtner 1989; Arolt et al. 1993; Clementz et al. 1994; Crawford et al. 1995b; Sereno & Holzman 1995; Katsanis et al. 1997; Karoumi et al. 1998; Curtis et al. 2001).

Eine Ausnahme ist dann gegeben, wenn die Gabe von Neuroleptika mit extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen wie z.B. einer tardiven Dyskinesie verbunden ist. Thaker et al. (1989a) fanden bei Schizophrenen mit einer tardiven Dyskinesie im Vergleich zu Schizophrenen ohne eine tardive Dyskinesie erhöhte Fehlerraten und vermuten als Ursache eine Hypofunktion GABAerger Efferenzen von der SNPr zum SC. GABAerge

efferente Bahnen von der SNPr zum SC tragen zu einer tonischen Inhibition der tektalen Neurone bei, welche in die Sakkadengenerierung involviert sind. Eine Unterbrechung dieser Verbindungsbahnen geht bei Affen (Hikosaka & Wurtz 1983) und bei Menschen (Lasker 1987) mit einer unzureichenden Inhibition einschliessender Sakkaden einher. Eine Abnahme der Antisakkadenfehlerrate nach dem Absetzen von Haloperidol sahen Cassidy et al. (1993) als Beleg für einen dopaminergen Einfluss auf das okulomotorische System an.

Sweeney et al. (1997) fanden bei geringen Dosen von Risperidon (4mg/die), nicht aber bei geringen Dosen von Haloperidol (4mg/die) verlängerte Latenzen bei visuell geführten Sakkaden. Auch Niemann et al. (2000) fanden verlängerte Latenzen bei reflexiven Sakkaden unter Risperidon, nicht aber unter Haloperidol. Die Autoren führten dies auf die serotonerge Komponente von Risperidon zurück. Mackert et al. (1989) berichteten eine Korrelation zwischen den sakkadischen Reaktionszeiten und der vorstationären Gesamtmedikation ( $r = .26$ ,  $p = .07$ ). Schmid-Burgk et al. (1982) konnten bei Gesunden nach Gabe von 6 mg Haldol/die über den Zeitraum von 5 Tagen eine Verzögerung sakkadischer Reaktionen nachweisen.

In einer Refixationsaufgabe wiesen unbehandelte Schizophrene signifikant verzögerte Reaktionszeiten auf. Dabei erhielten 15 niemals zuvor Neuroleptika, 23 waren über einen mehrwöchigen Zeitraum vor Ableitung medikamentenfrei, bei 9 Schizophrenen erfolgte bei Aufnahme in die Klinik eine dreitägige Wash-out-Phase. Für dieselben Patienten, die ein weiteres Mal nach Behandlung untersucht wurden, ergaben sich keine Veränderungen bezüglich der in unbehandeltem Zustand gefundenen Funktionsauffälligkeiten (Mackert et al. 1989). Eine tendenzielle Reaktionsverlangsamung reflexiver Sakkaden in einer overlap-Bedingung (nicht aber in einer gap-Bedingung) und eine signifikante Verlangsamung von Antisakkaden bei unbehandelten Schizophrenen berichteten Müller et al. (1999). Nach einer medikamentösen Behandlung mit Neuroleptika waren die Unterschiede jeweils nicht mehr signifikant. Ebenso war die Antisakkadenfehlerrate vor und nach Medikamentengabe gleich. Über sechs Monate nicht neuroleptisch behandelte Schizophrene machten in einer Antisakkadenaufgabe im Vergleich zu Gesunden vermehrt Fehler (Crawford et al. 1995a). Weiterhin fanden Crawford et al. (1995b) eine hohe Übereinstimmung in der Antisakkadenfehlerrate zwischen behandelten und unbehandelten Schizophrenen. Keine Unterscheide in der Antisakkadenfehler-

rate zwischen behandelten und unbehandelten Schizophrenen berichteten auch Karoumi et al. (1998).

Zusammenfassend spricht die Tatsache, dass die Antisakkadenfehlerraten bei unmedizierten Patienten sowie erstgradigen Verwandten ähnlich hoch sind wie bei medizierten Patienten dafür, dass die Bedeutung der Neuroleptika für dieses Leistungsdefizit gering ist. Der Fehleranteil medikamentös behandelter und unbehalteter Schizophrener ist etwa gleich hoch. Eine Ausnahme stellen Patienten dar, bei denen die Gabe von Neuroleptika mit extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen verbunden ist. Bei diesen Patienten lassen sich deutlich höhere Fehlerraten finden. Zentral dämpfende Substanzen (Benzodiazepine und Barbiturate) bewirken eine Verlangsamung sakkadischer Reaktionen. Reflexive Sakkaden waren außerdem unter Risperidon, nicht aber unter Haloperidol verlangsamt.

#### *3.4.2 Demographische Faktoren*

Es findet sich ein positiver Zusammenhang zwischen sakkadischen Reaktionszeiten und Lebensalter (Abel et al. 1983; Carter et al. 1983; Hutton & Palet 1986; Mackert et al. 1989; Katsanis et al. 1997; Curtis et al. 2001). Keine Alterseffekte bis zum Alter von 50 Jahren fanden Tedeschi et al. (1987) und Rosenhall et al. (1987). Fukushima et al. (1988, 1994) und Curtis et al. (2001) berichteten eine fehlende Korrelation der Antisakkadenfehlerrate mit dem Alter.

Geschlechtsdifferenzen ließen sich nicht nachweisen (Katsanis et al. 1997; Curtis et al. 2001). Fukushima et al. (1988) fanden keine Korrelation von Antisakkadenauffälligkeiten mit der Ausbildungsdauer. Weiterhin bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der prämorbid heterosexuellen und soziopersonalen Anpassung (Phillips-Skala) und den Reaktionszeiten reflexiver Sakkaden (Mackert et al. 1989). Rechtshänder hatten bei rechtsseitigen Sakkaden um 20 ms kürzere Latenzen.

Zusammenfassend haben Geschlecht, Händigkeit sowie prämorbide Anpassung keinen wesentlichen Einfluss auf die Antisakkadenstörungen. Bezüglich des Alters findet sich ein bedeutsamer Zusammenhang mit der Antisakkadenlatenz, nicht hingegen zu der Antisakkadenfehlerrate.

### 3.5 Funktionelle Ursachen der Antisakkadenstörung

Wie aus der oben referierten Literatur deutlich wird, sind Aspekte der Sensitivität und diagnostischen Spezifität der Antisakkadendefizite Schizophrener zahlreich untersucht worden. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen. Schizophrene machen weitaus mehr Fehler als Gesunde, indem sie entgegen der Instruktion zuerst eine Reflexsakkade ausführen und nicht bei Auftauchen des peripheren Stimulus sofort zur Gegenseite sakkadieren. Die meisten Sakkadenfehler werden spontan korrigiert, was bedeutet, dass die Aufgabe von den Patienten in der Regel verstanden wird. Die Fehleraten der Patienten liegen zwischen 26% und 64%, während die meisten gesunden Kontrollprobanden zwischen 2% und 27% Fehler machen. Die Latenzen korrekt ausgeführter Antisakkaden sind bei Schizophrenen gegenüber Gesunden häufig erhöht, während die reflexiven Sakkaden keinen Unterschied zeigen. Die Leistungsdefizite in der Antisakkadenaufgabe sind diagnostisch zwar nicht ausreichend spezifisch, wohl aber finden sich bei erstgradig Angehörigen von Schizophrenen ebenfalls mehr Fehler, so dass zumindest die Vermutung einer genetischen Determinierung ausgesprochen werden kann.

Die Schwäche von schizophrenen Patienten, korrekte Antisakkaden auszuführen, wird zumeist als ein Hemmungsdefizit interpretiert, also im Sinne einer gestörten Fähigkeit zur Unterdrückung unerwünschter Reaktionen. Die Annahme einer Inhibitionsstörung trägt dabei zwar dem Umstand einer erhöhten Fehlerrate Rechnung, kann aber die verlängerten Latenzen korrekt ausgeführter Antisakkaden nicht hinreichend erklären. Hierbei nämlich muss einerseits eine reflexive, reizgetriebene Reaktion gehemmt und zugleich eine auf interner Zielrepräsentation basierende Willkürhandlung initiiert werden.

Die funktionalen Korrelate der Antisakkadenstörung sind bislang experimentell kaum untersucht worden. In einer Studie von Maruff et al. (1999), die zur Frage hatte, ob den Antisakkadenstörungen eher eine Inhibitionsstörung oder eine Initialisierungsstörung zugrunde liegt, wurden neben Pro- und Antisakkaden auch Willkürsakkaden untersucht. Die dazugehörige Aufgabe unterschied sich von den Aufgaben zur Erfassung der Pro- und Antisakkaden lediglich dadurch, dass der Zielreiz 100 ms nach dem peripheren Erscheinen wieder verschwand. Dadurch sollte erreicht werden, dass die Probanden Willkürsakkaden ohne ein vorhandenes peripheres Sehziel ausführen mussten. Untersucht



wurden mittels dieses Paradigmas bisher lediglich Patienten mit einer Zwangserkrankung. Diese unterschieden sich nicht von gesunden Kontrollen bezüglich der Latenzen von visuell geführten Prosakkaden, es ergaben sich jedoch signifikante Unterschiede in den Latenzen von Willkür- und Antisakkaden. Die Autoren schlossen daraus, dass Patienten mit einer Zwangserkrankung mehr Zeit benötigen, um eine Sakkade vorzubereiten, wenn das Blickziel intern repräsentiert ist als wenn eine Validierung anhand eines externen Blickziels möglich ist.

Unterstützt wird diese Interpretation der Antisakkadenauffälligkeiten im Sinne einer Initialisierungsstörung dadurch, dass ein Grossteil der Patienten bezüglich der Antisakkadenfehler innerhalb des Ranges der Gesunden lag. Dieser Befund deckte sich allerdings nicht mit den Ergebnissen ähnlicher Untersuchungen anderer Autoren (Tien et al. 1992; Rosenberg et al. 1997). Die Latenzdifferenzen zwischen Willkürsakkaden und Antisakkaden waren für Patienten und Kontrollen gleich, die zusätzlich für die Antisakkaden benötigte Zeit führten die Autoren auf die Inhibition der gebahnten reflexiven Reaktion zurück.

Ein Nachteil der von Maruff et al. (1999) gewählten Versuchsanordnung zur experimentellen Erfassung von Initialisierungsstörungen mittels Willkürsakkaden besteht darin, dass diese zugleich mit potentiellen Störungen des Arbeitsgedächtnisses konfundiert sein könnten. Die hier als „volitional“ bezeichneten Prosakkaden entsprechen nämlich dem, was in der bisherigen Literatur als „verzögerte Sakkaden“ („delayed saccades“) bezeichnet wurden. Verzögerte Sakkaden sind dabei den erinnerten Sakkaden („memory saccades“) vergleichbar, wobei bei den verzögerten Sakkaden nur eine und bei erinnerten Sakkaden eine Serie von Blickzielpositionen angesteuert werden muss. Bei den verzögerten und bei den erinnerten Sakkaden müssen Willkürsakkaden zu einem aufgrund einer vorangegangenen Targetpräsentation erinnerten Blickziel ausgeführt werden. Die Durchführung von erinnerten und verzögerten Sakkaden und die Aufrechterhaltung der Fixation benötigen in absteigender Reihenfolge weniger Kapazität des Arbeitsgedächtnisses.

Bei der Untersuchung Schizophrener fanden sich signifikant verlängerte Latenzen für erinnerte Sakkaden wie auch für Antisakkaden (Fukushima et al. 1990a; Park & Holzman 1992; Karoumi et al. 1998). Die Generierung von verzögerten wie auch von erin-

nerten Sakkaden erfordert sowohl die internale Repräsentation der Blickzielposition als auch die Speicherung der Blickzielposition im Kurzzeitgedächtnis. Demzufolge könnten Störungen bei der Ausführung von erinnerten Sakkaden auf Störungen bei der internalen Repräsentation oder der Speicherung der Blickzielposition zurückzuführen sein (Kori et al. 1995).

Um das Problem der Konfundierung mit potentiellen räumlichen Arbeitsgedächtnisstörungen zu umgehen, könnte ein zentral dargebotener Richtungshinweis verwendet werden, der angibt, zu welcher Seite sakkadiert werden soll. Die auszuführende Sakkade muss willentlich, d.h. ohne ein vorhandenes Sehziel ausgeführt werden. Aufgrund des Fehlens einer peripheren Targetpräsentation ist die Inhibition einer reflexiven Reaktion nicht erforderlich.

### **3.6 Antisakkadenstörungen und manuelle Reaktionen**

In einfachen Refixationsaufgaben finden sich bei Schizophrenen normale sakkadische Reaktionen. Demgegenüber sind die manuellen Reaktionszeiten schizophrener Patienten sowohl in einer einfachen Reaktionsaufgabe wie auch in einer Wahlreaktionsaufgabe verzögert (Nuechterlein 1977). Levin et al. (1981) konnten zeigen, dass die manuellen Reaktionszeiten solcher Patienten, welche normale sakkadischen Reaktionszeiten haben, sowohl für die einfachen Reaktionsaufgabe wie auch für die Wahlreaktionsaufgabe verzögert sind. Da manuelle und sakkadische Reaktionen unterschiedlichen kortikalen Steuerungsmechanismen unterliegen, wäre es vorstellbar, dass lediglich die manuelle Motorik bei einer schizophrenen Erkrankung gestört ist.

Dagegen sprechen die Antisakkadenstörungen. Somit ist vermutlich weder bei den sakkadischen noch bei den manuellen Reaktionen die Motorik selbst beeinträchtigt. Reflexsakkaden unterscheiden sich von Antisakkaden dadurch, dass sie weitgehend automatisiert sind und ein geringes Maß an kontrollierter Aufmerksamkeit erfordern.

Gegenwärtig wird angenommen, dass automatische, parallele Prozesse der Informationsverarbeitung bei Schizophrenen ungestört, dagegen kontrollierte, kapazitätsverbrauchende Prozesse aber beeinträchtigt sind (Callaway & Naghdi 1981; Nuechterlein 1991). Sowohl manuelle wie auch sakkadische Reaktionen schizophrener Patienten pro-

fitieren von einem Vorbereitungsintervall (Zahn et al. 1998), so dass von einer Mitbeteiligung übergeordneter Kontrollprozesse bei der Ausführung von Reflexsakkaden auszugehen ist. Die Latenzunterschiede von manuellen und sakkadischen Reaktionen führten die Autoren zu der Annahme, dass willentlichen Reaktionen (manuelle Reaktion und Antisakkaden) eine geringere Stimulus-Response-(S-R-) Kompatibilität zugrunde liegt (Steuerung durch ein im Gedächtnis abgespeichertes Bild) und reflexiven Reaktionen eine vergleichsweise hohe S-R-Kompatibilität (Steuerung durch einen externen Stimulus).

Eine hohe S-R-Kompatibilität stellt geringe Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis. Wenn das Arbeitsgedächtnis gestört ist und zugleich eine geringe S-R-Kompatibilität besteht, ist die Reaktionszeit verlängert. Diese Verzögerung kann darauf zurückgeführt werden, dass Störungen des Arbeitsgedächtnisses ein wiederholtes Abrufen der erforderlichen Informationen notwendig machen, bevor ein Antwortprozess in Gang gesetzt werden kann (Zahn et al. 1998).

Roberts et al. (1994) vermuteten eine Störung der Funktionen des Arbeitsgedächtnisses auch als Ursache für die erhöhten Fehlerraten. Zur korrekten Ausführung von Antisakkaden ist es erforderlich, dass eine gebahnte Reaktion unterdrückt wird. Um eine gebahnte Reaktion unterdrücken zu können, muss die Instruktion während der Aufgabe im Arbeitsgedächtnis gehalten werden. Störungen der Arbeitsgedächtnisfunktion könnten so aufgrund einer unzureichenden Repräsentation der zur korrekten Aufgabenerfüllung notwendigen Instruktion zu vermehrten Antisakkadenfehlern führen. Die Autoren konnten zeigen, dass die Fehlerrate bei gesunden Probanden gesteigert werden kann, wenn während der Ausführung der Antisakkadenaufgabe zeitgleich einfache Additionsaufgaben durchgeführt werden sollte und somit zusätzliche Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis gestellt waren. Die Latenzen reflexiver Sakkaden blieben davon unbeeinträchtigt. Ebenso fand sich keine erhöhte Fehlerrate, wenn während der Ausführung der Antisakkadenaufgabe akustisch dargebotene Zahlen unmittelbar wiedergegeben werden sollten, eine Aufgabe, die geringe Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis stellt. Daraus ließ sich ableiten, dass für die Lösung von Additionsaufgaben und die korrekte Ausführung von Antisakkaden die selben Arbeitsgedächtnisfunktionen erforderlich sind. Diese sind in ihrer Kapazität beschränkt, so dass die gleichzeitige Durchführung zu einer erhöhten Fehlerrate in einer der Aufgaben führt (Roberts et al. 1994).

Gale & Holzman (2000) gingen der Frage nach, ob die Latenzunterschiede bei der Ausführung manueller Reaktionen zwischen Schizophrenen und Kontrollen verschwinden, wenn die S-R-Kompatibilität erhöht wird. Eine hohe S-R-Kompatibilität ist dann gegeben, wenn Stimulus und Reaktion dieselbe Modalität betreffen. Um die S-R-Kompatibilität zu erhöhen, variierten sie die Sinnesmodalitäten der Reizdarbietung (visuell, akustisch, taktil). Die manuellen Reaktionen von Schizophrenen normalisierten sich selbst bei einer hohen S-R-Kompatibilität nicht völlig, obwohl sie sich durch einen taktilen Stimulus deutlich verbessern ließen. Das aber bedeutet, dass Unterschiede zwischen manuellen und okulomotorischen Reaktionen zumindest teilweise auf eine für beide Modalitäten verschieden hohe S-R-Kompatibilität in den zugrundeliegenden Aufgaben zurückzuführen sind.

### **3.7 Antisakkadenstörungen und Aufmerksamkeit**

Das Konzept der Aufmerksamkeit besagt, dass wir uns auf bestimmte Sinnesinformationen, motorische Programme, Gedächtnisinhalte oder interne Repräsentationen konzentrieren können, indem wir sie mit einer Art „mentalem Scheinwerfer“ beleuchten. Um Reize wahrnehmen zu können, muss dieser mentale Scheinwerfer sie bewusst oder unbewusst aus einer Vielzahl von in Frage kommenden Zielen auswählen. Die Auswahl eines Blickziels hat zur Folge, dass andere, konkurrierende Reize aus dem Fokus der Aufmerksamkeit ausgeblendet und in ihrer Weiterverarbeitung gehemmt werden (Reizselektion). Auch die Auswahl einer adäquaten Reaktion erfordert automatische oder kontrollierte Aufmerksamkeit (Reaktionsselektion).

Bereits Kraepelin (1896) und Bleuler (1911) berichteten von Aufmerksamkeitsstörungen schizophrener Patienten im Sinne einer erhöhten Ablenkbarkeit durch irrelevante Reize und Schwierigkeiten, längere Zeit aufmerksam zu bleiben. In verschiedenen experimentellen Anordnungen zur Untersuchung der Aufmerksamkeitsleistung konnten Aufmerksamkeitsdefizite bei schizophrenen Patienten festgestellt werden (zur Übersicht Nuechterlein & Dawson 1984). Im folgenden sind einige Aspekte von Aufmerksamkeit, die dazugehörigen theoretischen Annahmen sowie die Befunde bei Schizophrenen dargestellt.

Modelle der selektiven Aufmerksamkeit betonen die Filterfunktion von Aufmerksamkeit. Broadbent (1958) hatte aufgrund seiner Untersuchungen zum dichotischen Hören als Instanz der selektiven Aufmerksamkeit einen „Filter“ postuliert, der die irrelevanten Reize in frühen Stadien der Informationsverarbeitung zurückweist. Er revidierte später (1971) seine ursprüngliche Theorie und schlug zwei Filterfunktionen vor. In einem frühen Stadium der Informationsverarbeitung werden Zielreize aufgrund physikalischer Merkmale ausgefiltert („stimulus set“). Ein weiterer Filter in einem späteren Stadium der Informationsverarbeitung bewirkt die Voreinstellung auf bestimmte Reaktionen („response set“). Ein Defizit beim Abweisen störender Reize aufgrund eines „defekten Filters“ könnte dazu führen, dass die nachfolgenden Stadien der Informationsverarbeitung zuviel an Information zu bewältigen haben und üblicherweise fehlerfrei ablaufende Prozesse des Denkens und der Verhaltenssteuerung zusammenbrechen. Halluzination und Wahnideen wären als Reaktion auf das Erleben einer solchen Beeinträchtigung zu verstehen (McGhie & Chapman 1961).

Das Modell der Verteilung kognitiver Ressourcen (Allokations-Modell) von Kahneman (1973) oder Norman & Bobrow (1975) geht von begrenzten Aufmerksamkeitsressourcen aus. Wenn eine Aufgabe sehr viel Aufmerksamkeit beansprucht, bleibt für andere konkurrierende Aufgaben nicht ausreichend viel Aufmerksamkeit übrig. Solange zwei Aufgaben zusammen nicht die zur Verfügung stehende Kapazität überschreiten oder auf verschiedene, sich nicht überlappende Ressourcen zurückgreifen, können sie ohne Interferenz durchgeführt werden. Übung ermöglicht es, zwei komplexe Aufgaben simultan ohne Interferenzen, also ohne Leistungseinbußen in einer der Aufgaben, auszuführen. Dies weist darauf hin, dass eine Automatisierung von Prozessen Aufmerksamkeitsressourcen einsparen kann. Kontrollierte kognitive Verarbeitung wird dabei definiert als ein langsamer, seriell tätiger, aufwendiger Verarbeitungsmodus, der unter subjektiver Kontrolle steht und bei der Verarbeitung neuer oder inkonsistenter Information benötigt wird. Automatische kognitive Verarbeitung dagegen ist als schneller, parallel tätiger und aufwandsarmer Verarbeitungsmodus zu verstehen, der sich der bewussten Verarbeitung entzieht und bei gut geübtem Verhalten eingesetzt wird (Schneider et al. 1994). Es wird angenommen, dass kontrollierte, kapazitätsverbrauchende Prozesse bei Schizophrenen beeinträchtigt sind, während automatische, parallele Prozesse der Informationsverarbeitung ungestört bleiben (Callaway & Naghdi 1981; Nuechterlein 1991).

