

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Lübeck

Direktor:

Prof. Dr. med. F. Hohagen

Augenbewegungsstörungen als möglicher Hinweis auf eine
Dysfunktion in fronto-subkortikalen Regelkreisen bei
Zwangserkrankten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von

Dietmar Spengler

aus München

Lübeck, November 2005

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Rebekka Lencer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Heide

Tag der mündlichen Prüfung: 08.12.2006

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 08.12.2006

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
1.1. Grundlagen der Zwangserkrankung	8
1.1.1. Klinisches Erscheinungsbild	8
1.1.2. Neurobiologische Modelle	9
1.1.2.1. Die Serotonin-Hypothese der Zwangsstörung	9
1.1.2.2. Die neuroanatomische Hypothese	11
1.1.3. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	17
1.2. Physiologie der Augenbewegungen	17
1.2.1. Einleitung	17
1.2.2. Das sakkadische System	18
1.2.2.1. Reflexive Sakkaden	18
1.2.2.2. Prädiktive Sakkaden	21
1.2.2.3. Antisakkaden	23
1.2.3. Langsame Augenfolgebewegungen	25
1.3. Augenbewegungsuntersuchungen	27
1.3.1. Wie werden Augenbewegungen untersucht?	27
1.3.1.1. Sakkadische Stimuli	27
1.3.1.2. Langsame Augenfolgebewegungen	28
1.3.2. Augenbewegungen bei Zwangsstörung	30
1.3.3. Vergleich mit Patienten mit psychotischer Störung	30

Inhaltsverzeichnis

2. Fragestellung	33
3. Methoden	34
3.1. Versuchsteilnehmer	34
3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien	34
3.1.1.1. Ausschlusskriterien hinsichtlich der Medikation	35
3.1.2. Altersstruktur des Kollektivs	36
3.1.3. Charakterisierung der Versuchsteilnehmer	37
3.1.4. Medikation der Probanden	40
3.2. Versuchsaufbau	41
3.2.1. Apparate	41
3.2.2. Versuchsbedingungen	43
3.2.3. Stimuli	43
3.2.3.1. Sakkadische Stimuli	43
3.2.3.2. Antisakkaden	45
3.2.3.3. Langsame Augenfolgebewegungen	45
3.3. Statistische Auswertung	46
3.3.1. Auswertung der Rohdaten	46
3.3.2. Statistische Analysen	47
4. Ergebnisse	48
4.1. Sakkadische Stimuli	48
4.1.1. Reflexive Sakkaden	48
4.1.1.1. Untergruppen bei den Zwangspatienten	48
4.1.1.2. Untergruppen bei den Patienten mit psychotischer Störung	49
4.1.2. Prädiktive Sakkaden	50
4.1.2.1. Untergruppen bei den Zwangspatienten	52
4.1.2.2. Untergruppen bei den Patienten mit psychotischer Störung	53
4.1.3. Antisakkaden	53
4.1.3.1. Untergruppen bei den Zwangspatienten	55

Inhaltsverzeichnis

4.1.3.2.	Untergruppen bei den Patienten mit psychotischer Störung . . .	56
4.2.	Langsame Augenfolgebewegungen	57
4.2.1.	Geschwindigkeitsgain und Anzahl der Sakkaden während der Augen- folgebewegung	57
4.2.2.	Latenz bei Richtungsumkehr der Augenbewegung	59
4.2.3.	Untergruppen bei den Zwangspatienten	60
4.2.4.	Untergruppen bei den Patienten mit psychotischer Störung	61
4.3.	Zusammenfassung der Ergebnisse	61
5.	Diskussion	63
5.1.	Literaturübersicht	63
5.1.1.	Studien über Augenbewegungsstörungen bei psychiatrischen Patienten	63
5.1.2.	Augenbewegungsstörungen bei Patienten mit psychotischer Störung . .	64
5.1.2.1.	Studien zum sakkadischen System bei Patienten mit psycho- tischer Störung	64
5.1.2.2.	Studien über die Untersuchung von langsamen Augenfolge- bewegungen bei Patienten mit psychotischer Störung	66
5.1.3.	Augenbewegungsstörungen bei Zwangspatienten	69
5.1.3.1.	Studien über die Untersuchung des sakkadischen Systems bei Zwangspatienten	69
5.1.3.2.	Studien über die Untersuchung von langsamen Augenfolge- bewegungen bei Zwangspatienten	70
5.1.4.	Zusammenfassung der Literaturübersicht	71
5.2.	Einordnung der Ergebnisse	72
5.2.1.	Ergebnisse der Patienten mit psychotischer Störung	72
5.2.1.1.	Sakkadisches System	72
5.2.1.2.	Langsame Augenfolgebewegungen	75
5.2.1.3.	Beeinflussende Faktoren	78
5.2.2.	Ergebnisse der Zwangspatienten	80
5.2.2.1.	Sakkadisches System	80

Inhaltsverzeichnis

5.2.2.2.	Langsame Augenfolgebewegungen	85
5.2.2.3.	Beeinflussende Faktoren	87
5.2.3.	Richtungsabhängigkeit von langsamen Augenfolgebewegungen	88
5.2.4.	Vergleich zwischen Zwangspatienten und Patienten mit psychotischer Störung	88
5.2.4.1.	Schlussfolgerung	90
6.	Zusammenfassung der Arbeit	91
7.	Danksagung	93
8.	Lebenslauf	94
	Literaturverzeichnis	98
A.	Votum der Ethikkommission	112

Abkürzungsverzeichnis

ALOFc	Anterolateraler orbitofrontaler Kortex
AS	Antizipatorische Sakkaden
AUS	Aufholsakkaden
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CS	Colliculi superiores
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4. Fassung
FEF	Frontales Augenfeld
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GR	Gegenrucke
ICD-10	International Classification of Diseases
MFR	Mesencephale formatio reticularis
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
MST	Medial superior temporal area
MT	Medial temporal visual area
OCC	Okzipitaler Kortex
PANNS	Positive and Negative Syndrome Scale
PMOFC	Posteromedialer orbitofrontaler Kortex
PPC	Posteriorer parietaler Kortex
PPFR	Paramediane pontine formatio reticularis
REM	Rapid eye movements
RS	Rückstellsakkaden
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM-IV
SMA	Supplementär-motorische Area
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
Vmax	Mittelwert der Sakkadenspitzen­geschwindigkeit
Y-BOCS	Yale-Brown-Obsessive-Compulsive Scale

1. Einleitung

1.1. Grundlagen der Zwangserkrankung

1.1.1. Klinisches Erscheinungsbild

Die Zwangserkrankung (Zwangsstörung, früher auch Zwangsneurose) gehört mit einer Prävalenz von 3% der Bevölkerung zu den häufigeren psychiatrischen Erkrankungen [73].

Sie lässt sich in drei verschiedene Subgruppen einteilen:

1. “Überwiegend Zwangsgedanken”
2. “Überwiegend Zwangshandlungen”
3. “Zwangsgedanken und Zwangshandlungen gemischt” [75]

Unter Zwangsgedanken versteht man Ideen und Vorstellungen, die sich dem Betroffenen immer wieder in quälender Weise aufdrängen. Dabei versuchen die Patienten meist erfolglos Widerstand zu leisten. Wichtig im differentialdiagnostischen Sinne ist die Tatsache, dass die Gedanken im Gegensatz zu psychotischen Erkrankungen als die eigenen erlebt werden.

Typische Zwangshandlungen sind Wasch- und Reinigungszwänge oder Kontrollzwänge.

Zwangshandlungen und Zwangsgedanken sind ständig wiederkehrende Stereotypen, die vom Patienten ausgeführt werden müssen, um Spannungen und Ängste zu vermeiden [42]. Die Mehrzahl der Zwangspatienten erlebt die Handlungen und Gedanken als sinnlos und ineffektiv. Der Angst- und Anspannungszustand kann dabei von vegetativen Reaktionen im Sinne eines erhöhten Sympathotonus begleitet werden.

1. Einleitung

Ein Drittel der Patienten leidet zusätzlich an einer Depression oder einer Dysthymie [42]. Diesem Umstand wird in der vorliegenden Arbeit Rechnung getragen (siehe Kapitel 4 und 6).

Zur Erklärung der Pathogenese der Zwangserkrankung werden u.a. traditionelle psychoanalytische und kognitive Modelle herangezogen [42, 73, 109]. Psychodynamisch gesehen handelt es sich bei der Zwangserkrankung um eine Entwicklungsstörung in der analen Phase. Dabei werden die Zwangssymptome als regressive Kompromissbildung zwischen abzuwehrenden aggressiven Triebimpulsen und Abwehrtendenzen aufgefasst: Stark kontrollierende Impulse des Über-Ich stehen einem besonders aggressiven Es gegenüber [73, 109].

Lerntheoretische Modellvorstellungen interpretierten die Zwangssymptome als stabile Vermeidungsrituale zur Reduktion von Angst [85]. Dabei wirkt die Angstreduktion als negativer Verstärker für die Aufrechterhaltung der Rituale.

Jedoch stellte Tuke bereits 1894 die Hypothese auf, dass die Zwangssymptome durch eine kortikale Dysfunktion bedingt sind [42]. In jüngerer Zeit bestätigten moderne Untersuchungsmethoden und Behandlungsansätze, dass neurobiologische Faktoren für die Entstehung der Zwangserkrankung eine Rolle spielen [42, 54, 89].

1.1.2. Neurobiologische Modelle

Gegenwärtig werden zwei neurobiologische Modelle zur Erklärung der Pathogenese der Zwangserkrankung herangezogen [42, 54]:

1. Die Serotonin-Hypothese der Zwangsstörung
2. Die neuroanatomische Hypothese

1.1.2.1. Die Serotonin-Hypothese der Zwangsstörung

Die Serotonin-Hypothese der Zwangsstörung beruht auf der klinischen Beobachtung, dass es bei Patienten unter der medikamentösen Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) zu einer Reduktion der Zwangssymptome kam. Seit der Einführung von Clomipramin,

1. Einleitung

einem nichtselektiven Wiederaufnahmehemmer [93], in den 60er und 80er Jahren, wurde der Effekt dieser Medikation durch zahlreiche Studien untersucht und belegt [42]. Durch die Tatsache, dass die Placebo-Antwort Rate bei ausgeprägten Zwangsstörungen unter 5% lag, zog man den Rückschluss, dass ein zentraler Serotonin-Mangel eine wichtige ätiologische Rolle für die Zwangsstörung spielt. So wurde festgestellt, dass eine signifikante Korrelation zwischen klinischer Besserung (die z.B. durch die Yale Brown Obsessive Compulsive Scale erfasst werden kann) und dem steigenden Serotoninspiegel besteht [42]. Bezieht man polysomnographische Untersuchungen mit ein, so kann die serotonerge Hypothese unterstützt werden: Wie in tierexperimentellen Untersuchungen gut belegt wurde, wird der REM-Schlaf durch cholinerge Neurone stimuliert und von aminergen (noradrenerge Neurone des Locus coeruleus und serotonerge Neurone aus den Raphe-Kernen) inhibiert. SSRI führen nachweislich zu einer ausgeprägten REM-Schlaf-Unterdrückung. Im Umkehrschluss müsste man bei unmedizierten Zwangspatienten aufgrund des geforderten Serotonin-Mangels Veränderungen des REM-Schlafes im Sinne einer Disinhibition erwarten, also z.B. vermehrte Augenbewegungen, eine Verlängerung der ersten REM-Schlaf-Phase oder eine verkürzte Latenz bis zur REM-Schlaf-Phase. Diese Hypothese konnte in einigen Untersuchungen bestätigt werden [42]. Im Zusammenhang mit der Wirksamkeit von SSRI ist desweiteren die Bedeutung der Amygdala zu nennen. Dies ist ein Kernkomplex im medialen Temporallappen, der zahlreiche Afferenzen von verschiedenen Kortexarealen einschließlich dem paralimbischen Kortex, dem Thalamus und dem Hippokampus erhält. Die Efferenzen ziehen in den orbitofrontalen und präfrontalen Kortex, zum Striatum, dem Thalamus und zum Hippokampus. Die Amygdala wird für die Entstehung von Angst im Rahmen einer Zwangserkrankung mit verantwortlich gemacht. Diese Struktur wird serotonerg moduliert, was erklären könnte, warum sich durch die Gabe von SSRI die Angst der Patienten reduzieren lässt [54].

Es gibt weiterhin Hinweise dafür, dass Angststörungen (auch die Zwangsstörung) mit einem funktionellen Polymorphismus der Promotorregion des Serotonin-Transporters (SLC6A4) assoziiert sind. Auch dies könnte auf die Bedeutung des serotonergen Systems für den Pathomechanismus der Zwangsstörung und der damit verbundenen Wirkung von SSRI hindeuten [89].

Allerdings kann die Tatsache allein, dass sich die Symptomatik auf die Gabe von SSRI hin

1. Einleitung

bessert, nicht als Beweis für die Serotoninhypothese angesehen werden, da eine vollständige Remission unter alleiniger Gabe von SSRI in den meisten Fällen nicht zu erreichen ist. Einige Patienten sprechen gar nicht auf eine Therapie mit SSRI an [42].

Zudem gibt es Hinweise darauf, dass neben dem serotonergen System auch das dopaminerge System eine Rolle in der Ausbildung der Zwangssymptome spielen könnte [98]. Dafür sprechen Befunde, wonach die Gabe von L-Dopa zu zwangsähnlichen Symptomen führen kann. Beim Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, bei dem von einer Überaktivität des dopaminergen Systems ausgegangen wird, werden ebenfalls Zwangssymptome beobachtet. Außerdem müssten, wäre ein Serotoninmangel der einzige Grund für die Entstehung der Zwangserkrankung, eine experimentelle Serotoninverarmung zu Zwangssymptomen führen. Dies konnte aber bislang nicht nachgewiesen werden [42].

1.1.2.2. Die neuroanatomische Hypothese

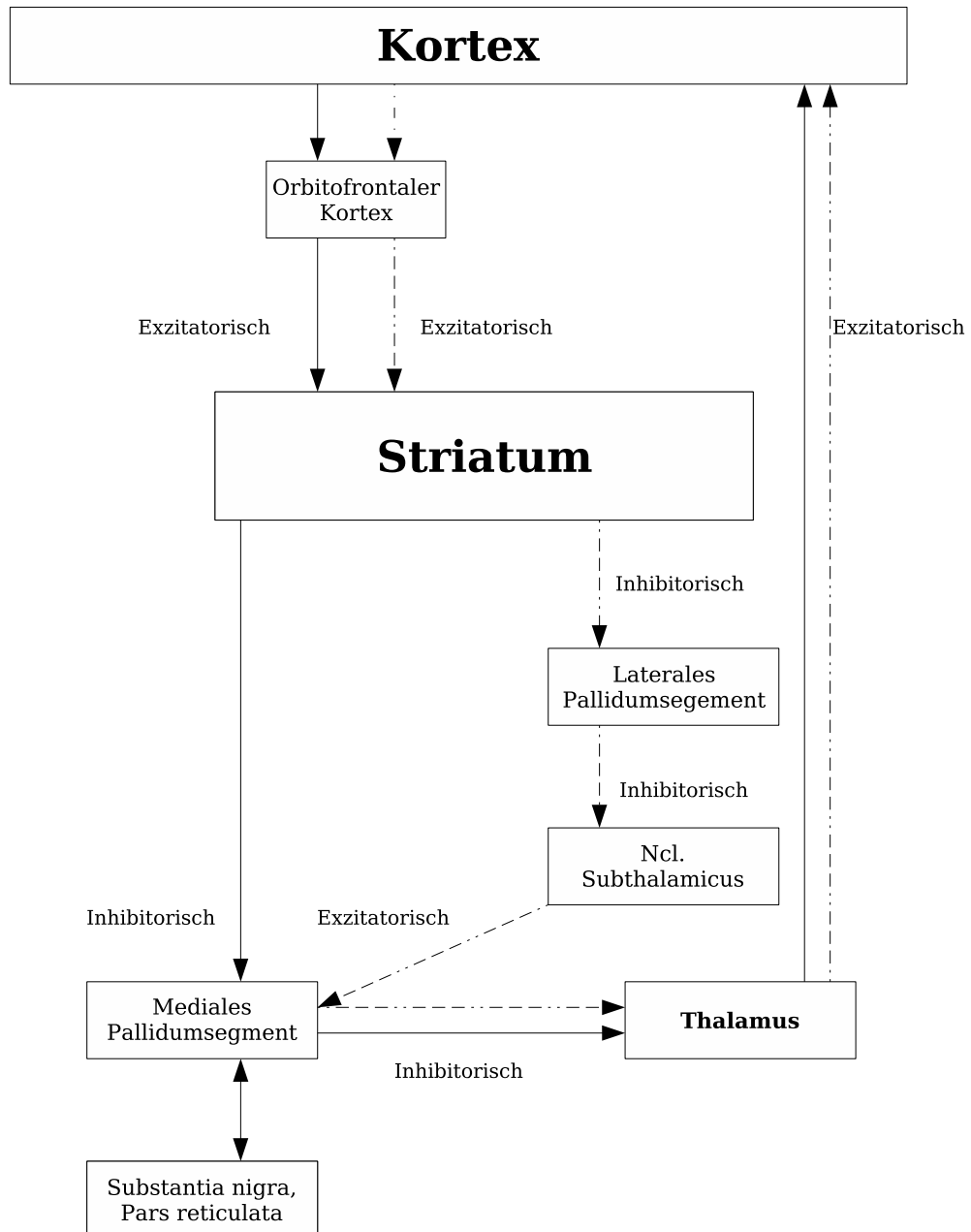
Die Rolle der fronto-subkortikalen Regelkreise Im Zusammenhang mit der Zwangserkrankung sind insbesondere die Regelschleifen zwischen präfrontalem Kortex und Basalganglien in das Zentrum des Interesses gerückt. Die Funktion dieser Regelkreise besteht u.a. darin, auf bestimmte Umweltsituationen schnell mit komplexen Verhaltensweisen reagieren zu können.

Der präfrontale Kortex spielt eine wichtige Rolle bei verschiedenen kognitiven Funktionen wie der Reaktionsinhibition und der Planung und Kontrolle von komplexen Aufgaben [54]. Er lässt sich in verschiedene Subareale unterteilen. Der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLFPC) ist eingebunden in Lern-, Gedächtnis- und Planungsprozesse. Ein weiteres Subareal ist der orbitofrontale Kortex. Der orbitofrontale Kortex lässt sich in zwei Anteile unterteilen, den posteromedialen orbitofrontalen Kortex (PMOFC), der als Teil des paralimbischen Systems für die Affektregulation und Motivation wichtig ist, und den anterolateralen orbitofrontalen Kortex (ALOFK), der für Reaktionsinhibition und Regulation von Sozialverhalten von Bedeutung ist [54].

Zwei Feedback-Schleifen zwischen dem orbitofrontalen Kortex und dem Thalamus (orbitofrontaler - subkortikaler Regelkreis) stehen dabei im Mittelpunkt.

1. Einleitung

Abbildung 1.1.: Verschaltungsprinzip des fronto-subkortikalen Regelkreises



Erläuterungen siehe Text. Die durchgezogenen Pfeile bezeichnen die direkte Schleife, die gestrichelten Pfeile die indirekte Schleife des fronto-subkortikalen Regelkreises. *Schematische Darstellung, modifiziert nach Trepel [111].*

1. Einleitung

Die direkte Regelschleife läuft zunächst vom orbitofrontalen Kortex über das Striatum zum medialen Pallidumsegment (und der Substantia nigra reticulata, die dem medialen Pallidumsegment anatomisch und funktionell sehr ähnlich ist [111]) und über den Thalamus zurück zum frontalen Kortex. Durch die inhibitorischen und exzitatorischen Neurone kommt es in diesem Regelkreis zu einem positiven Feedback zum Kortex. Der Effekt dieser Verschaltung kann im Sinne einer Aufrechterhaltung von Verhalten interpretiert werden.

Im Gegensatz dazu steht die indirekte Regelschleife: Frontaler Kortex - Striatum-laterales Pallidumsegment - Nucl. subthalamicus - mediales Pallidumsegment - Thalamus - frontaler Kortex. Dieses Verschaltungsprinzip führt zu einer Verringerung der Aktivität des Thalamus und damit zu einem negativen Feedback für den Kortex.

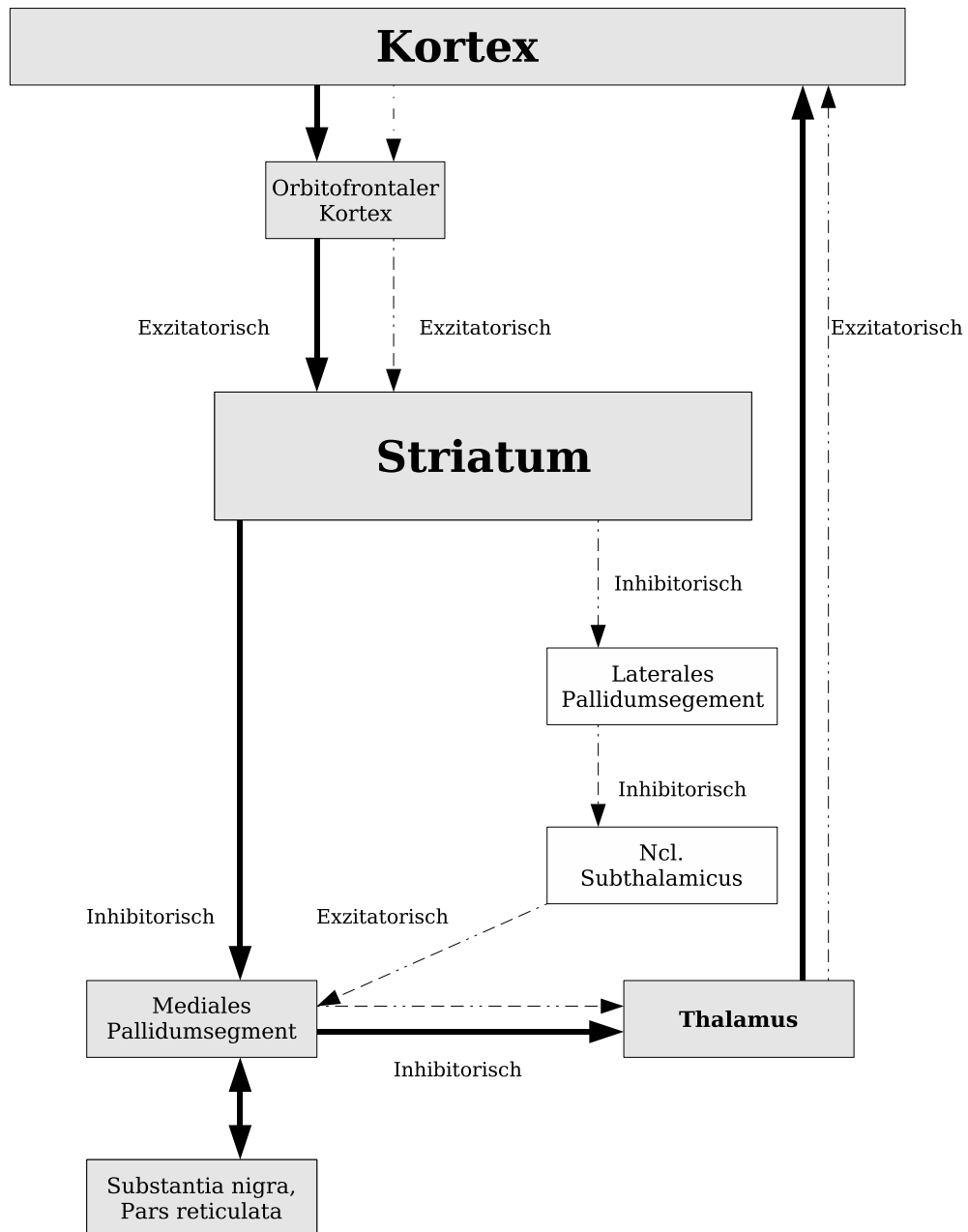
Die indirekte Regelschleife inhibiert bekannte Verhaltensweisen und kognitive Vorgänge. Dies kann unter anderem dazu dienen, neue Verhaltensweisen zu initiieren [42].

Ein weiteres subkortikales Areal, das in diesem neuronalen Netzwerk eine wichtige Rolle spielt (in der Abbildung nicht bezeichnet), ist die Substantia nigra (Pars compacta), welche über dopaminerge Fasern in Wechselwirkung mit dem Striatum steht und durch eine Inhibition der indirekten Feedback-Schleife letztlich zu einer erhöhten Entladungsrate im Thalamus beiträgt [42, 65, 111].

Beide genannten Systeme stehen in einem Gleichgewicht zueinander, damit eine optimale Adaptation an Umweltereignisse erreicht werden kann. Bei der Zwangsstörung scheint es zu einer Störung dieses Gleichgewichtes zu kommen. Man geht davon aus, dass die direkte Schleife eine erhöhte Aktivität aufweist, so dass repetitiv ablaufende Verhaltensmuster positiv verstärkt werden (siehe Abbildung 1.2) [42, 54].