Posner & Snyder (1975) definierten automatische Vorgänge als Verhalten, das unfreiwillig, ohne Absicht, ohne bewusste Wahrnehmung und ohne Beeinträchtigung gleichzeitig stattfindender anderer kognitiver Prozesse abläuft. Diese automatischen Vorgänge könnten eine angeborene Eigenschaft der sensorischen Informationsverarbeitung sein oder sie könnten durch intensives Training erzeugt werden. Die automatischen Vorgänge laufen von „unten nach oben“ („bottom-up-processing“) ab, die kontrollierten Vorgänge von „oben nach unten“ („top-down-processing“). Die automatische Verarbeitung ist datengesteuert, d.h. sie hängt fast ausschließlich von den Reizinformationen aus der Umwelt ab. Im Gegensatz dazu wird die bewusste Verarbeitung konzeptuell gesteuert. Sie hängt von Informationen ab, die sich im Gedächtnis befinden, z.B. davon, welche Erwartungen mit der anstehenden Aufgabe verbunden sind. Auf diesem Hintergrund lässt sich plausiblerweise vermuten, dass an automatischen und bewussten Prozessen mindestens teilweise unterschiedliche kortikale Schaltkreise beteiligt sind.

Nach dieser Auffassung (Posner & Snyder 1975) bewegt sich, wenn wir nach Objekten in unserer Umwelt suchen, der „Brennpunkt“ unserer Aufmerksamkeit von einem Ort zum anderen. Hierzu muss sich die Aufmerksamkeit vom momentanen Objekt des Interesses lösen, zu einem neuen Ort bewegen und sich darauf konzentrieren. An der Verschiebung des Aufmerksamkeitsfokus von einem Objekt zu einem anderen ist der posteriore parietale Kortex wesentlich mitbeteiligt.

Kraepelin führte Denkstörungen auf Schwierigkeiten zurück, längere Zeit aufmerksam zu bleiben. Seit den 60er Jahren wurde dieser Aspekt bei Schizophrenen mit dem „Continuous Performance Test“ untersucht (Orzack & Kornetsky 1966). Die Aufgabe besteht darin, in einer Folge von kurzzeitig visuell dargebotenen Buchstaben oder anderen Symbolen bestimmte Zielreize zu erkennen. Zur Erhöhung der Schwierigkeit wurden Ablenkungsreize dargeboten, es wurden als Zielreiz nicht Einzelreize, sondern eine Sequenz definiert, oder die Reize wurden schwer identifizierbar gemacht. In der letzten Variante ist besonders die Reizerkennung erschwert, bei der Verwendung komplizierterer Reize wird nach Nuechterlein der Aufwand zur Informationsverarbeitung („processing load“) und damit die Beanspruchung zentraler Verarbeitungskapazität erhöht.

Eine ausführliche Zusammenfassung dieser Studien findet sich bei Nuechterlein (1991). Schizophrene entdecken Zielreize seltener und verwechseln häufiger Ziel- und Nicht-

reize (verminderte Diskriminationssensitivität). Ausgeprägte Minderleistungen zeigt jedoch nur ein Teil der Schizophrenen. In einer Untersuchung von Walker und Shaye (1982) zeigten diese Minderleistungen eine Gruppe schizophrener Patienten, deren Verwandte ebenfalls an einer Schizophrenie erkrankt waren. Nuechterlein et al. (1986) fanden, dass die Minderleistungen mit dem Ausmaß an Negativsymptomatik zunehmen. Störungen der Daueraufmerksamkeit waren bei solchen schizophrenen Patienten nachweisbar, die schwerere Verläufe hatten und gehäuft Rückfälle erlebten (Kathmann et al. 1996). Bei der Verwendung jener Versionen, in denen die Reize schwer zu erkennen sind, entdeckten sowohl Kinder schizophrener Eltern wie auch Verwandte schizophrener Patienten weniger Zielreize als unauffällige Vergleichsprobanden (Nuechterlein 1991).

## 4 Fragestellung und Hypothesen

### 4.1 Fragestellung

1. In der nachfolgenden Untersuchung wurde als Hauptfragestellung überprüft, ob den Antisakkadendefiziten bei schizophrenen Patienten eine Störung der inhibitorischen Komponente und/oder eine Störung bei der Initiierung von Willkürsakkaden zugrunde liegt.

Es ist bekannt, dass schizophrene Erkrankungen mit Antisakkadenauffälligkeiten einhergehen, und zwar mit verlängerten Antisakkadenlatenzen und einer erhöhten Antisakkadenfehlerrate. Antisakkaden werden durch ein Zusammenwirken zweier Prozesse generiert: das Unterlassen einer reflexiven, reizgetriebenen Reaktion und das gleichzeitige Initiieren einer auf interner Zielrepräsentation basierenden Willkürhandlung. Entwicklungsstudien haben gezeigt, dass Kinder bis zum Alter von 10 Jahren kaum korrekte Antisakkaden produzieren können. Danach verringern sich die Fehler schnell bis zum 15. Lebensjahr und sind dann noch geringfügig bis zum 20. Lebensjahr. Die Fähigkeit, falsche Reflexsakkaden sofort zu korrigieren, entwickelt sich dagegen deutlich langsamer (Everling & Fischer 1998). Daraus schloss man, dass Hemmung und Generierung von Sakkaden unterschiedlichen Reifungsprozessen unterliegen und folglich wahrscheinlich funktionel unabhängig sind.

Um mögliche Beeinträchtigungen Schizophrener in der Generierung von Willkürsakkaden zu prüfen, wurde eine reine Willkürsakkadenaufgabe mit zentral dargebotenen Richtungshinweisen realisiert. Die Richtungshinweise gaben an, zu welcher Seite sakkadiert werden sollte. Die auszuführende Sakkade musste willentlich, d.h. ohne plötzlich auftauchendes peripheres Sehziel ausgeführt werden. Aufgrund des Fehlens einer peripheren Reizpräsentation war die Inhibition einer reflexiven Reaktion nicht erforderlich. Neben der Realisierung einer Willküraufgabe mit zentral dargebotenen Richtungshinweisen sollten als Kontrollaufgaben die bisher üblichen Paradigmen zur Untersuchung von Prosakkaden und Antisakkaden verwendet werden. Bei diesen Aufgaben sind für schizophrene Patienten die Latenzen der Prosakkaden normal, die der Antisakkaden hingegen verlängert. Außerdem ist die Antisakkadenfehlerrate bei schizophrenen



Patienten erhöht. Ziel der Kontrollaufgaben war es, diese aus der Literatur bekannten Ergebnisse zu replizieren.

2. Es sollte weiterhin geprüft werden, ob bei schizophrenen Patienten ein generelles Sakkadenhemmungsdefizit besteht oder ob dies nur zu finden ist, wenn das gleichzeitige Generieren einer Antisakkade erforderlich ist.

Die Generierung einer Sakkade erfordert nicht nur die Aktivierung der Sakkadenneurone, sondern auch die Inhibition der Fixationsneurone. Zur Aufrechterhaltung des Fixationsstatus ist die Inhibition der Sakkadenneurone und die Aktivierung der Fixationsneurone erforderlich. Bei Anwesenheit des Fixationsreizes während der peripheren Stimulation (overlap-Bedingung) ist von einer Aktivierung der Fixationsneurone auszugehen. Verschwindet der Fixationsreiz vor der peripheren Stimulation (gap-Bedingung), wird die Aktivierung der Fixationsneurone reduziert. Ein Anstieg in der Aktivität führt zu einer Verlängerung, eine Reduktion in der Aktivität zu einer Verringerung der Sakkadenlatenzen. Störungen bei der Aufrechterhaltung der Fixationsstabilität führen zu einer erhöhten Rate an Expresssakkaden (Sakkaden im Bereich von 70-120 ms) und zu deutlich verringerten Reaktionszeiten. Matsue et al. (1994) fanden eine Korrelation zwischen der Expresssakkadenrate und der Antisakkadenfehlerrate. Demzufolge wurde für schizophrene Patienten mit einer erhöhten Fehlerrate eine eingeschränkte Funktionsfähigkeit des Fixationssystems vermutet, welche sich in einer erhöhten Rate an Expresssakkaden und in einer verringerten Latenz in einer gap-Bedingung äußert.

3. Es sollte außerdem geklärt werden, ob den beschriebenen Augenbewegungsstörungen ein spezifisches Defizit zugrunde liegt, oder ob es sich vielmehr um ein allgemeines Defizit handelt, von dem die Okulo- und die Manumotorik in gleicher Weise betroffen sind.

In einer Prosakkadenaufgaben finden sich bei Schizophrenen normale und in einer Antisakkadenaufgabe verlängerte Latenzen. Demgegenüber sind die manuellen Reaktionszeiten schizophrener Patienten sowohl in einer einfachen Reaktionsaufgabe wie auch in einer Wahlreaktionsaufgabe verzögert.

Wie oben beschrieben, sind die Pro- und Antisakkadenaufgabe weitgehend identisch und unterscheiden sich lediglich dadurch voneinander, dass im Falle der Prosakkaden zu dem in der Peripherie plötzlich auftauchenden Objekt und im Falle der Antisakkaden

zur gegenüberliegenden Seite sakkadiert werden soll. Bei den Prosakkaden liegt eine S-R-Kompatibilität, bei den Antisakkaden eine S-R-Inkompatibilität vor. Die Erfassung von manuellen Reaktionen in beiden Aufgabentypen führt ebenfalls zu S-R-kompatiblen bzw. S-R-inkompatiblen Reaktionen. S-R-Kompatibilität bedeutet also, dass auf einen rechtsseitig erscheinenden Reiz mit einem Druck der rechten Taste reagiert bzw. eine rechtsseitige Sakkade ausgeführt werden muss. S-R-Inkompatibilität liegt dann vor, wenn auf einen rechtsseitig erscheinenden Reiz mit einem Druck der linken Taste reagiert bzw. eine linksseitige Sakkade ausgeführt werden muss.

In der Differenz zwischen S-R-kompatiblen und -inkompatiblen Verhaltensantworten spiegeln sich modalitätsunabhängige, kontrollierte und kapazitätsverbrauchende Aufmerksamkeitsprozesse wider. Gegenwärtig wird angenommen, dass automatische, parallele Prozesse der Informationsverarbeitung bei Schizophrenen ungestört, dagegen kontrollierte, kapazitätsverbrauchende Prozesse aber beeinträchtigt sind. Diese sollten für manuelle und sakkadische Reaktionen vergleichbar und beide bei den schizophrenen Patienten erhöht sein.

4. Es sollten weiterhin mögliche Einflüsse einer neuroleptischen Medikation in der nachfolgenden Untersuchung genau erfasst werden. Bislang wird der Einfluss von Neuroleptika auf die Antisakkadenstörungen kontrovers diskutiert.

Burke & Reveley (2002) zeigten, dass Patienten, die mit Risperidon behandelt waren, weniger Antisakkadenfehler machen als Patienten, die eine konventionelle antipsychotische Medikation erhielten. Daraus lässt sich folgern, dass atypische Neuroleptika einen normalisierenden Effekt auf die Antisakkadenauffälligkeiten ausüben.

Um diese Frage zu beantworten, wurden neuroleptisch behandelte und unbehandelte Patienten bzw. Patienten mit konventionellen und atypischen Neuroleptika bezüglich der Antisakkadenstörungen miteinander verglichen.

5. Der mögliche Einfluss von Vigilanzstörungen auf die Augenbewegungen sollte ebenfalls untersucht werden.

Es ist bekannt, dass schizophrene Patienten Schwierigkeiten haben, längere Zeit aufmerksam zu bleiben. Der „Continuous Performance Test“ (CPT) ist ein Test zur Erfassung der Vigilanzleistung. CPT-Minderleistungen sind sowohl bei akut erkrankten Schizophrenen wie auch bei Patienten in Remission gefunden worden und kennzeich-

nen auch biologische Verwandte von Schizophrenen (Nuechterlein 1991). Demzufolge wird angenommen, dass die Vigilanzleistung Schizophrener, wie sie durch den CPT erfasst wird, beeinträchtigt ist. Mögliche Korrelationen mit den sakkadischen und manuellen Verhaltensmassen könnten auf eine Vigilanzstörung als Ursache der Reaktionsauffälligkeiten hinweisen.

## 4.2 Hypothesen

Der vorliegenden Arbeit lagen folgende Hypothesen zugrunde:

1. Prosakkadenlatenzen (overlap):  
Schizophrene weisen normale Reaktionszeiten bei der Ausführung von Reflexsakkaden auf.
2. Prosakkadenlatenzen (gap):  
Eine 200 ms gap-Bedingung führt bei Patienten zu einer deutlicheren Reaktionsbeschleunigung als bei Kontrollen und zu einer erhöhten Expresssakkadenrate.
3. Antisakkadenfehlerraten:  
Schizophrene haben eine erhöhte Antisakkadenfehlerrate.
4. Antisakkadenlatenzen (overlap):  
Schizophrene haben bei der Ausführung von Antisakkaden verlängerte Latenzen.
5. Medikamenteneinfluss:  
Die Antisakkadenstörungen werden nicht durch klassische Neuroleptika beeinflusst. Somit dürfen sich neuroleptisch behandelte von unbehandelten Patienten nicht unterscheiden.
6. Manumotorik:  
Schizophrene sind bei S-R-kompatiblen und S-R-inkompatiblen manuellen Reaktionen verlangsamt.
7. Modalitätsspezifität:  
Die Differenzen zwischen S-R-kompatiblen und S-R-inkompatiblen Bedingun-

gen sind für manuelle und sakkadische Verhaltensantworten vergleichbar und jeweils bei den schizophrenen Patienten erhöht.

8. Aufmerksamkeit:

Schizophrene haben schlechtere Leistungen im Vigilanztest CPT. Es soll geprüft werden, ob die Vigilanz Einfluß auf die Okulomotorikleistungen hat.

## 5 Allgemeine Methodenbeschreibung

### 5.1 Stichprobe

Insgesamt 63 Personen nahmen an der Studie teil. 41 davon waren Patienten mit der Diagnose Schizophrenie. Die Diagnosestellung erfolgte durch den behandelnden Psychiater nach den Klassifikationskriterien des ICD-10. Alle Patienten waren wegen der akuten Exazerbation einer Psychose zur stationären Behandlung in die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität aufgenommen worden.

19 der schizophrenen Patienten wurden noch am Aufnahmetag vor Beginn der medikamentösen Behandlung untersucht. Dabei wurden nur solche Patienten in die Studie eingeschlossen, die entweder noch nie oder zumindest nicht in den letzten sechs Monaten Psychopharmaka eingenommen hatten. Auch wurden solche Patienten ausgeschlossen, bei welchen die Verordnung von Benzodiazepinen notwendig war. Es wurden folgende Subtypen der Schizophrenie diagnostiziert: Paranoide (F 20.0;  $n = 18$ ) und hebephrene Schizophrenie (F20.1;  $n = 1$ ). Die Gruppe der unbehandelten schizophrenen Patienten war im Mittel 32.8 Jahre ( $SD = 8.6$ ; Spannbreite: 18 - 51 Jahre). Von den 19 Patienten waren 11 männlichen und 8 weiblichen Geschlechtes. Die durchschnittliche verbale Intelligenz lag bei 111.4 IQ-Punkten ( $SD = 14.8$ ). Es handelte sich im überwiegenden Teil der Fälle um die Erstmanifestation der Erkrankung und somit auch um die erste stationäre Aufnahme (durchschnittlich 1.8 bisherige stationäre Aufenthalte einschließlich des aktuellen,  $SD = 1.1$ ). Deswegen betrug auch die mittlere Gesamtdauer aller stationären Aufenthalte nur 2.5 Monate ( $SD = 4.6$ ).

Da die Kooperationsfähigkeit der Patienten, ihre prinzipielle Fähigkeit zur Bewältigung der gestellten Aufgaben und das vollständige Fehlen einer psychopharmakologischen Behandlung Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie waren, waren die eingeschlossenen Patienten insgesamt psychopathologisch nur mäßig auffällig. Die PANSS-Werter waren im einzelnen: PANSS - Positivsymptomatik:  $M = 19.1$  (5.8) von insgesamt 49 maximal zu erreichenden Punkten, PANSS - Negativsymptomatik:  $M = 24.1$

(8.3) von insgesamt 49 maximal zu erreichenden Punkten; PANSS - allgemeine Psychopathologie:  $M = 43.7$  (10.5) von insgesamt 112 maximal zu erreichenden Punkten.

22 der schizophrenen Patienten wurden in behandeltem, klinisch weitgehend stabilisiertem Zustand untersucht. Hier waren die PANSS-Werte im einzelnen: PANSS - Positivsymptomatik:  $M = 16.9$  (5.4); PANSS - Negativsymptomatik:  $M = 19.0$  (9.4); PANSS - allgemeine Psychopathologie:  $M = 38.4$  (8.1). Die akute Symptomatik war zu diesem Zeitpunkt teilweise abgeklungen. In dieser Untergruppe wurden folgende Subtypen der Schizophrenie diagnostiziert: Paranoide Schizophrenie (F20.0;  $N = 10$ ), hebephrene Schizophrenie (F20.1;  $N = 7$ ), undifferenzierte Schizophrenie (F20.3;  $N = 1$ ), postschizophrene Depression (F20.4;  $N = 1$ ), schizophrenes Residuum (F20.5;  $N = 1$ ) und Schizophrenia simplex (F20.6;  $N = 2$ ). Die Gruppe der 22 behandelten Schizophrenen, welche im Mittel 28.3 Jahre ( $SD = 8.3$ ; Spannweite 18 - 56) waren, setzte sich aus 16 Männern und 6 Frauen zusammen. Die durchschnittliche verbale Intelligenz lag bei 107.5 ( $SD = 16.6$ ). Da es sich weitgehend um chronische Schizophrenien handelte, fand sich auch eine relativ lange Dauer bisheriger stationärer Aufenthalte ( $M = 17.4$  Monate;  $SD = 40.0$ ).

Die Kontrollstichprobe umfasste 22 psychisch gesunde Probanden im Alter zwischen 19 und 57 Jahren ( $M = 32.9$ ;  $SD = 13.4$ ). 13 Probanden waren männlichen und 9 weiblichen Geschlechts. Sie gehörten in den meisten Fällen dem Klinikpersonal an. Bei der Rekrutierung wurde darauf geachtet, dass die Altersstruktur, das Verhältnis von männlichen und weiblichen Teilnehmern sowie die Höhe der verbalen Intelligenz in der Patienten- und Kontrollgruppe vergleichbar waren. Die Probanden erzielten im Wortschatztest (WST, Schmidt & Metzler 1992) eine durchschnittliche verbale Intelligenz ( $M = 109.1$ ;  $SD = 16.3$ ). Die Probanden mussten dabei in einem multiple-choice Verfahren korrekte Wörter von Nichtwörtern unterscheiden. Keiner hatte zuvor an ähnlichen Experimenten teilgenommen, die Probanden waren somit untrainiert in Bezug auf die experimentellen Aufgaben. Sie wurden über das generelle Ziel der Untersuchungen sowie den Ablauf der Sitzungen aufgeklärt.

Die gesunden Probanden wurden in einem Kurzinterview, das der Versuchsleiter führte, nach eventuellen gegenwärtigen oder vergangenen psychiatrischen Auffälligkeiten bei sich selbst sowie bei allen erstgradig Verwandten befragt. Nur Probanden, die selbst

psychiatrisch unauffällig waren und auch keine erkrankten Verwandten hatten, wurden in die Stichprobe aufgenommen. Ausschlusskriterien waren weiterhin das Vorliegen neurologischer Erkrankungen, organischer Gehirnschädigungen sowie Erkrankungen der Augen oder der Augenmuskeln. Für ihre Teilnahme erhielten die Kontrollpersonen eine Aufwandsentschädigung in Höhe von DM 50,-. Sie mussten dafür zusätzlich zu den hier beschriebenen Untersuchungen an einer Reihe weiterer Experimente teilnehmen, welche etwa weitere eineinhalb Stunden in Anspruch nahmen. Die Angaben zur Beschreibung der Stichproben sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2:** Stichprobenmerkmale der drei untersuchten Gruppen sowie Irrtumswahrscheinlichkeiten für die Unterschiedshypothese (ANOVA bzw.  $\text{Chi}^2$  – Test). Kontrollen (KON), medikamentös nicht behandelte Schizophrene (SCH o. M.), medikamentös behandelte Schizophrene (SCH m. M.), weiblich (w), männlich (m), rechtshändig (r), linkshändig (l), beidhändig (b), kein signifikanter Unterschied (n.s.).

	KON	SCH o. M.	SCH m. M.	P
N	22	19	22	
Alter	32.9 (13.4)	32.8 (8.6)	28.3 (8.3)	n.s.
Geschlecht (w – m)	9 – 13	8 – 11	6 – 16	n.s.
IQ	109.1 (16.3)	111.4 (14.8)	107.5 (16.6)	n.s.
Händigkeit (r/l/b)	20 - 0 - 2	18 - 0 - 1	18 - 2 - 2	n.s.

Die verbale Intelligenz unterschied sich nicht zwischen den Gruppen, ebenso wenig wie das Alter und der relative Anteil von Männern und Frauen. Die Stichproben waren also hinsichtlich wichtiger Merkmale vergleichbar. Die Sehschärfe wurde mittels einer Sehtafel geprüft. Ein Visus über 0.4 war Einschlusskriterium. Die Probanden wurden außerdem mittels eines Händigkeitsfragebogen (Edinburgh-Inventar von Oldfield, 1971) nach ihrer Händigkeit befragt. Zwei medizierte schizophrene Patienten waren linkshändig, zwei medizierte und ein unmedizierter schizophrener Patient sowie zwei gesunde Probanden beidhändig, alle übrigen Probanden waren rechtshändig.

Die beiden Patientengruppen (schizophrene Patienten mit und ohne Medikation) unterschieden sich nicht bezüglich des Ausmaßes an Plus- und Minussymptomatik bzw. hinsichtlich der Ausprägung psychopathologischer Symptome. Dasselbe galt für die Anzahl und Dauer an stationären Aufenthalten. Die pharmakologisch behandelten Patienten hatten ein mittleres Ersterkrankungsalter von 21.7 Jahren und erkrankten damit signifikant früher als die nicht behandelten Patienten.

**Tabelle 3:** Mittelwerte und Standardabweichungen der klinischen Variablen sowie Irrtumswahrscheinlichkeiten für die Unterschiedshypothese (t-Test für abhängige Stichproben) für die untersuchten Gruppen (Kontrollen (KON), medikamentös nicht behandelte schizophrene Patienten (SCH o. M.) und medikamentös behandelte schizophrene Patienten (SCH m. M.)). Kontrollen (KON), medikamentös nicht behandelte Schizophrene (SCH o. M.), medikamentös behandelte Schizophrene (SCH m. M.), Anzahl (N), Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS), Positivsymptomatik (POS), Negativsymptomatik (NEG), allgemeine Psychopathologie (ALLG), kein signifikanter Unterschied (n.s.).

	SCH o. M.	SCH m. M.	P
N	19	22	
PANSS-POS	19.1 (5.8)	16.9 (5.4)	n.s.
PANSS-NEG	24.1 (8.3)	19.0 (9.4)	n.s.
PANSS-ALLG	43.7 (10.5)	38.4 (8.1)	n.s.
Gesamtdauer aller stat. Aufenthalte (in Monaten)	2.5 (4.6)	17.6 (40.0)	n.s.
Ersterkrankungsalter	28.2 (8.3)	21.7 (5.3)	.01
Anzahl aller stat. Aufenthalte	1.8 (1.1)	4.7 (6.3)	n.s.

19 Patienten waren psychopharmakologisch nicht, 22 Patienten nach klinischen Erfordernissen mit Psychopharmaka (durchschnittlich 157 CPE; SD = 224) behandelt. 14



Patienten wurden mit klassischen und 8 mit atypischen Neuroleptika behandelt. Neben der neuroleptischen Medikation wurde zwei Patienten zur Phasenprophylaxe zusätzlich ein Lithiumpräparat bzw. Carbamazepin verabreicht und drei Patienten erhielten zur Behandlung der depressiven Symptomatik zusätzlich ein Antidepressivum (Paroxetin und Doxepin). Drei Patienten erhielten zur Prävention oder Behandlung von neuroleptikainduzierten parkinsonoiden Symptomen Biperidon. Vier Patienten hatten am Vorabend ein Schlafmittel erhalten (Zopiclon, Chloralhydrat).

## **5.2 Räumliche Bedingungen**

Die im folgenden berichteten Experimente wurden im psychophysiologischen Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Während der Aufzeichnung der manuellen und sakkadischen Reaktionen saßen die Probanden vor einem 14-Zoll-Computermonitor. Kinn und Stirn lagen auf einer Kopfstütze auf, um Bewegungen des Kopfes während der Versuchsdurchführung zu minimieren. Der Abstand zwischen Nasenwurzel und Bildschirmmitte betrug 57 cm. Der Continuous Performance Test (CPT) wurde auf einem 10-Zoll-Plasmabildschirm eines Laptop-PC dargeboten. Auch hierbei wurde eine Kopfstütze verwendet, der Abstand zwischen Nasenwurzel und Bildschirmmitte betrug hier 47 cm. Der Untersuchungsraum war schwach beleuchtet. Der Versuchsleiter erläuterte jeweils zu Beginn einer neuen Aufgabe die schriftlich dargebotenen Instruktionen und führte mit dem Probanden einige Probedurchgänge durch, um eventuelle Missverständnisse bezüglich der Aufgaben korrigieren zu können. Während der Aufzeichnung der Daten befand sich der Versuchsleiter nicht im Untersuchungsraum. Über eine Sprechanlage bestand die Möglichkeit zur Kommunikation. Eine Videokamera erlaubte außerdem die dauernde Beobachtung des Probanden.

## **5.3 Signalableitung**

Die Augenbewegungen wurden elektrookulographisch durch eine Gleichstromableitung der corneo-retinalen Potentialfelder registriert. Hierzu wurden fünf Hautelektroden angebracht. Ein Elektrodenpaar, das links und rechts der beiden Augenwinkel (in etwa

1.5 Zentimeter Abstand) befestigt war, diente zur Erfassung der horizontalen Augenbewegungen (HEOG). Die Elektrodenpositionen lagen dabei auf einer durch die beiden Pupillenzentren beim Blick geradeaus definierten verlängerten Geraden. Eine weitere Elektrode wurde am rechten Auge etwa einem Zentimeter oberhalb der Augenbraue, und eine vierte in etwa gleichem Abstand zur Pupille auf einer vorgestellten Senkrechten unterhalb des rechten Auges geklebt. Mit diesem Paar wurden vertikale Augenbewegungen und Lidschlagbewegungen registriert (VEOG). Diese waren im Rahmen der hier referierten Untersuchungen lediglich zur Kontrolle von Blinkartefakten von Belang, welche sich nach den Kriterien von Tecce et al. (1978) als große Potentiale von etwa  $50\mu\text{V}$  darstellen. Eine fünfte Elektrode wurde zur Erdung des Systems auf der Stirn platziert. Es wurden gesinterte nichtpolarisierbare Ag/AgCl-Elektroden (In-Vivo-Metrics) mit einem Durchmesser von 8 mm verwendet. Diese wurden vor dem Gebrauch mit Elektrodenpaste („Synapse“, MedTek Corp.) gefüllt, um den Kontakt zur Haut herzustellen und gegen leichte Bewegungen unempfindlich zu machen. Die Hautareale, auf welche die Elektroden platziert werden sollten, wurden zuvor mit einer reinigenden und leicht aufrauenden Paste („OmniPrep“, Weaver & Co.) behandelt. Dadurch wurde sichergestellt, dass die Elektrodenimpedanz immer unter 5 kOhm, in den meisten Fällen unter 2 kOhm lag. Die Spannungssignale beider EOG-Kanäle wurden von einer SynAmps-Verstärkereinheit (Neuroscan) bipolar abgeleitet. Die Digitalisierungsrate betrug bei beiden Kanälen je 500 Hz, die obere Grenzfrequenz war auf 70 Hz eingestellt. Die Rohdaten wurden mit dem Programm „Acquire“ (Neuroscan) aufgezeichnet und permanent abgespeichert. Die Signale wurden auf einem Bildschirm sichtbar gemacht und konnten so vom Versuchsleiter ständig überwacht werden.

#### **5.4 Erfassung der manuellen Reaktionen**

Die manuellen Reaktionen wurden mittels der Reaktionstasten des NeuroScan-Systems (Stimpad) erfasst. Dabei sollten die Probanden jeweils nach Erscheinen des Target entweder die rechte Taste mit dem rechten Daumen oder die linke Taste mit den linken Daumen drücken.

## 5.5 Stimuluspräsentation

Die visuellen Stimuli wurden auf einem Kathodenstrahlröhrenschirm mit einer sichtbaren Diagonale von 14 Zoll (Experimente für die Sakkaden und manuellen Reaktionen) bzw. auf einem 10-Zoll-Plasmabildschirm eines Laptop-PC's (CPT) dargeboten. Beide Rechnertypen waren mit VGA-Graphikkarten ausgestattet, die eine Bildwiederholungsfrequenz von 70 Hz erlaubten. Die Generierung der Stimuli für die sakkadischen und manuellen Reaktionen und die zeitliche Steuerung der Darbietung erfolgte mit dem „Stim“-Programm (Neuroscan).

## 5.6 Datenaufbereitung

Die Aufbereitung der EOG-Daten erfolgte mit Hilfe kommerzieller Signalanalysesoftware „Analyze“ (Neuro-Scan). Zunächst wurden die Daten mit einem Tiefpassfilter (Typ Bessel), dessen obere Grenzfrequenz auf 30 Hz gesetzt war, digital gefiltert, baselinekorrigiert und in Segmente von 1000 ms Dauer epochiert. Durch Artefakte, insbesondere durch Lidschläge überlagerte Sakkaden wurden verworfen. Die zeitliche Dauer vom Erscheinen des Stimulus bis zum Beginn der Sakkade wurde interaktiv am Bildschirm ausgemessen. Als Beginn der Sakkade wurde der Datenpunkt festgelegt, welcher zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert des individuellen Störsignal-Anteiles lag. Die Ausmessung der Sakkadenlatenzen wurde jeweils durch dieselbe Person vorgenommen. Zur Überprüfung der Reliabilität der Auswertung wurde ein Teil der Einzelsakkaden von einer weiteren Person durchgesehen. Hierbei fanden sich sehr hohe Übereinstimmungen zwischen den beiden Untersuchern. 76% der Sakkadenlatenzen wurden mit einem Fehler von maximal plus/minus zwei Millisekunden, 86% mit einem Fehler von maximal plus/minus drei Millisekunden durch einen unabhängigen Untersucher beurteilt, 92% stimmten mit einem Fehler von maximal plus/minus vier Millisekunden überein und immerhin 96% mit einem Fehler von bis zu plus/minus fünf Millisekunden.

## 5.7 Parameterbestimmung

Als Leistungsmaß für die sakkadischen Reaktionen diente die Dauer vom Erscheinen des Stimulus bis zum Beginn der Sakkade (Latenz in ms). Die in den einzelnen Durch-

gängen ermittelten Latenzen wurden für jeden Aufgabenblock personenweise zu einem Median zusammengefasst. In die Medianberechnung gingen dabei jeweils nur die korrekten Reaktionen ein sowie solche Latenzen, welche eine Dauer von mindestens 70 ms aufwiesen, um antizipatorische Reaktionen auszuschließen. Als Leistungsmaß für die manuellen Reaktionen dienten die Mediane der Latenzen in den einzelnen Durchgängen, wobei diese eine Dauer von mindestens 100 ms aufweisen mussten, um antizipatorische Reaktionen auszuschließen. Die Medianwerte wurden dann für jeweils eine Bedingung über die einzelnen Probanden gemittelt.

## **5.8 Versuchsablauf**

Nachdem die Probanden über die Inhalte, die Ziele und den Ablauf der Experimente aufgeklärt worden waren und ihr Einverständnis zur Teilnahme erklärt hatten, wurden zunächst die biographischen Daten erhoben und die Kurzinterviews durchgeführt. Anschließend wurde der WST durchgeführt, die Händigkeit mittels des Edinburgh-Inventar ermittelt sowie die Sehschärfe mit Hilfe einer Sehtafel geprüft. Nach einer kurzen Pause wurden die Elektroden angebracht und es wurde mit der Durchführung der experimentellen Aufgaben begonnen. Der Ablauf sah dabei folgendermaßen aus. Zunächst wurden die Aufgaben zur Erfassung der sakkadischen Reaktionen durchgeführt, anschließend wurden die manuellen Reaktionen erfasst und zuletzt der CPT vorgegeben. Insgesamt nahm die Untersuchung eines Probanden etwa zwei Stunden in Anspruch.

## **5.9 Aufgaben**

### *5.9.1 Okulomotorische Reaktionen*

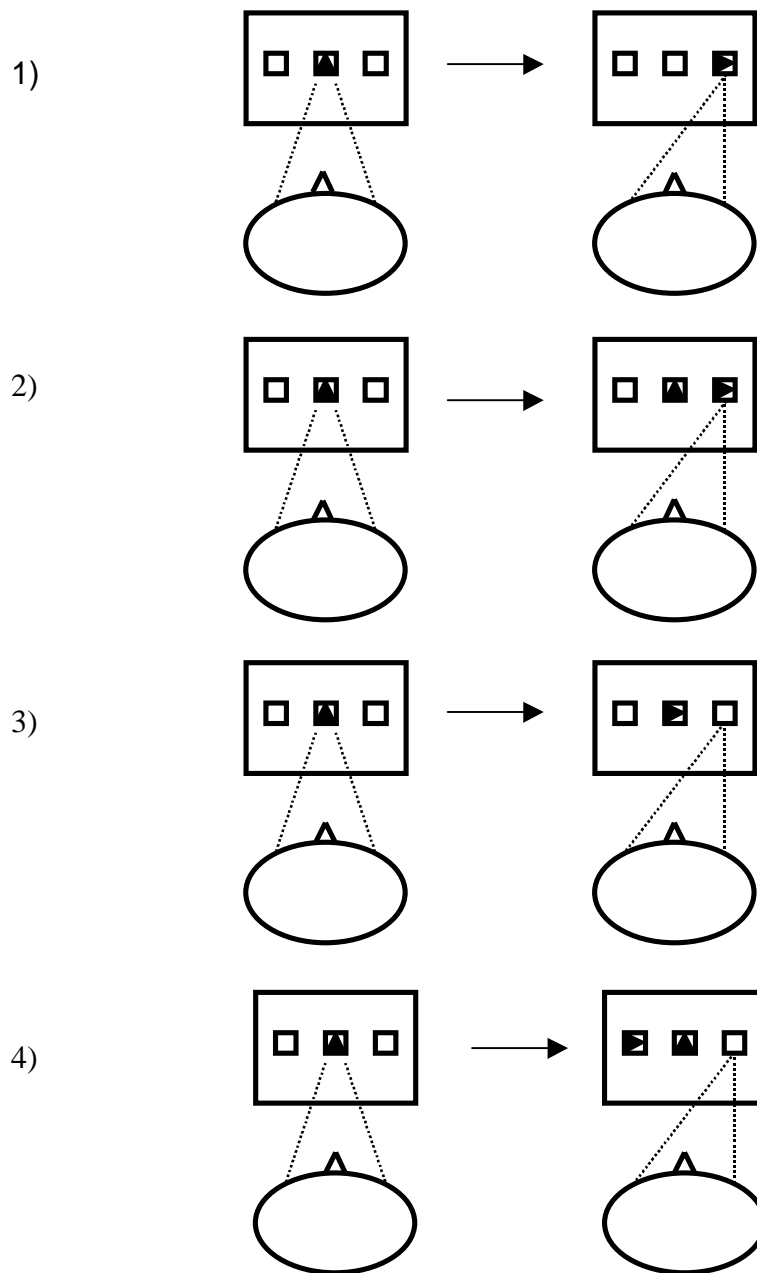
Das Experiment zur Messung der sakkadischen Reaktionen umfasste vier Blöcke mit jeweils 40 Trials und fünf vorgeschalteten Übungsdurchgängen. Die Reihenfolge der vier Blöcke war ausbalanciert, um eventuelle Positionseffekte zu eliminieren.

Die Stimulusanordnung bestand aus drei Kästchen (jeweils  $1^\circ$  Kantenlänge), einem zentralen und zwei peripheren (jeweils  $5^\circ$  rechts und  $5^\circ$  links neben dem zentralen Kästchen). Der imperative Reiz (Pfeil) wurde entweder zentral oder peripher dargeboten.

Die Versuchspersonen sollten nach Erscheinen des Pfeils entweder eine Prosakkade (in Richtung des Pfeils) oder eine Antisakkade (in Gegenrichtung des Pfeils) in das rechte oder linke Kästchen ausführen.

Die Stimulusbedingung (zentral, peripher) wie auch der Sakkadentyp (Prosakkade, Antisakkade) war der Versuchsperson bekannt (blockweise Darbietung). Es wurden insgesamt 160 Einzelreaktionen erfasst. Folgende Zeitstruktur wurde gewählt: Fixation 1.7 - 2.3 Sekunden (zufällig), imperativer Reiz 1.0 Sekunde, Pause 1.0 Sekunde. Es wurden vier verschiedene experimentelle Anordnungen realisiert, welche zur Veranschaulichung in der Abbildung 2 dargestellt sind:

- 1) Prosakkaden zu einem peripheren Blickziel, wobei das zentrale Fixationsobjekt 200 ms vor Erscheinen des peripheren Blickziels verschwand (Prosakkaden-gap). In dieser Bedingung erschien 200 ms nach einer Fixationsphase (Dreieck im mittleren Kästchen) entweder im linken oder im rechten Kästchen ein Pfeil nach außen, zu dem die Probanden so schnell wie möglich schauen sollten.
- 2) Prosakkaden zu einem peripheren Blickziel, wobei das zentrale Fixationsobjekt während der peripheren Stimulation sichtbar blieb (Prosakkaden-overlap). In dieser Bedingung erschien, noch während das Dreieck im mittleren Kästchen zu sehen war, ein nach außen gerichteter Pfeil im linken oder im rechten Kästchen, welcher mit einer entsprechenden Blickbewegung beantwortet werden sollte.



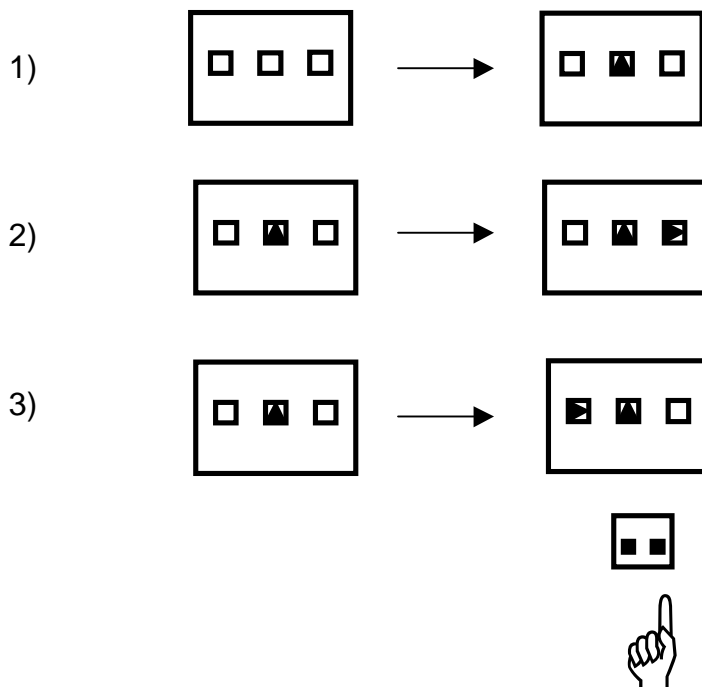
**Abbildung 2:** Darstellung der Versuchsanordnung zur Erfassung der okulomotorischen Reaktionen. Zu sehen ist jeweils die experimentelle Anordnung in den verschiedenen Bedingungen, jeweils mit angedeuteter korrekter Verhaltensantwort: 1. Prosakkaden-gap, 2. Prosakkaden-overlap, 3. Willkürsakkaden, 4. Antisakkaden.

- 3) Willkürsakkaden nach zentralem Richtungshinweis (Willkürsakkaden). Hierbei wurde die Richtungsinformation, d.h. die Information, zu welchem der beiden äußeren Kästchen die Versuchsperson schauen sollte, wurde im mittleren Kästchen entweder durch einen nach rechts zeigenden Pfeil (Sakkade nach rechts) oder durch einen nach links deutenden Pfeil (Sakkade nach links) gegeben.
- 4) Sakkaden zur gegenüberliegenden Seite der peripheren Stimulation (Antisakkaden). Die Antisakkadenbedingung entspricht der unter 2) beschriebenen Prosakkaden-overlap Bedingung und unterschied sich von dieser nur durch die Instruktion. Die Versuchspersonen wurden aufgefordert, nicht zu dem im linken oder rechten Kästchen auftauchenden Pfeil zu schauen, sondern zum jeweils gegenüberliegenden Kästchen.

### 5.9.2 *Manumotorische Reaktionen*

Zur Erfassung der manumotorischen Reaktionen wurden die folgenden Bedingungen realisiert:

- 1) Tastendruck bei Erscheinen eines zentralen Reizes mit der dominanten Hand (Einfachreaktion). In dieser Bedingung sollte die Versuchsperson immer dann einen Tastendruck mit der dominanten Hand ausführen, sobald in dem mittleren Kästchen ein Dreieck erschien.
- 2) Tastendruck auf der Seite, wo die periphere Stimulation erfolgt (S-R-kompatible Bedingung). Hierbei sollte der Proband das Erscheinen eines entweder im linken oder im rechten Kästchen auftauchenden nach außen gerichteten Pfeils mit einem Druck der linken bzw. rechten Taste beantworten. Die linke Taste wurde von der linken Hand und die rechte Taste von der rechten Hand bedient.
- 3) Druck der der peripheren Stimulation gegenüberliegenden Taste (S-R-inkompatible Bedingung). Diese Bedingung entspricht der unter 2) beschriebenen Bedingung, wobei der im linken Kästchen auftauchende Pfeil mit einem Druck der rechten Taste und der im rechten Kästchen auftauchende Pfeil mit einem Druck der linken Taste beantwortet werden sollte. Die linke Taste wurde von der linken Hand und die rechte Taste von der rechten Hand bedient.



**Abbildung 3:** Darstellung der Versuchsanordnung zur Erfassung der manumotorischen Reaktionen. Zu sehen ist jeweils die experimentelle Anordnung in den verschiedenen Bedingungen: 1. Einfachreaktion, 2. S-R-kompatible Bedingung, 3. S-R-inkompatible Bedingung)

### 5.9.3 Continuous Performance Test (CPT)

Es wurde eine selbstentwickelte computerisierte Version des von Rosvold et al. (1956) eingeführten Verfahrens zur Prüfung der visuellen Vigilanzleistung verwendet (Kathmann et al. 1996). Diese Aufgabe erforderte ein hohes und vor allem gleichbleibendes Maß an visueller Aufmerksamkeit und Diskriminationsfähigkeit. Der Test bestand aus einem etwa dreiminütigen Lernteil, einem ebenso langen Übungsteil und dem eigentlichen Testdurchgang von 9 Minuten Dauer. Dabei wurde auf dem Bildschirm eine Serie von 480 Ziffern zwischen 0 und 8 in quasi-randomisierter Reihenfolge dargeboten. Der Zielreiz „0“ erschien in 25% der Darbietungen, Distraktoren sind die Ziffern 2, 4, 6 und 8. Die Darbietung betrug 42 ms bei einem Interstimulusintervall von 1.1 Sekunden. Die Ziffern wurden hell auf einem geringfügig dunklerem Hintergrund dargestellt, wobei der Kontrast so gering gewählt war, dass die Ziffern nur sehr schwer



erkennbar waren. Aufgabe des Probanden war es, bei jedem Zielreiz (0) möglichst schnell die Reaktionstaste zu drücken. Als Leistungsmasse wurden der Sensitivitätswert  $P(\bullet)$  (nonparametrisch) berechnet.