1. Einleitung

Abbildung 1.2.: Pathophysiologie des fronto-subkortikalen Regelkreises bei der Zwangserkrankung



Bei der Zwangserkrankung ist die direkte Schleife des fronto-subkortikalen Regelkreises übererregt. *Schematische Darstellung, modifiziert nach Trepel [111].*

1. Einleitung

Im Zusammenhang mit der bereits beschriebenen Serotoninhypothese lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen: Die direkte Regelschleife, die vom orbitofrontalen Kortex über das Striatum, den Globus pallidus und den Thalamus zurück zum Kortex zieht, ist bei der Zwangsstörung überaktiv. Das klinische Korrelat sind die zu beobachtenden Zwangssymptome. Die Amygdala und weitere dem limbischen System zugehörige Areale, die für Emotionen wie Angst verantwortlich gemacht werden, stehen in direkter Verbindung zu Strukturen des präfrontalen Kortex und der Basalganglien, so dass es auch in diesem Regelsystem zu einer Übererregung kommt [54]. Folge davon sind die starken Angstzustände, unter denen Zwangspatienten leiden. Die Hypothese, dass die direkte Regelschleife übererregt ist, konnte durch SPECT-, PET- und funktionelle MRT-Untersuchungen gestützt werden. Dabei konnte eine erhöhte Glukoseutilisation (Zeichen einer neuronalen "Überaktivität") im Regelkreis zwischen orbitofrontalem Kortex, Basalganglien und limbischem System (insbesondere dem Gyrus cinguli) nachgewiesen werden [10, 42, 89]. Subkortikale Regionen wie das Caudatum sprechen auch auf die Therapie mit SSRI an: Zwangspatienten wiesen vor Therapie mit SSRI eine signifikant höhere Glukoseutilisation in dieser Region auf als nach acht- bis zwölfwöchiger Therapie [91]. Der Grund für den beobachteten medikamentösen Effekt auf die Glukoseutilisation liegt möglicherweise darin, dass das Striatum (Putamen und Ncl. Caudatus) direkte serotonerge Verbindungen aus den Raphekernen [47] erhält. Neben der Amygdala findet sich hier demnach ein weiterer Schnittpunkt mit der Serotonin-Hypothese.

Als weiterer unspezifischer Hinweis auf Dysfunktionen in den Basalganglien bei Patienten mit Zwangserkrankungen gelten Befunde, die mit verschiedenen bildgebenden Verfahren Volumenunterschiede im Striatum zwischen Zwangspatienten und gesunden Vergleichspersonen nachweisen konnten [89]. Zudem konnten auch Volumenunterschiede im Thalamus festgestellt werden. So hatten Zwangspatienten ein signifikant höheres Volumen als die gesunde Vergleichsgruppe (als Zeichen der Überstimulation?). Interessanterweise glichen sich die Volumina nach einer 12-wöchigen Therapie mit SSRI an, was positiv mit der Verbesserung der Zwangssymptomatik korrelierte [89]. Ebenfalls beobachtete Volumenerhöhungen im frontalen Kortex konnten dagegen nicht durch SSRI verändert werden. Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass SSRI eher die subkortikalen Elemente der betroffenen Regelschleife bei den Zwangspatienten beein-

1. Einleitung

flussen.

Die Imbalance im frontostriatalen Regelkreis könnte erklären, warum Zwangspatienten einmal begonnene kognitive oder motorische Handlungen nicht mehr stoppen können [42].

Patienten, die eine Schädigung der Basalganglien erlitten haben, bzw. daran leiden, z.B. durch das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, der Sydenham-Chorea, dem postenzephalitischen Parkinson-Syndrom oder der Schädigung des Globus pallidum, zeigen gehäuft Zwangssymptome [42, 54, 73]. Ebenso konnte im Tierversuch eine zwangsähnliche Symptomatik bei den Tieren hervorgerufen werden, die eine Destruktion des Nucl. caudatus erfahren hatten [42].

Besonders das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom und die Zwangserkrankung wurden von Baxter et al. [54] in unmittelbaren Zusammenhang gebracht. Sie gehen davon aus, dass die Pathophysiologie für beide Erkrankungen die gleiche ist, und lediglich die genaue Topographie der Schädigung die unterschiedlichen klinischen Verlaufsformen bedingt. So wurde durch bildgebende Verfahren der PMOFC in Zusammenhang mit Affekten wie Angst oder innerem Drang bei Zwangserkrankungen und dem Gilles-de-la-Tourette-Syndrom gebracht, während der ALOFC und das ventromediale Kaudatum bei Zwangsgedanken involviert ist [54].

Erkenntnisse der kognitiven Neurowissenschaften haben inzwischen das Modell der Imbalance im orbitofrontalen - subkortikalen Regelkreis erweitert. Hierbei unterscheidet man expliziertes Lernen (mit bewusster Anteilnahme), das v.a. durch DLPFC und mediale temporale Strukturen gesteuert wird, und das implizierte Lernen (unbewusst), das für stereotype Handlungsabläufe und Stereotypen verantwortlich ist und vom kortikostriatalen Regelkreis gesteuert wird [54]. Infolge einer Dysfunktion im kortikostriatalen System bei Zwangserkrankungen kommt es demnach zu einem "Übertritt" von implizierten Lerninhalten in das Bewusstsein. Das bedeutet, dass automatisierte Handlungsweisen, die eigentlich auf subkortikaler Ebene "herausgefiltert" werden müssten, bei Zwangspatienten ins Bewusstsein gelangen.

Die Rolle des Kleinhirns Eine Reihe von Studien bildgebender Verfahren mit dem Ziel, Unterschiede in der Hirnmorphologie zwischen Zwangspatienten und Gesunden zu detektieren, stellte auch morphologische Veränderungen des Kleinhirns bei Zwangspatienten fest [9, 10, 48, 52, 58]. Allerdings bleibt die Frage offen, inwiefern die Veränderungen der Kleinhirnstruktur in ein Ge-

1. Einleitung

samtkonzept zur Erklärung der Pathophysiologie von Zwangserkrankungen integriert werden kann. Meist wurden die Ergebnisse nebenbefundlich geäußert und konnten bisher nicht in Zusammenhang mit Symptomen der Zwangserkrankung gebracht werden.

1.1.3. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Nach dem bisherigen Stand der Forschung geht die Zwangsstörung mit einem gestörten Serotoninstoffwechsel einher, so dass die Gabe von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern zu einer Symptomreduktion führt. Als organisches Korrelat geht man von einer Imbalance frontostriataler Regelkreise aus, die zu einer Überstimulation des orbitofrontalen Kortex und der direkten Regelschleife führt, so dass

unbewusste Lerninhalte bewusst werden und stereotype Handlungsabläufe nicht mehr inhibiert werden können. Die Tatsache, dass sowohl die Amygdala als auch Strukturen der Basalganglien (Caudatum) serotonerg moduliert werden, kann möglicherweise die Wirksamkeit der SSRI auf die Symptomatik der Zwangserkrankung erklären. Bisher gelang der Nachweis struktureller (makroskopischer) Veränderungen mittels bildgebender Verfahren allerdings nicht eindeutig. Daher sind andere Verfahren, die einen Rückschluss auf eine mögliche Dysfunktion innerhalb der frontostriatalen Regelkreise erlauben, von besonderem Forschungsinteresse. Hierzu gehören neuroophthalmologische Untersuchungen, mit deren Hilfe anhand von bestimmten Störungsmustern Rückschlüsse auf zugrundeliegende Pathomechanismen gezogen werden können.

1.2. Physiologie der Augenbewegungen

1.2.1. Einleitung

Die folgenden beiden Augenbewegungssysteme des Menschen sind für diese Arbeit von besonderem Interesse: das sakkadische System und das System der langsamen Augenfolgebewegungen. Sakkaden sind schnelle Blickzielbewegungen, die eine Geschwindigkeit von 400-500°/s erreichen können [6]. Diese Augenbewegungen können sowohl willkürlich als auch unwillkürlich ausgeführt werden und dienen dazu, neu in das Blickfeld eintretende Objekte zu erfassen und mit der Fovea centralis zu fixieren [7].

1. Einleitung

Mit langsamen Augenfolgebewegungen können sich langsam im Raum bewegende Objekte verfolgen lassen. Die maximale Geschwindigkeit, die mit langsamen Augenfolgebewegungen erreicht werden kann, liegt bei 60-80°/s [6].

Beide Systeme werden durch komplexe kortikale Netzwerke gesteuert, so dass verschiedene kortikale und subkortikale Dysfunktionen Einfluss auf die Augenbewegungen ausüben können [64].

1.2.2. Das sakkadische System

Es können verschiedene Typen von sakkadischen Augenbewegungen unterschieden werden. In der vorliegenden Arbeit wurden reflexive Sakkaden, prädiktive Sakkaden und Antisakkaden untersucht. Für die reflexiven Sakkaden wurden dem Probanden Blickziele präsentiert, die Blickzielsprünge unterschiedlicher Amplitude und Richtung vorgaben, so dass der Proband erst nach Präsentation des Blickziels "reagieren" konnte und die entsprechende Sakkade ausführte. Bei den prädiktiven Sakkaden war die Amplitude der Blickzielsprünge immer gleich und die Richtung wechselte in regelmäßiger Reihenfolge, so dass der Proband aufgrund des inneren Abbildes der Sakkade (Efferenzkopie) nach kurzer "Gewöhnung" an den Stimulus die Sakkade schon ausführen konnte, bevor das neue Blickziel erschien. Bei Antisakkaden wurde der Proband aufgefordert, nach Präsentation des Blickziels eine Sakkade gleicher Amplitude in die dem Stimulus entgegengesetzte Richtung durchzuführen (weitere Erläuterungen zu den Stimuli erfolgen im Abschnitt 3.2.3).

Den unterschiedlichen Typen von Sakkaden liegen zum Teil unterschiedliche neuronale Verschaltungsprinzipien zugrunde [7], so dass sie im Folgenden getrennt voneinander beschrieben werden.

1.2.2.1. Reflexive Sakkaden

Der optische Reiz zur Auslösung von reflexiven Sakkaden wird nach der retinalen Perzeption über das Corpus geniculatum laterale (CGL) und die Sehstrahlung zur primären Sehrinde im okzipitalen Kortex (OCC) gesendet. Von hier aus besteht eine Verbindung zum posterioren parietalen Kortex (PPC), wo eine Integration visueller und extraretinaler Informationen stattfindet.

1. Einleitung

Läsionen dieser Region führen zu Dysmetrien (Hypometrie) und Latenzverzögerungen bei der Ausführung von Sakkaden [38]. Der PPC sendet, wie auch schon der primäre visuelle Kortex, Informationen direkt an die Colliculi superiores (CS) und an nachgeschaltete Hirnstammregionen [7, 38], die für die Generierung einer Sakkade von Bedeutung sind. Eine weitere Verbindung führt vom PPC zum frontalen Augenfeld (FAF). Das FAF spielt eine Rolle für die Initiierung und Metrik einer Sakkade, so dass Läsionen dieser Region auch zu Hypometrie (dabei ist die Sakkadenamplitude kleiner als die vorgegebene Amplitude des Blickzielsprunges) und Latenzverzögerung führen können [7, 38]. Dies gilt v.a. für die Initiierung von Willkürsakkaden, weniger für reflexive Sakkaden. Das FAF selbst steht mit weiteren frontalen Arealen in Verbindung, die modulierend in den Regelkreis eingreifen (u.a. Dorsolateraler präfrontaler Kortex = DLPFC). Insgesamt scheint jedoch für die Ausführung visueller Reflexsakkaden weniger das FAF, sondern eher das PPC und seine Projektionen zum CS von Bedeutung zu sein [38]. Der Befehl für die Generierung der Sakkaden wird vom PPC (und FAF) an die Colliculi superiores gesendet. Von dort aus werden dann die präokulomotorischen Zentren des Hirnstamms angesteuert, für horizontale Blicksprünge die paramediane pontine Formatio reticularis (PPFR), für vertikale Blicksprünge die mesencephale Formatio reticularis (MFR) [36, 113]. Von diesen Zentren wird der Befehl zur Ausführung einer Sakkade an die Hirnnervenkerne der entsprechenden Augenmuskeln weitergeleitet.

Zusätzlich erhalten die Hirnstammzentren auch noch modulierende Einflüsse von Kleinhirn- und Vestibulariskernen, die extraretinale Informationen wie die Stellung des Körpers im Raum integrieren und insbesondere für die Metrik der Sakkaden eine große Rolle spielen (Patienten mit degenerativen Erkrankungen des Kleinhirns zeigen vermehrt hypermetrische Sakkaden, dies sind Sakkaden, deren Amplitude höher als der vorgegebene Blickzielsprung ist) [36, 99].

1. Einleitung

1.2.2.2. Prädiktive Sakkaden

Das neuronale Netzwerk für prädiktive Sakkaden unterscheidet sich in einigen Stellgrößen von dem der reflexiven Sakkaden, denn hier spielt die interne Repräsentation des Blickzieles die entscheidende Rolle, so dass prädiktive Sakkaden bereits vor der Präsentation des Blickzieles (also ohne visuellen Reiz) ausgeführt werden, wenn der Proband den Rhythmus (die Frequenz, Richtung und Amplitude) des prädiktiven Stimulus gelernt hat. An der internen Repräsentation ist v.a. das FAF, aber auch das supplementäre Augenfeld (SAF) beteiligt, wie in Primatenstudien und klinischen Studien mit Patienten, die eine Schädigung im FAF erlitten hatten, beschrieben wurde [27].

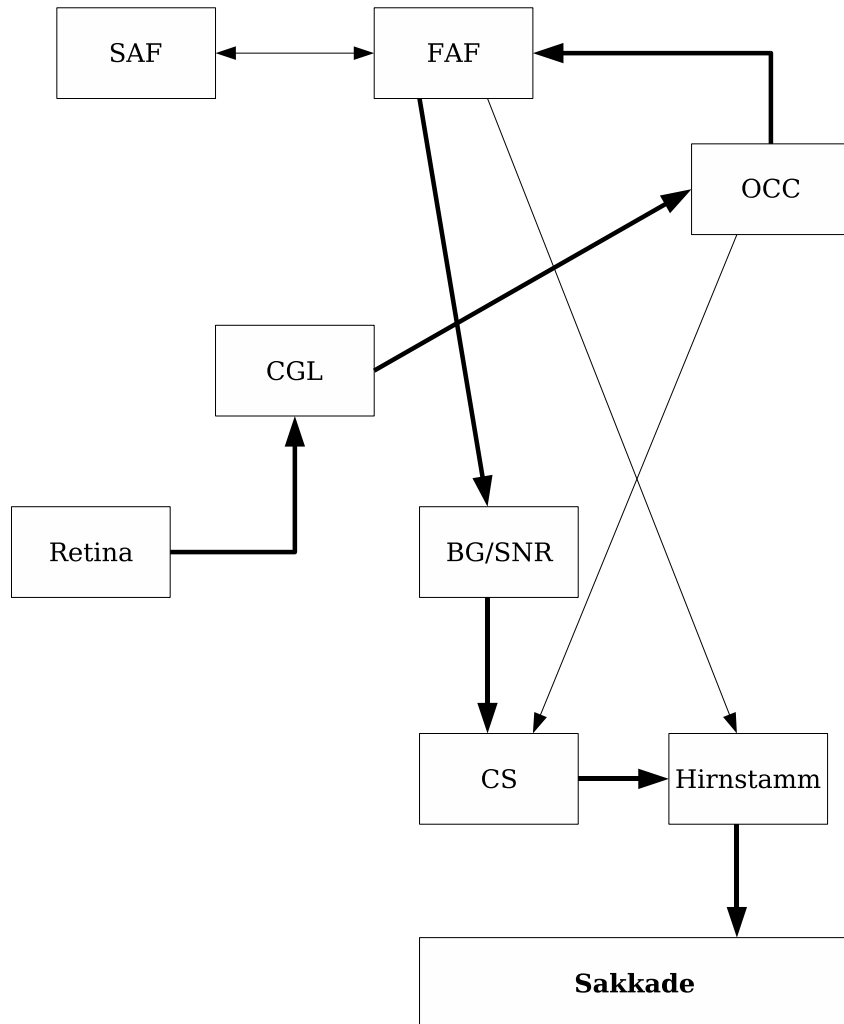
Im Unterschied zu den rein reflexiven Sakkaden, für die das FAF seine Impulse direkt an die CS weiterleitet, ist hier der fronto-subkortikale Regelkreis über die Basalganglien und die Substantia nigra (Pars reticulata) in das Netzwerk eingebunden. Dies konnte v.a. durch Läsionsstudien gezeigt werden: Patienten, die an Morbus Parkinson litten, zeigten bei prädiktiven Sakkaden initial hypometrische Sakkaden bei normaler endgültiger Augenstellung [7, 37].

Die Basalganglien steuern die Initiierung und Metrik von prädiktiven Sakkaden [37]. Dabei stehen die CS unter inhibitorischem Einfluss der Substantia nigra (Pars reticulata), die (wie oben beschrieben) in die direkte Regelschleife des fronto-subkortikalen Regelkreises eingebunden ist. Erst wenn diese durch Neurone des Ncl. caudatus gehemmt wird, kann es zur Generierung einer Sakkade durch die CS kommen.

Der PPC, der bei den reflexiven Sakkaden eine wichtige Rolle spielt, zeigt bildgebenden Verfahren zufolge bei prädiktiven Sakkaden keine erhöhte Aktivität [7].

1. Einleitung

Abbildung 1.4.: Neuronales Verschaltungsprinzip für prädiktive Sakkaden



CGL = Corpus geniculatum laterale, OCC = Okzipitaler Kortex, FAF = Frontales Augenfeld, SAF = Supplementäres Augenfeld, BG/SNR=Basalganglien/Substantia nigra (Pars reticulata), CS = Colliculi superiores. Erläuterungen siehe Text. *Modifiziert nach Broerse [7].*

1. Einleitung

1.2.2.3. Antisakkaden

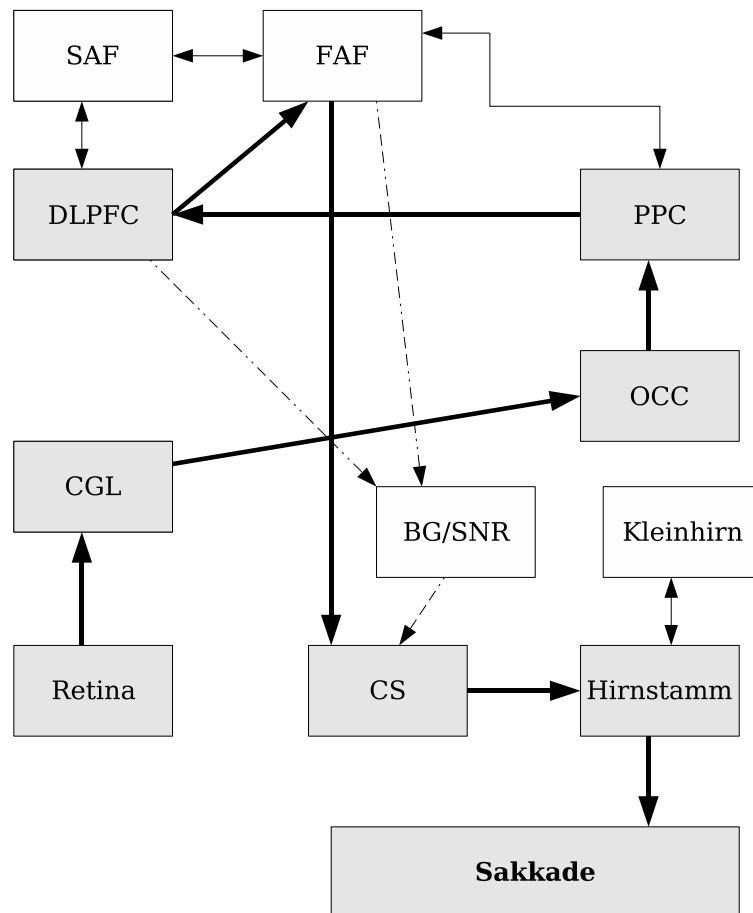
Antisakkaden erfordern eine höhere kognitive Leistung als reflexive und prädiktive Sakkaden, da der Proband nicht nur Richtung und Amplitude einer vorgegeben Sakkade erkennen muss, sondern die reflektorische Sakkade in Richtung des Blickzieles unterdrücken und eine Sakkade gleicher Amplitude in die Gegenrichtung durchführen muss. Dementsprechend ist das neuronale Netzwerk komplizierter als bei den vorangegangenen Sakkadentypen.

Die Unterdrückung der reflektorischen Sakkade wird dem DLPFC zugeschrieben [27]. Dysfunktionen in diesem Areal führen dementsprechend zu einer erhöhten Fehlerrate (das bedeutet, dass der Proband die Sakkade zunächst in Richtung des Blickziels durchführt) [7]. Das FAF spielt zusammen mit dem SAF (ein Areal unmittelbar rostral der prämotorischen Rinde) eine Rolle für die interne Repräsentation der Sakkade und die zeitliche Integration, so dass Läsionen in diesem Gebiet zu Hypometrie und verzögerter Latenz einer Antisakkade führen [7, 27]. Zusätzlich hat der PPC eine wichtige Bedeutung für die korrekte Transformation der visuellen Information in die spiegelbildliche interne Abbildung [7]. Durch zahlreiche Querverbindungen sind auch subkortikale Areale wie die Basalganglien sowie das Kleinhirn in die korrekte Generierung der Antisakkade eingebunden (siehe auch die Abschnitte 5.2.1.1 und 5.2.2.1).

Die Verschaltung auf Zwischenhirn- und Hirnstammebene bis zur Ausführung der Sakkade entspricht der gemeinsamen Endstrecke aller hier genannten Sakkadentypen.

1. Einleitung

Abbildung 1.5.: Neuronales Verschaltungsprinzip für Antisakkaden



CGL = Corpus geniculatum laterale, OCC = Okzipitaler Kortex, PPC = Posteriorer parietaler Kortex, DLPFC = Dorsolateraler präfrontaler Kortex, FAF = Frontales Augenfeld, SAF = Supplementäres Augenfeld, CS = Colliculi superiores, BG/SNR = Basalganglien, Substantia nigra, pars reticulata. Das Kleinhirn ist in ähnlicher Weise in Regelkreise zwischen Kortex, Thalamus und Hirnstamm eingebunden wie bei den reflexiven Sakkaden (siehe Abbildung 1.3). Die dicken Pfeile markieren den Hauptweg der neuronalen Verschaltung von Antisakkaden. Weitere Erläuterungen siehe Text. *Modifiziert nach Broerse [7].*

1. Einleitung

1.2.3. Langsame Augenfolgebewegungen

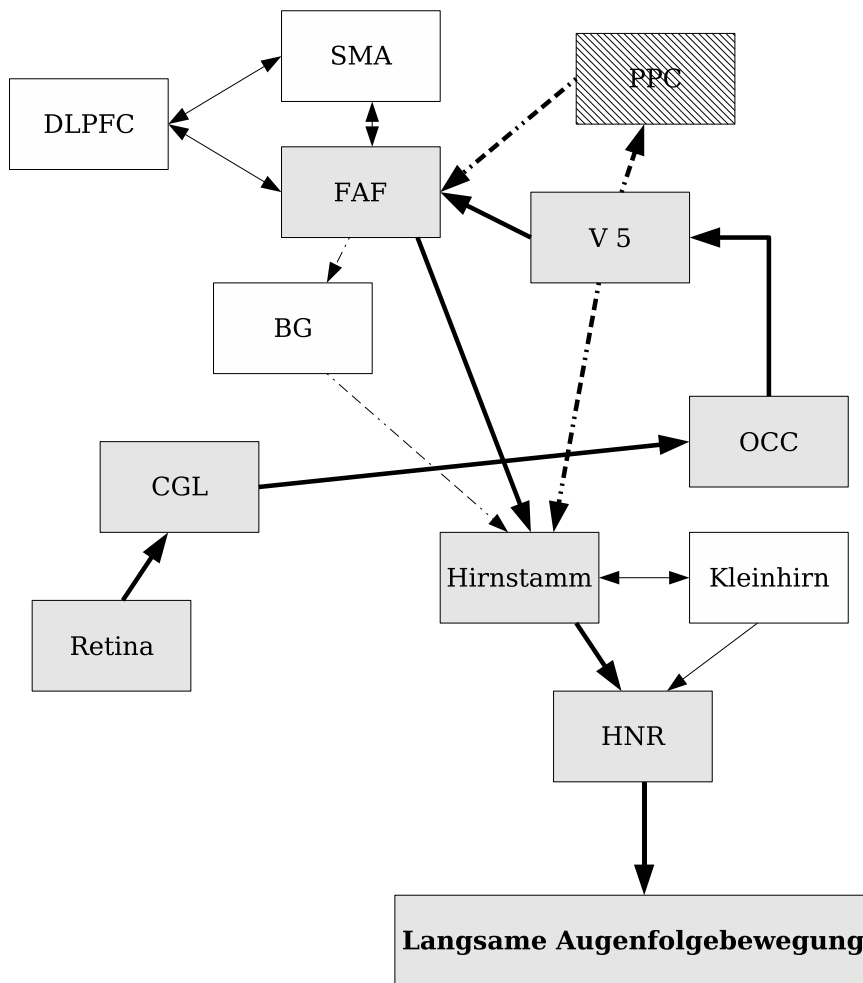
Auslösender Reiz für eine langsame Augenfolgebewegung ist die retinale "Slip"-Geschwindigkeit, d.h. die Geschwindigkeit, mit der sich das Abbild eines Objektes über die Netzhaut bewegt. Nach der retinalen Perzeption gelangt das Signal, das die retinale Slip-Geschwindigkeit bedient, in den primären visuellen Kortex im Okzipitallappen. Hier werden Richtung und Geschwindigkeit des Blickzieles verarbeitet [36, 45]. Von dort gelangen die Informationen in die Area V5 (entsprechend den Areae MT/MST bei Primaten) in der temporo-okzipito-parietalen Übergangzone. Die Aufgabe dieses Areals ist die korrekte Bewegungswahrnehmung und Integration von visuellen und extraretinalen Informationen. Läsionen dieses Areals führen zu einer verminderten Geschwindigkeit der Augenfolgebewegungen zur Seite der Schädigung [39]. Neben direkten Verbindungen der Area V5 zu den präpontinen Blickzentren im Hirnstamm [30] gehen Hauptprojektionen zum PPC und zum FAF. Der PPC ist für die Aufmerksamkeitskontrolle und Koordination von langsamen Augenfolgebewegungen verantwortlich [39, 61].