### **5.10 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS für Windows (Version 10.0) durchgeführt. Zur Prüfung der Unterschiedshypothesen wurden zweifaktorielle ANOVAs durchgeführt (vgl. Bortz 1989), wobei die drei diagnostischen Gruppen in den Gruppenfaktor und die experimentellen Bedingungsvariationen in den Messwiederholungsfaktor eingingen. Zur Aufklärung von eventuellen signifikanten Wechselwirkungen wurden weitere ANOVAs berechnet sowie nachgeschaltete explorative t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Im Falle eines signifikanten Gruppenhaupteffektes wurden zusätzlich die Kontrollen gegen die Schizophrenen sowie die unbehandelten gegen die behandelten Patienten kontrastiert.

Die Zusammenhangshypothesen wurden mittels Korrelationskoeffizienten nach Pearson (bei mindestens intervallskalierten Daten) und Spearman-Rho (bei Daten auf Ordinalniveau) geprüft.

Die Effektstärken ergaben sich aus der Differenz zwischen Kontrollen und Patienten geteilt durch die gepoolte Varianz.

Irrtumswahrscheinlichkeiten ( $p$ ) wurden dann exakt angegeben, wenn sie zwischen .001 und .15 lagen. War der  $p$ -Wert größer, wurde das Ergebnis als nicht signifikant bezeichnet (n.s.), niedrigere  $p$ -Werte wurden als  $< .001$  beschrieben. Die Angabe von  $p$ -Werten zwischen .05 und .15 diente der Beschreibung von statistischen Tendenzen.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Sakkadische Reaktionen

Tabelle 4 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen von Prosakkaden (gap- und overlap-Bedingung), Antisakkaden und Willkürsakkaden für die drei untersuchten Gruppen (gesunde Kontrollen, medizierte und unmedizierte schizophrene Patienten).

**Tabelle 4:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen bei der Ausführung von Prosakkaden in einer gap- und overlap-Bedingung, Antisakkaden und Willkürsakkaden nach zentralem Hinweisreiz für die Kontrollen (KON), unmedizierte (SCH o. M.) und medizierte (SCH m. M.) Schizophrene.

	KON	SCH o. M.	SCH m. M.
Prosakkaden (gap)	194 (34)	195 (71)	181 (24)
Prosakkaden (overlap)	237 (31)	228 (30)	237 (32)
Antisakkaden	289 (44)	325 (96)	337 (70)
Willkürsakkaden	295 (51)	333 (87)	367 (103)

In Abbildung 4 sind die sakkadischen Latenzen für die drei Gruppen graphisch veranschaulicht. Bei einem medizierten schizophrenen Patienten fehlen aufgrund technischer Probleme die Antisakkadenlatenzen, ein medizierter und ein nicht medizierter Patient verweigerte die Ableitung der Augenbewegungen.

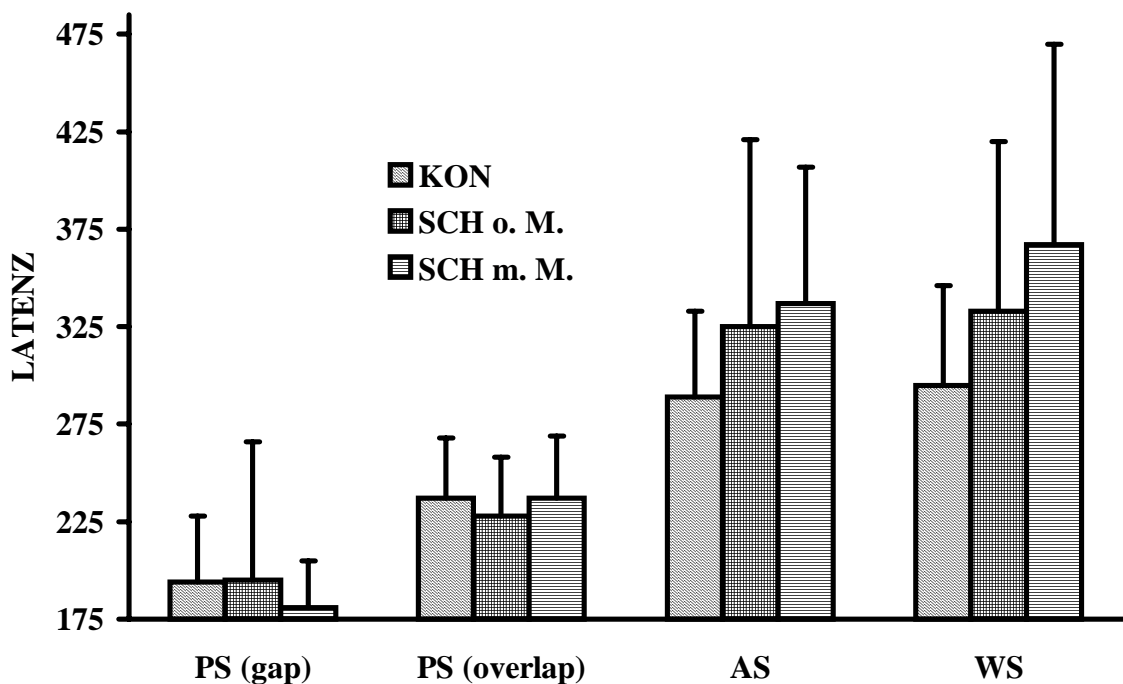
Um zu klären, ob die Gruppenunterschiede von den experimentellen Bedingungen abhängen, wurde eine zweifaktorielle ANOVA durchgeführt, wobei die drei diagnostischen Gruppen in den Gruppenfaktor und die vier experimentellen Bedingungen in den Messwiederholungsfaktor eingingen.

Die Wechselwirkung von Gruppe x Bedingung erwies sich als signifikant ( $F(2/57) = 5.94$ ;  $p = .005$ ). Zur weiteren inhaltlichen Aufklärung der signifikanten Wechselwirkung

wurden zwei zweifaktorielle ANOVAs mit dem dreifach gestuften Gruppenfaktor (Kontrollen, medizierte und unmedizierte Schizophrene) und dem zweifach gestuften Bedingungsfaktor (Prosakkaden (gap) versus Prosakkaden (overlap) und Antisakkaden versus Willkürsakkaden) und im Falle eines signifikanten Gruppeneffektes nachgeschaltete Kontraste (Helmert) durchgeführt.

### *6.1.1 Vergleich der Prosakkadenlatenzen mit und ohne Gap*

Für die erste zweifaktorielle ANOVA, in welche die gap- und die overlap-Prosakkadenlatenzen eingingen, war weder der Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Bedingung ( $F(2/58) = .97$ ; n.s.) noch der Haupteffekt der Gruppe ( $F(2/58) = .85$ ; n.s.) statistisch bedeutsam. Es ergab sich ein signifikanter Haupteffekt der experimentellen Variation ( $F(1/58) = 151.58$ ;  $p \leq .001$ ). Somit lässt sich eine von der Diagnose unabhängige, signifikante Beschleunigung der Sakkadenlatenzen in der gap-Bedingung von 43 ms für die Kontrollen, 33 ms für die unmedizierten Patienten und 56 ms für die medizierte Patienten beschreiben.



**Abbildung 4:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen von Prosakkaden (PS (gap) und PS (overlap)), Antisakkaden (AS) und Willkürsakkaden (WS) für Kontrollen (KON) sowie medizierte (SCH m. M.) und unmedizierte (SCH o. M.) schizophrene Patienten.

### 6.1.2 Vergleich der Antisakkaden- und Willkürsakkadenlatenzen

Für die zweite zweifaktorielle ANOVA, in welche die Antisakkaden- und die Willkürsakkadenlatenzen eingingen, wurde ein signifikanter Gruppenhaupteffect ( $F(2/57) = 4.39$ ;  $p = .02$ ) und ein signifikanter Bedingungs-haupteffect ( $F(1/57) = 4.30$ ;  $p = .04$ ) ermittelt, die Wechselwirkung von Gruppe x Bedingung war nicht signifikant ( $F(2/57) = .54$ ; n.s.). In nachfolgenden Kontrasten unterschieden sich die Kontrollen von den schizophrenen Patienten ( $p = .006$ ), nicht hingegen die medizierten von den nicht medizierten Schizophrenen. In paarweisen post-hoc Vergleichen (t-Tests für unabhängige Stichproben) wurden deshalb die beiden schizophrenen Untergruppen zusammengefasst und getrennt für die beiden Bedingungen mit den Kontrollen verglichen. Bezüglich der Antisakkadenlatenzen fand sich ein signifikanter Gruppenunterschied ( $t(58) = 2.3$ ;  $p = .03$ ), wobei die Gesamtgruppe der Schizophrenen eine deutlich verlangsamte Antisakkadenlatenz aufwies. Schizophrene mit atypischen Neuroleptika ( $M = 347$ ;  $SD = 101$ ) und Schizophrene mit klassischen Neuroleptika ( $M = 332$ ;  $SD = 50$ ) zeigten vergleich-

bare Antisakkadenlatenzen ( $t(19) = .45$ ; n.s.). Bezüglich der Willkürsakkadenlatenzen unterschieden sich die Schizophrenen von den Kontrollen ebenfalls signifikant ( $t(59) = 2.9$ ;  $p = .006$ ). Auch hierbei waren die Willkürsakkadenlatenzen der Patienten signifikant langsamer als die der Kontrollen. Schizophrene mit atypischen Neuroleptika ( $M = 357$ ;  $SD = 155$ ) unterschieden sich nicht signifikant ( $t(19) = .16$ ; n.s.) von Schizophrenen mit typischen Neuroleptika ( $M = 348$ ;  $SD = 104$ ).

Um die Gruppenvergleiche quantitativ zu beschreiben, wurde das Effektstärkemaß für die Vergleiche der gesunden Kontrollen mit den schizophrenen Patienten berechnet. Tabelle 5 enthält diese Angaben.

**Tabelle 5:** Effektstärke ( $d$ ) für den Vergleich der gesunden Kontrollen (KON) mit den schizophrenen Patienten (SCH).

KON versus SCH	
Willkürsakkadenlatenz	.73
Antisakkadenlatenz	.59
Antisakkadenfehler	.80

Die Latenzen der fehlerhaft ausgeführten Antisakkaden betragen für die Kontrollen 232 ms ( $SD = 62$ ), für die unmedizierten Schizophrenen 231 ms ( $SD = 60$ ) und für die medizierten Patienten 210 ms ( $SD = 30$ ). Diese korrelierten in der Gruppe der Kontrollen ( $r = .63$ ;  $p = .03$ ) wie auch in der Gruppe der Schizophrenen ( $r = .37$ ;  $p = .05$ ) signifikant mit der Prosakkadenlatenz in der overlap-Bedingung.

### 6.1.3 Vergleich der Expresssakkadenraten

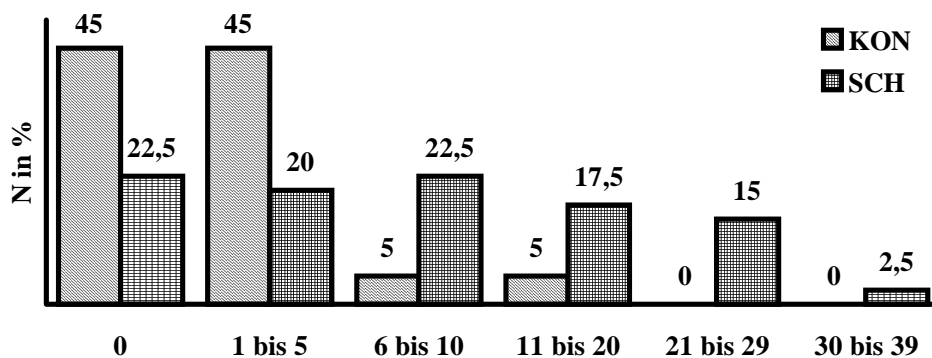
Die Anzahl an Expresssakkaden (Sakkaden im Bereich von 70-120 ms) in der gap-Bedingung betrug für die gesunden Kontrollen 2.5 ( $SD = 3.7$ ), für die unmedizierten Patienten 3.4 ( $SD = 3.8$ ) und für die medizierten Schizophrenen 4.4 ( $SD = 3.7$ ). Es lag kein Gruppenunterschied vor ( $F(2/58) = .89$ ; n.s.). Die Auftretenshäufigkeit von Expresssakkaden in der overlap-Bedingung war sehr gering und betrug für die Kontrollen .23 ( $SD = .53$ ), für die unmedizierten Schizophrenen .28 ( $SD = .57$ ) und für die medizierten

Schizophrenen .43 (SD = .51), hierbei war kein statistisch bedeutsamer Gruppenunterschied zu finden ( $F(2/58) = .81$ ; n.s.).

#### 6.1.4 Vergleich der Antisakkadenfehler

Gesunde machten durchschnittlich 2.5 (SD = 3.7) Antisakkadenfehler, unmedizierte Patienten 9.0 (SD = 10.6) und medizierte Patienten 9.5 (SD = 8.7). Der Gruppenunterschied in einer dreifach gestuften, einfaktoriellen ANOVA war statistisch bedeutsam ( $F(2/58) = 5.1$ ;  $p = .009$ ). Kontrastiert man die Kontrollen mit den Schizophrenen, so zeigte sich, dass Patienten signifikant mehr Antisakkadenfehler machten als gesunde Kontrollen ( $p = .002$ ), wohingegen sich die medizierten nicht von den unmedizierten Patienten unterschieden. Es fanden sich bezüglich der Antisakkadenfehlerrate keine signifikanten Unterschiede ( $t(19) = 1.4$ ; n.s.) zwischen Schizophrenen mit atypischen Neuroleptika (M = 12.8; SD = 7.6) und Schizophrenen mit typischen Neuroleptika (M = 7.5; SD = 9.0).

Zusammengefasst machten die Schizophrenen im Mittel 9.3 Fehler (SD = 9.5). Abbildung 5 gibt einen Überblick über die Fehlerverteilung. Man sieht, dass 90% der gesunden Probanden bis zu 5 Fehlern machten (davon arbeiteten die Hälfte fehlerfrei), wohingegen nur 42.5% der Schizophrenen innerhalb dieses Fehlerbereiches lagen (davon bewältigten nur 22.5% die Aufgabe fehlerfrei). Bei 57.5% der Patienten ließen sich mehr als 5 Fehler finden.



**Abbildung 5:** Verteilung der Antisakkadenfehler für Kontrollen (KON) und Schizophrene (SCH).

94.9% der Antisakkadenfehler werden von Schizophrenen spontan korrigiert. Für die Patienten fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der Antisakkadenfehlerrate und der Expresssakkadenrate.

## 6.2 Manuelle Reaktionen

Bei einer einfachen Reaktionsaufgabe (Tastendruck nach Erscheinen eines zentral dargebotenen Reizes) war ein tendenzieller Gruppeneffekt nachweisbar ( $F(2/57) = 2.7$ ;  $p = .08$ ). Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind in der Tabelle 6 angegeben.

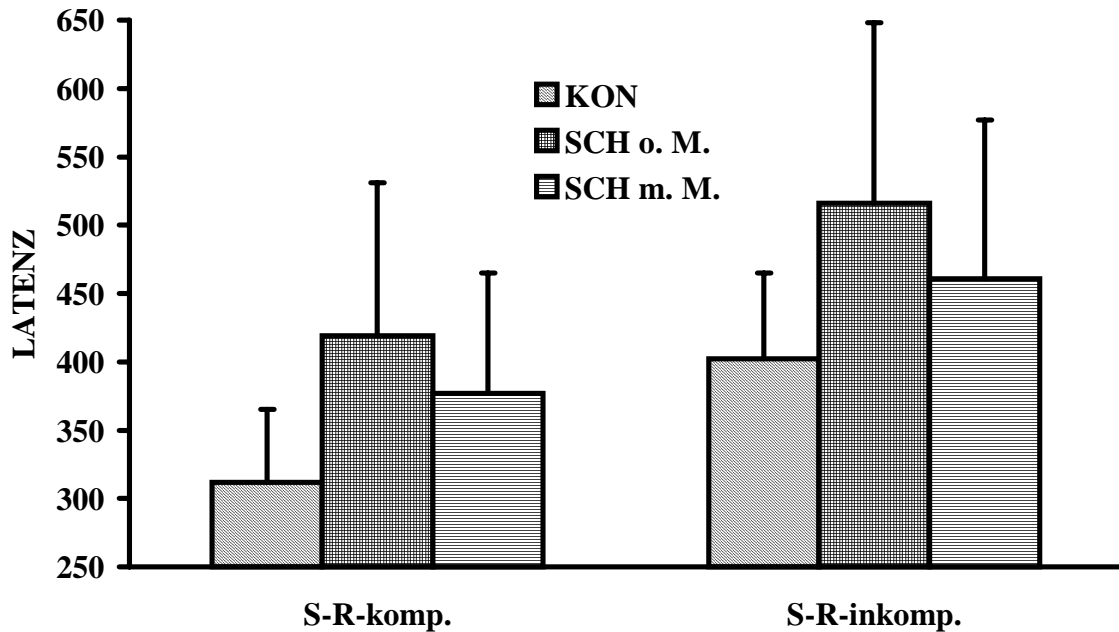
Zur Beantwortung der Frage, ob die gefundenen Antisakkadenstörungen modalitätsspezifisch sind, wurden manuelle Reaktionen zusätzlich in der S-R-kompatiblen und der S-R-inkompatiblen Bedingung erfasst.

Tabelle 6 zeigt außerdem die Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen von S-R-kompatiblen und S-R-inkompatiblen manuellen Reaktionen für die drei untersuchten Gruppen (gesunde Kontrollen, medizierte und unmedizierte schizophrene Patienten). Ein nicht medizierter Patient verweigerte die Erfassung der manuellen Reaktionen

**Tabelle 6:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen der Einfachreaktionen, in der S-R-kompatiblen und der S-R-inkompatiblen Bedingung für die Kontrollen (KON), unmedizierten (SCH o. M.) und medizierten (SCH m. M.) Schizophrenen.

	KON	SCH o. M.	SCH m. M.
Einfachreaktion	264 (86)	317 (112)	377 (88)
S-R-kompatibel	312 (58)	419 (112)	377 (88)
S-R-inkompatibel	402 (73)	516 (123)	461 (116)

In Abbildung 6 sind die manuellen Latenzen für die drei Gruppen graphisch veranschaulicht.



**Abbildung 6:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen in der S-R-kompatiblen (S-R-komp.) und S-R-inkompatiblen (S-R-inkomp.) Bedingung für Kontrollen (KON) sowie medizierte (SCH m. M.) und unmedizierte (SCH o. M.) schizophrene Patienten.

### 6.2.1 Vergleich der S-R-kompatiblen und -inkompatiblen manuellen Reaktionen

Der bedingungsspezifische Gruppenvergleich für die S-R-kompatiblen und S-R-inkompatiblen manuellen Reaktionen, in welchen die drei Gruppen in den Gruppenfaktor und die zwei Bedingungen in den Messwiederholungsfaktor eingingen, ergab einen signifikanten Gruppeneffekt ( $F(2/59) = 7.1$ ;  $p = .002$ ). Eine varianzanalytische Auswertung der Gruppeneffekte in der S-R-kompatiblen Bedingung erbrachte hochsignifikante Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen ( $F(2/59) = 7.6$ ;  $p = .001$ ). Orthogonale Kontraste belegten eine ebenfalls hochsignifikante Latenzverlängerung bei den Schizophrenen ( $p < .001$ ). Darüber hinaus fanden sich bei den medizierten Patienten tendenziell kürzere manuelle Reaktionszeiten als bei den unmedizierten Patienten ( $p = .14$ ). Bezüglich der manuellen Reaktionen in der S-R-inkompatiblen Bedingung ergaben sich ebenfalls signifikante generelle Gruppenunterschiede ( $F(2/59) = 5.5$ ;  $p = .006$ ). Die medizierten Patienten reagierten wiederum tendenziell schneller als die unmedizierten



Schizophrenen ( $p = .12$ ). Die Statistik belegte also keine Bedingungsunterschiede zwischen den Gruppen, sondern eine generelle Verlangsamung der Patienten in beiden Bedingungen sowie eine tendenziell stärkere Verlangsamung bei den unmedizierten Schizophrenen.

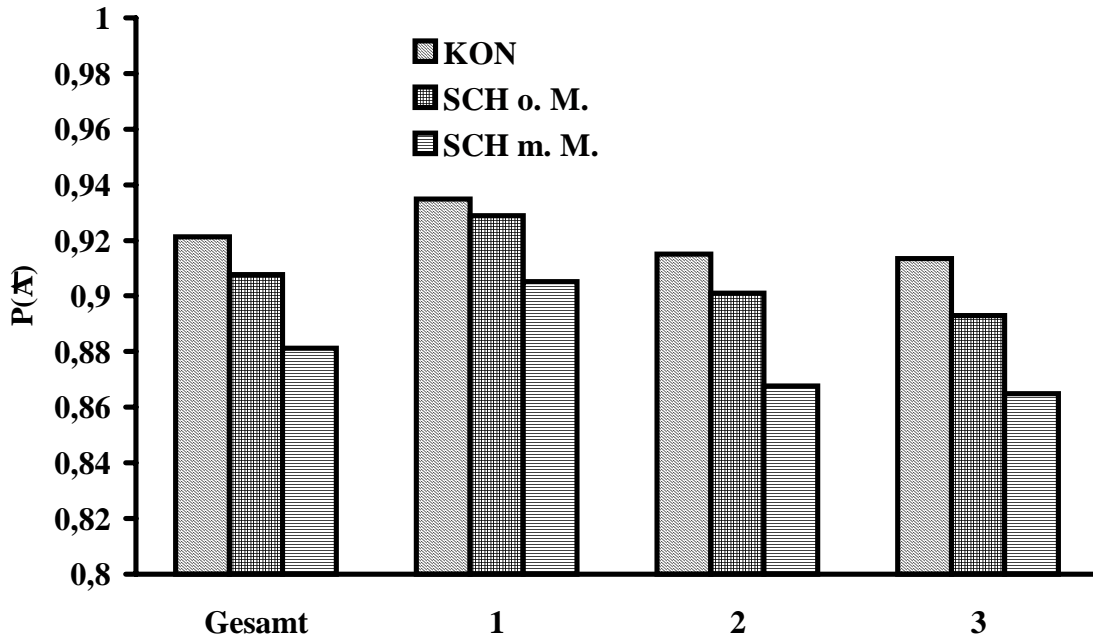
Um die Gruppenvergleiche quantitativ zu beschreiben, wurde das Effektstärkemaß  $d$  für die Vergleiche der gesunden Kontrollen mit den schizophrenen Patienten berechnet. Tabelle 7 enthält diese Angaben.

**Tabelle 7:** Effektstärke ( $d$ ) für den Vergleich der gesunden Kontrollen (KON) mit den schizophrenen Patienten (SCH).

	KON versus SCH
Einfachreaktion	.38
S-R-kompatibel	.88
S-R-inkompatibel	.72

### 6.3 Vigilanzleistung

In Abbildung 7 sind die Diskriminationsleistungen  $P(\bullet)$  im CPT-Gesamttest sowie im ersten, zweiten und dritten Durchgang für die drei untersuchten Gruppen graphisch dargestellt. Für die Kontrollen betrug der CPT-Gesamtwert .91, der Wert für das erste Testdrittel .93, für das zweite Testdrittel .91 und für das dritte Testdrittel .90. Für die unbehandelten Patienten lagen die Werte bei .91 (Gesamttest), .93 (1. Drittel), .90 (2. Drittel) und .89 (3. Drittel) und für die behandelten Patienten .88 (Gesamttest), .91 (1. Drittel), .87 (2. Drittel) und .87 (3. Drittel). Ein nicht medizierter Patient verweigerte die Vigilanzprüfung.



**Abbildung 7:** Mittelwerte der Diskriminationsleistungen  $P(\bullet)$  im CPT-Gesamttest (Gesamt) im ersten (1), im zweiten (2) und im dritten (3) Durchgang für Kontrollen (KON) sowie medizierte (SCH m. M.) und unmedizierte (SCH o. M.) schizophrene Patienten.

In einer zweifaktoriellen ANOVA mit dreigestuftem Gruppenfaktor und dreigestuftem Meßwiederholungsfaktor (1. bis 3. Terzil) konnte keine statistisch bedeutsame Wechselwirkung ( $F(2/59) = .79$ ; n.s.) gefunden werden. Da keine bedingungspezifischen Gruppenunterschiede beschrieben werden konnten, wurde der CPT-Gesamttestwert in die weitere Analyse der Gruppeneffekte einbezogen. Hierbei fanden sich lediglich tendenzielle Gruppenunterschiede in der Vigilanzleistung ( $F(2/59)$

$= 2.4$ ;  $p = .10$ ). Fasst man die nicht medizierten Patienten und die Kontrollen zu einer Gruppe zusammen und vergleicht diese mit den medizierten Patienten, zeigt sich in einem explorativen t-Test eine signifikant schlechtere Vigilanzleistung bei den medizierten Schizophrenen ( $t(60) = -2.18$ ;  $p = .03$ ), wohingegen sich die unmedizierten Patienten nicht von den gesunden Probanden unterscheiden ( $t(38) = .33$ ; n.s.).

In Tabelle 8 sind die Korrelationen zwischen den Leistungen in den unterschiedlichen Sakkadenaufgaben und dem Vigilanzniveau ( $P(\bullet)$  – Gesamt) getrennt für die beiden Gruppen dargestellt. Es fanden sich für die Kontrollen Zusammenhänge zu den Willkürsakkaden- und Antisakkadenlatenzen und für die Schizophrenen zu den Willkürsakkadenlatenzen und der Antisakkadenfehlerrate.

**Tabelle 8:** Pearson-Korrelationen zwischen dem Vigilanzniveau (P(•) - Gesamt) der Latenzen in den sakkadischen Paradigmen (Prosakkaden (gap), Prosakkaden (overlap), Willkürsakkaden, Antisakkaden) sowie der Antisakkadenfehlerrate getrennt berechnet für die Kontrollen (KON), unmedizierten (SCH o. M.) und medizierten Schizophrenen (SCH m. M.).

P(•) - Gesamt	Latenzen				
	Prosakkaden (gap)	Prosakkaden (overlap)	Willkür- sakkaden	Antisakkaden	Antisakkaden- Fehler
KON	.21	-.32	-.44*	-.38 <sup>#</sup>	-.26
SCH	-.15	.06	-.32*	-.12	-.27 <sup>#</sup>

#  $p \leq .1$ ; \* $p \leq .05$ ;

#### 6.4 Modalitätsspezifität

Für die folgende Analyse wurden die Latenzen in der S-R-kompatiblen Bedingung von denen in der S-R-inkompatiblen Bedingung abgezogen. Die Differenz stellt ein Maß für die zusätzliche Beanspruchung kognitiver Funktionen dar. In der Tabelle 9 sind die Latenzdifferenzen für die gesunden Kontrollen und schizophrenen Patienten angegeben.

Es wurde eine zweifaktorielle ANOVA mit einem dreifach gestuften Gruppenfaktor (Kontrollen, unmedizierte und medizierte Schizophrene) und einem zweifach gestuften Messwiederholungsfaktor (Manumotorik und Okulomotorik). Damit sollten generelle Gruppen- und Bedingungseffekte (Haupteffekte) geprüft werden. Differentielle Modalitätseffekte, also die Frage, ob die untersuchten Gruppen in Abhängigkeit von der exekutiven Modalität (Auge oder Hand) unterschiedlich reagieren, sollten anhand der Wechselwirkung der beiden Faktoren geprüft werden.

**Tabelle 9:** Differenzen der S-R-kompatiblen und der S-R-inkompatiblen Reaktionen von Auge und Hand für die Kontrollen (KON), die unmedizierten (SCH o. M.) und die medizierten (SCH m. M.) Schizophrenen.

Modalität	KON	SCH o. M.	SCH m. M.
Auge	52	97	99
Hand	90	98	84

Es ergab sich kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Modalität ( $F(1/56) = 1.3$ ; n.s.) und für den Faktor Gruppe ( $F(2/56) = 1.29$ ; n.s.). Eine tendenziell statistisch bedeutsame Wechselwirkung fand sich zwischen der Modalität und der Diagnose ( $F(2/56) = 2.0$ ;  $p = .14$ ).

## 6.5 Korrelationsdaten

### 6.5.1 Zusammenhänge zwischen den okulomotorischen Reaktionen

Für die schizophrenen Patienten fanden sich eine bedeutsame negative Korrelation zwischen den Prosakkadenlatenzen in der overlap-Bedingung und der Antisakkadenfehler-rate ( $r = -.48$ ;  $p = .002$ ) sowie eine signifikante positive Korrelation zwischen den Antisakkaden- und den Willkürsakkadenlatenzen ( $r = .58$ ;  $p \leq .001$ ). Eine signifikante positive Korrelation ergab sich auch zwischen den gap- und overlap-Prosakkadenlatenzen ( $r = .41$ ;  $p = .01$ ).

Die Korrelation zwischen gap- und overlap-Prosakkadenlatenzen ( $r = .65$ ;  $p = .008$ ) sowie den Antisakkaden- und den Willkürsakkadenlatenzen ( $r = .54$ ;  $p = .009$ ) erreichte auch für die Kontrollen ein statistisch bedeutsames Ausmaß. Weiterhin waren die Antisakkaden- und Prosakkadenlatenzen in der overlap-Bedingung ( $r = .54$ ;  $p = .01$ ) sowie die Willkürsakkadenlatenzen und die Antisakkadenfehlerrate ( $r = .68$ ;  $p \leq .001$ ) miteinander korreliert. Die Korrelationsdaten sind in der Tabelle 10 dargestellt.

**Tabelle 10:** Pearson-Korrelationen zwischen den okulomotorischen Reaktionen (Prosakkadenlatenzen (gap), Prosakkadenlatenzen (overlap), Willkürsakkadenlatenzen, Antisakkadenlatenzen) sowie der Antisakkadenfehlerrate, getrennt berechnet für die Kontrollen (KON) und Schizophrenen (SCH).

KON					
Latenzen					
	Prosakkaden (gap)	Prosakkaden (overlap)	Willkür- sakkaden	Antisakkaden	Antisakkaden -fehler
Prosakkaden (gap)		.65**	-.13	.29	-.29
Prosakkaden (overlap)			.10	.54*	-.21
Willkür- sakkaden				.54**	.68**
Antisakkaden					.24

SCH					
Latenzen					
	Prosakkaden (gap)	Prosakkaden (overlap)	Willkür- sakkaden	Antisakkaden	Antisakkaden -fehler
Prosakkaden (gap)		.41**	.19	.16	-.13
Prosakkaden (overlap)			.11	.26	-.48**
Willkür- sakkaden				.58**	.30
Antisakkaden					.27

\*p ≤ .05; \*\*p ≤ .001

### 6.5.2 Zusammenhänge mit den demographischen Variablen

Für die Kontrollen fanden sich bedeutsame Korrelationen zwischen Alter und Antisakkadenfehlerrate ( $r = .51$ ;  $p = .02$ ), der Willkür- ( $r = .54$ ;  $p = .01$ ) und der Antisakkadenlatenz ( $r = .38$ ;  $p = .08$ ). Keine der Korrelationen zwischen den okulomotorischen Reaktionen und der Intelligenz erreichte eine statistisch überzufällige Höhe (alle  $p > .10$ ).

In der Schizophreniegruppe fand sich lediglich für die Latenzen korrekt ausgeführter Antisakkaden ein signifikanter Zusammenhang zum Alter ( $r = .49$ ;  $p = .002$ ). Keine der anderen Korrelationen zwischen Alter und den drei weiteren Sakkadenparadigmen erreichte eine statistisch überzufällige Höhe (alle  $p > .10$ ). Für die verbale Intelligenz, erfasst durch den WST, ergaben sich bedeutsame negative Zusammenhänge zu den Willkür- ( $r = -.40$ ;  $p = .02$ ) und Antisakkadenlatenzen ( $r = -.34$ ;  $p = .05$ ), d.h. höhere IQ-Werte gehen mit geringeren Sakkadenlatenzen einher.

### 6.5.3 Der Einfluss von klinischen Merkmalen und der Medikation

Mittels Pearson-Korrelationen wurden bei den schizophrenen Patienten mögliche Zusammenhänge verschiedener psychopathologischer Statusvariablen mit der Sakkadenlatenzen überprüft. Signifikante Zusammenhänge zu den Psychopathologie-Ratings (PANSS) konnten, mit Ausnahme einer signifikanten negativen Korrelation zwischen gap-Prosakkadenlatenzen und Positivsymptomatik ( $r = -.40$ ;  $p = .01$ ), nicht gesichert werden. Die Korrelationen mit der verabreichten Medikation (umgerechnet in Chlorpromazineinheiten) waren nahezu Null. Bezüglich der Anzahl an bisherigen stationären Aufenthalten fanden sich statistisch bedeutsame Zusammenhänge zu den Latenzen der gap-Prosakkaden ( $r = .35$ ;  $p = .04$ ), Willkürsakkaden ( $r = .37$ ;  $p = .03$ ) sowie der Antisakkaden ( $r = .35$ ;  $p = .04$ ), d.h. bei schizophrenen Patienten mit vielen Klinikaufenthalten finden sich längere Pro-, Anti- und Willkürsakkadenlatenzen. Weiterhin ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen gap-Prosakkadenlatenzen und der Dauer der bisherigen Krankenhausaufenthalte ( $r = .34$ ;  $p = .05$ ), d.h. Schizophrene mit einer höheren Dauer der stationären Behandlungen weisen längere Prosakkadenlatenzen auf. Die Korrelationsdaten sind in der Tabelle 11 dargestellt.

**Tabelle 11:** Pearson-Korrelationen zwischen den klinischen Variablen und den Latenzen in den sakkadischen Paradigem (Prosakkaden (gap), Prosakkaden (overlap), Willkürsakkaden, Antisakkaden) sowie der Antisakkadenfehlerrate für die Schizophrenen. Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS), Positivsymptomatik (POS), Negativsymptomatik (NEG), allgemeine Psychopathologie (ALLG), Ersterkrankungsalter (EA), Anzahl aller stationärer Aufenthalte (STAT.A. (N)), Gesamtdauer aller stationärer Aufenthalte (STAT.A. (D)), neuroleptische Medikation in Chlorpromazineinheiten (CPE).

	Latenzen				
	Prosakkaden (gap)	Prosakkaden (overlap)	Willkür- sakkaden	Antisakkaden	Antisakkaden- Fehler
PANSS – POS	-.40*	-.14	-.14	-.03	.07
PANSS – NEG	-.03	-.01	.21	-.17	.12
PANSS – GLO	-.13	.03	.002	-.14	-.16
EA	.14	.13	-.05	.25	-.21
STAT.A. (N)	.35*	.02	.37*	.35*	.09
STAT.A. (D)	.34*	.07	.24	.08	.01
CPE	.04	.02	.10	.05	.18

#  $p \leq .1$ ; \*  $p \leq .05$ .

## 7 Diskussion

Es wurden gesunde Kontrollen und schizophrene Patienten mittels okulomotorischer (Prosakkaden in einer gap- und einer overlap-Bedingung, Willkürsakkaden und Antisakkaden) und manueller Reaktionsaufgaben (Einfachreaktionen, S-R-kompatible und S-R-inkompatible Reaktionen) sowie mit einem Vigilanztest (CPT) untersucht. Es sollte zunächst gesichert werden, dass sich bei Schizophrenen normale Prosakkaden- und verlängerte Antisakkadenlatenzen sowie eine erhöhte Antisakkadenfehlerrate finden lassen im Sinne der vorbestehenden Literatur. Die Hauptfragestellung der Untersuchung bestand darin zu überprüfen, ob mit Antisakkadendefiziten eine Störung der inhibitorischen Komponente und/oder eine Störung bei der Initiierung von Willkürsakkaden einhergeht. Der Vergleich von okulomotorischen und manumotorischen Reaktionen ermöglichte eine Aussage über die Modalitätsspezifität der Störungen im Bereich der Willkürmotorik. Anhand der Korrelationen mit der CPT-Leistung sollte geprüft werden, ob mit den okulomotorischen Defiziten eine Störung der Vigilanz-Leistung assoziiert oder ob ein anderer Aufmerksamkeitsaspekt betroffen ist. Zur Prüfung der Frage, ob Antisakkadenstörungen medikamenteninduziert sind, wurden neuroleptisch behandelte und unbehandelte Patienten miteinander verglichen.

### 7.1 Prosakkadenlatenzen (overlap)

Bei der overlap-Bedingung blieb der Fixationsreiz während der peripheren Reizdarbietung sichtbar. Die Prosakkadenlatenzen schizophrener Patienten in dieser Bedingung unterschieden sich nicht von denen gesunder Kontrollen. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit der Literatur. Das Fehlen derartiger Latenzunterschiede bei Prosakkaden in einer overlap-Bedingung zwischen gesunden Kontrollen und schizophrenen Patienten wurden auch in einer größeren Anzahl anderer Studien vorbeschrieben (Cegalis et al. 1977, 1982; Iacono et al. 1981; Levin et al. 1981, 1982; Mather & Puchtat 1983; van den Bosch 1984; Schmid-Burgk et al. 1984; Thaker et al. 1989b; Fukushima et al. 1988, 1990a, b, 1994; Clementz et al. 1994; Crawford et al. 1995a,b, 1998; Hutton et al. 1998; Karoumi et al. 1998; Maruff et al. 1998; Müller et al. 1999; Curtis et al. 2001). Lediglich für wenige Subgruppen wurden veränderte Prosakkadenlatenzen berichtet. Schmid-Burgk et al. (1982) fanden bei stationär behandelten und Mackert et al. (1989) bei Schi-



zophrenen mit ausgeprägter Minussymptomatik geringfügig verzögerte sakkadische Reaktionszeiten.

## 7.2 Prosakkadenlatenzen (gap)

In der gap-Bedingung verschwand der Fixationsreiz 200 ms vor der peripheren Reizdarbietung. Die Latenzdifferenz zwischen Prosakkaden in der gap-Bedingung und Prosakkaden in der overlap-Bedingung betrug für die Kontrollen 43 ms, für die unmedizierten Patienten 33 ms und für die medizierten Patienten 56 ms. Fischer und Boch (1983) wie auch Fischer und Ramsperger (1984) fanden heraus, dass ein zeitlicher gap von 200 ms mit einer Verringerung der Reaktionszeit um ca. 40-50 ms einhergeht. Dem entsprechen somit die in der vorliegenden Untersuchung gefundenen Latenzbeschleunigungen.

Für die Prosakkaden in einer gap-Bedingung wurden keine signifikanten Gruppeneffekte gefunden. Schizophrene zeigten den Kontrollpersonen vergleichbare Sakkadenlatenzen. Auch McDowell und Clementz (1997) und Müller et al. (1999) berichteten, dass sich Schizophrene und Kontrollen in einer 200 ms-gap-Bedingung nicht voneinander unterscheiden. Müller et al. (1999) belegten darüber hinaus keine Veränderung der sakkadischen Latenzen, weder für medizierte noch für unmedizierte Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Der gap-Effekt lässt sich auf zwei unterschiedliche Komponenten zurückführen. Erstens: Durch das Verschwinden des zentralen Fixationsobjektes vor der peripheren Stimulation wird die an das Fixationsobjekt gebundene Aufmerksamkeit freigesetzt und der für die Ausführung einer sakkadischen Reaktion notwendige „shift of attention“ erleichtert. Zweitens: Das Verschwinden des zentralen Fixationsreizes 200 ms vor der peripheren Reizdarbietung stellt ein unspezifisches Vorwarnsignal dar, welches die Reaktionsbereitschaft erhöht. In der gewählten experimentellen Anordnung waren beide Komponenten nicht voneinander zu differenzieren. Die fehlenden Latenzunterschiede zwischen Kontrollen und Patienten lassen den Schluss zu, dass keine der beiden Komponenten von einer schizophrenen Erkrankung betroffen ist.

Beide Gruppen wiesen signifikant kürzere Prosakkadenlatenzen in einer gap-Bedingung gegenüber einer overlap-Bedingung auf. Das bedeutet, dass Schizophrene wie Gesunde von einem Vorwarnsignal, welches 200 ms vor Erscheinen des Zielreizes dargeboten wurde, profitieren konnten, dass sie in gleichem Ausmaß für die Dauer vom 200 ms den Status einer erhöhten Reaktionsbereitschaft aufrechterhalten konnten und dass sich die Funktionsfähigkeit des Fixationssystems zwischen beiden Gruppen nicht unterschied. Der superiore Colliculus (SC) stellt einen integralen Bestandteil des Regelkreises dar, der in die Steuerung verdeckter Aufmerksamkeitsprozesse, die Aufrechterhaltung des Fixationsstatus und die Ausführung von objektgetriggerten sakkadischen Augenbewegungen involviert ist. Die Tatsache, dass sich Schizophrene von gesunden Kontrollen bezüglich dieser Komponenten nicht unterschieden, spricht dafür, dass sich auf dieser Stufe der Augenbewegungssteuerungen keine krankheitsbedingten Defizite feststellen lassen. Die Funktion des SC kann somit als bei Schizophrenie unbeeinträchtigt angenommen werden.

### **7.3 Expresssakkaden**

Weder in der gap-, noch in der overlap-Bedingung fanden sich signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der Expresssakkadenrate. Die Anzahl an Expresssakkaden betrug für die gesunden Kontrollen 6%, für die unmedizierten Patienten 9% und für die medizierten Schizophrenen 11%. Die Auftretenshäufigkeit von Expresssakkaden in der overlap-Bedingung war sehr gering und betrug für die Kontrollen 0.6%, für die unmedizierten Schizophrenen 0.7% und für die medizierten Schizophrenen 1%.

Bei Matsue et al. (1994) waren die Expresssakkadenraten deutlich höher. Sie betrug in einer 200 ms-gap-Bedingung bei gesunden Kontrollen 36%, bei schizophrenen Patienten mit guten Augenfolgebewegungen 32% und bei Schizophrenen mit schlechten Augenfolgebewegungen 55%. In einer overlap-Bedingung lagen die Prozentraten für die gesunden Kontrollen bei 2%, für die Schizophrenen mit guten Augenfolgebewegungen bei 4% und für die Schizophrenen mit schlechten Augenfolgebewegungen bei 13%. Ähnlich hoch waren auch die Expresssakkadenraten bei Clementz (1996). Hierbei lag die Expresssakkadenrate in einer 200ms-gap-Bedingung für die Kontrollen bei 17% (linksseitig präsentierte Reize) sowie bei 10% (rechtsseitig präsentierte Reize) und für

die Schizophrenen bei 23% (linksseitig präsentierte Reize) und bei 18% (rechtsseitig präsentierte Reize). Beide Studien berichteten, dass Schizophrene signifikant erhöhte Expresssakkadenraten für die rechtsseitig präsentierten Reize aufwiesen.