Das FAF sendet schließlich das motorische Signal für die Augenfolgebewegung an den Hirnstamm. Es erhält Projektionen aus dem SAF (Zeitgeber [38]) und dem DLPFC, der eine Rolle in der Kurzzeitspeicherung der Augenfolgebewegung hat [61].

In die Koordination von langsamen Augenfolgebewegungen ist auch das Kleinhirn eingebunden. Insbesondere der posteriore Vermis, aber auch die Ncl. fastigii sind über fronto-thalamische und fronto-ponto-cerebelläre Regelkreise eingebunden [61, 86]. Das Kleinhirn steht jedoch in der Hierarchie der Kontrolle von langsamen Augenfolgebewegungen unter den genannten kortikalen Strukturen. So führen Schädigungen des PPC eher zu einer Wahrnehmungsstörung der Stimulusgeschwindigkeit, während bei Kleinhirnschäden die richtige Information der Geschwindigkeit wahrgenommen wird, jedoch die Transformation dieser Wahrnehmung in einen konkreten motorischen Befehl (durch das Kleinhirn) fehlerhaft zu sein scheint [72].

1. Einleitung

Abbildung 1.6.: Neuronales Verschaltungsprinzip für langsame Augenfolgebewegungen



CGL = Corpus geniculatum laterale, OCC = Okzipitaler Kortex, V5 = Area V5, PPC = Posteriorer parietaler Kortex, FAF = Frontales Augenfeld, SMA = Supplementärmotorische Area, DLPFC = Dorsolateraler präfrontaler Kortex, BG = Basalganglien, HNR = Hirnnerven. Erläuterungen siehe Text. Die dicken Pfeile markieren den Hauptweg der neuronalen Verschaltung. *Modifiziert nach Heide und Kömpf [38].*

1.3. Augenbewegungsuntersuchungen

1.3.1. Wie werden Augenbewegungen untersucht?

In Anlehnung an die Ausführungen über die Physiologie der Augenbewegungen können verschiedene Aspekte der Systeme untersucht werden. Im wesentlichen kann man die Untersuchung der langsamen Augenfolgebewegungen von den sakkadischen Augenbewegungen unterscheiden. Es gibt eine Vielzahl methodischer Möglichkeiten, bestimmte Teilaspekte der Systeme zu untersuchen und die erhobenen Daten auszuwerten [64]. Dennoch ist die Untersuchung von Augenbewegungen ein geeignetes Mittel, um Rückschlüsse auf die Funktion von kortikalen Regelkreisen zu ziehen. Nach einer Studie von Ettinger et al. [18], die eine Test-Retest-Reliabilität für langsame Augenfolgebewegungen, Antisakkaden und Prosakkadenstimuli an gesunden Probanden durchgeführt haben, können die Antworten des okulomotorischen Systems einzelner Probanden als über die Zeit stabil angenommen werden. Damit lassen sich Abweichungen gut definieren und erlauben Rückschlüsse auf Dysfunktionen in den entsprechenden Regelkreisen.

1.3.1.1. Sakkadische Stimuli

Bei sakkadischen Stimuli wird der Parameter "Amplitudengain" verwendet. Dabei setzt man die Amplitude der Augenbewegung ins Verhältnis zur Amplitude des Stimulus. Ein weiterer Parameter ist die Latenz zwischen dem vorgegebenen Blickzielsprung und dem Beginn der Sakkade. Zusätzlich kann man die Sakkadenspitzen­geschwindigkeit bestimmen, die als Funktion der Amplitude weitere Rückschlüsse auf die Sakkadendynamik zulässt [101]. Außerdem kann man die Sakkaden subtypisieren (siehe Tabelle 1.1).

1. Einleitung

Tabelle 1.1.: Subtypen von Sakkaden

<i>Sakkadentyp</i>	<i>Erläuterung</i>
Korrektur	Bei initial dysmetrischer Sakkade passt eine Folgesakkade die Augenposition wieder der Stimulusposition an
Antizipatorisch	Bei prädiktiven Sakkaden: Die Sakkade wird durchgeführt, bevor der Sprung des Blickzieles stattgefunden hat.
Fehlersakkaden	Bei Antisakkaden: Reflektorische Sakkaden in Richtung des Blickzieles.

Weitere Erläuterungen siehe Abschnitt 3.2.3

Die Auswahl der verschiedenen Parameter, die ausgewertet und interpretiert werden können macht die Vergleichbarkeit schwierig. Hinzu kommen unterschiedliche Messsysteme, mit denen die Augenbewegungen erfasst werden. Daraus wird ersichtlich, dass die Vergleichbarkeit der Studien wesentlich von der verwendeten Methode abhängt.

1.3.1.2. Langsame Augenfolgebewegungen

Stimuli für die Untersuchung von langsamen Augenfolgebewegungen Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten, langsame Augenfolgebewegungen und definierbare Teilleistungen zu untersuchen. In der vorliegenden Arbeit wurden Dreiecksreize für die Untersuchung von langsamen Augenfolgebewegungen verwendet. Dabei bewegt sich der Stimulus mit konstanter Geschwindigkeit von links nach rechts (und zurück). Damit sind Richtung und Geschwindigkeit der Bewegung vorhersehbar. Vergleichbar mit Dreiecksreizen sind sinusförmige Reize (Pendelreize). Hierbei ist die Stimulusgeschwindigkeit allerdings nicht konstant, sondern ändert sich sinusförmig mit der Maximalgeschwindigkeit um den zentralen Fixationspunkt, während die Geschwindigkeit um die exzentrischen Umkehrpunkte auf Null abgebremst wird. Der Richtungswechsel kündigt sich also durch eine Verlangsamung der Stimulusgeschwindigkeit an [114]. Da bei Sinusreizen und Dreiecksreizen das Muster der Bewegungen vorhersehbar ist, spielen insbesondere prädiktive Mechanismen eine Rolle bei der Wiederaufnahme der Blickzielgeschwin-

1. Einleitung

digkeit nach dem Richtungswechsel [114].

Zur Beurteilung der langsamen Augenfolgebewegungen dient der sogenannte "Geschwindigkeitsgain", damit bezeichnet man das Verhältnis von Augengeschwindigkeit zu Stimulusgeschwindigkeit. Ist das Auge in seinen Bewegungen zu schnell oder zu langsam, muss es den Stimulus mit einer Sakkade (z.B. Aufholsakkade) wieder neu foveal fixieren. Da die Anzahl der unterbrechenden Sakkaden einen indirekten Hinweis auf die Funktion des Systems der langsamen Augenfolgebewegungen geben kann, ist die Typisierung und Bestimmung der Sakkadenfrequenz ein wichtiger Parameter zur Detektion möglicher Dysfunktionen (siehe Tabelle 1.2). Während einer langsamen Augenfolgebewegung müssen das Augenfolge- und das Sakkadensystem ständig miteinander interagieren.

Tabelle 1.2.: Typisierung von Sakkaden während langsamer Augenfolgebewegungen

<i>Sakkadentyp</i>	<i>Funktion bei AFB</i>
Aufholsakkade (AUS)	Bei zu langsamer Augengeschwindigkeit wird mit einer Sakkade in Blickzielrichtung der Stimulus erneut foveal fixiert.
Rückstellsakkade (RS)	Ist das Auge dem Blickziel voraus (zu hohe Augengeschwindigkeit) wird mit einer Sakkade in Gegenrichtung der Blickzielbewegung dieses wieder foveal fixiert
Antizipatorische Sakkade (AS)	Eine Sakkade wird in die erwartete Richtung des Stimulus durchgeführt, damit springt das Auge dem Stimulus voraus. Eine Rückstellsakkade kann sich anschließen oder das Auge verharrt in der Position, bis das Blickziel die Position passiert hat.
Gegenrucke (GR)	Ein Sakkadenpaar aus einer Sakkade, die dem Blickziel vorausspringt und einer Refixationssakkade ($> 4^\circ$ Amplitude), Dauer des intersakkadischen Intervalls: Ca. 200 ms. Während dieses Intervalls wird die Folgebewegung fortgeführt (extrafoveal), Gain: 0,5 - 1.

AFB = (Langsame) Augenfolgebewegungen.

Ändert das Blickziel während eines Stimulus die Richtung, so ist die Latenzzeit (die Zeit, die das Gehirn benötigt, um den Richtungswechsel zu erkennen und die Augenbewegung an

1. Einleitung

die Bewegung des Blickzieles anzugleichen) von besonderem Interesse, da sie Rückschlüsse auf die Richtungs- und Bewegungswahrnehmungsfähigkeit des Probanden zulässt und zusätzlich prädiktive Mechanismen erfasst.

1.3.2. Augenbewegungen bei Zwangsstörung

Vor dem Hintergrund der Hypothesen zur Pathophysiologie der Zwangserkrankung und dem Wissen über die Physiologie der Augenbewegungen kann der Frage nachgegangen werden, inwieweit die Untersuchung von Augenbewegungen zur Überprüfung der neuroanatomischen Hypothese der Zwangsstörung dienen kann.

Vergleicht man die neuronalen Netzwerke, die zur Durchführung von Augenbewegungen benötigt werden mit denen, die im Zusammenhang mit der neuroanatomischen Hypothese zur Zwangserkrankung diskutiert werden, lassen sich folgende Hypothesen formulieren:

- Strukturen des präfrontalen Kortex, die eine wichtige Rolle in den genannten fronto-subkortikalen Regelkreisen bei Zwangspatienten spielen, sind auch in die Generierung von Augenbewegungen (Sakkaden und langsame Augenfolgebewegungen) eingebunden. Störungen in diesen Regelkreisen müssen daher messbaren Einfluss auf die Augenbewegungen der Zwangspatienten haben.
- Eine Dysfunktion im Bereich der Basalganglien bei Zwangserkrankten führt zu Veränderungen in der korrekten Sakkadengenerierung, insbesondere in Bezug auf die Metrik und die Latenz bei sakkadischen Stimuli.

1.3.3. Vergleich mit Patienten mit psychotischer Störung

Augenbewegungen bei Patienten mit psychotischer Störung sind sehr gut untersucht (siehe Abschnitt 5.1.1). Es gibt in der Literatur eine breite Übereinstimmung darüber, dass sich bestimmte Defizite für Patienten mit psychotischer Störung gut replizieren lassen.

Für die langsamen Augenfolgebewegungen ist der Hauptbefund ein erniedrigter Geschwindigkeitsgain, der einhergeht mit einer erhöhten Anzahl von Aufholsakkaden und antizipatorischen Sakkaden [1, 5, 6, 23, 44, 45, 59, 60, 63, 64, 95, 117]. Als neuroanatomische Korrelate für diese

1. Einleitung

Befunde werden insbesondere das frontale Augenfeld, die Area V5 und häufig auch der posteriore parietale Kortex diskutiert [1, 6, 44, 45, 59, 60].

Bei der Untersuchung sakkadischer Parameter von Patienten mit psychotischer Störung fanden sich als Hauptbefunde in vielen Studien eine erhöhte Anzahl hypometrischer Sakkaden bei prädiktiven Sakkadenstimuli und eine erhöhte Anzahl an Fehlersakkaden bei Antisakkadenstimuli. Dies wird durch Dysfunktionen im frontalen Augenfeld, dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und Teilen der Basalganglien erklärt [6, 7, 45, 49, 55].

Damit konnten für Patienten mit psychotischer Störung durch die Untersuchung von Augenbewegungen wertvolle Hinweise auf neurobiologische Faktoren der Erkrankung gewonnen werden. Weiterhin werden als Ursache der Augenbewegungsdefizite von Patienten mit psychotischer Störung verschiedene kortikale bzw. subkortikale Areale genannt, die auch in der neuroanatomischen Hypothese zur Zwangserkrankung eine wichtige Rolle spielen. Insofern ist der Vergleich zwischen diesen beiden Patientengruppen besonders interessant, um Rückschlüsse auf eventuelle Gemeinsamkeiten der Pathophysiologie beider Erkrankungen ziehen zu können. Möglicherweise stellen die Kortexareale, die sowohl im Zusammenhang mit der Zwangserkrankung als auch im Zusammenhang mit psychotischen Störungen genannt werden, das neuroanatomische Korrelat für die bei Patienten mit psychotischer Störung auftretenden Zwangssymptome dar. Mehrere Studien geben Hinweise darauf, dass 14 - 26% aller Patienten mit psychotischer Störung auch Zwangssymptome aufweisen [76, 81, 82]. Bei diesen Patienten spielt gegenüber den Patienten mit psychotischer Störung, die keine Zwangssymptome aufweisen, die Beteiligung der Basalganglien an der Pathogenese der Erkrankung eine besondere Rolle [106]. Tibbo et al. [107] beschrieben in einer Literaturübersicht zum Zusammenhang zwischen Zwangserkrankung und psychotischer Störung eine Überlappung von funktionellen Regelkreisen bei diesen beiden Erkrankungen, die sich auf das serotonerge und das dopaminerge System beziehen. Durch bildgebende Verfahren konnte beim Vergleich zwischen Patienten mit psychotischer Störung und Zwangspatienten festgestellt werden, dass beide Patientengruppen gegenüber Kontrollprobanden ein verringertes Hippokampusvolumen aufwiesen, während die Amygdala nur bei Zwangspatienten vergrößert war [57]. Andere Studien zeigten, dass das Hippokampusvolumen insbesondere bei den Patienten mit psychotischer Störung verringert war, die gleichzeitig

1. Einleitung

an Zwangssymptomen litten [3]. Daher gibt es Autoren, die auf Grundlage dieser Überschneidungen eine neue Subgruppe von psychotischen Erkrankungen annehmen (sogenannte “schizo-obsessive Störung”) [35]. Weitere Studien, die sich mit neurobiologischen Faktoren zur Entstehung der Schizophrenie beschäftigt haben, weisen auch auf präfrontale Areale (orbitofrontaler Kortex, dorsolateraler präfrontaler Kortex) und deren Verbindungen zu subkortikalen Strukturen hin (u.a. das Striatum) [14, 19, 80]. Dies sind Regelkreise und Strukturen, die auch im Zusammenhang mit pathogenetischen Faktoren zur Entstehung der Zwangserkrankung genannt werden.

Zusammenfassend gibt es also Hinweise darauf, dass es Überschneidungen zwischen der Zwangserkrankung und der psychotischen Störung gibt. Daher ist es von Interesse, ob sich die in bildgebenden Verfahren dargestellten Gemeinsamkeiten bzw. die Theorien über sich überlappende Regelkreise bei beiden Erkrankungen auch durch die Untersuchung von Augenbewegungen abbilden lassen.

2. Fragestellung

Im Rahmen dieser Studie wurden Augenbewegungen bei Zwangspatienten, Patienten mit psychotischer Störung und einer gesunden Kontrollgruppe untersucht. Ziel der Arbeit war es, mögliche Augenbewegungsdefizite bei Zwangspatienten aufzudecken und die gewonnenen Daten mit gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit psychotischer Störung zu vergleichen. Dabei wird im einzelnen auf folgende Fragen eingegangen:

- Bestehen bei Zwangspatienten Augenbewegungsdefizite, die sich mit den theoretischen Überlegungen zur Pathophysiologie der Erkrankung in Einklang bringen lassen, d.h. lassen sich anhand der Defizite Rückschlüsse auf Dysfunktionen innerhalb bestimmter kortikaler Areale oder neuronaler Netzwerke ziehen?
- Wenn Defizite gefunden werden, können diese dann auf die Zwangserkrankung zurückgeführt werden oder besteht ein Zusammenhang mit einer anderen komorbid auftretenden psychischen Erkrankung?
- Inwieweit lassen sich die bei Zwangspatienten gefundenen Defizite mit denen von Patienten mit psychotischer Störung vergleichen?

3. Methoden

3.1. Versuchsteilnehmer

Es wurden insgesamt 22 Patienten mit einer Zwangserkrankung, 21 Patienten mit einer psychotischen Störung und 24 Kontrollprobanden untersucht und miteinander verglichen.

Die Stichprobengröße für die Kollektive wurde entsprechend einer Poweranalyse mit Daten aus der Literatur (z.B. Clementz et al. 1992 [12]) gewählt, in der psychotisch erkrankte Patienten und Normalprobanden verglichen wurden. Für den Vergleich okulomotorischer Parameter ergab sich eine hohe Effektstärke im Gain von 1,33. Bei $\alpha = 0,05$ und einer Power von 0,95 ergäbe sich für den Vergleich dieser beiden Kollektive eine Stichprobengröße von insgesamt $n = 32$ ($n = 16$ pro Gruppe).

Die vorliegende Studie wurde durch die lokale Ethikkommission genehmigt (Aktenzeichen der Ethikkommission: 00/071). Jeder Proband gab nach einer ausführlichen Aufklärung über Ziel und mögliche Risiken der Studie sein schriftliches Einverständnis.

3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Sowohl die Zwangspatienten als auch die Patienten mit einer psychotischen Störung wurden aus einem Kollektiv von Patienten rekrutiert, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck befanden. Die Kontrollgruppe rekrutierte sich aus Mitarbeitern der Klinik. Die Versuchsteilnehmer wurden in die Studie aufgenommen, wenn keine Hinweise auf neurologische Erkrankungen oder Substanzmissbrauch erhoben werden konnten.

3. Methoden

Zusätzlich wurden die Versuchsteilnehmer nach dem Tragen einer Sehhilfe befragt, wobei nur solche Probanden in die Studie aufgenommen wurden, deren Refraktionsfehler nicht stärker als ± 2 dpt. bei einem Visus von 0,8 bis 1,0 war.

3.1.1.1. Ausschlusskriterien hinsichtlich der Medikation

Zahlreiche Untersuchungen haben Einflüsse von Medikamenten auf Augenbewegungen untersucht [64]. Es gibt nur wenige Medikamente, bei denen ein Einfluss auf die Augenbewegungen festzustehen scheint. Zu diesen Medikamenten gehören in erster Linie Sedativa aus der Gruppe der Barbiturate und Benzodiazepine [34, 64]. Patienten, die diese Medikamente zum Zeitpunkt der Untersuchung bzw. in den letzten drei Tagen zuvor eingenommen hatten, wurden daher nicht in die Studie eingeschlossen. Obwohl es für die Medikation mit Lithium uneinheitliche Ergebnisse gibt (so behaupten z.B. Gooding et al [31], dass es keinen Einfluss von Lithium auf Augenbewegungen gibt), spricht doch die Mehrheit der Studien für einen Einfluss dieses Medikaments [64]. Daher wurden auch Patienten mit dieser Medikation ausgeschlossen.

Anders ist die Studienlage für Neuroleptika. Zwar gibt es auch hier Vermutungen für einen möglichen Einfluss von Neuroleptika auf Augenbewegungen [66], jedoch spricht die Mehrzahl der Studien gegen einen direkten Einfluss von typischen Neuroleptika (mittel- und hochpotenten) auf die Augenbewegungen [24, 34, 64]. Zu den atypischen Neuroleptika liegen bisher nur wenige Studien vor. Litman et al. [66] gehen von einem Einfluss durch atypische Neuroleptika auf die Okulomotorik aus, wohingegen Flechtner et al. [22] in ihrer Studie darlegten, dass Neuroleptika (typische und atypische) keinen Einfluss auf die Augenbewegungen (in diesem Fall für langsame Augenfolgebewegungen) haben.

Zudem ist zu berücksichtigen, dass unmedizierte Patienten aufgrund der Schwere der psychotischen Symptomatik oftmals nicht in der Lage sind, die umfangreiche Untersuchungsprozedur zu absolvieren. Daher wurden auch Patienten mit einer Neuroleptika-Medikation in die Studie aufgenommen. Durch die Bildung von Subgruppen ergibt sich in der vorliegenden Arbeit die Möglichkeit, Patienten mit atypischen Neuroleptika von solchen mit typischen Neuroleptika zu unterscheiden, um mögliche Unterschiede zu detektieren. Ähnliches gilt für Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva oder selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern behandelt

3. Methoden

wurden. Hier wurden bisher nur wenige Studien durchgeführt, jedoch gibt es bislang keinen Hinweis auf eine Beeinflussung der Augenbewegungen durch Antidepressiva [64].

Patienten mit Substanzmissbrauch in der Anamnese (mit Ausnahme von Nikotinabusus, siehe unten) wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Nikotinabusus Aufgrund der Tatsache, dass eine Vielzahl von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen Nikotinabusus betreibt [90], ist es äusserst schwierig, Probanden ohne Nikotinabusus zu rekrutieren. Daher bestand auch bei den meisten eingeschlossenen Probanden regelmäßiger Nikotinkonsum. Besonders bei psychotisch erkrankten Patienten ist ein Grund für den chronischen Nikotinabusus die Verminderung der anticholinergen Nebenwirkungen von Neuroleptika [116].

Da die Halbwertszeit von Nikotin ca. zwei Stunden beträgt, und bei chronischem Nikotinabusus durch Beschleunigung des oxidativen Abbaus die Halbwertszeit auf bis zu 30 Minuten reduziert wird [56], wurden alle Probanden aufgefordert, am Tag der Untersuchung auf das Rauchen zu verzichten. Damit konnten eventuelle Effekte von Nikotin auf die Untersuchung von Augenbewegungen auf ein Minimum reduziert werden [64].

3.1.2. Altersstruktur des Kollektivs

Das mittlere Alter der Zwangspatienten lag bei 34,23 Jahren ($\pm 11,23$; Altersspanne: 21 - 54 Jahre), das der psychotisch erkrankten Patienten bei 33,57 Jahren ($\pm 10,23$; Altersspanne 17 - 45 Jahre) und das der Kontrollgruppe bei 31,04 Jahren ($\pm 6,28$; Altersspanne = 21 - 58 Jahre). Die Gruppe der Zwangspatienten bestand aus 13 Männern und 9 Frauen, die Gruppe der psychotisch erkrankten Patienten aus 12 Männern und 9 Frauen, die Kontrollgruppe aus 15 Männern und 9 Frauen.

Ob sich die Gruppen untereinander im Alter signifikant unterscheiden, wurde durch eine einfaktorielle ANOVA-Prozedur (Varianzanalyse) überprüft, dabei ergab sich kein signifikanter Alterseffekt ($F(2;64) = 0,73$; $p = 0,49$).

3. Methoden

3.1.3. Charakterisierung der Versuchsteilnehmer

Die beiden Patientenkollektive wurden folgenden psychiatrischen Interviews zur Charakterisierung der Erkrankung unterzogen:

- Für Achse -I- Diagnosen wurde das Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), German Version 4.4., verwandt [96].
- Für Achse-II-Diagnosen wurde bei den Patienten mit Zwangsstörung das Strukturierte Klinische Interview (SKID II nach DSM-IV) durchgeführt [97]. Bei Patienten mit psychotischer Störung ist die Diagnose einer Persönlichkeitsstörung aufgrund der Persönlichkeitsveränderung durch die psychotische Erkrankung nicht sinnvoll.
- Die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) wurde zur Einschätzung des Schweregrades der Psychopathologie der Patienten verwandt [78].
- Die Yale-Brown-Obsessive-Compulsive-Scale (Y-BOCS) wurde zur Beurteilung der Zwangssymptomatik benutzt [32].
- Die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) wurde zur Beurteilung der psychopathologischen Beeinträchtigung der Patienten mit psychotischer Störung benutzt [51]. Sie gliedert sich in eine Positive Subskala, eine Negative Subskala und eine Allgemeine Psychopathologie Subskala. Zu den positiven (produktiven) Symptomen zählen Wahnideen, formale Denkstörung, Halluzinationen, Erregung, Größenwahn, Misstrauen/Verfolgungswahn und Feindseligkeit. Zu den negativen Symptomen gehören Affektverarmung, emotionaler Rückzug, mangelnde Beziehungsfähigkeit, passiver/apathischer sozialer Rückzug, erschwertes abstraktes Denkvermögen, mangelnde Spontanität und Redefluss und stereotypes Denken.

Die Ergebnisse des MINI und des SKID II wurden für die Verschlüsselung nach den in Deutschland gültigen ICD-10-Kriterien verwandt. In den folgenden Tabellen werden die Ergebnisse dargestellt:

3. Methoden

Tabelle 3.1.: ICD-10-Diagnosen der Zwangspatienten

Achse I	
Hauptdiagnose nach ICD 10	
<i>Diagnose</i>	<i>Häufigkeit</i>
F 42.0 (überwiegend Zwangsgedanken)	1
F 42.2 (Zwangshandlungen und Zwangsgedanken gemischt)	21
Nebendiagnose (n = 14)	
<i>Diagnose</i>	<i>Häufigkeit</i>
F 32.1 (mittelgradige depressive Episode in der Vorgeschichte)	1
F 34.1 (Dysthymia)	7
F 40.0 (Agoraphobie)	1
F 40.1 (soziale Phobie)	1
F 41.0 (Panikstörung)	2
F 45.0 (Somatisierungsstörung)	1
F 45.2 (hypochondrische Störung)	1
Achse II (n = 10)	
<i>Diagnose</i>	<i>Häufigkeit</i>
F 60.5 (Anankastische Persönlichkeitsstörung)	4
F 60.6 (Ängstliche / Vermeidende Persönlichkeitsstörung)	4
F 60.8 (Narzisstische Persönlichkeitsstörung)	2
Alter bei Ersterkrankung (Mittelwert)	20,5 Jahre (± 10,74)
Dauer der Erkrankung (Mittelwert)	14 Jahre (± 9,89)
Ergebnisse der Y-BOCS	
Subscore Zwangsgedanken	10,64 (± 4,34)
Subscore Zwangshandlungen	9,36 (± 4,41)
Gesamtscore	20,14 (± 7,68)

Der Gesamtscore der Y-BOCS wird folgendermaßen interpretiert: 0-7 Punkte: subklinisch; 8-15 Punkte: leicht; 16-23 Punkte: mäßig; 24-31 Punkte: schwer; 32-40 Punkte: extrem.