Die in beiden oben zitierten Untersuchungen verwendete experimentelle Anordnung unterschied sich von der hier gewählten in einem wesentlichen Punkt. Während des vorliegenden Experimentes blieben die drei Kästchen, in denen der Fixationsreiz und die Zielreize präsentiert wurden, am Bildschirm sichtbar. Nun ist davon auszugehen, dass die Beschaffenheit des Fixationsreizes einen Einfluss auf den Aktivitätsgrad des Fixationssystems hat. Bei einem starken Fixationsreiz ist das Fixationssystem in einem höheren Ausmaß aktiv, bei einem schwachen Fixationsreiz dagegen nur in geringerem Ausmaß. Die geringste Aktivität findet sich dann, wenn der Fixationsreiz vollständig vom Bildschirm verschwindet. In der vorliegenden Studie war das Fixationssystem in der gap-Bedingung aufgrund des zentralen Kästchens, welches permanent sichtbar blieb, in stärkerem Masse aktiviert als in dem Experiment von Matsue et al. (1994) und Clementz (1996), in welchem in der gap-Bedingung 200 ms vor der peripheren Stimulation kein zentrales Objekt sichtbar war. Ein Anstieg in der Aktivität des Fixationssystems führt zu einer Verlängerung, eine Reduktion in der Aktivität zu einer Verringerung der Latenz (Munoz & Wurtz 1993). Die geringe Rate an besonders schnellen Sakkaden (Expresssakkaden) ist also auf die gewählte experimentelle Anordnung zurückzuführen. Zur Untersuchung von Expresssakkaden sowie möglichen Unterschieden zwischen Kontrollen und Schizophrenen ist die gewählte experimentelle Anordnung somit nicht optimal gewesen.

Bei Matsue et al. (1994) unterschieden sich die Expresssakkadenraten sowohl in einer gap- wie auch in einer overlap-Bedingung signifikant zwischen Kontrollen und Schizophrenen, allerdings nur bei den Patienten, die schlechte Leistungen in einer Folgeaufgabe aufwiesen. Currie et al. (1993) berichten normale Expresssakkadenraten für Schizophrene in einer 200 ms-gap- und in einer overlap-Bedingung. Unter den für die vorliegende Untersuchung gewählten experimentellen Bedingungen finden sich bei Schizophrenen keine Störungen des Fixationssystems, da sie in einer gap-Bedingung keine signifikante Latenzbeschleunigung wie auch die normale Expresssakkadenrate aufweisen.

#### 7.4 Antisakkadenfehler

Schizophrene machten in einer Antisakkadenaufgabe signifikant mehr Fehler. Die Antisakkadenfehlerrate von unmedizierten (23%) und medizierten (24%) Patienten war etwa gleich hoch. Die Fehlerrate der gesunde Kontrollen lag bei 6%. Dies ist in guter Übereinstimmung mit der Literatur. Erhöhte Fehlerraten bei schizophrenen Patienten sind mehrfach vorbeschrieben: Die Fehlerraten schwankten dabei zwischen 25% und 65% (Crawford et al. 1995a, 1998; Fukushima et al. 1990a,b, 1994; Hutton & Kennard 1998; Karoumi et al. 1998; Katsanis et al. 1997; Matsue et al. 1994; McDowell et al. 1999; Müller et al. 1999; Rosse et al. 1993; Sereno & Holzman 1995; Tien et al. 1996).

In der vorliegenden Untersuchung fand sich für die Patienten eine Antisakkadenfehlerrate von 23% bzw. 24%. Diese Fehlerraten liegen knapp innerhalb des Ranges der oben erwähnten Studien. Ähnlich niedrige Fehlerraten für die Patienten fanden sich bei Fukushima et al. (1990b) mit 29.4%, sowie bei Sereno und Holzman (1995) mit 24.0%. Die entsprechenden Fehlerraten für die Kontrollen lagen bei 2.1% (Fukushima et al. 1990b) und bei 6.1% (Sereno & Holzman 1995). Der überwiegende Teil der Studien berichtete höhere Fehlerraten. Während bei Fukushima et al. (1990b) die Blickzielposition vorhersehbar war (blockweise Durchführung rechtsseitige bzw. linksseitige Reaktionen), erfolgte bei Sereno und Holzman (1995) die randomisierte Darbietung der Zielreize nach einer intensiven Trainingsphase (20 Übungsdurchgänge). Bei Sereno und Holzman (1995) wurde außerdem nach jedem Fehler ein akustisches Feedback gegeben. In beiden Studien waren also Bedingungen realisiert, welche die geringen Fehlerraten erklären können: Die Vorhersehbarkeit der Blickzielposition bei Fukushima et al. (1990b) und das intensive Training und das Fehlerfeedback bei Sereno und Holzman (1995).

Im Falle der vorliegenden eigenen Untersuchung wurde ein relativ starker Fixationsreiz mit einer hohen Leuchtdichte gewählt. Außerdem unterschieden sich Fixations- und Zielreiz bezüglich der Größe, Farbe und Leuchtdichte nicht voneinander. Wenn aber der Zielreiz gleich stark ist wie der zentrale Fixationsreiz, kann sich eine sakkadische Reaktion weniger gut „durchsetzen“. Das Fixationssystem ist somit stärker beansprucht, wodurch die Auftretenswahrscheinlichkeit von Antisakkadenfehlern reduziert wird. Dies steht auch im Einklang mit der Beobachtung, dass die Antisakkadenfehlerrate in

einer gap-Bedingung deutlich höher ist als in einer overlap-Bedingung. Müller et al. (1999) berichteten für Kontrollen in einem anti-gap-Paradigma eine Fehlerrate von 13%, demgegenüber lag die Fehlerrate in einem anti-overlap-Paradigma bei nur 5%.

94.9% der Antisakkadenfehler werden von Schizophrenen spontan korrigiert, was bedeutet, dass die Aufgabe von den Patienten prinzipiell verstanden wurde. Es konnten damit ähnlich hohe Korrektur-Raten wie bei Crawford et al. (1995a,b) gefunden werden. Sie berichteten Korrekturquoten von 91.9% (1995b) und von 93.6% (1995a). McDowell und Clementz (1997) fanden eine Korrekturquote von 85% und Hutton et al. (1998) von 88.5%.

Bezüglich der Antisakkadenfehlerrate ergaben sich in der vorliegenden Untersuchung keinerlei relevante Zusammenhänge zur aktuellen Psychopathologie (Positiv- und Negativsymptomatik) oder anderen klinischen Variablen (Gesamtdauer und Anzahl der stationären Aufenthalte, Alter bei Krankheitsbeginn). Dies steht im Widerspruch zu den Angaben bei anderen Autoren (Fukushima et al. 1988; Müller et al. 1999; Niemann et al. 2000). Dort werden jeweils signifikante Korrelationen der Antisakkadenfehlerrate mit der Negativsymptomatik berichtet. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchte Stichprobe verfügte allerdings über einen insgesamt nur mäßig auffälligen Ausprägungsgrad der Negativsymptomatik. Die medikamentös nicht behandelten Patienten erreichten im Mittel einen Wert von 24 Punkten von 49 möglichen Punkten, die neuroleptisch Behandelten einen Wert von 19 Punkten. Bei Thaker et al. (1989) wurden Patienten mit einer Defektsymptomatik mit solchen ohne eine Defektsymptomatik verglichen, bei Fukushima erhielten 9 von 12 Patienten die Diagnose einer Residualschizophrenie.

## **7.5 Antisakkadenlatenzen**

In der vorliegenden Studie waren Antisakkadenlatenzen der schizophrenen Patienten signifikant verlängert. Medizierte und unmedizierte Patienten unterschieden sich dabei nicht.

Damit konnten die Ergebnisse einer Reihe von Studien repliziert werden (Fukushima et al. 1988, 1990a,b; Thaker et al. 1989b; Sereno & Holzman 1995; Maruff et al. 1998;

Curtis et al. 2001) repliziert werden. Bei der Analyse von Daten aus drei verschiedenen Familienstudien mit einer Gesamtstichprobengröße von insgesamt 365 Probanden fanden sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen Kontrollen und Schizophrenen (McDowell et al. 1999). Hutton und Kennard (1998) und Müller et al. (1999) fanden verlangsamte Antisakkaden nur bei pharmakologisch unbehandelten Patienten. Das Fehlen von Unterschiede zwischen Gesunden und Schizophrenen in der Antisakkadenlatenz berichteten lediglich eine geringe Anzahl von Studien (Clementz et al. 1994; Katsanis et al. 1997; Ross et al. 1998), wobei in diesen Studien methodische Mängel wie geringe Stichprobengröße oder konfundierende Alterseffekte für die fehlenden Unterschiede verantwortlich gemacht werden können.

In der vorliegenden Untersuchung fanden sich mit Ausnahme einer statistisch bedeutsamen Korrelation zwischen der Antisakkadenlatenz und der Anzahl an stationären Aufenthalten keine bedeutsamen Zusammenhänge zwischen Antisakkadenlatenz und den klinischen Variablen. Psychopathologische Korrelate von Antisakkadenauffälligkeiten sind bisher kaum untersucht worden. Thaker et al. (1989b) berichteten signifikante Unterschiede zwischen Schizophrenen mit einer ausgeprägten Negativsymptomatik und solchen ohne eine Negativsymptomatik bezüglich der Latenz korrekter Antisakkaden. Auch bei Niemann et al. (2000) korrelierten Antisakkadenlatenzen und Negativsymptomatik.

## **7.6 Medikamenteneffekte**

In der vorliegenden Untersuchung fanden sich keine Unterschiede zwischen neuroleptisch behandelten und unbehandelten Patienten in den Prosakkadenlatenzen (gap- und overlap-Bedingung) und in den Antisakkadenlatenzen sowie in der Antisakkadenfehler-rate, auch konnten keine korrelativen Zusammenhänge zu der mittleren Dosis in Chlorpromazin-Einheiten (CPE) gefunden werden.

Zu dem gleichem Ergebnis kamen Crawford et al. (1995b) und Müller et al. (1999). Crawford et al. (1995b) verglichen 40 neuroleptisch behandelte und 18 schizophrene Patienten, welche in den letzten sechs Monaten keine Neuroleptika erhalten hatten. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich der Krankheitsdauer, des Krankheitsbeginns sowie des Ausmaßes an Positiv- und Negativsymptomatik. Sie fanden

keine signifikanten Medikamenteneffekte auf die Antisakkadenlatenzen und Antisakkadenfehlerrate. Allerdings war jedoch im Vergleich zu gesunden Kontrollen die Antisakkadenfehlerrate signifikant erhöht. Eine tendenzielle Reaktionsverlangsamung von Prosakkaden in einer overlap-Bedingung (nicht aber in einer gap-Bedingung) und eine signifikante Verlangsamung von Antisakkaden bei unbehandelten Schizophrenen berichten Müller et al. (1999). Nach einer medikamentösen Behandlung mit Neuroleptika waren die Unterschiede jeweils nicht mehr signifikant. Die Fehlerrate medizierter und nicht medizierter Patienten war etwa gleich. Hutton und Kennard (1998) verglichen unbehandelte Patienten mit Erstmanifestation einer schizophrenen Erkrankung mit einer medikamentös behandelten Gruppe von Schizophrenen und fanden keine Unterschiede bezüglich der Antisakkadenfehlerrate, diese war bei beiden Gruppen gegenüber einer Kontrollgruppe jeweils signifikant erhöht. Die Latenzen korrekt ausgeführter Antisakkaden war nur für die unbehandelten Patienten verlängert, behandelte Schizophrene unterschieden sich bezüglich dieses Parameters nicht von den Kontrollen. Fasst man die Ergebnisse der oben zitierten Studien sowie aus der vorliegenden Untersuchung zusammen, so zeigt sich, dass die Antisakkadenfehlerrate von einer neuroleptischen Medikation unbeeinflusst ist. Der normalisierende Einfluss von Neuroleptika auf die sakkadische Latenz konnte durch die vorliegende Untersuchung nicht bestätigt werden.

Beim Vergleich von Schizophrenen mit atypischen Neuroleptika und Schizophrenen mit klassischen Neuroleptika fanden sich Unterschiede lediglich für die Prosakkadenlatenzen in der overlap-Bedingung, wobei die Reaktionen der Patienten mit atypischen Neuroleptika signifikant schneller waren als die der Patienten mit typischen Neuroleptika. Keine Gruppeneffekte wurden für die Latenzen der Prosakkaden in der gap-Bedingung, der Antisakkaden und der Willkürsakkaden wie auch für die Antisakkadenfehlerrate festgestellt.

Burke und Reveley (2002) berichten für Schizophrene, welche mit Risperidon behandelt wurden, signifikant weniger Antisakkadenfehler als für solche, die mit konventionellen antipsychotischen Medikamenten therapiert wurden. Sweeny et al. (1997) fanden bei Schizophrenen, welche etwa einen Monat lang mit einer geringen Dosis von Risperidon behandelt wurden, signifikant verlängerte Prosakkadenlatenzen. Dies war hingegen nicht bei Patienten festzustellen, welche mit Haloperidol behandelt waren. Die Autoren verwendeten eine einfache Refixationsaufgabe mit drei verschiedenen Exzentrizitäten

(10°, 20° und 30°). Unterschiede zwischen der Baseline-Messung (ohne Medikamente) und der zweiten Messung nach einer Behandlungsdauer von ca. einem Monat ergaben sich lediglich bei einer Entfernung des Zielreizes von 20° und 30°, nicht jedoch von 10°. Da die Reaktionsmasse nach nur kurzer Zeit der Medikamenteneinnahme erhoben wurden, ist es nicht auszuschließen, dass die Reaktionsverlangsamung (verlängerte Prosakkadenlatenzen) nur initial besteht und im weiteren Verlauf der Behandlung verschwinden würde.

Die in der vorliegenden Untersuchung mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten waren im Mittel 33 Jahre alt, die mit klassischen Neuroleptika behandelten Patienten waren durchschnittlich 26 Jahre alt. Die beiden Gruppen unterschieden sich bezüglich der Variable Alter signifikant voneinander. Da aber die sakkadischen Parameter mit Ausnahme der Antisakkadenlatenz in der Patientengruppe nicht mit dem Alter korreliert waren, kann die Altersdifferenz zwischen den beiden Gruppen die Abweichung von den in der Literatur berichteten Ergebnisse nicht erklären. Bezüglich der klinischen Variablen fand sich eine geringer ausgeprägte Negativsymptomatik und geringere Rating-Scores in der allgemeinen Psychopathologie, eine geringere Gesamtdauer von stationären Behandlungen (11 versus 21 Monate) und ein späterer Krankheitsbeginn. Wenn auch die Unterschiede jeweils nicht signifikant waren, möglicherweise aufgrund der geringen Zahl an Patienten mit atypischer Medikation, so zeigte sich doch, dass die Patientengruppe mit atypischer Medikation psychopathologisch insgesamt weniger auffällig war. Allerdings war die Antisakkadenfehlerrate bei den Patienten mit atypischer Medikation höher als bei den konventionell behandelten Patienten (13 versus 8), wenn auch statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse sind also nicht konsistent und stehen im Widerspruch zu den Befunden aus der Literatur. Aus methodischer Sicht ist das Vorgehen der vorliegenden Untersuchung jedoch zu kritisieren. Es handelt sich um post-hoc-Analysen, die Patienten waren nicht hinreichend gut in den relevanten klinischen Variablen parallelisiert. Weiterhin war die Stichprobengröße der mit atypischen Medikation behandelten Patienten sehr gering. Zur Klärung des Einflusses von atypischer Medikation auf die sakkadischen Reaktionen sind somit weitere Untersuchungen notwendig.



## 7.7 Manumotorische Reaktionen

Bei Schizophrenen fanden sich in allen experimentellen Anordnungen verlängerte manuelle Reaktionen. Je einfacher die verwendete experimentelle Anordnung war, desto geringer waren die gefundenen manuellen Latenzdifferenzen zwischen Kontrollen und Schizophrenen. In einer einfachen Reaktionsaufgabe, bei welcher auf das Erscheinen eines zentralen Reizes mit einem Tastendruck reagiert werden musste, betrug die Effektstärke ( $d$ ) für den Unterschied zwischen Schizophrenen und Gesunden  $.38$  und war damit größtmäßig gering. Etwa doppelt so hohe Effektstärken fanden sich in der S-R-kompatiblen Bedingung ( $d = .88$ ) und in der S-R-inkompatiblen Bedingung ( $d = .72$ ). Einfache Reaktionen benötigen weniger an bewusster Verarbeitungskapazität und sind deswegen gegenüber schizophrenen Erkrankungen wenig sensitiv. Würde man die Taste zusätzlich mit einem kurzen Schmerzreiz (Elektroschock) belegen, welcher zeitgleich mit dem Erscheinen des Zielreizes dargeboten würde, würden die Gruppenunterschiede gänzlich verschwinden (Rosenbaum et al. 1957). In S-R-kompatiblen Bedingungen vergrößert sich der Gruppenunterschied aufgrund des höheren Anteils an kontrollierter Verarbeitungsleistung. S-R-inkompatible Reaktionen erfordern zusätzliche kognitive Verarbeitungsprozesse wie z.B. einen interhemisphärischen Transfer, was sich in einer Latenzverlängerung sowohl bei den Kontrollen wie auch bei den Patienten niederschlägt. Man hätte vermuten können, dass es in der S-R-inkompatiblen Bedingung aufgrund der noch höheren Anforderungen an den kontrollierten Verarbeitungsmodus zu einer weiteren Erhöhung der Gruppendifferenzen kommt. Dies war jedoch nicht der Fall. Das aber bedeutet, dass die Verarbeitungsprozesse, die für S-R-inkompatible Reaktionen zusätzlich notwendig sind von einer Schizophrenie nicht betroffen sind.

## 7.8 Modalitätsspezifität

Die Differenz zwischen S-R-kompatiblen und S-R-inkompatiblen Bedingungen für die manuellen Verhaltensantworten betrug für die Kontrollen 90 ms, für die unmedizierten Patienten 98 ms und für die medizierten Patienten 84 ms. Die Differenz zwischen S-R-kompatiblen und S-R-inkompatiblen Bedingungen für die sakkadischen Verhaltensantworten betrug für die Kontrollen 52 ms, für die unmedizierten Patienten 97 ms und für die medizierten Patienten 99 ms. Für die Wechselwirkung von Bedingung x Gruppe

fand sich eine statistischer Trend. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich bezüglich der okulomotorischen Reaktionen für Schizophrene ein deutlicherer Inkompatibilitäts-Effekt als für die gesunden Kontrollen finden lässt, wohingegen der Inkompatibilitäts-Effekt bezüglich der manuellen Reaktionen für Kontrollen und schizophrene Patienten gleich ist.

Mit der vorliegenden Untersuchung lässt sich also eine Dissoziation zwischen manumotorischen und okulomotorischen Reaktionen belegen. Das aber bedeutet, dass durch die gleiche experimentelle Anordnung in unterschiedlichen Modalitäten unterschiedliche Prozesse in Gang gesetzt werden. Diese unterschiedlichen Prozesse lassen sich einerseits funktional, andererseits neuronal verstehen.

Funktional gesehen, hängen Reflexsakkaden fast ausschließlich von den Reizinformationen aus der Umwelt ab, sie sind also datengesteuert. Die Informationsverarbeitung erfolgt weitgehend automatisch. Willkürsakkaden hingegen hängen von Informationen ab, die sich bereits im Gedächtnis befinden, sind also konzeptuell gesteuert. In diesem Fall ist eine kontrollierte Informationsverarbeitung erforderlich. Manuelle Reaktionen, zumindest soweit sie nicht durch intensives Training automatisiert wurden oder reflexiv erfolgen, beinhalten zwingend kontrollierte Verarbeitungsmechanismen (top-down-processing). Damit sind empirische Untersuchungen in Einklang, die zeigen konnten, dass bei Schizophrenen derartige kontrollierte Verarbeitungsprozesse krankheitsbedingt gestört sind, während automatisierte Verarbeitungsprozesse unbeeinträchtigt bleiben (Callaway & Naghdi 1981; Nuechterlein 1991).

Hinsichtlich der zentralnervösen Verarbeitung von okulo- und manumotorischen Reaktionen bestehen prinzipielle Unterschiede. Zwar werden sowohl okulomotorische wie auch manuelle Reaktionen als Antwort auf sensorische Reize durch den Kortex ausgelöst. Bewegungen der Hand jedoch werden im kontralateralen motorischen Kortex generiert und die Impulse über pyramidale sowie extrapyramidale Bahnen zur motorischen Endplatte des Skelettmuskels geleitet. Die zentralen Regionen des motorischen Kortex sind der primär motorische Kortex (MI), der sekundär motorische Kortex (MII), der häufig auch als supplementär-motorische Area (SMA) bezeichnet wird und der prämotorische Kortex (Pm). Das Kleinhirn sendet seine Informationen durch den Thalamus im wesentlichen nach MI, während die Basalganglien vor allem nach MII und Pm projizie-

ren. Der Ausgang von MI ist im wesentlichen über die Pyramidenbahn auf die spinalen Motoneuronen gerichtet, während MII und Pm bevorzugt zu MI und den motorischen Zentren im Hirnstamm projizieren.

Daraus und aus den Ergebnissen lokaler Reizungen, Ableitungen von Neuronen und regionalen Durchblutungsmessungen ist gefolgert worden, dass MI vorwiegend der Feinkontrolle von Bewegungen, insbesondere von Einzelbewegungen der distalen Körpermuskulatur dient, während MII und Pm in die zentrale Generierung der Abfolge von komplex zusammengesetzten Bewegungsprogrammen eingebunden sind.

Sakkadische Augenbewegungen werden durch komplexe Regelkreise der superioren Colliculi, der FEF sowie des inferioren parietalen Kortex initiiert und die Impulse steigen über kortikopontine Bahnen bis zu den motorischen Kernen des Hirnstamms ab (Leichnetz et al. 1984, Petit et al. 1993). Während Willkürsakkaden über das FEF und den inferioren parietalen Kortex verschaltet werden (Hikosaka & Wurtz 1983), können Reflexsakkaden lediglich über die superioren Colliculi und parietalen Kortex-Regionen ausgelöst werden (Schiller et al. 1987).

Somit sind an der Steuerung von manuellen Reaktionen und Willkürsakkaden immer auch frontale Regionen mitbeteiligt: im Falle der manuellen Reaktionen vor allem der Pm und die SMA, im Falle der Willkürsakkaden das FEF. Demgegenüber werden Reflexsakkaden vor allem über die superioren Colliculi und parietalen Regionen ausgelöst. Eine schizophrene Erkrankung geht mit hirnstrukturellen Veränderungen insbesondere im frontalen und temporalen Kortex einher (zur Übersicht Vogeley & Falkai 1998; Falkai et al. 2001). Demzufolge können plausiblerweise auch all jene Funktionen gestört sein, für deren Ausführung frontale Hirnregionen eine zentrale Rolle spielen. Dies trifft für die Generierung manueller Reaktionen und von Willkürsakkaden zu.

## **7.9 Funktionale Korrelate der Antisakkadenstörungen**

Bei der Verwendung eines zentralen Richtungshinweis fand sich bezüglich der sakkadischen Reaktionen ein signifikanter Gruppeneffekt ohne Gruppenunterschied zwischen unbehandelten und behandelten Patienten. Die Effektstärke für den Unterschied zwischen Schizophrenen und Gesunden betrug .73. Dies entspricht der Effektstärke, die für

den Gruppenunterschied in der Antisakkadenaufgabe gefunden wurde ( $d = .59$ ). Beide Aufgaben können somit in gleicher Weise die beiden Gruppen voneinander differenzieren, außerdem korrelieren die Latenzen von Willkür- und Antisakkaden hoch miteinander. Das zeigt, dass die für die korrekte Ausführung von Antisakkaden zusätzlich erforderlichen Inhibitionsprozesse bei Schizophrenen nicht beeinträchtigt sind. Hieraus kann abgeleitet werden, dass die relevante Störung in der Generierung von Willkürsakkaden liegt. Bei den Patienten besteht zusätzlich ein davon unabhängiges Hemmungsdefizit, das sich in einer erhöhten Antisakkadenfehlerrate niederschlägt.

### **7.10 Aufmerksamkeit**

Aufmerksamkeitsstörungen gelten als wesentliches Merkmal kognitiver Defizite bei Schizophrenen und können als prognostisch bedeutsam für den Verlauf einer schizophrenen Erkrankung gesehen werden (Nuechterlein & Dawson 1984). Aufmerksamkeit ist kein einheitliches Phänomen, vielmehr setzt es sich aus unterschiedlichen Aspekten zusammen. Posner und Boies (1971) sowie Posner und Rafal (1987) unterscheiden zwischen drei Hauptkomponenten der Aufmerksamkeit. Die erste Komponente bezeichnen sie als generelle Wachheit („general alertness“) oder Aktivierung („arousal“), als zweite Komponente nennen Posner und Rafal (1987) die selektive Aufmerksamkeit („selective attention“) und als dritte Komponente die Vigilanz („sustained attention“).

Selektive Aufmerksamkeit wird verstanden als eine kurzzeitige, aktive Hinwendung der Aufmerksamkeit auf ein Objekt, wobei selektiv relevante Merkmale erfasst, irrelevante hingegen unterdrückt werden müssen. Der Prozess der selektiven Aufmerksamkeit scheint zu einem großen Anteil automatisch und unbewusst abzulaufen. Neuere Theorien unterscheiden zwischen automatischen und kontrollierten Anteilen der Aufmerksamkeitsleistungen, wobei nur die kontrollierten Prozesse bewusste Aufmerksamkeitszuwendung verlangen. Die Ausführung von Willkür- und Antisakkaden erfordert eine bewusste Aufmerksamkeitszuwendung. Die Willkür- und Antisakkadenlatenzen waren bei den Schizophrenen verlängert, die Prosakkadenlatenzen hingegen normal. Somit traten verlängerte sakkadische Reaktionszeiten bei Schizophrenen erst unter zusätzlicher kognitiver Belastung auf. Das bedeutet, dass im Rahmen der Schizophrenie die unbewusste Aufmerksamkeitszuwendung normal und die bewusste Aufmerksamkeitszuwen-

dung gestört ist. Dies deckt sich mit Vorstellungen von Nuechterlein und Dawson (1984), welche nach der Durchsicht von 24 Studien zur Erfassung von Aufmerksamkeits- und kognitiven Verarbeitungsdefiziten bei Schizophrenen zu folgendem Schluss kamen: „Unsere häufige Beobachtung, dass Aufgaben mit hoher Anforderung an die Verarbeitungskapazität Defizite bei Schizophrenen aufdecken, während Aufgaben mit niedriger Anforderung dies nicht leisten können, legt den Schluss nahe, dass eine reduzierte Verarbeitungskapazität für aufgabenrelevante kognitive Operationen einer Vielzahl von Defiziten in den verschiedensten Leistungsparametern zu Grunde liegen mag.“

Vigilanzleistungen beanspruchen die Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum hinweg, und die relevanten Stimuli kommen hierbei nur in sehr unregelmäßigen Intervallen und mit sehr geringer Auftretenshäufigkeit zwischen einer großen Menge irrelevanter Stimuli vor. Im CPT, einem Test zur Erfassung der Vigilanzleistung, ergaben sich im Gesamttest tendenziell schlechtere Leistungen für die Schizophrenen, es fanden sich jedoch keine statistisch bedeutsame Wechselwirkung zwischen dem Test-Terzil und der Gruppe. Der Ergebnisparameter für den Gesamttest erlaubt dabei eine Aussage über das Aufmerksamkeitsniveau, die Ergebnisse in den einzelnen Versuchsdritteln über den Aufmerksamkeitsverlauf und damit über die Vigilanz im eigentlichen Sinne. Somit fanden sich schwache Unterschiede zwischen Schizophrenen und Kontrollen hinsichtlich des Aufmerksamkeitsniveaus. Hinsichtlich des Aufmerksamkeitsverlaufes konnte keine krankheitsassoziierte Veränderung festgestellt werden.

Diese Ergebnisse sind insgesamt mit der Literatur gut in Einklang zu bringen. Verschiedene Autoren berichten ausgeprägte Minderleistungen im CPT nur bei einer Untergruppe von schizophrenen Patienten, nämlich solchen mit einer familiären Belastung (Walker & Shaye 1982), mit einer ausgeprägten Negativsymptomatik (Nuechterlein et al. 1986) und mit schweren Verläufen und einer erhöhten Rückfallrate (Kathmann et al. 1996). Die hier untersuchten Patienten verfügten über ein eher geringes Ausmaß an Negativsymptomen und wiesen insgesamt eher weniger schwere Krankheitsverläufe auf.

Es liegen nur sehr wenige CPT-Studien an Schizophrenen vor, in denen der Sensitivitätsverlauf über die Zeit untersucht wurde (Nuechterlein 1983; Nuechterlein et al. 1986; Cornblatt et al. 1989; Nestor et al. 1990; Buchanan et al. 1997). Von den fünf genannten Studien zum Sensitivitätsverlauf bei Schizophrenen (bzw. Angehörigen) konnten nur

Nestor et al. (1990) das erwartete Vigilanzdefizit bei Schizophrenen nachweisen. In ihrer Studie betrug der nonparametrische Sensitivitätsindex  $P(\bullet)$  für die Testdrittel der Schizophrenen .96, .95 und .92, für die Gesunden .98, .97 und .96. Der Gruppeneffekt sowie die Wechselwirkung Gruppe x Testdrittel waren signifikant.

Es fanden sich sowohl für die Kontrollen wie auch für die Patienten deutlich geringere Korrelationen zwischen der Vigilanzleistung und den gap- bzw. overlap-Prosakkadenlatenzen als zwischen der Vigilanzleistung und den Willkür- und Antisakkaden bzw. der Antisakkadenfehlerrate. Dies unterstützt die Vermutung, dass die Initialisierung von Prosakkaden eine weitgehend automatisierte Funktion darstellt, während die Initialisierung von Willkürsakkaden sowie die Inhibition von Reflexsakkaden erhöhte Vigilanz erfordern.

## 8 Zusammenfassung

Sakkaden sind schnelle Augenbewegungen, welche dazu dienen, ein im peripheren Gesichtsfeld entdecktes Sehziel zu fixieren und damit zur Detailerkennung auf der Stelle des schärfsten Sehens abzubilden. Man unterscheidet Reflex- und Willkürsakkaden. Reflexsakkaden werden durch plötzlich auftauchende, periphere Stimuli ausgelöst. Willkürsakkaden erfolgen auf ein vorgestelltes, instruiertes oder erinnertes Blickziel.

Eine Anordnung zur Untersuchung von Reflexsakkaden besteht darin, dass rechts oder links von einem zentralen Fixationsobjekt ein Zielreiz dargeboten wird und zu diesem möglichst schnell sakkadiert werden soll. Die hierbei erfassten Sakkaden werden auch als Prosakkaden bezeichnet. Sollen Sakkaden in Richtung der Gegenseite eines plötzlich auftauchenden peripheren Reizes ausgeführt werden, muss einerseits eine Reflexsakkade unterdrückt und andererseits eine Willkürsakkade generiert werden. Diese erstmals im Jahr 1980 von Hallett & Adams beschriebene experimentelle Anordnung bezeichnet man als Antisakkadenaufgabe.

In einer Antisakkadenaufgabe machen Schizophrene vermehrt Fehler (sogenannte Antisakkadenfehler), d.h. sie führen häufig zuerst eine Prosakkade in die Richtung des Stimulus aus, anstatt bei Erscheinen des Stimulus direkt zur Gegenseite zu sakkadieren. Außerdem sind die Latenzen korrekt ausgeführter Antisakkaden bei Schizophrenen häufig gegenüber Gesunden erhöht, während die Prosakkadenlatenzen Schizophrener denen von Kontrollen vergleichbar sind. Ein erstes Ziel der Untersuchung bestand darin, diese in der Literatur berichteten Ergebnisse mittels eines entsprechenden Pro- und Antisakkadenparadigmas zu sichern.

Während eine erhöhte Antisakkadenfehlerrate durch ein im Rahmen schizophrener Erkrankungen bestehendes Inhibitionsdefizit hinreichend erklärt werden kann, könnte den verlängerten Antisakkadenlatenzen eine Störung der Inhibition von Reflexsakkaden und/oder eine Störung der Initiierung von Willkürsakkaden zugrunde liegen. Ein weiteres Ziel der Untersuchung bestand daher darin, die für die Verlängerung der Antisakkadenlatenzen verantwortlichen funktionellen Ursachen zu klären. Zu diesem Zweck wurde eine Willkürsakkadenaufgabe mit einem zentral dargebotenen Richtungshinweis entwickelt. Hierbei wurde die Information, zu welcher Seite die Versuchsperson sakkadieren sollte, zentral durch einen entsprechenden Richtungspfeil nach rechts oder links

vermittelt. In dieser Aufgabe ist eine Inhibition einer möglichen Reflexsakkade nicht erforderlich.

Es wurden also reine Willkürsakkaden sowie Pro- und Antisakkaden bei Schizophrenen und gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. Neben okulomotorischen Reaktionen wurden auch manumotorische Reaktionen in der Pro- und Antisakkadenaufgabe erhoben. Diese sollten Aufschluss über die Spezifität der Art der Reaktion der berichteten Antisakkadenstörungen erbringen. Es wurden außerdem Korrelationen mit der Vigilanzleistung vorgenommen, um zu prüfen, ob mit den okulomotorischen Defiziten Störungen der Vigilanz assoziiert sind. Zur Prüfung der Frage, ob Antisakkadenstörungen durch neuroleptische Behandlung beeinflusst sind, wurde neuroleptisch behandelte und unbehandelte Patienten miteinander verglichen.

In der vorliegenden Untersuchung fand sich bei den Patienten eine signifikant erhöhte Antisakkadenfehlerrate. Außerdem waren die Latenzen der Willkür- und Antisakkaden schizophrener Patienten gegenüber den Kontrollpersonen signifikant verlängert und darüber hinaus hoch miteinander korreliert. Die Latenzen der Reflexsakkaden unterschieden sich dagegen nicht. Die manumotorischen Reaktionen waren bei Schizophrenen sowohl in der Pro- wie auch in der Anti-Bedingung gegenüber Kontrollen verzögert. Es fand sich somit eine Dissoziation zwischen okulo- und manumotorischen Reaktionen dahingehend, dass sich Unterschiede zwischen Schizophrenen und Kontrollen in der Prosakkadenaufgabe zwar bei der Ausführung von manuellen, nicht hingegen von okulomotorischen Reaktionen finden ließen, wohingegen Schizophrene in der Antisakkadenaufgabe sowohl bei manu- wie auch bei okulomotorischen Reaktionen verlangsamt waren. Die Vigilanzleistung korrelierte in beiden Gruppen signifikant negativ mit der Willkürsakkadenlatenz. Die Veränderungen der Latenzen und Fehlerraten unterschieden sich nicht bei neuroleptisch behandelten und unbehandelten Patienten, sind also nicht mit der neuroleptischen Medikation assoziiert.

Aus diesen Daten kann abgeleitet werden, dass den im Rahmen schizophrener Erkrankungen gefundenen Störungen bei der Generierung von korrekten Antisakkaden eine Störung in der Generierung von Willkürsakkaden zugrunde liegt. Bei den schizophrenen Patienten besteht zusätzlich ein davon unabhängiges Hemmungsdefizit, das sich in einer erhöhten Antisakkadenfehlerrate niederschlägt. Dagegen sind die für die korrekte Aus-



führung von Antisakkaden zusätzlich erforderlichen Inhibitionsprozesse bei Schizophrenen nicht beeinträchtigt. Dafür spricht die bei Schizophrenen vergleichbare Erhöhung der Latenzen von Willkür- und Antisakkaden, die außerdem hoch miteinander korreliert waren. Die Dissoziation zwischen manu- und okulomotorischen Reaktionen unterstützt die Hypothese, dass die kontrollierten Verarbeitungsprozesse bei der Schizophrenie gestört sind, wohingegen die automatisierten Verarbeitungsprozesse normal funktionieren. Derartige kontrollierte Verarbeitungsprozesse werden bei Schizophrenen und Gesunden gleichermaßen von der Vigilanz beeinflusst. Vermutlich lassen sich die Störungen dieser kontrollierten Verarbeitungsprozesse einer Funktionsstörung im präfrontalen Cortex zuschreiben. Diese Hirnregion ist bei Schizophrenie bekanntermaßen hirnstrukturellen Veränderungen und Hirnfunktionsstörungen unterworfen.

## 9 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA: Analysis of variance

AS: Antisakkaden

BN: Burst-Neurone

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

CPE: Chlorpromazin-Einheiten

CPT: Continuous Performance Test

DLPFC: dorsolateraler präfrontaler Kortex

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder

EA: Ersterkrankungsalter

EBN: exzitatorische short-lead-burst-Neurone

FEF: frontal eye field, frontales Augenfeld

fMRT: funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie

GABA: Gamma-Amino-Butter-Säure

HEOG: horizontales Elektroofokulogramm

ICD: International Classification of Diseases

IQ: Intelligenzquotient

KON: gesunde Kontrollpersonen

LLBN: long-lead-burst-Neurone

M: Mittelwert

MI: primärer motorischer Kortex

MII: sekundärer motorischer Kortex

n.s.: nicht signifikant

OPN: Omnipause-Neurone

PANSS: positive and negative symptom scale

PANSS-ALLG: allgemeine Symptome des PANSS

PANSS-NEG: negative Symptome des PANSS

PANSS-POS: positive Symptome des PANSS

PEF: parietal eye field, parietales Augenfeld

PET: Positronen-Emissions-Tomographie

Pm: prämotorischer Kortex

PPC: posteriorer parietaler Kortex

PPRF: paramediane pontine retikuläre Formation

riMLF: rostraler interstitieller Kern des medialen Längsbündels

SC: superiore Colliculi

SCH m. M.: Schizophrene Patienten m Medikation

SCH o. M.: Schizophrene Patienten ohne Medikation

SCH: Schizophrenie-Patienten

SD: Standardabweichung

SEF: supplementary eye field, supplementäres Augenfeld

SMA: supplementär-motorische Area

SNPr: Substantia nigra, pars reticulata

S-R: Stimulus-Response

STAT. A. (D): Gesamtdauer aller stationären Aufenthalte

STAT. A. (N): Anzahl aller stationären Aufenthalte

VEOG: vertikales Elektroofokulogramm

WS: Willkürsakkaden

WST: Wortschatztest

## 10 Literatur

Abel, L.A., Troost, B.T. & Dell'Osso, L.F. (1983). The effects of age on normal saccadic characteristics and their variability. *Vis Res*, 23, 33-37.

Arolt, V., Steege, D. & Nolte, A. (1993). Störungen der Augenbewegungen bei Schizophrenen – kritische Übersicht und zukünftige Perspektiven. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 61, 90-105.

Bittencourt, P.M.R., Wade, P., Smith, A.T. & Richens, A. (1981). The relationship between peak velocity of saccadic eye movements and serum benzodiazepine concentration. *Br J Clin Pharmacol*, 12, 523-533.

Bleuler, E. (1911). Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. In: G. Aschaffenburg (Hrsg.): *Handbuch der Psychiatrie*. Leipzig: Deuticke.

Bortz, J. (1989). *Statistik für Sozialwissenschaftler*. (3. Aufl.) Berlin: Springer-Verlag.

Braun, D. & Breitmeyer, B. (1988). Relationship between directed visual attention and saccadic reaction times. *Exp Brain Res*, 73, 546-552.

Braun, D. Weber, H. Mergner, T. & Shulte-Monting, J. (1992). Saccadic reaction times in patients with frontal and parietal lesions. *Brain*, 115, 1359-1386.

Broadbent, D.E. (1958). *Perception and communication*. London: Academic Press.

Broadbent, D.E. (1971). *Decision and stress*. London: Academic Press.

Buchanan R.W., Strauss, M.E., Breier, A., Kirkpatrick, B. & Carpenter, W.T. (1997). Attentional impairments in deficit and nondeficit forms of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154, 363-370.

Burke, J.G. & Reveley, M.A. (2002). Improved antisaccade performance with risperidone in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72, 449-54.

Büttner-Ennever, J.A. & Büttner, U. (1978). A cell group associated with vertical eye movements in the rostral mesencephalic reticular formation of the monkey. *Brain Res*, 151, 31-47.

Büttner-Ennever, J.A. & Büttner, U. (1988). Neuroanatomy of the oculomotor system. The reticular formation. *Rev Oculomot Res*, 2, 119-176.

- Callaway, E. & Naghdi, S. (1981). An information processing model of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *39*, 339-347.
- Carter, J.E., Obler, L., Woodward, M. & Albert, L. (1983). The effect of increasing age on latency for saccadic eye movements. *J Gerontol*, *38*, 318-323.
- Cassady, S.L., Thaker, G.K. & Tamminga, C.A. (1993). Pharmacologic relationship of antisaccade and dyskinesia in schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull*, *29*, 235-240.
- Cegalis, J.A., Sweeny, J.A. & Dellis, E.M. (1982). Refixation saccades and attention in schizophrenia. *Psychiatry Res*, *7*, 189-198.
- Cegalis, J.A., Leen, D., & Solomon, E.J. (1977). Attention in schizophrenia: an analysis of selectivity in the functional visual field. *J Abnorm Psychol*, *86*, 470.
- Clementz, B.A., McDowell, J.E. & Zisook, S. (1994). Saccadic system functioning among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *J Abnorm Psychol*, *103*, 277-287.
- Clementz, B.A. (1996). The ability to produce express saccades as a function of gap interval among schizophrenia patients. *Exp Brain Res*, *111*, 121-130.
- Cornblatt, B.A., Lenzenweger, M.F. & Erlenmeyer-Kimling, L. (1989). The continuous performance test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry Res*, *29*, 65-85.
- Couch, F.H. & Fox, J.C. (1934). Photographic study of ocular movements in mental disease. *Arch Neurol Psychiatry*, *34*, 556-578.
- Crawford, T.J., Haeger, B., Kennard, C., Reveley, M.A. & Henderson, L. (1995a). Saccadic abnormalities in psychotic patients. I. Neuroleptic-free psychotic patients. *Psychol Med*, *25*, 461-471.
- Crawford, T.J., Haeger, B., Kennard, C., Reveley, M.A. & Henderson, L. (1995b). Saccadic abnormalities in psychotic patients. II. The role of neuroleptic treatment. *Psychol Med*, *25*, 473-483.

Crawford, T.J., Puri, B.K., Nijran, K.S., Jones, B., Kennard, C. & Lewis, S.W. (1996). Abnormal saccadic distractibility in patients with schizophrenia – a  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPET study. *Psychol Med*, 26, 265-277.

Crawford, T.J., Sharma, T., Puri, B.K., Murray, R.M., Berridge, D.M. & Lewis, S.W. (1998). Saccadic eye movements in families multiply affected with schizophrenia: the Maudsley family study. *Am J Psychiatry*, 155, 1703-1710.

Currie, J., Joyce, S., Maruff, P., Ramsden, B., McArthur-Jackson, C. & Malone, V. (1993). Selective impairment of express saccade generation in patients with schizophrenia. *Exp Brain Res*, 97, 343-348.

Curtis, C.E., Calkins, M.E., Grove, W.M., Feil, K.J. & Iacono, W.G. (2001). Saccadic disinhibition in patients with acute and remitted schizophrenia and their first-degree biological relatives. *Am J Psychiatry*, 158, 100-106.

*Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-III-R* (1989). Übersetzt nach der dritten Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association. Deutsche Bearbeitung von H.-U. Wittchen, H. Saß, M. Zaudig & K. Koehler. Weinheim und Basel: Beltz Verlag.

Diefendorf, A.R. & Dodge, R. (1908). An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records. *Brain*, 31, 453-489.

Evans, W.J. & Schwartz, B.D. (1997). Attentional mechanisms of saccadic eye movements in schizophrenia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 10, 17-24.

Everling, S. & Fischer, B. (1998). The antisaccade: a review of basic research and clinical studies. *Neuropsychologia*, 36, 885-899.