Zwangspatienten mit einer zusätzlichen akuten depressiven Episode zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die Nebendiagnose bezieht sich auf eine

3. Methoden

“Life-time-Depression” nach DSM-IV-Kriterien.

Tabelle 3.2.: ICD-10-Diagnosen der Patienten mit psychotischer Störung

<i>Achse I</i>	
<i>Hauptdiagnose nach ICD 10</i>	
<i>Schizophrenie</i>	
<i>Diagnose</i>	<i>Häufigkeit</i>
F 20.0 (Paranoide Schizophrenie)	9
F 20.2 (Katatone Schizophrenie)	1
F 20.31 (Undifferenzierte Schizophrenie)	1
F 20.5 (Schizophrenes Residuum)	3
F 20.6 (Schizophrenia simplex)	1
F 20.8 (Sonstige Schizophrenie)	3
<i>Sonstige psychotische Störungen</i>	
F 23.8 (Sonstige akute vorübergehende psychotische Episode)	1
F 25.0 (Schizomanische Störung)	1
F 25.1 (Schizodepressive Störung)	1
<i>Alter bei Ersterkrankung (Mittelwert)</i>	
	25,4 Jahre (\pm 8,99)
<i>Dauer der Erkrankung (Mittelwert)</i>	
	8,55 Jahre (\pm 7,45)
<i>Ergebnisse der PANSS</i>	
	<i>Perzentilen</i>
Plussymptomatik	26,85 (\pm 26,31)
Minussymptomatik	45,25 (\pm 28,75)
Allgemeine Psychopathologie	49,35 (\pm 66,45)

Folgende Einteilungen gelten für die PANSS (bezogen auf die Ausprägung der Symptome in den jeweiligen Subscores): 95 und darüber: sehr hoch; 75-94: hoch; 26-74: mittel; 6-25: niedrig; 5-24: sehr niedrig.

Tabelle 3.3.: Ergebnisse der BPRS (Mittelwert)

<i>BPRS-Subscore</i>	<i>Zwangspatienten</i>	<i>Patienten mit psychotischer Störung</i>
Gesamtscore	36,95 (\pm 11,07)	34,85 (\pm 8,88)

3. Methoden

Tabelle 3.4.: Bildungsniveau

<i>Abschluss</i>	<i>Zwangspatienten</i>	<i>Psychotische Störung</i>	<i>Gesunde</i>
Hochschulreife	8	2	14
Mittlere Reife	10	13	3
Hauptschule	4	4	1
Kein Abschluss	0	1	0
Keine Angaben	0	1	6

Die Ergebnisse der Y-BOCS zeigten, dass die Patienten im Mittel an einer mäßiggradig ausgeprägten Zwangserkrankung litten. Die Patienten mit psychotischer Störung litten zum Zeitpunkt der Untersuchung laut PANSS an einer mittelgradig ausgeprägten psychopathologischen Beeinträchtigung mit Überwiegen der Minussymptomatik.

Die BPRS, die eine Einschätzung der Schwere der Erkrankung zulässt, ergab, dass sich die Patienten im Gesamtscore nicht signifikant voneinander unterschieden ($t = -0,68$; $df = 40$; $p = 0,50$). Die beiden Patientenkollektive unterschieden sich nicht in ihrem Alter bei Ersterkrankung ($t = -1,72$; $df = 39$; $p = 0,09$).

Bedingt durch die Rekrutierung der Normalprobanden aus Mitarbeitern der Klinik ergibt sich das höhere Bildungsniveau dieses Kollektivs, während der überwiegende Teil der Patienten aus beiden Gruppen einen Realschulabschluss erreichte. Damit wiesen beide Gruppen ein vergleichbares Bildungsniveau auf.

3.1.4. Medikation der Probanden

Zwei der Zwangspatienten waren unmediziert. 17 Patienten erhielten einen Serotonin - Wiederaufnahmehemmer: ein Patient davon Fluvoxamin, vier Patienten Fluoxetin, fünf Patienten Paroxetin und acht Patienten Sertralin. Drei Patienten erhielten als trizyklisches Antidepressivum Clomipramin, das trizyklische Antidepressivum mit dem höchsten Serotonin-Wiederaufnahmehemmer-Anteil.

Von den 21 Patienten mit psychotischer Erkrankung bekamen neun Patienten ein atypisches Neuroleptikum: Vier davon Clozapin, zwei Zotepin, zwei Olanzapin und ein Patient erhielt Ris-

3. Methoden

peridon. Sechs Patienten wurden mit einem typischen Neuroleptikum behandelt, davon ein Patient mit Fluphenazin, einer mit Flupentixol, ein Patient nahm Fluspirilen, zwei Patienten erhielten Haloperidol und ein Patient erhielt Perphenazin. Drei Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung unmediziert, weitere drei erhielten jeweils niederpotente sedierende Neuroleptika (Chloprothixen oder Pipamperon) als Bedarfsmedikation, wobei die Einnahme ab dem Abend vor der Untersuchung ausgesetzt war.

Aus dem Kollektiv der Normalprobanden nahm kein Proband zum Zeitpunkt der Messung ein Medikament, für das ein Einfluss auf die Okulomotorik bekannt ist.

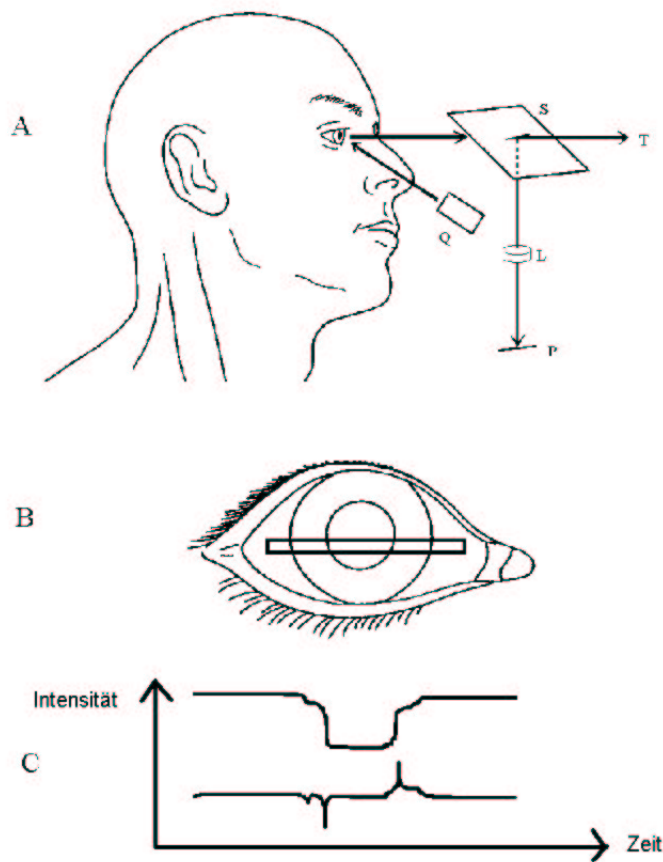
3.2. Versuchsaufbau

3.2.1. Apparate

Für die Aufzeichnungen der Augenbewegungen wurde nach dem Prinzip der Infrarot-Reflex Okulographie (IROG) verfahren [50, 114]. Mit dieser Methode kann ein Areal auf dem Auge abgetastet werden, wobei die reflektierte Infrarotstrahlung unterschiedliche Intensitäten an verschiedenen Abschnitten des Auges wiedergibt, die dann entsprechenden Regionen zugeordnet werden können. Die Augen werden von dem verwendeten Gerät (EyeTracker, AMTech) mit Infrarotlicht beleuchtet, dabei wird ein horizontaler Streifen des Auges, der Anteile von Sklera, Iris und Pupille umfasst, auf ein lineares Photodiodenarray abgebildet. Dies geschieht über einen das Infrarotlicht reflektierenden Plexiglasschirm und eine nachgeschaltete Linse. Auf der Detektoranordnung kann dann die Position der Pupille bestimmt werden. Da diese weniger Infrarotlicht reflektiert als die übrigen erfassten Abschnitte des Auges, findet sich als Abbild ein deutlich sichtbarer Intensitätssprung. Letztlich gibt der Mittelpunkt zwischen den Pupillenrändern die Position des Auges wieder. Die Abbildung 3.1 verdeutlicht den Versuchsaufbau.

3. Methoden

Abbildung 3.1.: Versuchsaufbau



Prinzip der Infrarotreflexokulographie: Eine Infrarotquelle Q beleuchtet das Auge. Der in Teil B der Abbildung markierte Streifen wird über eine Plexiglasscheibe S und eine Linse L auf ein lineares Photodiodenarray abgebildet. Die Plexiglasscheibe S ist für die Wellenlängen des sichtbaren Lichts durchlässig und erlaubt den Blick auf das Target T. Die unterschiedliche Reflexion des Infrarotlichts an den verschiedenen Teilen des Auges ergibt den in Teil C der Abbildung dargestellten Intensitätsverlauf entlang des Diodenarrays, in dem die Ränder der Pupille am differenzierten Signal als Orte größter Intensitätsänderung erkannt werden. Die Augenposition wird als Mittelpunkt der Pupillenränder bestimmt. *Modifiziert nach Trillenbergl [114].*

Die Abmessungen der Photodioden bestimmen die Auflösung des Verfahrens, sie ist mit $0,08^\circ$ als relativ hoch einzuordnen [50]. Zum Vergleich liegt die Auflösung beim Elektrokulogramm nur bei $1-2^\circ$ [94, 118]. Die Größe der Pupille spielt bei dieser Anordnung keine Rolle.

Das gemessene Signal wurde mit einer Frequenz von 200 Hz digitalisiert und zur Off-line Analyse gespeichert.

3. Methoden

3.2.2. Versuchsbedingungen

Die Versuche wurden in einem abgedunkelten und ruhigen Raum der Augenklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck durchgeführt. Der Versuchsteilnehmer saß 1,5 m entfernt von einer weissen Tafel, auf die ein roter Laserpunkt projiziert wurde. Ein Winkelgrad entsprach dabei 2,6 cm Strecke auf der Leinwand. Der Versuchsteilnehmer wurde angewiesen, den roten Punkt stets zu fixieren und dessen Bewegungen zu folgen. Dabei wurde der Kopf des Versuchsteilnehmers mit einer Kinnstütze und einer Halterung für die Stirn fixiert, um Bewegungen des Kopfes während der Messung zu vermeiden. Die Kinnstütze wurde von einem würfelförmigen Holzaufbau umgeben, der nach vorne (zur Tafel) und nach hinten, wo der Versuchsteilnehmer saß, offen war. An den Seiten war der Aufbau abgeschlossen, um unnötige optische Reize zu verhindern.

Auf dem Aufbau befand sich der Laser, der die Stimuli auf die Tafel projizierte. Dabei handelte es sich um einen Helium-Neon-Laser, der Lichtpunkte von 0,5° Durchmesser erzeugte.

Der Untersucher saß während der Messung etwa einen Meter entfernt vom Probanden. Mittels der simultanen Aufzeichnung am Computer konnte er störende Bewegungen des Versuchsteilnehmers erfassen und die Aufzeichnung des entsprechenden Stimulus ggf. wiederholen.

3.2.3. Stimuli

Bei den Versuchsteilnehmern wurden insgesamt sechs verschiedene Stimuli untersucht. Vor jedem Durchgang wurde der Versuchsteilnehmer instruiert, den Laserpunkt möglichst immer foveal zu fixieren. Für jeden Stimulus wurde vor der Untersuchung der genaue Wortlaut der Instruktion festgelegt und niedergeschrieben, so dass alle Versuchsteilnehmer dieselben Instruktionen bekamen. Jeder Stimulus wurde mindestens einmal wiederholt, um für die spätere Auswertung eine ausreichende Datenbasis zu schaffen (ausgewertet wurde jeweils die qualitativ beste Aufzeichnung).

3.2.3.1. Sakkadische Stimuli

Den Versuchsteilnehmern wurden ein reflexiver und ein prädiktiver Sakkaden-Stimulus präsentiert.

3. Methoden

Im reflexiven Sakkadenstimulus wurden die Blickzielsprünge nach Zeit, Richtung und Amplitude randomisiert. Die Dauer der Präsentation betrug 20 Sekunden. Es wurden insgesamt zwölf Blickzielsprünge präsentiert, jeweils von der Mitte der Leinwand aus sechs nach links und sechs nach rechts in randomisierter Reihenfolge. Die Amplituden betragen 3° , 5° , 12° , 15° und 18° . Der zentrale Fixationspunkt wurde für eine Dauer zwischen 400 und 1600 ms gezeigt, während die Dauer der Einblendung der peripheren Blickziele zwischen 500 und 1000 ms betrug. Es wurden nur die zentrifugalen Sprünge ausgewertet, da die zentripetalen Sprünge einen hohen prädiktiven Anteil haben. Ein Beispiel für diesen Stimulus bietet die Abbildung 3.2.

Der prädiktive Stimulus zeigte 16 regelmäßige Blickzielsprünge mit einer Amplitude von 16° . Die Fixationsintervalle betragen 1000 ms. Die Gesamtdauer des Stimulus betrug 20 Sekunden.

Abbildung 3.2.: Sakkaden, randomisiert nach Zeit, Richtung und Amplitude



Originalabbildung aus dem Programm EyeMap (Version 2.0, AMTech, 1993, Weinheim, Deutschland)

Interessierende Parameter waren bei den genannten sakkadischen Stimuli der Amplitudengain (Verhältnis der Amplitude des initialen Sakkadensprunges zur Stimulusamplitude), die Latenz (Zeitdifferenz zwischen dem Sprung des Blickzieles und der durchgeführten Sakkade), die Sakkadenspitzen­geschwindigkeit und die Anzahl der Korrektursakkaden pro durchgeführter Sakkade (das sind die Sakkaden, die der Versuchsteilnehmer durchführt, wenn die initiale Sakkade hypermetrisch oder hypometrisch war). Bei den prädiktiven Sakkaden wurde zusätzlich noch der Anteil der antizipatorischen Sakkaden und deren Amplitudengain ermittelt (für die Subtypisierung der Sakkaden siehe auch Tabelle 1.1). Da die normale Reaktionszeit bei Sakkaden nach visuellem Reiz zwischen 180 ms und 220 ms liegt und sogenannte “Express-Sakkaden” (verkürzte Reaktionszeit, z.B. nach längerem Training eines Stimulus) eine Latenz um 100 ms haben [101], wurden die Sakkaden dann als antizipatorisch gewertet, wenn ihre Latenz unter 80 ms lag.

3. Methoden

3.2.3.2. Antisakkaden

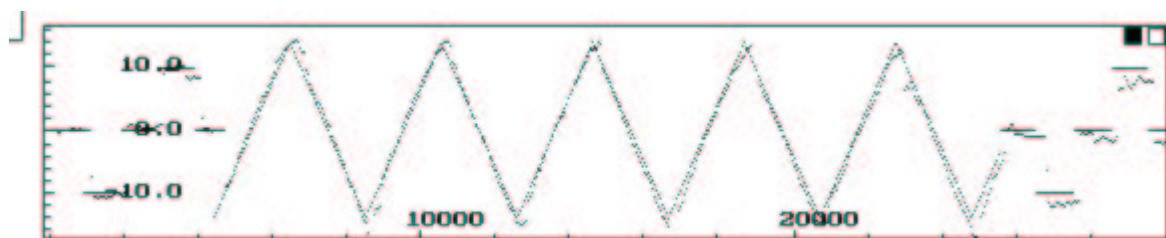
Die Gesamtdauer der Stimuluspräsentation betrug 60 Sekunden. Die Amplitude der Blickzielsprünge, beginnend vom zentralen Fixationspunkt, betrug 12° . Die Dauer der zentralen Fixation betrug in randomisierter Folge 700 ms, 1000 ms oder 1300 ms, die peripheren Blickziele wurden jeweils 1000 ms angezeigt. Die Blickzielsprünge wurden nach der Richtung randomisiert, 20 Sprünge wurden durchgeführt. Aufgabe bei diesem Stimulus war es, die reflektorische Sakkade in Richtung des Blickzieles zu unterdrücken und eine Sakkade gleicher Amplitude in die entgegengesetzte Richtung durchzuführen. Dabei handelt es sich um eine willkürliche kognitive Leistung mit komplexen zentralen Verschaltungsmustern (siehe Abschnitte 1.2.2.3, 5.2.1.1 und 5.2.2.1).

Interessierende Parameter waren die Latenz und der Amplitudengain der korrekten Antisakkaden sowie der Anteil der fehlerhaften Sakkaden (d.h. die Sakkaden, die initial in die Richtung des Stimulus durchgeführt wurden).

3.2.3.3. Langsame Augenfolgebewegungen

Um das System der langsamen Augenfolgebewegungen zu untersuchen, wurden den Versuchsteilnehmern zwei (prädiktive) Dreiecksreize dargeboten, bei denen sich der Zielpunkt mit konstanter Geschwindigkeit jeweils von links nach rechts und zurück bewegte. Es wurden zwei verschiedene Geschwindigkeiten verwandt ($15^\circ/s$ und $30^\circ/s$). Die Gesamtdauer der Stimuluspräsentation betrug 20 Sekunden. In der folgenden Abbildung ist ein Beispiel für einen Dreiecksreiz mit $15^\circ/s$ dargestellt.

Abbildung 3.3.: Dreiecksreiz, $15^\circ/s$



Originalabbildung aus dem Programm EyeMap (Version 2.0, AMTech, 1993, Weinheim, Deutschland)

3. Methoden

Jeweils zu Beginn und zum Ende der Messung wurde eine Kalibrierung mit Eichsakkaden durchgeführt ($\pm 10^\circ$).

Bei $v=15^\circ/s$ betrug die Zeit bis zum Richtungswechsel zwei Sekunden, daraus ergaben sich zehn Geschwindigkeitsrampen und insgesamt neun Richtungswechsel, die Bewegung der ersten Blickzielbewegung ging von links nach rechts. Bei $v=30^\circ/s$ ergaben sich 20 Einzelrampen (Dauer der Einzelstrecke = 1s) mit insgesamt 19 Richtungswechseln, auch hier bewegte sich das Blickziel initial von links nach rechts.

Interessierende Parameter waren der Geschwindigkeitsgain (Verhältnis der Augengeschwindigkeit zur Stimulusgeschwindigkeit), die Latenz am Umkehrpunkt (die Zeit, bis der Proband den Richtungswechsel durchführt, nachdem sich die Richtung des Blickzieles geändert hat), die Anzahl der Aufholsakkaden, die Anzahl der Rückstellsakkaden, die Anzahl der antizipatorischen Sakkaden und die Anzahl der Gegenrucke (zur Erläuterung der Sakkadentypisierung siehe Tabelle 1.2).

3.3. Statistische Auswertung

3.3.1. Auswertung der Rohdaten

Die aufgezeichneten Rohdaten der Augenbewegungen wurden mit dem Programm EyeMap (Version 2.0, AMTech, 1993, Weinheim, Deutschland) ausgewertet. Artefakte (z.B. durch Lid-schluss) wurden vor der Auswertung manuell erkannt und ausgeschlossen. Zudem wurden bei den langsamen Augenfolgebewegungen vor Bestimmung des Geschwindigkeitsgains die während der Folgebewegung durchgeführten Sakkaden detektiert und ausgeschnitten, um Einflüsse durch die Sakkadengeschwindigkeit auf die Geschwindigkeit der Augenfolgebewegung auszuschließen. Zusätzlich wurde ein Intervall von 500 ms ($15^\circ/s$) bzw. 250 ms ($30^\circ/s$) um die Richtungswechsel der Augenfolgebewegung von der weiteren Analyse des Geschwindigkeitsgains ausgenommen. Die Sakkadenerkennung erfolgte sowohl bei den langsamen Augenfolgebewegungen als auch bei den sakkadischen Daten semiautomatisch und wurde manuell überprüft. Dabei wurde der Beginn von Sakkaden dann detektiert, wenn sich die aus den Augenpositionen berechnete Geschwindigkeit von einem Abtastpunkt zum nächsten um mehr als $40^\circ/s$ änderte.

3. Methoden

Das Ende der Sakkade wurde detektiert, wenn die Geschwindigkeitsänderung weniger als $10^\circ/\text{s}$ betrug. Die Mindestamplitude einer Sakkade betrug $0,5^\circ$. Der in die jeweilige Blickrichtung zurückgelegte Blickwinkel wurde erfasst und als Sakkadenamplitude bezeichnet. Die Sakkaden wurden nach den oben beschriebenen Prinzipien klassifiziert und gespeichert. Dabei wurden die Latenzen bei den sakkadischen Reizen automatisch berechnet. Bei den langsamen Augenfolgebewegungen wurde die Differenz zwischen der Geschwindigkeitsumkehr der Augenbewegung und der Geschwindigkeitsumkehr des Blickzieles als Latenz am Umkehrpunkt berechnet (s.o.).

3.3.2. Statistische Analysen

Um Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen, wurden einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) durchgeführt. Bei signifikanten Gruppeneffekten wurden als post-hoc-Verfahren paarweise multiple Vergleichstests auf geringste signifikante Differenz durchgeführt, um zu ermitteln, welche Gruppen sich unterschieden.

Interessierten auch Einflüsse von Innersubjektfaktoren wie der Faktor "Blickrichtung" auf den Geschwindigkeitsgain bei langsamen Augenfolgebewegungen und der Faktor "Richtungswechsel" in Hinblick auf die Latenz, wurden Varianzanalysen mit Messwiederholung durchgeführt. Als signifikant wurden Werte für $p \leq 0,05$ angenommen.

Bei der Frage nach Korrelationen (z.B. der Korrelation zwischen erniedrigtem Amplitudengain und der Rate an Korrektursakkaden) wurde die Korrelation nach Pearson berechnet.

Zudem wurden in der Gruppe der Zwangspatienten und in der Gruppe der Patienten mit psychotischer Störung jeweils zwei Subgruppen gebildet (siehe Kapitel 4). Zwischen den Subgruppen wurden t-Tests durchgeführt, um etwaige Unterschiede detektieren zu können.

Als Statistikprogramm für die Auswertungen wurden SPSS in der Version 11.0 sowie Microsoft Excell (Windows 98) verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. Sakkadische Stimuli

4.1.1. Reflexive Sakkaden

Tabelle 4.1.: Reflexive Sakkaden

	<i>Zwangsstörung</i>	<i>Gesunde</i>	<i>Psychotische Störung</i>
Amplitudengain (%)	99,99 (± 17,51)	95,08 (± 6,72)	91,87 (±7,51)
Latenz (ms)	173,25 (± 31,11)	172,53 (± 22,83)	185,85 (± 35,34)
vmax (°/s)	313,11 (± 48,41)	310,77 (± 32,46)	291,54 (± 41,88)
Korrektursakkaden	0,43 (± 0,20)	0,36 (± 0,18)	0,44 (± 0,19)

Amplitudengain = Verhältnis zwischen Sakkadenamplitude und Blickzielamplitude; Latenz = Zeit zwischen Beginn des Blickzielsprunges und Sakkadenbeginn; vmax (°/s) = Mittelwert der Sakkadenspitzen-geschwindigkeit; Korrektursakkaden = Anzahl der Korrektursakkaden pro durchgeführter initialer Sakkade. Die Zahlen in Klammern zeigen die Standardabweichung. Signifikante Ergebnisse werden in Fettdruck dargestellt.

Zwischen den Gruppen ergab sich in keinem Parameter ein signifikanter Unterschied.

4.1.1.1. Untergruppen bei den Zwangspatienten

Um zu untersuchen, ob eine spezifische Komorbidität (Dysthymie oder depressive Störung) einen Einfluss auf die Ergebnisse der Zwangspatienten hatte, wurden Untergruppen gebildet: Keine Dysthymie / Depression als Zusatzdiagnose mit n = 12 Probanden und Dysthymie / Depression als Zusatzdiagnose mit n = 7 Probanden.

4. Ergebnisse

Tabelle 4.2.: Reflexive Sakkaden, Subgruppen bei den Zwangspatienten

	<i>Ohne Dysthymie</i>	<i>Mit Dysthymie</i>
Gain (%)	95,42 (± 15,50)	108,37 (± 22,68)
Latenz (ms)	164,20 (± 32,19)	189,86 (± 22,67)
vmax (°/s)	298,19 (± 48,60)	340,48 (± 37,23)
Korrektursakkaden	0,41 (± 0,23)	0,46 (± 0,14)

Amplitudengain = Verhältnis zwischen Sakkadenamplitude und Blickzielamplitude; Latenz = Zeit zwischen Beginn des Blickzielsprunges und Sakkadenbeginn; vmax (°/s) = Mittelwert der Sakkadenspitzen­geschwindigkeit; Korrektursakkaden = Anzahl der Korrektursakkaden pro durchgeführter initialer Sakkade. Die Zahlen in Klammern zeigen die Standardabweichung. Signifikante Ergebnisse werden in Fettdruck dargestellt.

Zwischen den Zwangspatienten ohne Komorbidität und den Zwangspatienten mit Komorbidität konnte kein signifikanter Unterschied in den untersuchten Parametern detektiert werden.

4.1.1.2. Untergruppen bei den Patienten mit psychotischer Störung

Hier interessierte die Frage, ob atypische Neuroleptika einen Einfluss auf die Okulomotorik haben. Daher wurde die Gruppe der Patienten mit psychotischer Erkrankung unterteilt in solche mit typischen Neuroleptika bzw. ohne Medikation (n = 12) und solche mit atypischen Neuroleptika (n = 9). In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 4.3.: Reflexive Sakkaden, Subgruppe der Patienten mit psychotischer Störung

	<i>Typisches Neuroleptikum</i>	<i>Atypisches Neuroleptikum</i>
Gain (%)	92,68 (± 8,32)	93,36 (± 7,33)
Latenz (ms)	186,74 (± 32,21)	185,29 (± 34,64)
vmax (°/s)	287,90 (± 63,92)	293,86 (± 22,69)
Korrektursakkaden	0,40 (± 0,19)	0,46 (± 0,20)

Amplitudengain = Verhältnis zwischen Sakkadenamplitude und Blickzielamplitude; Latenz = Zeit zwischen Beginn des Blickzielsprunges und Sakkadenbeginn; vmax (°/s) = Mittelwert der Sakkadenspitzen­geschwindigkeit; Korrektursakkaden = Anzahl der Korrektursakkaden pro durchgeführter initialer Sakkade. Die Zahlen in Klammern zeigen die Standardabweichung.

Signifikante Ergebnisse werden in Fettdruck dargestellt.

Es ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Subgruppen.

4. Ergebnisse

4.1.2. Prädiktive Sakkaden

Die Probanden zeigten beim prädiktiven Sakkadenstimulus folgende Ergebnisse:

Tabelle 4.4.: Ergebnis prädiktive Sakkaden

	<i>Zwangsstörung</i>	<i>Gesunde</i>	<i>Psychotische Störung</i>
Latenz (ms)	-44,19 (± 132,82)	52,62 (± 68,26)	-44,49 (± 152,17)
Amplitudengain der reflexiven Sakkaden (%)	80,93 (± 15,77)	89,19 (± 13,14)	84,96 (± 16,37)
vmax (°/s)	329,57 (± 88,22)	402,14 (± 69,40)	329,90 (± 88,22)
Antizipatorisch (%)	59,87 (± 28,82)	35,80 (± 24,79)	58,33 (± 30,19)
Gain antizipatorisch (%)	66,78 (± 15,03)	86,72 (± 11,94)	64,66 (± 21,13)
Korrektursakkaden	1,21 (± 0,51)	0,71 (± 0,22)	0,91 (± 0,19)

Latenz = mittlere Latenz (Differenz zwischen Beginn des Blickzielsprunges und Beginn der Sakkade) aller initialen Sakkaden; Amplitudengain der reflexiven Sakkaden (%) = Amplitudengain (Verhältnis zwischen Amplitude des Blickzielsprunges und Sakkadenamplitude) der Sakkaden mit einer Latenz > 80 ms; vmax (°/s) = Mittelwert der Sakkadenspitzen­geschwindigkeit; Antizipatorisch (%) = Anteil der antizipatorischen Sakkaden (Latenz < 80 ms) an allen initialen Sakkaden (in Prozent); Gain antizipatorisch = Amplitudengain der antizipatorischen Sakkaden; Korrektursakkaden = Anzahl der Korrektursakkaden pro initial durchgeführter Sakkade. Die Zahlen in Klammern zeigen die Standardabweichung.

Die signifikant unterschiedlichen Ergebnisse sind in Fettdruck dargestellt. Patienten mit einer Zwangsstörung und Patienten mit psychotischer Störung hatten gegenüber den Normalprobanden einen erhöhten Anteil antizipatorischer Sakkaden (mit verkürzter Latenz) sowie einen erniedrigten Amplitudengain. Zudem zeigten sie einen erhöhten Anteil an Korrektursakkaden und eine verminderte Sakkadenspitzen­geschwindigkeit. Im Amplitudengain der reflexiven Sakkaden mit einer Latenz > 80 ms unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander. Dies entspricht den Ergebnissen des reflexiven Sakkadenstimulus (weitere Erläuterungen siehe Text).

Sowohl Zwangspatienten als auch Patienten mit psychotischer Störung zeigten in diesem Stimulus einen gegenüber den Normalprobanden erhöhten Anteil an antizipatorischen Sakkaden ($F(2,59) = 4,93$; $p = 0,01$, post-hoc $p < 0,01$ für die Zwangspatienten bzw. $p = 0,01$ für die Patienten mit psychotischer Störung gegenüber den Normalprobanden). Daraus ergab sich auch die signifikant kürzere mittlere Latenz der initialen Sakkaden beider Patientenkollektive gegenüber den Normalprobanden ($F(2,59) = 4,48$; $p = 0,02$; post-hoc jeweils $p = 0,01$).

4. Ergebnisse

Zudem erreichten sowohl Zwangspatienten als auch Patienten mit psychotischer Störung einen signifikant erniedrigten Amplitudengain der antizipatorischen Sakkaden im Vergleich zu den Normalprobanden ($F(2,59) = 11,68$; $p < 0,01$; post-hoc jeweils $p < 0,01$). Der Amplitudengain der antizipatorischen Sakkaden korrelierte in allen untersuchten Gruppen mit der Latenz ($r = 0,80$; $p < 0,01$ für die Zwangspatienten, $r = 0,80$; $p < 0,01$ für die Patienten mit psychotischer Störung und $r = 0,71$; $p < 0,01$ für die Kontrollprobanden). Dies bedeutet, dass der Amplitudengain mit abnehmender Latenz niedriger war.

Beide Patientenkollektive hatten gegenüber den Normalprobanden eine signifikant erniedrigte Sakkadenspitzen­geschwindigkeit ($F(2,59) = 5,56$; $p < 0,01$; post-hoc jeweils $p < 0,01$). Außerdem zeigten sowohl die Zwangspatienten als auch die Patienten mit psychotischer Störung eine erhöhte Rate an Korrektursakkaden nach den initialen Sakkaden ($F(2,59) = 11,79$; $p < 0,01$, post-hoc p (Zwangspatienten) $< 0,01$ und p (Patienten mit psychotischer Störung) $= 0,05$). Dieses Ergebnis ist Folge des erniedrigten Amplitudengains der antizipatorischen Sakkaden: Die Rate der Korrektursakkaden korrelierte in beiden Patientengruppen signifikant mit dem Amplitudengain der antizipatorischen Sakkaden ($r = -0,74$; $p < 0,01$ für die Zwangspatienten und $r = -0,83$; $p < 0,01$ für die Patienten mit psychotischer Störung). Dieser Effekt war für die Normalprobanden nicht nachzuweisen ($r = -0,31$; $p = 0,17$).

Für den Amplitudengain der initialen Sakkaden unter Ausschluss der antizipatorischen Sakkaden, ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Dieser Befund entspricht dem des rein reflexiven Sakkadenstimulus (siehe Abschnitt 4.1.1).

4. Ergebnisse

4.1.2.1. Untergruppen bei den Zwangspatienten

Tabelle 4.5.: Subgruppen der Zwangspatienten

	<i>Ohne Dysthymie</i>	<i>Mit Dysthymie</i>
Amplitudengain (%)	77,96 (\pm 17,95)	86,01 (\pm 10,35)
Latenz (ms)	-69,67 (\pm 138,27)	-0,51 (\pm 119,77)
vmax ($^{\circ}$ /s)	323,73 (\pm 89,87)	339,60 (\pm 91,42)
Antizipatorisch (%)	64,58 (\pm 29,48)	51,79 (\pm 27,88)
Gain antizipatorisch (%)	63,09 (\pm 16,36)	73,12 (\pm 10,63)
Korrektursakkaden	1,27 (\pm 0,59)	1,12 (\pm 0,37)

Latenz = mittlere Latenz (Differenz zwischen Beginn des Blickzielsprunges und Beginn der Sakkade) aller initialen Sakkaden; Amplitudengain der reflexiven Sakkaden (%) = Amplitudengain (Verhältnis zwischen Amplitude des Blickzielsprunges und Sakkadenamplitude) der Sakkaden mit einer Latenz > 80 ms; vmax ($^{\circ}$ /s) = Mittelwert der Sakkadenspitzen­geschwindigkeit; Antizipatorisch (%) = Anteil der antizipatorischen Sakkaden (Latenz < 80 ms) an allen initialen Sakkaden (in Prozent); Gain antizipatorisch = Amplitudengain der antizipatorischen Sakkaden; Korrektursakkaden = Anzahl der Korrektursakkaden pro initial durchgeführter Sakkade. Die Zahlen in Klammern zeigen die Standardabweichung.

Signifikante Ergebnisse werden in Fettdruck dargestellt.

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen festgestellt werden.

4. Ergebnisse

4.1.2.2. Untergruppen bei den Patienten mit psychotischer Störung

Tabelle 4.6.: Subgruppen der Patienten mit psychotischer Störung

	<i>Typisches Neuroleptikum</i>	<i>Atypisches Neuroleptikum</i>
Amplitudengain (%)	87,86 (\pm 21,57)	82,32 (\pm 10,05)
Latenz (ms)	-53,79 (\pm 144,32)	-36,03 (\pm 165,52)
vmax ($^{\circ}$ /s)	327,23 (\pm 108,65)	332,34 (\pm 68,53)
Antizipatorisch (%)	63,13 (\pm 33,39)	53,98 (\pm 27,85)
Gain antizipatorisch (%)	60,49 (\pm 22,91)	68,45 (\pm 19,69)
Korrektursakkaden	0,88 (\pm 0,23)	0,94 (\pm 0,15)

Latenz = mittlere Latenz (Differenz zwischen Beginn des Blickzielsprunges und Beginn der Sakkade) aller initialen Sakkaden; Amplitudengain der reflexiven Sakkaden (%) = Amplitudengain (Verhältnis zwischen Amplitude des Blickzielsprunges und Sakkadenamplitude) der Sakkaden mit einer Latenz > 80 ms; vmax ($^{\circ}$ /s) = Mittelwert der Sakkadenspitzen­geschwindigkeit; Antizipatorisch (%) = Anteil der antizipatorischen Sakkaden (Latenz < 80 ms) an allen initialen Sakkaden (in Prozent); Gain antizipatorisch = Amplitudengain der antizipatorischen Sakkaden; Korrektursakkaden = Anzahl der Korrektursakkaden pro initial durchgeführter Sakkade. Die Zahlen in Klammern zeigen die Standardabweichung.

Signifikante Ergebnisse werden in Fettdruck dargestellt.

In den hier untersuchten Parametern ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.1.3. Antisakkaden

In Tabelle 4.7 werden die Ergebnisse der Probanden dargestellt.

4. Ergebnisse

Tabelle 4.7.: Ergebnisse Antisakkaden

	<i>Zwangsstörung</i>	<i>Normalprobanden</i>	<i>Psychotische Störung</i>
Amplitudengain (%)	95,48 (± 16,71)	88,49 (± 27,80)	93,78 (± 36,91)
Latenz (ms)	250,91 (± 44,17)	276,37 (± 40,31)	331,27 (± 89,39)
Fehlersakkaden (%)	23,75 (± 19,25)	24,00 (± 19,01)	41,67 (± 22,65)
Korrektursakkaden	0,91 (± 0,39)	0,84 (± 0,37)	0,80 (± 0,24)

Amplitudengain (%) = Amplitudengain (Verhältnis zwischen Blickzielamplitude und Antisakkadenamplitude. Die korrekte Antisakkade ist die Sakkade in entgegengesetzter Richtung des Blickzielsprunges mit gleicher Amplitude) der korrekt durchgeführten Antisakkaden; Latenz (ms) = Latenz (Differenz zwischen Beginn des Blickzielsprunges und Beginn der Sakkade) der korrekten Antisakkaden; Fehlersakkaden (%) = Anteil der Fehlersakkaden (Anteil der Sakkaden, die initial in die Richtung des Stimulus gehen); Korrektursakkaden = Anzahl der Korrektursakkaden pro durchgeführter initialer Sakkade. Die Zahlen in Klammern zeigen die Standardabweichung.

Die signifikant unterschiedlichen Ergebnisse sind in Fettdruck dargestellt. Patienten mit psychotischer Störung hatten gegenüber beiden Vergleichsgruppen eine verlängerte Latenz und eine erhöhte Rate an Fehlersakkaden. Weitere Erläuterungen siehe Text.

Die Patienten mit psychotischer Störung hatten eine gegenüber beiden anderen Gruppen signifikant verlängerte Latenz der korrekt durchgeführten Antisakkaden ($F(2,47) = 7,69$; $p < 0,01$; post-hoc $p = 0,02$ gegenüber den Normalprobanden und $p < 0,01$ gegenüber den Zwangspatienten). Außerdem führten sie signifikant mehr Fehlersakkaden als Normalprobanden und Zwangspatienten durch ($F(2,47) = 4,06$; $p = 0,02$; post-hoc $p = 0,02$ gegenüber den Normalprobanden und $p = 0,01$ gegenüber den Zwangspatienten).

4. Ergebnisse

4.1.3.1. Untergruppen bei den Zwangspatienten

Tabelle 4.8.: Ergebnisse Antisakkaden, Subgruppen Zwangspatienten

	<i>Ohne Dysthymie</i>	<i>Mit Dysthymie</i>
Amplitudengain (%)	91,83 (\pm 15,98)	102,26 (\pm 17,07)
Latenz (ms)	254,40 (\pm 52,34)	244,45 (\pm 24,96)
Fehlersakkaden (%)	22,69 (\pm 16,66)	25,71 (\pm 24,74)
Korrektursakkaden	0,99 (\pm 0,41)	0,74 (\pm 0,30)

Amplitudengain (%) = Amplitudengain (Verhältnis zwischen Blickzielamplitude und Antisakkadenamplitude. Die korrekte Antisakkade ist die Sakkade in entgegengesetzter Richtung des Blickzielsprunges mit gleicher Amplitude) der korrekt durchgeführten Antisakkaden; Latenz (ms) = Latenz (Differenz zwischen Beginn des Blickzielsprunges und Beginn der Sakkade) der korrekten Antisakkaden; Fehlersakkaden (%) = Anteil der Fehlersakkaden (Anteil der Sakkaden, die initial in die Richtung des Stimulus gehen); Korrektursakkaden = Anzahl der Korrektursakkaden pro durchgeführter initialer Sakkade. Die Zahlen in Klammern zeigen die Standardabweichung.

Signifikante Ergebnisse werden in Fettdruck dargestellt.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

4. Ergebnisse

4.1.3.2. Untergruppen bei den Patienten mit psychotischer Störung

Tabelle 4.9.: Ergebnisse, Antisakkaden, Subgruppen der Patienten mit psychotischer Störung

	<i>Typisches Neuroleptikum</i>	<i>Atypisches Neuroleptikum</i>
Amplitudengain (%)	85,22 (± 21,84)	96,90 (± 41,53)
Latenz (ms)	254,52 (± 17,89)	359,18 (± 88,76)
Fehlersakkaden (%)	23,75 (± 7,5)	48,18 (± 22,94)
Korrektursakkaden	0,81 (± 0,19)	0,79 (± 0,27)

Amplitudengain (%) = Amplitudengain (Verhältnis zwischen Blickzielamplitude und Antisakkadenamplitude. Die korrekte Antisakkade ist die Sakkade in entgegengesetzter Richtung des Blickzielsprunges mit gleicher Amplitude) der korrekt durchgeführten Antisakkaden; Latenz (ms) = Latenz (Differenz zwischen Beginn des Blickzielsprunges und Beginn der Sakkade) der korrekten Antisakkaden; Fehlersakkaden (%) = Anteil der Fehlersakkaden (Anteil der Sakkaden, die initial in die Richtung des Stimulus gehen); Korrektursakkaden = Anzahl der Korrektursakkaden pro durchgeführter initialer Sakkade. Die signifikanten Ergebnisse sind in Fettdruck dargestellt. Die Zahlen in Klammern zeigen die Standardabweichung.

Patienten, die ein atypisches Neuroleptikum erhalten hatten, zeigten eine verlängerte Latenz gegenüber der Vergleichsgruppe. Der Unterschied bei den Fehlersakkaden erreichte nicht das Signifikanzniveau sondern zeigte nur den Trend, dass Patienten mit atypischem Neuroleptikum auch eine erhöhte Fehlerrate aufwiesen (weitere Erläuterungen siehe Text).

Die mit einem atypischen Neuroleptikum behandelten Patienten hatten eine längere Latenz der korrekten Antisakkaden als die mit einem typischen Neuroleptikum behandelten Patienten ($t = -2,29$; $df = 13$; $p = 0,04$). Trotz des augenscheinlich unterschiedlichen Anteils an Fehlersakkaden entsprach der Unterschied nur einem Trend ($t = -2,05$; $df = 13$; $p = 0,06$).

4.2. Langsame Augenfolgebewegungen

4.2.1. Geschwindigkeitsgain und Anzahl der Sakkaden während der Augenfolgebewegung

Tabelle 4.10.: Ergebnis der langsamen Augenfolgebewegungen

	15°/s			30°/s		
	Z	N	PS	Z	N	PS
Gesamtgain (%)	93,21 (±10,59)	94,01 (± 5,21)	90,51 (±12,53)	86,31 (±14,61)	86,77 (± 7,27)	75,86 (±22,02)
Gain nach rechts (%)	94,45 (±10,02)	93,69 (± 4,88)	89,11 (±13,57)	87,13 (±15,81)	87,88 (± 7,63)	75,6 (±20,95)
Gain nach links (%)	92,17 (±11,74)	94,33 (± 6,81)	91,92 (±12,08)	85,49 (±14,70)	85,66 (± 8,95)	76,11 (±23,76)
Sakkaden (/s)	1,18 (± 0,56)	1,47 (± 0,35)	1,64 (± 0,56)	1,76 (± 0,67)	2,27 (± 0,46)	2,23 (± 0,68)
AUS (/s)	1,01 (±0,45)	1,25 (± 0,27)	1,28 (± 0,47)	1,51 (± 0,77)	1,82 (± 0,50)	1,73 (± 0,64)
AS (/s)	0,12 (± 0,16)	0,18 (± 0,16)	0,34 (± 0,36)	0,19 (± 0,19)	0,41 (± 0,26)	0,48 (± 0,47)
RS (/s)	0,01 (± 0,02)	0,02 (± 0,04)	0,003 (± 0,01)	0,01 (± 0,26)	0,02 (± 0,05)	0,01 (± 0,03)
GR (/s)	0,03 (± 0,05)	0,02 (± 0,07)	0,02 (± 0,05)	0,05 (± 0,09)	0,02 (± 0,04)	0,02 (± 0,03)

Z = Zwangsstörung; N = Normalprobanden; PS = Psychotische Störung; Gain = Verhältnis zwischen Augenfolgegeschwindigkeit und Stimulusgeschwindigkeit; Sakkaden = Anzahl der Gesamtsakkaden (Sakkadische Intrusionen pro Sekunde); AUS = Aufholsakkaden; AS = Antizipatorische Sakkaden; RS = Rückstellsakkaden; GR = Gegenrucke. Für die weitere Erklärung der sakkadischen Intrusionen siehe auch Tabelle 1.2. Die fettgedruckten Zahlen spiegeln signifikante Unterschiede wieder. Die Zahlen in Klammern entsprechen der Standardabweichung.

Bei $v = 30^\circ/s$ hatten die Patienten mit psychotischer Störung einen signifikant erniedrigten Geschwindigkeitsgain gegenüber den Vergleichsgruppen. Bei $v = 15^\circ/s$ hatten sie zudem gegenüber den Zwangspatienten vermehrt sakkadische Intrusionen, die auf den Anteil der antizipatorischen Sakkaden zurückzuführen war. Bei $v = 30^\circ/s$ zeigten die Zwangspatienten verminderte sakkadische Intrusionen. Dies war verursacht durch weniger antizipatorische Sakkaden. Eine Abhängigkeit von der Blickrichtung konnte nicht nachgewiesen werden. Weitere Erläuterungen siehe Text.

Für die Stimulusgeschwindigkeit $v = 30^\circ/s$ ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied für den Geschwindigkeitsgain ($F(2,56) = 3,09$; $p = 0,05$). Dabei unterschieden sich die Patien-

4. Ergebnisse

ten mit psychotischer Störung sowohl von den Normalprobanden ($p = 0,03$) als auch von den Zwangspatienten ($p = 0,04$). Bei $v = 15^\circ/s$ konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede für den Geschwindigkeitsgain festgestellt werden. Ein signifikanter Richtungseffekt konnte für beide Geschwindigkeiten nicht detektiert werden.

Bei den Patienten mit psychotischer Störung traten während der Augenfolgebewegung am häufigsten Sakkaden auf ($F(2,55) = 4,11$; $p = 0,02$). Der Vergleich zu den Zwangspatienten war signifikant ($p = 0,01$). Die erhöhte Gesamtzahl der Sakkaden war auf eine erhöhte Rate an antizipatorischen Sakkaden bei den Patienten mit psychotischer Störung zurückzuführen ($F(2,55) = 3,94$; $p = 0,03$), die sich signifikant von den Normalprobanden ($p = 0,04$) und den Zwangspatienten ($p = 0,01$) unterschied.

Im Gegensatz dazu war die Rate an sakkadischen Intrusionen und die Rate an antizipatorischen Sakkaden bei $v = 30^\circ/s$ bei den Zwangspatienten vermindert ($F(2,56) = 3,60$; $p = 0,03$ bzw. $F(2,56) = 3,75$; $p = 0,03$). Sie unterschieden sich signifikant von den Normalprobanden ($p = 0,02$ bzw. $p = 0,04$) und den Patienten mit psychotischer Störung ($p = 0,03$ bzw. $0,01$).

4. Ergebnisse

4.2.2. Latenz bei Richtungsumkehr der Augenbewegung

Tabelle 4.11.: Latenz bei Richtungsumkehr der Augenbewegung

	<i>15°/s</i>			<i>30°/s</i>		
	<i>Z</i>	<i>N</i>	<i>PS</i>	<i>Z</i>	<i>N</i>	<i>PS</i>
Latenz (ms)	115,19 (± 65,57)	115,32 (± 30,04)	112,44 (± 46,32)	86,86 (± 38,97)	79,61 (± 24,3)	69,20 (± 27,55)
Rechts →links	136,09 (± 11,85)	138,2 (± 11,43)	128,00 (± 23,42)	94,17 (± 20,41)	88,51 (± 20,44)	66,91 (± 22,75)
Links →rechts	94,28 (± 10,66)	92,43 (± 20,65)	87,7 (± 25,87)	79,56 (± 16,13)	70,7 (± 15,24)	71,00 (± 19,69)

Z = Zwangsstörung; *N* = Normalprobanden; *PS* = Psychotische Störung; Latenz = Differenz zwischen der Richtungsänderung bei des Blickzieles und der Richtungsänderung der Augenfolgebewegung.

“Rechts →links” bzw. “Links →rechts” geben die Latenzen jeweils beim Richtungswechsel von rechts nach links bzw. links nach rechts an. Alle Probanden benötigten mehr Zeit für den Richtungswechsel von rechts nach links bei $v = 15^\circ/s$. Bei $v = 30^\circ/s$ war dies für die Patienten mit psychotischer Störung nicht der Fall. Allerdings erreichte dieser Befund nicht das Signifikanzniveau (weitere Erläuterungen siehe Text).

Der Innersubjektfaktor “Richtung” erwies sich bei beiden Geschwindigkeiten als hoch signifikant ($F(1,55) = 45,58$; $p < 0,01$ für $v = 15^\circ/s$ bzw. $F(1,56) = 5,19$; $p = 0,03$ für $v = 30^\circ/s$). Wie aus der Tabelle ersichtlich, benötigten die Probanden aller Gruppen bei $v = 15^\circ/s$ mehr Zeit für den Richtungswechsel von rechts nach links als von links nach rechts, während bei $v = 30^\circ/s$ die Patienten mit psychotischer Störung als einzige beim Blickwechsel von rechts nach links eine kürzere Latenz aufwiesen. Der Zusammenhang zwischen Gruppe und Richtung war allerdings nicht signifikant.

4. Ergebnisse

4.2.3. Untergruppen bei den Zwangspatienten

Tabelle 4.12.: Langsame Augenfolgebewegungen, Subgruppen bei Zwangspatienten

	15°/s		30°/s	
	<i>Ohne Dysthymie</i>	<i>Mit Dysthymie</i>	<i>Ohne Dysthymie</i>	<i>Mit Dysthymie</i>
Gain (%)	115,19 (± 65,57)	95,92 (± 5,79)	86,22 (± 16,98)	86,46 (± 11,17)
Gain nach rechts (%)	93,41 (± 11,49)	115,19 (± 65,57)	85,99 (± 19,28)	88,93 (± 9,09)
Gain nach links (%)	90,17 (± 14,2)	115,19 (± 65,57)	86,45 (± 15,69)	83,99 (± 14,07)
Sakkaden (/s)	1,05 (± 0,41)	1,38 (± 0,72)	1,6 (± 0,57)	2,0 (± 1,00)
AUS (/s)	0,87 (± 0,26)	1,23 (± 0,61)	1,32 (± 0,6)	1,79 (± 0,94)
AS (/s)	0,12 (± 0,18)	0,12 (± 0,15)	0,24 (± 0,23)	0,12 (± 0,76)
RS (/s)	0,01 (± 0,02)	0,01 (± 0,02)	0,01 (± 0,32)	0,01 (± 0,12)
GR (/s)	0,05 (± 0,06)	0,01 (± 0,02)	0,03 (± 0,48)	0,08 (± 0,13)

Gain = Verhältnis zwischen Augenfolgegeschwindigkeit und Stimulusgeschwindigkeit); Sakkaden = Anzahl der Gesamtsakkaden (Sakkadische Intrusionen pro Sekunde); AUS = Aufholsakkaden; AS = Antizipatorische Sakkaden; RS = Rückstellsakkaden; GR = Gegenrucke. Für die weitere Erklärung der sakkadischen Intrusionen siehe auch Tabelle 1.2.

Signifikante Ergebnisse werden in Fettdruck dargestellt.

Die durchgeführten t-Tests ergaben, dass sich die untersuchten Subgruppen der Zwangspatienten hinsichtlich der untersuchten Parameter nicht unterschieden.

4. Ergebnisse

4.2.4. Untergruppen bei den Patienten mit psychotischer Störung

Tabelle 4.13.: Langsame Augenfolgebewegungen, Subgruppen bei Patienten mit psychotischer Störung

	15°/s		30°/s	
	<i>Typisches Neuroleptikum</i>	<i>Atypisches Neuroleptikum</i>	<i>Typisches Neuroleptikum</i>	<i>Atypisches Neuroleptikum</i>
Gain (%)	87,40 (± 15,66)	92,94 (± 9,76)	76,54 (± 20,53)	75,42 (± 23,89)
Gain nach rechts (%)	85,11 (± 16,01)	92,22 (± 11,33)	76,88 (± 16,63)	74,79 (± 24,04)
Gain nach links (%)	89,68 (± 15,64)	93,66 (± 9,08)	76,20 (± 24,91)	76,01 (± 24,23)
Sakkaden (/s)	1,49 (± 0,58)	1,10 (± 0,43)	2,21 (± 0,52)	2,18 (± 0,72)
AUS (/s)	1,43 (± 0,64)	1,17 (± 0,29)	1,84 (± 0,61)	1,65 (± 0,67)
AS (/s)	0,21 (± 0,19)	0,43 (± 0,43)	0,46 (± 0,33)	0,49 (± 0,56)
RS (/s)	0,01 (± 0,02)	0,00 (± 0,00)	0,00 (± 0,00)	0,14 (± 0,05)
GR (/s)	0,00 (± 0,00)	0,04 (± 0,06)	0,02 (± 0,02)	0,02 (± 0,04)

Gain = Verhältnis zwischen Augenfolgegeschwindigkeit und Stimulusgeschwindigkeit; Sakkaden = Anzahl der Gesamtsakkaden (Sakkadische Intrusionen pro Sekunde); AUS = Aufholsakkaden; AS = Antizipatorische Sakkaden; RS = Rückstellsakkaden; GR = Gegenrucke. Für die weitere Erklärung der sakkadischen Intrusionen siehe auch Tabelle 1.2.

Signifikante Ergebnisse werden in Fettdruck dargestellt.

Die beiden Subgruppen unterschieden sich nicht voneinander.

4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

In den verschiedenen Stimuli fanden sich folgende Unterschiede zwischen den Kollektiven:

- Bei den reflexiven Sakkaden ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.
- Bei den prädiktiven Sakkaden unterschieden sich beide Patientenkollektive von den Normalprobanden im Anteil der antizipatorischen Sakkaden (erhöht), deren Amplitudengain (erniedrigt), der Sakkadenspitzen­geschwindigkeit (vermindert) und der Korrektursakkadenfrequenz (erhöht).

4. Ergebnisse

- Bei den Antisakkaden hatten die Patienten mit psychotischer Störung eine verlängerte Latenz und einen erhöhten Anteil an Fehlersakkaden gegenüber beiden Vergleichsgruppen.
- Patienten mit psychotischer Erkrankung, die ein atypisches Neuroleptikum erhalten hatten, hatten eine gegenüber den Patienten mit typischem Neuroleptikum verlängerte Latenz bei den Antisakkaden.
- Die Patienten mit psychotischer Störung erreichten bei den langsamen Augenfolgebewegungen mit $v = 30^\circ/s$ einen signifikant niedrigeren Geschwindigkeitsgain als die Normalprobanden und als die Zwangspatienten.
- Bei den Patienten mit psychotischer Störung traten während der langsamen Augenfolgebewegungen mit $v = 15^\circ/s$ die meisten sakkadischen Intrusionen auf. Dieser Unterschied ließ sich auf eine Erhöhung der Anzahl der antizipatorischen Sakkaden zurückführen. Bei $v = 30^\circ/s$ zeigten die Zwangspatienten eine erniedrigte Rate an sakkadischen Intrusionen und an antizipatorischen Sakkaden gegenüber den Vergleichsgruppen.
- Hinsichtlich der Latenz am Umkehrpunkt im Dreiecksreiz ließ sich für beide Geschwindigkeiten ein signifikanter Effekt des Richtungswechsels in allen Gruppen feststellen. Dabei zeigte sich eine kürzere Latenz für den Richtungswechsel nach rechts als umgekehrt. Die Gruppen unterschieden sich jedoch nicht voneinander.
- Patienten mit Zwangsstörung, die zusätzlich an einer Dysthymie litten oder bereits depressive Episoden durchlebt hatten, unterschieden sich in keinem der untersuchten Parametern von Zwangspatienten, die keine Komorbidität aufwiesen.

5. Diskussion

5.1. Literaturübersicht

5.1.1. Studien über Augenbewegungsstörungen bei psychiatrischen Patienten

Augenbewegungsstörungen werden seit Anfang des letzten Jahrhunderts untersucht. So haben Diefendorf und Dodge [15] schon 1908 Augenbewegungsdefizite bei schizophrenen Patienten beschrieben.

Die modernen Untersuchungen von Augenbewegungsstörungen gehen auf Holzman und seine Mitarbeiter zurück, die sich seit 1973 mit okulomotorischen Defiziten bei psychiatrischen Patienten beschäftigen [64]. Sie haben sich dabei in Anlehnung an die ersten Ergebnisse von Diefendorf und Dodge insbesondere mit Augenbewegungsstörungen schizophrener Patienten beschäftigt. Ihre Untersuchungsergebnisse über Augenbewegungsstörungen von an Schizophrenie erkrankten Patienten wurden bis heute über 80 mal repliziert [64]. Außerdem haben Untersuchungen an gesunden erstgradigen Verwandten von schizophrenen Patienten ähnliche Ergebnisse gezeigt wie bei den Erkrankten selbst. Im Zusammenhang mit genetischen Überlegungen stellte man die Hypothese auf, dass Augenbewegungsstörungen als endophänotypischer Marker für die Schizophrenie aufzufassen seien, der möglicherweise bei noch nicht erkrankten Personen eine Einschätzung des Erkrankungsrisikos erlaubt [20, 60, 64].

Man geht davon aus, dass die Augenbewegungsstörungen eine Dysfunktion in bestimmten kortikalen bzw. subkortikalen Regelkreisen widerspiegeln, die Aufschluss über den zugrundeliegenden Pathomechanismus bei Schizophrenie geben können [43]. Daher stieg in den letzten Jahren das Interesse daran, Augenbewegungen auch bei anderen psychiatrischen Patienten zu untersu-

5. Diskussion

chen, um einerseits eine mögliche Spezifität der Dysfunktionen für schizophrene Patienten zu belegen und andererseits, um neuroanatomische Hypothesen für andere psychiatrische Erkrankungen zu überprüfen. Für Zwangspatienten liegen dabei bisher insgesamt nur wenige und sehr heterogene Studien vor. Im Folgenden soll zunächst ein kurzer Überblick über Studien zu Augenbewegungsstörungen bei Patienten mit psychotischer Störung gegeben werden, danach folgt eine Zusammenfassung von Studienergebnissen, die Augenbewegungsstörungen bei Zwangspatienten untersucht haben. Daran schließt sich dann die Einordnung der vorliegenden Ergebnisse in den Gesamtzusammenhang an.

5.1.2. Augenbewegungsstörungen bei Patienten mit psychotischer Störung

5.1.2.1. Studien zum sakkadischen System bei Patienten mit psychotischer Störung

Im Vergleich zu langsamen Augenfolgebewegungen wurden sakkadische Reize insgesamt seltener untersucht. Dennoch wurden replizierbare Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten und Normalprobanden festgestellt [6, 64, 70, 71]. In der Übersicht von Arolt et al. [6] wurde beschrieben, dass sich die Latenzen bei reflexiven Sakkadenstimuli in den meisten Studien bei schizophrenen Patienten nicht von denen der Normalprobanden unterscheiden, dass schizophrene Patienten jedoch häufiger hypometrische Sakkaden durchführten und insgesamt eine verminderte Präzision aufwiesen.

Boerse et al. [7] gaben in ihrer Arbeit einen Überblick über die bei schizophrenen Patienten untersuchten sakkadischen Stimuli. Dabei zeigten sie, dass schizophrene Patienten kaum Defizite in der korrekten Ausführung von reflexiven Sakkaden haben. Für Antisakkaden beschrieben sie eine Reihe von Defiziten bei schizophrenen Patienten, allerdings zeigte sich nur eine erhöhte Rate an Fehlersakkaden als konsistenter Befund der meisten Studien. Ähnliches gilt für sog. "memory guided" Sakkaden. Dabei wird dem Probanden eine Sakkade präsentiert. Danach wird der Proband aufgefordert, nach Ausblendung des Blickzieles die Sakkade zum erinnerten Zielpunkt durchzuführen. Damit untersucht man die interne Repräsentation der Sakkade, da der Proband die Sakkadenamplitude nun ausschließlich aus extraretinalen Informationen berechnen muss. Auch in diesem Paradigma zeigten schizophrene Patienten eine erhöhte Fehlerrate und erniedrigte Amplituden.

5. Diskussion

Erniedrigte Amplituden waren auch die am häufigsten gefundene Auffälligkeit bei prädiktiven Sakkaden. Alle diese Befunde zusammengenommen lassen nach Broerse et al. [7] Rückschlüsse auf verschiedene kortikale und subkortikale Systeme zu, die bei schizophrenen Patienten betroffen sein können und somit die Ursache für ihre Defizite darstellen könnten. Als spezifische Strukturen nannten sie den DLPFC (Unterdrückung der Reflexsakkade bei Antisakkaden-Stimuli) und das FAF (Initiierung des motorischen Befehls, Einfluss auf Amplitude und Latenz) sowie weitere präfrontale und parietale Kortexareale (Wahrnehmung und Modulation) und die Basalganglien (Transformation und Prüfung des motorischen Signals).

Hutton et al. [45] kommen in ihrem Review zu einem ähnlichen Ergebnis: Sie gehen davon aus, dass die grundlegenden neuronalen Mechanismen, wie sie für reflexive Sakkaden benötigt werden, bei schizophrenen Patienten intakt sind. Auch sie fanden bei Antisakkadenstimuli eine erhöhte Fehlerrate für schizophrene Patienten und erklärten dies mit Dysfunktionen im Frontallappen. Als Zeichen der Spezifität dieser Störung für schizophrene Patienten wiesen sie darauf hin, dass Patienten mit bipolarer Depression, affektiver Störung oder Angststörungen keine vergleichbaren Ergebnisse in Antisakkadenstimuli aufweisen konnten, was McDowell et al. [71] in ihrer Studie bestätigen konnten.

Krebs et al. [55] untersuchten an ihrem Kollektiv (schizophrene Patienten verglichen mit Normalprobanden) prädiktive und nicht-prädiktive Sakkadenreize. Bei den nicht-prädiktiven (reflexiven) Sakkadenreizen fanden sie keine Unterschiede zwischen ihren Gruppen, bei den prädiktiven Sakkaden zeigten die schizophrenen Patienten antizipatorische Sakkaden mit gegenüber Normalprobanden geringerem Amplitudengain. Sie schlossen daraus, dass schizophrene Patienten Defizite in der internen Generierung ihrer Sakkaden haben.

Straube et al. [100] untersuchten reflexive Sakkaden, Antisakkaden und intern repräsentierte Sakkaden bei medizierten und unmedizierten schizophrenen Patienten im Vergleich mit Normalprobanden. Sie konnten hinsichtlich der Sakkadenspitzen­geschwindigkeit, die sie untersuchten, keine Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen.

Mahlberg et al. [67] untersuchten eine Gruppe schizophrener Patienten und verglichen sie mit depressiven Patienten und Normalprobanden. Sie wählten einen reflexiven und einen prädiktiven Sakkadenstimulus. Schizophrene Patienten hatten eine signifikant höhere Sakkadenspitzenge-

5. Diskussion

schwindigkeit mit einer erhöhten Anzahl an Korrektursakkaden, weitere Unterschiede (Latenz, Amplitudengain) konnten nicht detektiert werden. Die depressiven Patienten zeigten eine verlängerte Latenz und ebenfalls eine erhöhte Anzahl an Korrektursakkaden. Die Autoren erklärten den Befund der schizophrenen Patienten mit Defiziten des präfrontalen Kortex und nahmen an, dass die erhöhte Sakkadenspitzen­geschwindigkeit mit vermehrten Korrektursakkaden in der Folge Ausdruck einer fehlerhaften Inhibitions­kontrolle von Sakkaden sei [67].

Katsanis et al. [49] untersuchten einen Antisakkadenstimulus an Patienten mit Schizophrenie, deren erstgradigen Verwandten und an Patienten mit affektiven Störungen (monopolare Depression und bipolare Depression) sowie an einer Kontrollgruppe mit gesunden Probanden. Hier machten die erstgradigen Verwandten der schizophrenen Patienten ähnlich hohe Fehlerraten wie die Erkrankten selbst, was die Hypothese stützte, Augenbewegungsstörungen könnten als genetischer Marker für die Erkrankung herangezogen werden. Als mögliche Ursache für die gefundenen Ergebnisse nannten Katsanis et al. [49] Dysfunktionen im Frontalhirn. Allerdings unterschieden sich die Patienten mit bipolarer affektiver Störung ebenfalls nicht signifikant von den Schizophrenen. Die Autoren der Studie wiesen aber auf die Möglichkeit hin, dass die Medikation der Patienten ebenfalls einen Einfluss auf die Okulomotorik gehabt haben könnte.

5.1.2.2. Studien über die Untersuchung von langsamen Augenfolgebewegungen bei Patienten mit psychotischer Störung

Es gibt eine Vielzahl von Studien, die langsame Augenfolgebewegungen bei Patienten mit psychotischer Störung untersucht haben. Dabei wurden verschiedene Stimuli (z.B. Sinusreize und Dreiecksreize) verwendet (zur Funktion der verschiedenen Stimuli siehe Abschnitt 1.3.1.2).

In einer Übersichtsarbeit von Arolt et al. [6] werden Störungen der langsamen Augenfolgebewegungen bei schizophrenen Patienten mit einer Prävalenz von 31-55% festgestellt, erstgradige Verwandte zeigten eine Prävalenz von 30-50%, während die Prävalenz in der Normalbevölkerung bei ca. 8% liegt. Holzman [44] hingegen nennt eine Prävalenz für schizophrene Patienten von 40-80% und von 25-40% für deren erstgradige Verwandte. Arolt et al. [4, 5] und Lencer et al. [59, 60] untersuchten Familien, in denen mehrfach und sporadisch Schizophrenien auftraten. Sowohl in den Familien mit mehrfach auftretenden Schizophrenien, als auch in den Familien

5. Diskussion

mit sporadischem Auftreten fanden sich dabei Hinweise auf Augenfolgebewegungsstörungen der erstgradigen Verwandten der Indexpatienten, die sich hinsichtlich des Störungsmusters nicht von denen der Erkrankten unterschieden. Desweiteren wurde herausgefunden, dass Augenfolgebewegungsstörungen in Familien mit multiplem Auftreten von Schizophrenien signifikant mit einem Polymorphismus auf dem kurzem Arm des Chromosom 6 gekoppelt sind [4]. Untersucht wurde der Geschwindigkeitsgain von langsamen Augenfolgebewegungen, wobei schizophrene Patienten und ihre erstgradigen Verwandten einen signifikant niedrigeren Gain als die Vergleichsgruppen hatten [5]. In weiteren Studien wurde festgestellt, dass schizophrene Patienten nicht nur einen signifikant niedrigeren Geschwindigkeitsgain aufwiesen, sondern auch vermehrt antizipatorische Sakkaden und Aufholsakkaden während der langsamen Augenfolgebewegungen durchführten [59, 60]. Die vermehrten sakkadischen Intrusionen, insbesondere die erhöhte Anzahl antizipatorischer Sakkaden (AS) als Ausdruck einer verstärkten Prädiktion, dienen möglicherweise dazu, das Defizit im Geschwindigkeitsgain zu kompensieren [114]. Allerdings scheint dieser Kompensationsmechanismus nur bei langsamen Blickzielgeschwindigkeiten zu greifen, da es bei höherer Geschwindigkeit trotz der erhöhten Rate an sakkadischen Intrusionen zu einem erniedrigten Geschwindigkeitsgain kommt [60]. Als mögliches neuroanatomisches Korrelat für die gefundenen Defizite bei schizophrenen Patienten nannten Lencer et al. [60, 62] die Area V5 als die für die Bewegungswahrnehmung (visuelle Perzeption) verantwortliche Struktur, als modulierende Instanz für die Aufrechterhaltung der Bewegung nannten sie das FAF.

Die Area V5, der PPC und das FAF stellen laut Hutton et al. [45] das neuroanatomische Korrelat der Defizite bei langsamen Augenfolgebewegungen psychotisch erkrankter Patienten dar. In ihrem Review bewerteten sie eine Reihe von Studien. Als die charakterisierenden Augenbewegungsstörungen stellten sie eine Reduktion des Geschwindigkeitsgains mit kompensatorisch vermehrten Aufholsakkaden (AUS) sowie (zumindest in zahlreichen der zitierten Arbeiten repliziert) eine erhöhte Anzahl antizipatorischer Sakkaden während der langsamen Augenfolgebewegungen dar. Sie folgerten daraus, dass neben der Dysfunktion im System der langsamen Augenfolgebewegungen auch Defizite im sakkadischen System (insbesondere eine Disinhibition von reflexiven Sakkaden) bei Patienten mit psychotischer Störung vorliegen könnten [45].

5. Diskussion

Litman et al. [66] fanden in ihrer Studie einen reduzierten Geschwindigkeitsgain und eine erhöhte Anzahl an AS, konnten aber keinen signifikanten Unterschied bei den AUS zwischen schizophrenen Patienten und ihrer Kontrollgruppe feststellen. Sie gingen wie Radant et al. [84] von einer Dysfunktion in präfrontalen Strukturen als Ursache der Augenbewegungsstörungen aus.

Verschiedene Arbeitsgruppen gingen der Frage nach der Spezifität von Augenbewegungsstörungen für schizophrene Psychosen nach. So bezeichneten Holzman et al. [43] die Defizite der schizophrenen Patienten bereits 1985 als krankheitsspezifisch, denn laut ihrer Studien, die auch Patienten mit affektiven Störungen untersuchten, zeigten nur die schizophrenen Patienten eine Dysfunktion bei den Augenbewegungen, wenn man unmedizierte Patienten untersuchte. Daraus schlossen sie, dass Dysfunktionen bei Augenbewegungen von Patienten mit affektiven Störungen auf medikamentöse Einflüsse zurückgeführt werden können. Holzman [44] nannte die Augenbewegungsstörungen von schizophrenen Patienten eine "milde Manifestation der Erkrankung" und verglich sie mit "Cafe-au-lait-Flecken als milde Manifestation einer Neurofibromatose". Auch er nannte die Area V5 sowie präfrontale und frontale Areale als möglichen Ort der Schädigung, die zu erniedrigten Blickfolgegeschwindigkeiten führen.

Amador et al. [2] untersuchten den Geschwindigkeitsgain und konnten zwischen schizophrenen Patienten und depressiven Patienten keine Unterschiede feststellen. Sie werteten die Daten jedoch lediglich qualitativ aus.

In weiteren Studien, die schizophrene Patienten mit affektiv gestörten Patienten und Kontrollgruppen verglichen haben, ergaben sich je nach verwendetem Parameter unterschiedliche Ergebnisse. Abel et al. [1] zeigten bei Untersuchungen von langsamen Augenfolgebewegungen, dass der Geschwindigkeitsgain in beiden Gruppen niedriger als bei den untersuchten Normalprobanden war. Bei der Anzahl der Aufholsakkaden konnten die Patientengruppen allerdings voneinander unterschieden werden: So hatten die schizophrenen Patienten mehr Aufholsakkaden gemacht als die Normalprobanden, die Patienten mit affektiven Störungen aber weniger. Ein signifikanter Unterschied zu den Normalprobanden konnte jeweils aber nicht nachgewiesen werden. Als mögliches morphologisches Korrelat für die Defizite der schizophrenen Patienten nannten sie das FAF, die erhöhte Anzahl der Aufholsakkaden erklärten sie mit einer Interakti-

5. Diskussion

onsstörung zwischen dem System der langsamen Augenfolgebewegungen und dem Sakkadensystem. Flechtner et al. [21, 22] kamen in ihren Studien auf ähnliche Ergebnisse: Auch hier hatten sowohl die schizophrenen Patienten als auch die affektiv gestörten Patienten eine gegenüber Normalprobanden erniedrigte Blickfolgegeschwindigkeit, während eine erhöhte Rate an AUS nur bei den schizophrenen Patienten zu finden war. Sie nannten die erhöhte Anzahl an AUS einen spezifischen Vulnerabilitäts-Marker für die Schizophrenie.

5.1.3. Augenbewegungsstörungen bei Zwangspatienten

5.1.3.1. Studien über die Untersuchung des sakkadischen Systems bei Zwangspatienten

Augenbewegungsstörungen bei Zwangspatienten wurden bisher viel seltener untersucht als bei Patienten mit psychotischer Störung.

Rosenberg et al. [87] untersuchten nicht-prädiktive Sakkaden, prädiktive Sakkaden, “memory” Sakkaden und Antisakkaden. Sie erfassten Latenz, Amplitudengain und Fehlerrate (bei Antisakkaden). Sie fanden bis auf bei den Antisakkaden in keinem der untersuchten Parameter signifikante Unterschiede zu ihrer Kontrollgruppe. Bei den Antisakkaden fanden sie eine erhöhte Rate an Fehlersakkaden und vermuteten eine Dysfunktion im orbitalen präfrontalen Kortex und dem ventralen Striatum bei Zwangspatienten, die zu einer Disinhibition der reflexiven Sakkade geführt habe. Jedoch konnten die Untersucher Einflüsse von Medikation oder Komorbiditäten nicht ausschließen. Außerdem schlossen sie nur pädiatrische Zwangspatienten im Alter zwischen 8 und 17 Jahren in ihre Studie ein. In einer weiteren Studie zeigten sie diese Ergebnis dann auch für erwachsene Zwangspatienten [88]. Tien et al. [108] untersuchten nach Zeit randomisierte (nicht prädiktive) Sakkaden und Antisakkaden auf Latenz, Sakkadenspitzen­geschwindigkeit und Amplitudengain sowie auf die Fehlerrate bei den Antisakkaden. Für die nicht-prädiktiven Sakkaden ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen, die Zwangspatienten hatten aber eine signifikant höhere Fehlerrate bei den Antisakkaden. Als neuroanatomisches Korrelat nannten Tien et al. [108] Bereiche des Frontalhirns und/oder der Basalganglien.

Maruff et al. [69] untersuchten mit ihrer Testreihe visuell geführte (nicht-prädiktive) Sakkaden, intern generierte Sakkaden und Antisakkaden. Gemessen wurde die Latenz und der Amplitudengain der Sakkaden und bei Antisakkaden zusätzlich die Fehlerrate. Sie fanden eine längere

5. Diskussion

Latenz bei den intern generierten Sakkaden und den Antisakkaden. Für die anderen Parameter, insbesondere für die Fehlerrate bei den Antisakkaden, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe. Im Amplitudengain unterschieden sich die Gruppen nicht. Ihre Schlussfolgerung war, dass Zwangspatienten zwar keine Dysfunktion in der Inhibition von reflexiven Sakkaden haben, wohl aber eine fehlerhafte Generierung von Sakkaden aufweisen, wenn sie sich auf das innere Abbild eines zuvor gezeigten Stimulus beziehen müssen. Die Untersucher nahmen daher eine Störung im Bereich des frontalen Kortex oder des Cingulums an. Gambini et al. [25] untersuchten einen prädiktiven und einen nicht prädiktiven Sakkadenstimulus und fanden jeweils eine geringere Anzahl an korrekt durchgeführten Sakkaden im Vergleich zu ihrer Kontrollgruppe. Sie machten eine Dysfunktion des FAF verantwortlich für dieses Ergebnis.

Nickoloff et al. [77] fanden bei ihrer Untersuchung sakkadischer Parameter (ein Sakkadenstimulus mit prädiktivem und nicht-prädiktivem Anteil) keine Unterschiede zwischen Zwangspatienten und Normalprobanden in Hinblick auf die Sakkadenspitzen geschwindigkeit beim nicht-prädiktiven Anteil, fanden aber eine verkürzte Latenz. Für den prädiktiven Anteil fanden sie größere Amplituden, vermehrt antizipatorische Sakkaden und eine erhöhte Sakkadenspitzen geschwindigkeit. Sie führten ihre Ergebnisse auf die Medikation der Zwangspatienten zurück bzw. auf den Grad der Remission der Zwangserkrankung.

5.1.3.2. Studien über die Untersuchung von langsamen Augenfolgebewegungen bei Zwangspatienten

Gambini et al. [25] fanden bei ihrer Untersuchung von langsamen Augenfolgebewegungen bei Zwangspatienten einen gegenüber den Normalprobanden erniedrigten Geschwindigkeitsgain. Sie führten ihre Ergebnisse auf Dysfunktionen im Bereich des FAF und im Bereich der Basalganglien zurück. Sweeney et al. [102] kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass die Zwangspatienten einen signifikant niedrigeren Geschwindigkeitsgain und eine erhöhte Anzahl an Gegenrucken aufwiesen, sich in der Anzahl der antizipatorischen Sakkaden jedoch nicht unterschieden. Auch sie begründeten ihre Ergebnisse mit Dysfunktionen im frontalen Kortex und den Basalganglien. Allerdings hatte die gleiche Arbeitsgruppe in einer vorangehenden Studie einen stark erhöhten Geschwindigkeitsgain mit vermehrten Rückstellsakkaden ohne vermehrte

5. Diskussion

Gegenrucke bei Zwangspatienten gefunden. In beiden Studien waren die Zwangspatienten unmediziert und die Gruppengröße ähnlich [64, 79].

Clementz et al. [11] untersuchten zwei Dreiecksreize mit $12^\circ/s$ und $24^\circ/s$ und fanden lediglich für den schnelleren Stimulus eine signifikante Erniedrigung des Geschwindigkeitsgains bei den Zwangspatienten.

Nickoloff et al. [77] fanden in ihrer Studie keine Unterschiede im Geschwindigkeitsgain zwischen Zwangspatienten und Normalprobanden.

5.1.4. Zusammenfassung der Literaturübersicht

Die genannten Studien zeigten bei vergleichbaren Stimuli unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf okulomotorische Defizite bei psychiatrisch Erkrankten. Ursachen hierfür können unterschiedliche Strukturen der untersuchten Gruppen sein. Außerdem wurden in den Untersuchungen unterschiedliche Messverfahren verwandt. Die Vergleichbarkeit und die Beurteilbarkeit dieser Studien ist somit eingeschränkt. Viele Studien haben sich jeweils nur mit einem Aspekt der Augenbewegungen befasst (z.B. nur mit langsamen Augenfolgebewegungen oder nur mit sakkadischen Reizen). Dieser Umstand erschwert die Vergleichbarkeit. Insbesondere bei Untersuchungen an Zwangspatienten bleibt die Frage unbeantwortet, ob das gefundene Defizit auf die Zwangserkrankung oder auf eine Komorbidität zurückzuführen ist [87]. Zu dieser Frage liegen noch keine Studien vor.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher versucht, möglichst umfassend die wichtigsten okulomotorischen Paradigmen unter denselben Untersuchungsbedingungen durchzuführen. Als Auswertungsparameter (Amplitudengain bzw. Geschwindigkeitsgain, Latenz, Sakkadenspitzen- geschwindigkeit und Subklassifizierung von Sakkaden wie die Fehlerrate bei den Antisakkaden oder der Anteil antizipatorischer Sakkaden beim prädiktiven Sakkadenstimulus) wurden die in den verschiedenen Studien am häufigsten verwendeten gewählt, um eine möglichst gute Vergleichbarkeit mit anderen Studien erreichen zu können. Die Ergebnisse wurden mit einem Kollektiv von Patienten mit psychotischer Störung und Normalprobanden verglichen. Die Gruppe der Patienten mit psychotischer Störung wurde deshalb als Vergleichsgruppe gewählt, weil für dieses Patientenkollektiv eine Dysfunktion in kortikalen Netzwerken für die Pathophysiologie

5. Diskussion

der Erkrankung mit verantwortlich gemacht wird. Außerdem sind Patienten mit psychotischer Störung am häufigsten untersucht worden, die Ergebnisse wurden mehrfach repliziert und können somit auch ein Marker für die Qualität der Methode in der vorliegenden Arbeit sein. Zusätzlich bestehen Ähnlichkeiten im klinischen Erscheinungsbild zwischen Zwangserkrankung und psychotischer Störung. 14-26% aller Patienten mit psychotischer Erkrankung weisen Zwangssymptome auf [76, 81, 82]. Zudem gibt es Hinweise aus bildgebenden Verfahren, die eine Überschneidung von neuroanatomischen Defiziten bei Zwangspatienten und Patienten mit psychotischer Störung festgestellt haben (siehe auch Abschnitt 1.3.3). Daher wurde in der vorliegenden Arbeit auch der Frage nachgegangen, ob sich die angenommenen Gemeinsamkeiten bezüglich der Pathophysiologie beider Erkrankungen durch die Untersuchung von Augenbewegungsstörungen darstellen lassen (siehe Abschnitt 5.2.4).

5.2. Einordnung der Ergebnisse

5.2.1. Ergebnisse der Patienten mit psychotischer Störung

5.2.1.1. Sakkadisches System

Reflexive Sakkaden Im reflexiven Sakkadenstimulus konnte zwischen den Patienten mit psychotischer Erkrankung und den Vergleichsgruppen kein signifikanter Unterschied im Amplitudengain festgestellt werden. Dies wurde bereits in vorangehenden Studien beschrieben. Broerse et al. [7], Hutton et al. [45] und Arolt et al. [6] kamen in ihren Übersichtsarbeiten zu dem Schluss, dass das System für die Generierung und Durchführung dieses Sakkadentyps weitgehend intakt ist. Arolt et al. [6] nannten als einen Parameter, der bei Patienten mit psychotischer Störung auffällig sei, die verminderte Präzision bei der Ausführung der Sakkaden im Sinne vermehrter hypometrischer Sakkaden und anschließend vermehrter Korrektursakkaden. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Betrachtet man die Latenz während reflexiver Sakkaden, zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten mit psychotischer Störung und den Normalprobanden, was den Befund vorhergehender Studien bestätigt [7, 13, 45, 55, 68, 70, 74]. Das bedeutet, dass die Patienten reflexive Sakkaden, die aufgrund der Randomisierung der Richtung nicht vorhersehbar und damit abhängig vom

5. Diskussion

visuellen Reiz sind, korrekt wahrnehmen und ausführen können (zur neuronalen Verschaltung reflexiver Sakkaden siehe Abschnitt 1.2.2.1 und Abbildung 1.3). Damit ist auch belegt, dass sich die Patienten mit psychotischer Störung hinsichtlich ihres Aufmerksamkeitsniveaus nicht von den anderen Probanden unterscheiden.

Prädiktive Sakkaden Patienten mit psychotischer Störung erreichten bei diesem Paradigma gegenüber den Normalprobanden einen erhöhten Anteil an antizipatorischen Sakkaden (und dadurch eine verkürzte Gesamtlatenz). Der Amplitudengain der antizipatorischen Sakkaden war als Folge der verkürzten Latenz vermindert (für weitere Erläuterungen siehe auch Abschnitt 5.2.2.1). Zusätzlich erreichten sie eine gegenüber den Normalprobanden verringerte Sakkadenspitzen­geschwindigkeit. Diese kann dadurch erklärt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen Amplitude und Sakkadenspitzen­geschwindigkeit gibt (sogenannte “Main sequence”), der besagt, dass die Sakkadenspitzen­geschwindigkeit mit zunehmender Amplitude (bis zu einem bestimmten Sättigungswert) ansteigt [101]. Umgekehrt kann die verminderte Sakkadenspitzen­geschwindigkeit als Folge des erniedrigten Amplitudengains interpretiert werden (weitere Erklärungen siehe Abschnitt 5.2.2.1).

In der Literatur sind die Angaben zu Untersuchungen von prädiktiven Sakkaden bei Patienten mit psychotischer Störung uneinheitlich. Der am häufigsten beschriebene Befund ist der auch in der vorliegenden Arbeit beschriebene erniedrigte Amplitudengain [6, 7, 55, 67]. Dagegen werden über die Sakkadenspitzen­geschwindigkeit und die Latenz unterschiedliche Angaben gemacht. Während Mahlberg et al. [67] eine Erhöhung der Maximalgeschwindigkeit gefunden hatten, beschrieben Arolt et al. [6] und Krebs et al. [55] erniedrigte Maximalgeschwindigkeiten. Bei Mahlberg et al. [67] unterschieden sich die Patienten mit psychotischer Störung allerdings nicht signifikant von den Normalprobanden, sondern lediglich von den auch untersuchten depressiven Patienten.

Ähnlich inkonsistent sind die Befunde, die die Latenz betreffen. Sowohl normale Latenzen [6, 7] als auch verkürzte Latenzen gegenüber Normalprobanden wurden beschrieben [55]. Weiterhin wurde von einigen Autoren über einen Einfluss von Neuroleptika auf die korrekte Ausführung von prädiktiven Sakkaden berichtet. Green et al. [34] beschrieben eine erniedrigte Maximalge-

5. Diskussion

schwindigkeit in Abhängigkeit der Chlorpromazindosierung (ein mittelpotentes typisches Neuroleptikum) bei ihren Patienten, in der Übersichtsarbeit von Broerse et al. [7] wurde auch auf einen Zusammenhang zwischen erniedrigtem Amplitudengain und der Medikation hingewiesen. Da jedoch sowohl die Patienten bei Mahlberg et al. [67], die eine erhöhte Maximalgeschwindigkeit gezeigt hatten, als auch die Patienten bei Krebs et al. [55], die eine erniedrigte Maximalgeschwindigkeit gezeigt hatten unmediziert waren, ist die Medikation für das Ergebnis der Probanden sicher nicht der einzige bestimmende Faktor. Zudem hatten auch beide Patientengruppen einen erniedrigten Amplitudengain gezeigt.

Als neurologische Korrelate für die gefundenen Defizite werden in der Literatur häufig das FAF, die SMA, der DLPFC sowie Teile der Basalganglien genannt (zum Verschaltungsprinzip prädiktiver Sakkaden siehe auch Abbildung 1.4) [7, 27, 28]. Damit zeigt sich auch eine Überschneidung mit den Regelkreisen, die für die Pathogenese der Zwangserkrankung verantwortlich gemacht werden (siehe die Abschnitte 5.2.2.1 und 5.2.4). Weitergehende Erläuterungen über die Pathophysiologie der prädiktiven Sakkaden folgen daher im Zusammenhang mit der Einordnung der Ergebnisse der Zwangspatienten.

Antisakkaden Die Patienten mit psychotischer Störung zeigten bei den Antisakkaden eine erhöhte Fehlerrate und eine verlängerte Latenz. In den vorangehenden Studien besteht ein Konsens über die Tatsache, dass Patienten mit psychotischer Störung bei Antisakkaden eine erhöhte Fehlerrate aufweisen [6, 7, 84]. Hutton et al. [45] bezeichnen diesen Befund sogar als spezifisch für diese Erkrankung. Außerdem wurde auch über eine erhöhte Rate an Fehlersakkaden bei erstgradigen Verwandten schizophrener Patienten berichtet. Verschiedene Autoren bezeichnen diesen Befund als Hinweis auf eine genetische Ursache der Schizophrenie [17, 49]. In einer Studie von Katsanis et al. [49] zeigten auch Patienten mit bipolarer Depression eine erhöhte Fehlerrate bei den Antisakkaden. Sie zeigten jedoch im Gegensatz zu schizophrenen Patienten keine Veränderungen im Geschwindigkeitsgain bei langsamen Augenfolgebewegungen, so dass Katsanis et al. [49] den Schluss zogen, dass die Kombination aus den genannten Augenbewegungsdefiziten spezifisch für die Schizophrenie sei. Patienten mit psychotischer Störung können demnach reflexive Sakkaden (im Rahmen eines Antisakkadenstimulus) nicht ausreichend unterdrücken.

5. Diskussion

Dies lenkt den Verdacht auf eine Dysfunktion des DLPFC, dem die Reflexsakkadeninhibition bei Antisakkaden zugeschrieben wird [7, 27, 28, 70]. Es gibt zudem Hinweise aus neuropsychologischen Studien, dass bei Patienten mit psychotischer Störung eine Dysfunktion des DLPFC vorliegt [83].

Auch verlängerte Latenzen von Antisakkaden konnten bisher mehrfach repliziert werden [7, 71]. Ob die verlängerte Latenz bei den Patienten mit psychotischer Störung Folge einer Dysfunktion im FAF ist (wie es in einer Arbeit von Broerse et al. [7] beschrieben ist), kann nicht sicher beurteilt werden. In bildgebenden Verfahren konnte eine verminderte zerebrale Durchblutung des DLPFC während eines Antisakkadenstimulus bei Patienten mit psychotischer Störung nachgewiesen werden, während es im FAF keine Unterschiede zur Kontrollgruppe gab [70]. Da auch eine Läsion des anterioren Cingulum zu einer Verlängerung der Latenz bei einem Antisakkadenstimulus führt, während reflexive Sakkaden unbeeinträchtigt bleiben [29], könnte auch diese Region mit verantwortlich für die gefundene verlängerte Latenz sein, so dass eine eindeutige Lokalisationsdiagnostik (bezogen auf ein umschriebenes kortikales Areal) mit dem hier erhobenen Befund nicht möglich ist. Dennoch kann man aufgrund des gut replizierbaren Störungsmusters eine Dysfunktion im Regelkreis zwischen DLPFC und FAF (und möglicherweise auch dem anterioren Cingulum) annehmen.

5.2.1.2. Langsame Augenfolgebewegungen

Geschwindigkeitsgain und sakkadische Intrusionen Die in der Literatur bekannten und vielfach replizierten Ergebnisse für Patienten mit psychotischer Störung konnten auch in dieser Studie in weiten Teilen repliziert werden. So fand sich für die Gruppe der Patienten mit psychotischer Störung für die langsame Augenfolgebewegung mit $v = 30^\circ/s$ ein signifikant niedrigerer Geschwindigkeitsgain als bei den Normalprobanden. Auch beim Stimulus mit $v = 15^\circ/s$ hatten die Patienten mit psychotischer Störung den niedrigsten Geschwindigkeitsgain, allerdings war der Unterschied nicht signifikant. Verschiedene Studien konnten belegen, dass das Defizit im Geschwindigkeitsgain von Patienten mit psychotischer Störung von der Geschwindigkeit des Stimulus abhängt [1, 59, 60]: Je schneller die Geschwindigkeit des Stimulus ist, desto niedriger wird der Geschwindigkeitsgain der Patienten mit psychotischer Störung im Vergleich zu den

5. Diskussion

Normalprobanden. Im Umkehrschluss könnte dies bedeuten, dass das okulomotorische Defizit bei langsamen Geschwindigkeiten eher kompensiert werden kann. Eine Kompensationsmöglichkeit stellen Mechanismen der Antizipation/Prädiktion dar, die sich in der vorliegenden Arbeit in der erhöhten Anzahl an antizipatorischen Sakkaden ausgedrückt haben könnte [114].

Wie in der Literaturübersicht gezeigt, wurde häufig eine erhöhte Anzahl an AUS im Zusammenhang mit einem erniedrigten Geschwindigkeitsgain bei Patienten mit psychotischer Störung gefunden. Dieser Befund konnte durch diese Studie nicht bestätigt werden. Allerdings zeigt eine Studie von Abel et al. [1], dass der Zusammenhang zwischen Geschwindigkeitsgain und AUS besonders bei Normalprobanden ausgeprägt ist. Insofern widerspricht die vorliegende Arbeit vorhergehenden Befunden nicht, denn Abel et al. [1] stellten die Hypothese auf, dass die Patienten mit psychotischer Störung eine höhere Schwelle für die Erkennung ihres Positionsfehlers haben als Normalprobanden. Dies könnte die Ursache dafür sein, dass die Patienten mit psychotischer Störung in dieser Studie trotz ihres erniedrigten Geschwindigkeitsgains keine erhöhte Anzahl an AUS zeigten.

Die erhöhte Rate an antizipatorischen Sakkaden wurde ebenfalls bereits mehrfach repliziert [1, 45, 59, 95, 110]. Sharma et al. [95] nannten die erhöhte Rate an antizipatorischen Sakkaden bei Patienten mit psychotischer Störung als sensitiven Marker für diese Erkrankung und verwiesen auch auf die Ergebnisse von Abel et al. [1].

Latenz In der vorliegenden Arbeit konnte kein Unterschied in der Latenz am Umkehrpunkt bei langsamen Augenfolgebewegungen zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Levin et al. [63] fanden eine verzögerte Latenz am Umkehrpunkt für Patienten mit psychotischer Störung, was sie als defiziente Prädiktion im Rahmen der Augenbewegungsstörung psychotisch erkrankter Patienten werteten. Allerdings hatten sie nur fünf Patienten mit psychotischer Störung in ihre Studie einbezogen. Trillenberg [114] hingegen hatte in seiner Studie anhand eines prädiktiven Sinusreizes festgestellt, dass die Prädiktionsmechanismen bei Patienten mit psychotischer Störung intakt sind bzw. sogar verstärkt eingesetzt werden, um die insuffiziente visuell gesteuerte Komponente der langsamen Augenfolgebewegungen zu kompensieren.

Aufgrund der geringen Anzahl an Studien, die sich mit der Latenz von prädiktiven Augenfolge-

5. Diskussion

bewegungen beschäftigt hat, ist eine generelle Aussage zu diesem Zeitpunkt nicht möglich. Die vorliegende Arbeit gibt einen Hinweis darauf, dass Patienten mit psychotischer Störung kein Defizit in der Latenz am Umkehrpunkt von Dreiecksreizen aufweisen. Dieser Befund spricht daher gegen die Annahme, dass ein unspezifisches Aufmerksamkeitsdefizit für die beeinträchtigte Augenfolgeleistung verantwortlich gemacht werden kann. Zudem lässt dieser Befund den Schluss zu, dass die supplementär motorische Area in Bezug auf langsame Augenfolgebewegungen bei Patienten mit psychotischer Störung intakt ist, da sie den Zeitgeber für langsame Augenfolgebewegungen darstellt. Die Informationen aus der Area V5 und dem PPC werden letztendlich im FAF integriert, bevor es zur Ausführung des motorischen Befehls kommt. Heide et al. [39] beschrieben in ihrer Studie, dass "reine" PPC-Läsionen die langsamen Augenfolgebewegungen kaum beeinträchtigten. V.a. für prädiktive Augenfolgebewegungen wurde bei Läsionen der Area V5 und des FAF ein verringerter Geschwindigkeitsgain mit vermehrten sakkadischen Intrusionen festgestellt [39]. Daher könnte die Ursache des erniedrigten Geschwindigkeitsgains der Patienten mit psychotischer Störung in einer Dysfunktion im Bereich dieser beiden Areale oder deren Verbindungen liegen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der am häufigsten in der Literatur erhobene Befund, nämlich ein erniedrigter Geschwindigkeitsgain, bei Patienten mit psychotischer Störung auch durch die vorliegende Arbeit repliziert werden konnte.

In der Tabelle 5.1 werden die Funktionen von den wichtigsten Gehirnarealen und die Folgen von Läsionen für langsame Augenfolgebewegungen zusammengefasst, die durch Primatenstudien, Läsionsstudien und Daten aus bildgebenden Verfahren detektiert werden konnten [33, 38, 39, 103, 110] (siehe auch Abbildung 1.6).

5. Diskussion

Tabelle 5.1.: Funktionen von Gehirnarealen für langsame Augenfolgebewegungen

<i>Areal</i>	<i>Physiologische Funktion</i>	<i>Läsionsfolgen</i>
V 5	Verarbeitung retinotoper visueller Bewegungsinformation und richtungsspezifische Integration von visueller und extraretinaler Bewegungsinformation (Efferenzkopie)	Reduzierter Geschwindigkeitsgain, vermehrte sakkadische Intrusionen Retinotopes Defizit der Initiierung von Augenfolgebewegungen im kontralateralen Halbfeld, einschließlich einer verzögerten Latenz
FAF	Motorisches Signal	Reduzierter Geschwindigkeitsgain, vermehrte sakkadische Intrusionen
SMA	Prädiktion/Zeitgeber	Gestört bei periodischer Stimulation/ Latenz am Umkehrpunkt verlängert
PPC	Fokale visuelle, räumliche Aufmerksamkeit, Entschlüsselung der Information über die Geschwindigkeit der retinalen Bildverschiebung ("retinal slip velocity")	Defizit zeigt sich besonders bei strukturiertem Hintergrund (richtungsspezifisches Defizit)

Nach Heide et al., Lencer et al. und Thaker et al. [39, 60, 103].

5.2.1.3. Beeinflussende Faktoren

Wie bereits beschrieben, ist es möglich, dass die Medikation der Probanden einen Einfluss auf die Okulomotorik hat (siehe Abschnitt 3.1.1.1). Die an der vorliegenden Studie teilnehmenden Patienten mit psychotischer Störung erhielten bis auf wenige Ausnahmen eine antipsychotische Medikation. Da für die typischen Neuroleptika ein entscheidender Einfluss auf das okulomotorische System aufgrund der Studienlage unwahrscheinlich ist [16, 24, 34, 64], während es für atypische Neuroleptika unterschiedliche Angaben gibt [16, 22, 66], wurden in der vorliegenden Arbeit Subgruppen gebildet, um eventuelle Unterschiede zu detektieren.

Tatsächlich fanden sich im Antisakkadenstimulus Unterschiede zwischen den Subgruppen. Signifikant war dabei der Unterschied in der Latenz: Patienten, die ein atypisches Neuroleptikum erhalten hatten, zeigten eine verlängerte Latenz. Ebenso war die Fehlerrate bei diesen Patienten höher, das Signifikanzniveau wurde aber nicht erreicht. Für die überwiegende Mehrheit der untersuchten Parameter der einzelnen Stimuli ergaben sich jedoch keine Unterschiede zwischen

5. Diskussion

den beiden Subgruppen. Die Fallzahl war aufgrund der Bildung der Subgruppen innerhalb des Patientenkollektivs jeweils gering ($n = 9$ bzw. $n = 12$), so dass die erhobenen Befunde keinen sicheren Rückschluss auf die Grundgesamtheit zulassen. Daher kann man einen Effekt der Medikation auf die Augenbewegungen nicht ganz ausschließen. Allerdings spricht die Tatsache, dass die wesentlichen Augenbewegungsdefizite, die in der Literatur häufig repliziert sind und durch die vorliegende Arbeit bestätigt wurden, gegen einen entscheidenden Einfluss der Medikation auf die gefundenen okulomotorischen Defizite. Ein weiterer Hinweis darauf, dass Neuroleptika die gefundenen Defizite nicht erklären können, ergibt sich aus dem Umstand, dass Augenbewegungsdefizite bei Patienten mit psychotischer Störung bereits vor der "Neuroleptikaära" beschrieben worden sind und dass auch die nicht medizierten erstgradigen Verwandten von Patienten mit psychotischer Störung vergleichbare Augenbewegungsdefizite zeigen [53]. Interessant ist jedoch der Umstand, dass gerade der entscheidende Befund bei den Antisakkaden (verlängerte Latenz und eine erhöhte Fehlerrate) bei Patienten, die ein atypisches Neuroleptikum erhalten hatten, ausgeprägter war. Patienten mit typischem Neuroleptikum lagen bei der Fehlerrate sogar im Bereich der Ergebnisse der Normalprobanden. Dies lenkt den Verdacht auf einen Einfluss der atypischen Neuroleptika auf das Verhalten der Probanden beim Antisakkadenstimulus. Thaker et al. [104] konnten jedoch in ihrer Studie an unmedizierten erstgradigen Verwandten von Patienten mit Schizophrenie bei einem Antisakkadenstimulus bei den Probanden eine verlängerte Latenz und eine erhöhte Fehlerrate bei Antisakkaden im Vergleich zum Normalkollektiv feststellen. Dieser Befund deutet auf eine von der Medikation unbeeinflusste Dysfunktion im Regelkreis zur Ausführung von Antisakkaden hin. Studien mit größeren Fallzahlen könnten weiteren Aufschluss in dieser Frage bringen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die hier verwendete Methode geeignet ist, vorbeschriebene Augenbewegungsdefizite von Patienten mit psychotischer Störung zu replizieren. Insbesondere die Kombination von erniedrigtem Geschwindigkeitsgain bei langsamen Augenfolgebewegungen und erhöhter Fehlerrate bei Antisakkadenstimuli, die von einigen Autoren als spezifisch für Patienten mit psychotischer Störung genannt werden [49], konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden.

5.2.2. Ergebnisse der Zwangspatienten

5.2.2.1. Sakkadisches System

Reflexive Sakkaden Die wenigen Studien zur Untersuchung reflexiver Sakkaden bei Zwangspatienten deuten darauf hin, dass sich die Zwangspatienten in Amplitudengain und Latenz der Sakkade nicht von Normalprobanden unterscheiden [25, 87, 108]. Lediglich Nickoloff et al. [77] fanden eine verkürzte Latenz bei den Zwangspatienten, konnten aber aufgrund ihrer kleinen Gruppengröße ($n = 8$) einen zufälligen Effekt nicht ausschließen.

Das vorliegende Ergebnis bedeutet, dass die kortikalen Mechanismen, die die reflexiven Sakkaden steuern, bei den Zwangspatienten intakt sind. Ebenso kann es, vergleichbar mit dem Ergebnis der Patienten mit psychotischer Störung, dahingehend gedeutet werden, dass sich das Aufmerksamkeitsniveau der Zwangspatienten nicht von dem der Normalprobanden unterschied.

Prädiktive Sakkaden Bei den prädiktiven Sakkaden hatten die Zwangspatienten ähnlich den Patienten mit psychotischer Störung gegenüber den Normalprobanden eine erhöhte Anzahl an antizipatorischen Sakkaden und dadurch eine kürzere Gesamtlatenz. Die Amplitude der antizipatorischen Sakkaden war zudem verringert, zusammen mit einer insgesamt verminderten Sakkadenspitzen-geschwindigkeit. Der verminderte Amplitudengain der antizipatorischen Sakkaden könnte Ausdruck einer fehlerhaften internen Repräsentation der Sakkaden sein, da aufgrund der fehlenden visuellen Führung der Sakkade die Amplitude nur intern generiert werden kann. Allerdings korrelierte ein niedriger Amplitudengain auch bei den Normalprobanden mit einer verkürzten Latenz. Dies lässt sich in Einklang mit Daten von Bronstein et al. [8] bringen: In ihrer Untersuchung hatten sie festgestellt, dass sowohl der Amplitudengain als auch die Sakkadenspitzen-geschwindigkeit im Vergleich zu reflexiven Sakkaden bei prädiktiven Sakkaden niedriger war. Damit ist der Hauptunterschied zwischen den Patientenkollektiven und den Normalprobanden die verkürzte Latenz. Dies ist Ausdruck einer mangelnden Sakkadeninhibition (s.u.).

Auch Nickoloff et al. [77] fanden bei ihrem Patientenkollektiv gegenüber den Normalprobanden eine erhöhte Anzahl an antizipatorischen Sakkaden, allerdings mit größeren Amplituden (erhöhter Amplitudengain) und einer erhöhten Maximalgeschwindigkeit. Sie interpretierten ihre Ergebnisse mit einer Störung im Regelkreis zwischen FAF, Basalganglien und Thalamus. Al-

5. Diskussion

lerdings wurden nur acht Patienten in die Studie eingeschlossen. Rosenberg et al. [87], die 18 unmedizierte Patienten im Alter zwischen acht und 17 Jahren untersuchten, fanden wie wir eine verkürzte Latenz bei prädiktiven Sakkaden. Sie nannten Strukturen des präfrontalen Kortex und das Striatum als für die Defizite verantwortlich. Trotz der sehr unterschiedlichen Struktur der beiden Studien und den unterschiedlichen Ergebnissen, begründen sowohl Nickoloff et al. [77] als auch Rosenberg et al. [87] ihre Ergebnisse mit einer Dysfunktion innerhalb des frontosubkortikalen Regelkreises zwischen FAF und den Basalganglien, also den Regionen, die sich in bildgebenden Verfahren zur Untersuchung hirmorphologischer Korrelate bei Zwangspatienten häufig als auffällig erwiesen [9, 10, 42, 48, 52, 89]. Die mit prädiktiven Sakkaden in Zusammenhang gebrachten Gehirnareale (FAF, DLPFC, SMA sowie die Basalganglien) wurden durch Primatenstudien und anhand klinischer Läsionsstudien ermittelt [7, 38]. Dabei scheinen Läsionen v.a. im FAF und in den Basalganglien zu einer Hypometrie und einer im Gegensatz zu den Ergebnissen der Zwangspatienten verzögerten Latenz (z.B. bei Morbus Parkinson, s.u.) zu führen [37]. Die SMA spielt für Initiierung und zeitliche Programmierung von prädiktiven Sakkaden eine Rolle [38]. Für die Kurzzeitspeicherung von Sakkaden zu einem erinnerten Blickziel (also z.B. die antizipatorischen Sakkaden im Rahmen eines prädiktiven Stimulus) scheint nach älteren Studien die DLPFC eine wichtige Rolle zu spielen [38]. Autoren neuerer Untersuchungen geben dafür eher dem FAF die Verantwortung [7, 27], während der DLPFC demnach für die Inhibition von Reflexsakkaden (bei einem Antisakkadenstimulus) eine Rolle zu spielen scheint [28].

Die Tatsache, dass Patienten mit einer Zwangsstörung tatsächlich eine fehlerhafte Sakkadeninhibition und kein Aufmerksamkeitsdefizit zeigten, kann durch folgende Befunde unterstützt werden: Sie können reflexive Sakkaden mit normaler Latenz und Amplitude durchführen, sie zeigen bei den nicht antizipatorischen Sakkaden des prädiktiven Stimulus, also dem "reflexiven Anteil", einen gegenüber den Normalprobanden vergleichbaren Amplitudengain und bemerken bei den prädiktiven Sakkaden ihren Positionsfehler, was sich durch die erhöhte Anzahl an Korrektursakkaden ausdrückt.

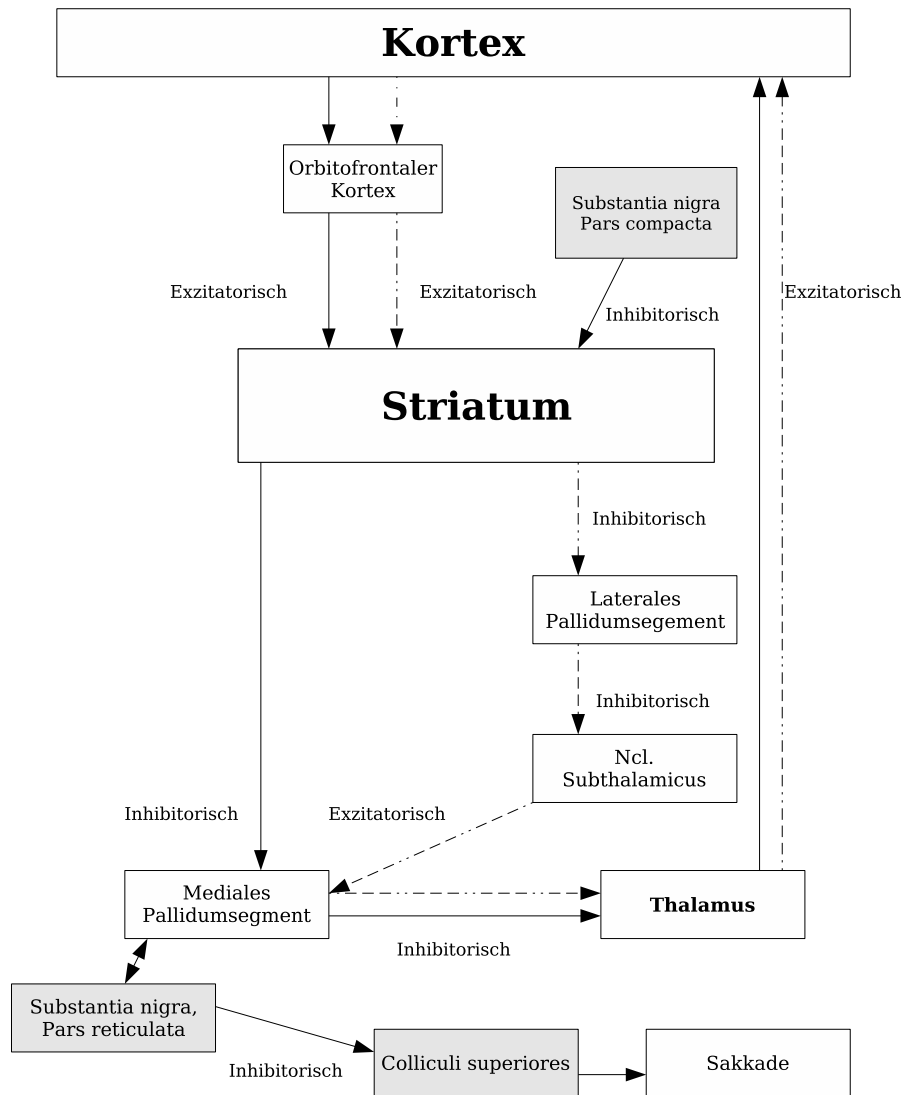
Der in der vorliegenden Arbeit erhobene Befund (vermehrte Antizipation mit daraus folgendem erniedrigten Amplitudengain) deutet daher auf eine Dysfunktion in Regelkreisen zwischen

5. Diskussion

präfrontalem / prämotorischem Kortex und den Basalganglien hin. Der Befund, dass Dysfunktionen in Basalganglien zu einer Latenzverzögerung bei prädiktiven Sakkaden führt, wurde anhand von Untersuchungen an Patienten mit Morbus Parkinson erhoben [37]. Wie in der folgenden Abbildung gezeigt, führt eine Zerstörung dopaminerger Neurone der Substantia nigra (Pars compacta) im Rahmen des Morbus Parkinson zu einer Disinhibition der indirekten fronto-subkortikalen Regelschleife und damit letztlich zu einer verstärkten Inhibition der CS, die für die Generierung der Sakkade von entscheidender Bedeutung sind [41]. Dies führt zur Latenzverzögerung. Dagegen führt die Übererregung der direkten Regelschleife, wie sie für Zwangspatienten angenommen wird, zu einer Disinhibition der CS, was die verkürzte Latenz und damit die vermehrte Antizipation bei prädiktiven Sakkaden erklären könnte.

5. Diskussion

Abbildung 5.1.: Zusammenhang zwischen fronto-subkortikalem Regelkreis und prädiktiven Sakkaden



Die Zerstörung der Substantia nigra (Pars compacta) führt zu einer Disinhibition der indirekten (Motorik hemmenden) Regelschleife. Damit wird die Inhibition der Colliculi superiores (über die Substantia nigra, Pars reticulata) verstärkt, Folge ist die Latenzverzögerung bei prädiktiven Sakkaden. Dementsprechend führt die Übererregung der direkten Regelschleife bei Zwangspatienten zu einer Disinhibition der Colliculi superiores und damit zu einer verkürzten Latenz. *Schematische Darstellung, modifiziert nach Trepel [111].*

5. Diskussion

Antisakkaden Die Zwangspatienten zeigten während des Antisakkadenstimulus keine erhöhte Anzahl an Fehlersakkaden und führten die Antisakkaden mit korrekter Amplitude und Latenz (im Vergleich zu den Normalprobanden) durch. Das bedeutet, dass Zwangspatienten in Bezug auf Antisakkaden keine Dysfunktion in der Reflexsakkadeninhibition zeigen. Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse sind uneinheitlich. McDowell et al. [71] beschrieben, dass schizophrene Patienten eine deutlich erhöhte Fehlerrate gegenüber Zwangspatienten aufweisen. Maruff et al. [69] konnten keine Unterschiede zwischen Zwangspatienten und Normalprobanden feststellen. Rosenberg et al. [87] und Tien et al. [108] fanden eine erhöhte Fehlerrate bei Zwangspatienten im Rahmen eines Antisakkaden-Stimulus. Allerdings untersuchten Rosenberg et al. [87] in der einen Studie ausschließlich pädiatrische Zwangspatienten. In einer weiteren Studie mit zwölf erwachsenen Zwangspatienten gaben sie an, Zwangspatienten würden insbesondere bei Sakkaden mit kleinen Amplituden (nahe des zentralen Fixationspunktes) eine erhöhte Fehlerrate aufweisen [88]. Tien et al. [108] schlossen lediglich elf Patienten in ihre Studie ein. Zudem hatten beide Studien nur Zwangspatienten mit Normalprobanden verglichen und keine weitere Kontrollgruppe mit psychiatrischer Erkrankung untersucht.

Wie bereits für die Patienten mit psychotischer Störung beschrieben, wird der DLPFC für die Unterdrückung der Reflexsakkade bei einem Antisakkadenstimulus verantwortlich gemacht. Aus der Tatsache, dass die Zwangspatienten in der vorliegenden Studie keine erhöhte Fehlerrate bei den Antisakkaden aufwiesen, könnte man schließen, dass dieses Kortexareal bei Zwangspatienten intakt ist. Diese Hypothese kann durch neuropsychologische Untersuchungen gestützt werden, nach denen der DLPFC im Vergleich zum orbitofrontalen Kortex für die Pathophysiologie der Zwangserkrankung von untergeordneter Bedeutung ist [92].

Wie bei den prädiktiven Sakkaden ist auch bei den Antisakkaden die korrekte interne Repräsentation der Sakkade und eine intakte Inhibition von (Reflex-)Sakkaden wichtig, denn die Probanden müssen eine Sakkade in die entgegengesetzte Richtung des Stimulus durchführen, die in der Amplitude der präsentierten Sakkade entsprechen soll. Für die korrekte Wahrnehmung der Sakkade und die Transformation in die spiegelbildliche Position bei Antisakkaden spielt klinischen Studien zufolge der PPC die entscheidende Rolle, der im Gegensatz dazu (durch bildgebende Verfahren untersucht) bei prädiktiven Sakkaden nicht involviert ist [7]. Daher widersprechen die

5. Diskussion

Befunde bei den Antisakkaden den bei den prädiktiven Sakkaden aufgedeckten Dysfunktionen nicht, da unterschiedliche neuroanatomische Strukturen in die korrekte Ausführung der verschiedenen Sakkadenstimuli eingebunden sind: Während bei den prädiktiven Sakkaden v.a. das FAF (für die interne Repräsentation und Initiierung) eingebunden ist, spielen bei den Antisakkaden der DLPFC (Reflexsakkadeninhibition) und der PPC (visuelle Perzeption und Transformation) eine besondere Rolle. Allerdings gibt es klinische Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem FAF und der Latenz bei Antisakkaden festgestellt haben [7]. Dabei soll es bei einer Dysfunktion des FAF zu einer verlängerten Latenz kommen. Die Zwangspatienten der vorliegenden Arbeit zeigten keine verlängerte Latenz. Die neuronale Kontrolle der Antisakkaden ist aber komplexer als die Kontrolle reflexiver und prädiktiver Sakkaden. So sind auch Strukturen wie das Cingulum und die supplementären Augenfelder in die Ausführung eingebunden, deren Funktion im okulomotorischen System noch nicht endgültig geklärt ist [7]. Klinische Studien geben zudem Hinweise darauf, dass es auch nach einer irreversiblen Schädigung des FAF zu einer Normalisierung der sakkadischen Augenbewegungen kommen kann [27]. Verschiedene Primatenstudien haben ergeben, dass die neuronale Aktivität im FAF bei Antisakkaden im Vergleich zu anderen visuell geführten Sakkaden vermindert ist [7]. Daher ist anzunehmen, dass das FAF bei der Durchführung von Antisakkaden möglicherweise eine eher untergeordnete Rolle spielt.

5.2.2.2. Langsame Augenfolgebewegungen

Geschwindigkeitsgain und sakkadische Intrusionen Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Kollektiv der Zwangspatienten zeigte gegenüber den Kontrollen bezüglich des Geschwindigkeitsgains keine Defizite in den untersuchten Dreiecksreizen mit $v = 15^\circ/s$ und $v = 30^\circ/s$.

In der Literatur finden sich nur wenige Studien, die Dreiecksreize oder Sinusreize bei Zwangspatienten untersucht haben. Sie kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Nickoloff et al. [77] konnten keine Unterschiede im Geschwindigkeitsgain zwischen Zwangspatienten und Normalprobanden feststellen. Clementz et al. [11] fanden bei den Zwangspatienten einen erniedrigten Geschwindigkeitsgain. Wie in der vorliegenden Arbeit verwendeten sie zwei verschiedene Geschwindigkeiten und konnten ihren Befund nur für den schnelleren Stimulus erheben. Die Abhängigkeit von der Stimulusgeschwindigkeit wurde bereits für die Patienten

5. Diskussion

mit psychotischer Störung beschrieben (siehe auch Abschnitt 5.2.1.2). Auch Gambini et al. [25] und Sweeney et al. [102] fanden in ihrer Studie einen erniedrigten Geschwindigkeitsgain bei den Zwangspatienten (siehe auch Abschnitt 5.1.3.2). Zu den sakkadischen Intrusionen während langsamer Augenfolgebewegungen machten die Untersucher allerdings unterschiedliche Angaben (Sweeney et al. [102] fanden z.B. eine erhöhte Anzahl an Gegenrucken).

Außerdem wiesen sie auf die zu geringe Anzahl an Studien und die Inkonsistenz der Befunde bei Zwangspatienten hin. Interessanterweise zeigten die Zwangspatienten unserer Studie bei der Augenfolgebewegung mit $v = 30^\circ/s$ signifikant weniger sakkadische Intrusionen als die Normalprobanden und die Patienten mit psychotischer Störung. Dieser Befund kann dahingehend interpretiert werden, dass Zwangspatienten bei den langsamen Augenfolgebewegungen besonders gut in der Lage waren, reflektorisch auftretende Sakkaden zu unterbinden, wie sie es auch bei den Antisakkaden gezeigt hatten.

Als neuroanatomisches Korrelat für okulomotorischen Defizite bei langsamen Augenfolgebewegungen nannten Clementz et al. [11], Gambini et al. [25] und Sweeney et al. [102] Strukturen des präfrontalen Kortex, dabei insbesondere das FAF. Da Strukturen des präfrontalen Kortex auch im Zusammenhang mit den zugrundeliegenden Pathomechanismen der Zwangserkrankung genannt werden, scheint der Umstand, dass Zwangspatienten in dieser Studie keine Defizite bei langsamen Augenfolgebewegungen aufwiesen, im Widerspruch zu dieser Theorie zu stehen. Man muss allerdings beachten, dass selbst umschriebene Areale wie z.B. das frontale Augenfeld verschiedene Aufgaben in kortikalen Netzwerken übernehmen. Bezogen auf das okulomotorische System gibt es Hinweise darauf, dass es innerhalb des FAF verschiedene Neuronengruppen gibt, die entweder im System der langsamen Augenfolgebewegungen oder im sakkadischen System eine bestimmte Rolle spielen, so dass eine Dysfunktion im sakkadischen System die langsamen Augenfolgebewegungen nicht betreffen muss [105].

Möglicherweise können zukünftig Verfahren, die die kortikale Aktivität während eines Augenfolgestimulus messen können (fMRI-Studien) weitere Erkenntnisse bringen.

Latenz Die Zwangspatienten unterschieden sich in ihrer Latenz am Umkehrpunkt des Dreiecksreizes nicht von den Normalprobanden.

5. Diskussion

Wie bereits für die Patienten mit psychotischer Störung beschrieben (siehe Tabelle 5.1), würde eine Dysfunktion der SMA zu einer Veränderung der Latenz am Umkehrpunkt führen. Daher kann man aus den vorliegenden Ergebnissen schließen, dass dieses Areal (bezüglich der Augenfolgebewegungen) bei Zwangspatienten intakt ist.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit darauf hin, dass die kortikalen Mechanismen, die die Aufrechterhaltung und die Initiierung von Augenfolgebewegungen bei periodischen Reizen (Dreiecksreize) steuern, bei Zwangspatienten intakt sind (siehe auch Abbildung 1.6).

5.2.2.3. Beeinflussende Faktoren

Die Zwangspatienten waren in der vorliegenden Studie größtenteils auf einen SSRI eingestellt. Dabei haben SSRI keinen direkten Einfluss auf die Augenbewegungen [31, 46, 64]. Allerdings zeigte sich durch bildgebende Verfahren, dass hirnmorphologische Auffälligkeiten unter der Therapie mit SSRI rückläufig waren, was mit einer klinischen Besserung der Patienten korrelierte [89]. Das könnte bedeuten, dass auch die okulomotorischen Defizite bei Zwangspatienten bei klinischer Besserung zurückgehen. Da alle Patienten zum Zeitpunkt der Messung in stationärer Behandlung waren, kann man einen Effekt des klinischen Status auf die Augenbewegungsuntersuchungen nicht ausschließen. Studien, die Zwangspatienten während und nach der (stationären) Behandlung untersuchen, könnten weiteren Aufschluss in dieser Frage bringen.

Ein weiterer beeinflussender Faktor ist die Komorbidität. Da ca. 30% der Zwangspatienten zusätzlich an einer Depression oder Dysthymie leiden (siehe auch Abschnitt 1.1.1), ist die Frage von Bedeutung, ob die Komorbidität einen Einfluss auf die Augenbewegung hat. In der vorliegenden Arbeit wurden daher zwei Subgruppen gebildet ($n = 12$ ohne Komorbidität und $n = 7$ mit Dysthymie/depressiver Episode in der Vorgeschichte). In keinem der untersuchten Parameter ergaben sich dabei Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen. Letztendlich ist es (wie auch bei den Subgruppen der Patienten mit psychotischer Störung) aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich, eine eindeutige statistische Aussage zu treffen, allerdings sprechen die vorliegenden Ergebnisse dafür, dass die Komorbidität auf die Ergebnisse der Zwangspatienten in diesem Kollektiv keinen ausschlaggebenden Einfluss hatte.

5. Diskussion

Es ist insbesondere bei geringer Studienanzahl (wie für die Zwangspatienten) schwierig, Vergleiche (hinsichtlich der verwendeten Methode) mit anderen Studien herzustellen. Mit der hier verwendeten Methode gelang es, entscheidende Ergebnisse von den weitaus häufiger untersuchten Patienten mit psychotischer Störung zu replizieren. Damit ist es unwahrscheinlich, dass den Ergebnissen der Zwangspatienten methodische Fehler unterliegen.

5.2.3. Richtungsabhängigkeit von langsamen Augenfolgebewegungen

Bei der Latenz am Umkehrpunkt der Dreiecksreize zeigte sich eine deutliche Richtungsabhängigkeit, die beim langsameren Stimulus deutlicher ausgeprägt war. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es nicht, wenngleich die Patienten mit psychotischer Störung beim schnelleren Stimulus eine kürzere Latenz beim Richtungswechsel nach links statt nach rechts aufwiesen.

Die kürzere Latenz für den Richtungswechsel von links nach rechts gegenüber dem Wechsel von rechts nach links mag physiologisch sein und hängt evtl. mit der in unserem Kulturkreis üblichen Leserichtung von links nach rechts zusammen, so dass Augenbewegungen in dieser Richtung schneller initiiert werden können. Insofern kann der Befund, dass Patienten mit psychotischer Störung bei höherer Geschwindigkeit eine kürzere Latenz beim Richtungswechsel nach links aufwiesen, ein indirekter Hinweis darauf sein, dass bei dieser Gruppe eine Dysfunktion im System der langsamen Augenfolgebewegungen (abhängig von der Geschwindigkeit des Stimulus) vorliegt. Weitere Studien müssen dieses Ergebnis bestätigen.

5.2.4. Vergleich zwischen Zwangspatienten und Patienten mit psychotischer Störung

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, lassen bildgebende Verfahren und neurophysiologische Untersuchungen den Schluss zu, dass es bezüglich der beteiligten neuronalen Netzwerke Überschneidungen zwischen der Zwangserkrankung und psychotischen Störungen gibt (siehe Abschnitt 1.3.3). In der vorliegenden Arbeit konnten anhand der Augenbewegungsparadigmen in beiden Patientengruppen z.T. ähnliche Defizite des okulomotorischen Systems festgestellt werden. Die größten Gemeinsamkeiten fanden sich für die prädiktiven Sakkaden. In diesem

5. Diskussion

Zusammenhang wurden Strukturen des präfrontalen Kortex (DLPFC, SMA, FAF) sowie Teile der Basalganglien (Striatum) bzw. weitere subkortikale Areale (Substantia nigra, Pars reticulata) für die gefundenen Defizite verantwortlich gemacht. Dieser fronto-subkortikale Regelkreis (siehe Abbildung 1.1) spielt eine zentrale Rolle für die Pathophysiologie der Zwangserkrankung. Durch die gefundenen Überschneidungen bei den prädiktiven Sakkaden kann man annehmen, dass dieser Regelkreis auch in die Pathogenese der psychotischen Störungen involviert ist. So zeigten mehrere Studien bei Patienten mit psychotischer Störung Volumenänderungen im Striatum [26], außerdem zeigten sich gegenüber den Kontrollgruppen vermehrte Dopaminrezeptoren im Striatum sowie im präfrontalen Kortex [14, 19, 40]. Tibbo et al. [107], die den Zusammenhang zwischen Schizophrenie und der Zwangsstörung untersucht haben, stellten die Hypothese auf, dass sich funktionelle Regelkreise beider Erkrankungen überlappen. Dies konnte für den fronto-subkortikalen Regelkreis durch West et al. [115] bestätigt werden, die in ihrer Arbeit eine Interaktion zwischen dem glutamatergen und dopaminergen System im Striatum bzw. dessen funktionellen Verbindungen beschrieben haben. Diese Interaktion sei bei psychotischer Erkrankung gestört. Pantelidis et al. [80] deuten auf eine gestörte Interaktion zwischen dem orbito-frontalen Kortex und dessen subkortikalen Verbindungen bei Patienten mit psychotischer Störung hin, die eine Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielen soll. Dies deckt sich zum Teil mit dem bei der Zwangserkrankung betroffenen kortikalen Netzwerk.

14-26% der Patienten mit psychotischer Störung zeigen auch Zwangssymptome [76, 81, 82]. Möglicherweise ist die Ursache dieser Symptomatik in der Dysfunktion in fronto-subkortikalen Regelkreisen bei Patienten mit psychotischer Störung zu suchen.

Trotz der genannten Gemeinsamkeiten ließen sich die Patienten mit psychotischer Störung in der vorliegenden Arbeit gut von den Zwangspatienten unterscheiden. Als entscheidende Befunde sind hier der erniedrigte Geschwindigkeitsgain bei den langsamen Augenfolgebewegungen sowie die erhöhte Fehlerrate bei den Antisakkaden zu nennen, die nur für die Patienten mit psychotischer Störung erhoben werden konnten. Hinweise aus der Literatur deuten darauf hin, dass dieses