Evinger, C., Kanekos, C.R.S. & Fuchs, A.F. (1982). The activity of omnipause neurons in alert cats during saccade eye movements and visual stimuli. *J Neurophysiol*, 47, 827-844.

Falkai, P., Vogeley, K., Maier, W. (2001). Hirnstrukturelle Veränderungen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen: Von der fokalen Pathologie zur Netzwerkstörung. *Nervenarzt*, 72, 331-341.

- Feil, K.J., Clementz, B.A., Grove, W.M., Iacono, W.G. & Hanson, D.M. (1991). Anti-saccade movements and frontal-lobe functioning in schizophrenics (Abstract). Society for Research in Psychopathology, 6<sup>th</sup> Annual Meeting.
- Fischer, B. & Boch, R. (1983). Saccadic eye movements after extremely short reaction times in the monkey. *Brain Res*, 260, 21-26.
- Fischer, B. & Boch, R. (1985). Peripheral attention versus central fixation: modulation of the visual activity of prelunate cortical cells of the rhesus monkey. *Brain Res*, 345, 111-123.
- Fischer, B. & Breitmeyer, B. (1987). Mechanisms of visual attention revealed by saccadic eye movements. *Neuropsychologia*, 25, 73-83.
- Fischer, B. & Ramsperger, E. (1984). Human express saccades, extremely short reaction times of goal directed eye movements. *Exp Brain Res*, 57, 191-195.
- Fischer, B. & Weber, H. (1993). Express saccades and visual attention. *Behav Brain Sci*, 16, 415-424.
- Fischer, B. (1987). The preparation of visually guided saccades. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 106, 1-31.
- Flehtner, W.A. & Sharpe, J.A. (1986). Saccadic eye movement dysfunction in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 10, 464-471.
- Fuchs, A.F., Kaneko, C.R. & Scudder, C.A. (1985). Brainstem control of saccadic eye movements. *Annu Rev Neurosci*, 8, 307-37.
- Fukushima, J., Fukushima, K., Chiba, T., Tanaka, S., Yamashita, I. & Kato, M. (1988). Disturbances of voluntary control of saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 23, 670-677.
- Fukushima, J., Fukushima, K., Miyasaka, K. & Yamashita, I. (1994). Voluntary control of saccadic eye movement in patients with frontal cortical lesions and parkinsonian patients in comparison with that in schizophrenics. *Biol Psychiatry*, 36, 21-30.
- Fukushima, J., Fukushima, K., Morita, N. & Yamashita, I. (1990a). Further analysis of the control of voluntary saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 28, 943-68.

- Fukushima, J., Nobuyuki, M., Fukushima, K., Chiba, T., Tanaka, S. & Yamashita, I. (1990b). Voluntary control of saccadic eye movements in patients with schizophrenic and affective disorders. *J Psychiatr Res*, *24*, 9-24.
- Gale, H.J. & Holzman, P.S. (2000). A new look at reaction time in schizophrenia. *Schizophr Res*, *46*, 149-165.
- Griffiths, A.N., Marshall, R.W. & Richens, A. (1984). Saccadic eye movement analysis as a measure of drug effects on human psychomotor performance. *Br J Clin Pharmacol*, *18*, 73-82.
- Guioton, D., Buchtel, H.A. & Douglas, R.M. (1985). Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades. *Exp Brain Res*, *58*, 455-472.
- Hallett, P.E. & Adams, B.D. (1980). The predictability of saccadic latency in a novel voluntary oculomotor task. *Vision Res*, *20*, 329-339.
- Hikosaka, O. & Wurtz, R.H. (1983). Effects on eye movements of a GABA agonist and antagonist injected into monkey superior colliculus. *Brain Res*, *272*, 368-372.
- Hommer, D.W., Clem, T., Litman, R. & Pickar, D. (1991). Maladaptive anticipatory saccades in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *30*, 779-794.
- Hutton, J.T. & Palet, J. (1986). Lateral saccadic latencies and handedness. *Neuropsychologia*, *24*, 449-451.
- Hutton, S. & Kennard, C. (1998). Oculomotor abnormalities in schizophrenia. A critical review. *Neurology*, *50*, 604-609.
- Iacono, W.G., Tuason, V.B. & Johnson, R.A. (1981). Dissociation of smooth-pursuit and saccadic eye tracking in remitted schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, *38*, 991-996.
- Iacono, W.G., Peloquin, L.J., Lumry, A.E., Valentine, R.H. & Tuason, V.B. (1982). Eye tracking in patients with unipolar and bipolar affective disorders in remission. *J Abnorm Psychol*, *91*, 35-44.
- Kahnemann, D. (1973). *Attention and effort*. Englewood Cliffs N.J.: Prentice-Hall.



- Kalesnykas, R.P. & Hallet, P.E. (1987). The differentiation of visually guided and anticipatory saccades in gap and overlap paradigms. *Exp Brain Res*, 68, 115-121.
- Karoumi, B., Ventre-Dominey, J., Vighetto, A., Dalery, J. & d'Amato, T. (1998). Saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, 77, 9-19.
- Kathmann, N., Wagner, M., Satzger, W. & Engel, R. R. (1996). Vigilanzmessung auf Verhaltensebene: Der Continuous Performance Test – München (CPT-M). In H.-J. Möller, R.R. Engel & P. Hoff (Hrsg.). *Befunderhebung in der Psychiatrie: Lebensqualität, Negativsymptomatik und andere aktuelle Entwicklungen*. Wien und New York: Springer.
- Kathmann, N. (2001). Neurokognitive Grundlagen schizophrener Symptome: Ein Überblick. *Z Klin Psychol Psychother*, 30, 241-250.
- Katsanis, J., Kortenkamp, S., Iacono, W.G. & Grove, W.M. (1997). Antisaccade performance in patients with schizophrenia and affective disorder. *J Abnorm Psychol*, 106, 468-472.
- Kori, A., Miyashita, N., Kato, M. Hikosaka, O. Usui, S. & Matsumura, M. (1995). Eye movements in monkeys with local dopamine depletion in the caudate nucleus II. Deficits in voluntary saccades. *J Neurosci*, 15, 928-941.
- Kraepelin, E. (1896). *Lehrbuch der Psychiatrie*. 6. Auflage. Leipzig: Barth.
- Lasker, A.G., Zee, D.S., Hain, T.C. & Folstein, S.E. (1987). Saccades in Huntington's disease: Initiation defects and distractibility. *Neurology*, 33, 1268-1275.
- Leigh, R.J. & Zee, D.S. (1991). *The neurology of eye movements*. Philadelphia: F.A. Davis Company.
- Levin, S., Holzman, P.S. & Rothenberg, S.J. & Lipton, R.B. (1981). Saccadic eye movements in psychotic patients. *Psychiatr Res*, 5, 47-58.
- Levin, S., Jones, A., Stark, L., Merrin, E.L. & Holzman, P.S. (1982). Saccadic eye movements of schizophrenic patients measured by reflected light technique. *Biol Psychiatry*, 17, 1277-1287.
- Mackert, A. & Flechtner, M. (1989). Saccadic reaction time in acute and remitted schizophrenics. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci*, 239, 33-38.

- Mackert, A., Flechtner, M. & Frick, K. (1989). Sakkadische Reaktionszeiten und visuo-spatiale Aufmerksamkeitsstörungen bei Schizophrenen mit Negativ-Symptomatik. *Fortschr Neurol Psychiat* 57, 535-543.
- Maruff, P. Purcell, R. Tyler, P., Pantelis, C. & Currie, J. (1999). Abnormalities of internally generated saccades in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*, 29, 1377-1385.
- Maruff, P., Danckert, J., Pantelis, C. & Currie, J. (1998). Saccadic and attentional abnormalities in patients with schizophrenia. *Psychol Med*, 28, 1091-1100.
- Mather, J. A. & Putschat, C. (1983). Motor control of schizophrenics – I. Oculomotor control of schizophrenics: a deficit in sensory processing, not strictly in motor control. *J Psychiatr Res*, 17, 343-360.
- Mather, J. A. & Putschat, C. (1984). Motor control of schizophrenics- II. Manual control and tracking: sensory and motor deficits. *J Psychiat Res*, 18, 287-298.
- Matsue, Y., Okuma, T., Saito, H., Aneha, S., Ueno, T., Chiba, H. & Matsuoka, H. (1986). Saccadic eye movements in tracking, fixation and rest in schizophrenic and normal subjects. *Biol Psychiatry*, 21, 382-389.
- Matsue, Y., Osakabe, K., Saito, H., Goto, Y., Ueno, T., Matsuoka, H., Chiba, H., Fuse, Y. & Sato, M. (1994). Smooth pursuit eye movements and express saccades in schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 12, 121-130.
- Mayfrank, L., Mobashery, M., Kimming, H. & Fischer, B. (1986). The role of fixation and visual attention in the occurrence of express saccades in man. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 253, 269-275.
- McDowell, J.E. & Clementz, B.A. (1997). The effect of fixation condition manipulation on antisaccade performance in schizophrenia: studies of diagnostic specificity. *J Exp Brain Res*, 115, 333-344.
- McDowell, J.E. & Clementz, B.A. (2001). Behavioral and brain imaging studies of saccadic performance in schizophrenia. *Biol Psychol*, 57, 5-22.

- McDowell, J.E., Brown, G.G., Paulus, M., Martinez, A., Stewart, S.E., Dubowitz, D.J. & Braff, D.L. (2002). Neural correlates of refixation saccades and antisaccades in normal and schizophrenia subjects. *Biol Psychiatry*, *51*, 216-223.
- McDowell, J.E., Myles-Worsley, M., Coon, H., Byerley, W. & Clementz, B.A. (1999). Measuring liability for schizophrenia using optimized antisaccade stimulus parameters. *Psychophysiology*, *36*, 138-141.
- McGhie, A. & Chapman, J. (1961). Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol*, *34*, 103-116.
- Mialet, J.P. & Pichot, P. (1981). Eye-tracking patterns in schizophrenia. An analysis based on the incidence of saccades. *Arch Gen Psychiatry*, *38*, 183-186.
- Müller, N., Riedel, M., Eggert, T. & Straube, A. (1999). Internally and externally guided voluntary saccades in unmedicated and medicated schizophrenic patients. Part II. Saccadic latency, gain, and fixation suppression errors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *249*, 7-14.
- Munoz, D.P. & Wurtz, R.H. (1991). Disruption of visual fixation following injection of GABAergic drugs into the fixation zone of the primate superior colliculus. *Soc Neurosci Abstr*, *17*, 544.
- Munoz, D.P. & Wurtz, R.H. (1993). Fixation cells in monkey superior colliculus. I. Characteristics of cell discharge. *J Neurophysiol*, *70*, 559-575.
- Munoz, D.P. & Wurtz, R.H. (1993). Fixation cells in monkey superior colliculus. II. Reversible activation and deactivation. *J Neurophysiol*, *70*, 576-589.
- Nestor, P.G., Faux, S.F., McCarley, R.W., Shenton, M.E. & Sand, S.F. (1990). Measurement of visual sustained attention in schizophrenia using signal detection analysis and a newly developed computerized CPT task. *Schizophr Res*, *3*, 329-332.
- Niemann, D.H., Bour, L.J., Linszen, D.H., Goede, J., Koelman, J.H.T.M., Gerson, B.P.R. & Ongerboer de Visser, B.W. (2000). Neuropsychological and clinical correlates of antisaccade task performance in schizophrenia. *Neurology*, *54*, 866-871.
- Norman, D.A. & Bobrow, D.G. (1975). On data-limited and resource-limited processes. *Cogn Psychol*, *11*, 107-23.

- Nuechterlein K.H. (1983). Signal detection in vigilance tasks and behavioral attributes among offspring of schizophrenic mothers and among hyperactive children. *J Abnorm Psychol*, *92*, 4-28.
- Nuechterlein K.H., Edell, W.S., Noris, M. & Dawson M.E. (1986). Attentional vulnerability indicators, thought disorder, and negative symptoms. *Schizophr Bull*, *12*, 408-426.
- Nuechterlein, K.H. & Dawson, M.E. (1984). Information processing and affectional functioning in the developmental course of schizophrenia disorders. *Schizophr Bull*, *10*, 160-203.
- Nuechterlein, K.H. (1977). Reaction time and attention in schizophrenia: a critical evaluation of the data and theories. *Schizophr Bull*, *3*, 373-428.
- Nuechterlein, K.H. (1991). Vigilance in schizophrenia and related disorders. In S.R. Steinhauer, J.H. Gruzelier & J. Zubin (Eds.). *Handbook of Schizophrenia. V. Neuropsychology, Psychophysiology and Information Processing*. Amsterdam: Elsevier.
- O'Driscoll, G.A., Alpert, N.M., Matthyse, S., Levy, D. & Holzman, P.S. (1994). The neural substrates of antisaccade performance implicate oculomotor circuit dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res*, *11*, 149.
- O'Driscoll, G.A., Lenzenweger, M.F. & Holzman, P.S. (1998). Antisaccades and smooth pursuit eye tracking and schizotypy. *Arch Gen Psychiatry*, *55*, 837-843.
- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, *9*, 97-113.
- Orzack, M.H. & Kornetsky, C. (1966). Attention dysfunction in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *14*, 323-326.
- Park, S. & Holzman, P.S. (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry*, *49*, 975-982.
- Paus, T. (1991). Two modes of central gaze fixation maintenance and oculomotor distractibility in schizophrenics. *Schizophr Res*, *5*, 145-152.
- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B. & Agid, Y. (1991). Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain*, *114*, 1473-1485.

- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Pillon, B., Fournier, E. & Agid, Y. (1989). Lateral visually-guided saccades in progressive supranuclear palsy. *Brain*, *112*, 471-487.
- Posner, M.I. & Boies, S.W. (1971). Components of attention. *Psychol Rev*, *78*, 187-196.
- Posner, M.I. & Snyder, C.R.R. (1975). Facilitation and inhibition in the processing of signal. In P.M.A. Rabbit & S. Dornic (Eds). *Attention and Performance V*. New York: Academic.
- Posner, M.I. & Rafal, R.D. (1987). Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attention deficits. In M.J. Meier, A.L. Benton, L. Diller. *Neuropsychological Rehabilitation*. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Roberts, R.J., Hager, L.D. & Heron, C. (1994). Prefrontal cognitive processes: working memory and inhibition in the antisaccade task. *J Exp Psychol: Gen*, *102*, 110-120.
- Rosenbaum, G., Mackayey, W.R. & Grisell, J.L. (1957). Effects of biological and sozial motivation on schizophrenic reaction time. *J Abnorm Soc Psychol*, *54*, 364-368.
- Rosenberg, D.R., Averbach, D.H., O'Hearn, K.M., Seymour, A.B., Birmaher, B. & Sweeney, J. A. (1997). Oculomotor response inhibition abnormalities in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *54*, 831-838.
- Rosenhall, U., Johansson, G. & Orndahl, G. (1987). Eye motility dysfunction in chronic primary fibromyalgia with dysesthesia. *Scand J Rehab Med*, *19*, 139-145.
- Ross, R.G., Harris, J.G., Olincy, A., Radant, A., Adler, L.E. & Freedman, R. (1998). Familial transmission of two independent saccadic abnormalities in schizophrenia. *Schizophr Res*, *30*, 59-70.
- Rosse, R.B., Schwartz, B.L., Kim, S.Y. & Deutsch, S.I. (1993). Correlation between antisaccade and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *150*, 333-335.
- Rosvold, H.E., Mirsky, A.F., Sarason, I., Bransome, E.D. & Beck, L.N. (1956). A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol*, *20*, 343-350.
- Saslow, M. (1967). Effects of components of displacements-step stimuli upon latency of saccadic eye movements. *J Opt Soc Am*, *57*, 1024-1029.

- Schiller, P.H., Sandell, J.H. & Mansell, J.H.R. (1987). The effect of frontal eye field and superior colliculus lesions on saccadic latencies in the rhesus monkey. *J Neurophysiol*, 57, 1033-1049.
- Schmid-Burgk, W., Becker, W., Diekmann, V., Jürgens, R. & Kornhuber, H.H. (1982). Disturbed smooth pursuit and saccadic eye movements in schizophrenia. *Arch Psychiatr Nervenkr*, 232, 381-89.
- Schmid-Burgk, W. (1984). Sakkadische Augenbewegungen und endogene Psychosen. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 52, 67-71.
- Schmidt, K.-H. & Metzler, P. (1992). *Wortschatztest (WST)*. Weinheim: Beltz Verlag.
- Schneider, K. (1992). *Klinische Psychopathologie*. 14. unveränd. Aufl., Stuttgart: Thieme Verlag.
- Schneider, W., Pimm-Smith, M. & Werden, M. (1994). Neurobiology of attention and automaticity. *Curr Op Neurobiol*, 4, 177-182.
- Sereno, A.B. & Holzman, P.S. (1992). Exogenous and endogenous attention in schizophrenic, affective disorder, and normal control subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33, 1264.
- Sereno, A.B. & Holzman, P.S. (1993). Express saccades and smooth pursuit eye movement in schizophrenic, affective disorder, and normal subjects. *J Cogn Neurosci*, 5, 303-316.
- Sereno, A.B. & Holzman, P.S. (1995). Antisaccades and smooth pursuit eye movements in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 37, 394-401.
- Sparks, D.L. & Mays, L.E. (1990). Signal transformations required for the generation of saccadic eye movements. *Ann Rev Neurosci*, 13, 309-336.
- Strassman, A., Evinger, C., McCrea, R.A., Baker, R.G. & Highstein, S.M. (1987). Anatomy and physiology of intracellularly labelled omnipause neurons in the cat and squirrel monkey. *Exp Brain Res*, 67, 436-440.
- Sweeney, J.A., Bauer, K.S., Keshavan, M.S., Haas, G.L., Schooler, N.R. & Kroboth, P.D. (1997). Adverse effects of risperidone on eye movement activity: a comparison of

risperidone and haloperidol in antipsychotic-naive schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacol*, 16, 217-228.

Tecce, J.J., Savignano-Bowman, J. & Kable, J.B. (1978). Effects of visual distraction on contingent negative variation and type A and B CNV shape. In D.A. Otto (Ed.). *Multi-disciplinary perspectives in event-related brain potential research*. Washington D.C.: US Environmental Protection Agency.

Tedeschi, G., DiCostanzo, A., Allocca, S. & Bonavita, V. (1987). Age-dependent changes in saccadic eye movement (Abstract). *Neuroscience* 22 (suppl), 735.

Thaker, G.K., Nguyen, J.A. & Tamminga, C.A. (1989a). Increased saccadic distractibility in tardive dyskinesia: functional evidence for subcortical GABA dysfunction. *Biol Psychiatry*, 25, 49-59.

Thaker, G.K., Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., Ellsberry, R., Lahti, A. & Tamminga, C.A. (1989b). Oculomotor abnormalities and their clinical correlates in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 25, 491-497.

Thaker, G.K., Ross, D.E., Cassady, S.L., Adami, H.M., Medoff, D.R. & Sherr, J. (2000). Saccadic eye movement abnormalities in relatives of patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 45, 235-244.

Thaker, G.K., Cassady, S., Adami, H., Moran, M. & Ross, D.E. (1996). Eye movements in spectrum personality disorders: comparison of community subjects and relatives of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 153, 362-368.

Tien, A.Y., Pearlson, G.D., Machlin, S.R., Bylsma, F.W. & Hoehn-Saric, R. (1992). Oculomotor performance in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 149, 641-646.

Tien, A.Y., Ross, D.E., Pearlson, G. & Strauss, M.E. (1996). Eye movements and psychopathology in schizophrenia and bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*, 184, 331-338.

Tsai, T-T, Lasker, A. & Zee, D. S. (1995). Visual attention in huntington's disease: The effect of cueing on saccade latencies and manual reaction times. *Neuropsychologia*, 33, 1617-1626.

Van den Bosch, R.J. (1984). Eye tracking impairment: attentional and psychometric correlates in psychiatric patients. *J Psychiatr Res*, 18, 277-286.

Vogeley, K. & Falkai, P. (1998). The cortical dysconnectivity hypothesis of schizophrenia. *Neurol Psychiatry Brain Res*, 6, 113-122.

Walker, E. & Shaye, J. (1982). Familial schizophrenia. A predictor of neuromotor and attentional abnormalities in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 39, 1153-1156.

Weltgesundheitsorganisation (1993). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Hrsg. V. H. Dilling, W. Mombour, M.H. Schmidt. 2. Auflage. Bern: Verlag Hans Huber.

Zahn, T.P., Roberts, B.R., Schooler, C. & Cohen, R. (1998). Manual and saccadic reaction time with constant and variable preparatory intervals in Schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 107, 328-337.



## Lebenslauf

Name	Andrea Josephine Eva Hochrein
Persönliches	geboren am 25. Dezember 1965 in Würzburg Deutsche Staatsangehörigkeit Ledig
Schulzeit	1972 – 1976: Grundschule 1976 – 1985: Gymnasium
Studium	1986 –1988: Studium der Psychologie mit schulpsychologischem Schwerpunkt an der Ludwig-Maximilians-Universität München 1988: Zwischenprüfung (Note: „sehr gut“) 1988 –1993: Studium der Psychologie an der Katholischen Universität Eichstätt mit Vertiefungsfach "Klinische Neuropsychologie" 1991-1993: Studentische Hilfskraft an der Abteilung für Klinische Psychologie und Psychophysiologie der Psychiatrischen Klinik der Universität München 1993: Diplom-Prüfung (Gesamtnote "sehr gut") Thema der Diplomarbeit: „Reliabilität und Binnenvailidität eines neuen Verfahrens zur Bestimmung alltagsnaher Fähigkeiten.“
Berufstätigkeit	1993-1997: Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Abteilung für Klinische Psychologie und Psychophysiologie der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München Seit 1996: Weiterbildung Verhaltenstherapie beim Verein zur Förderung der klinischen Verhaltenstherapie (VFKV), München 1997 bis heute: Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn 1999: Approbation als Psychologische Psychotherapeutin

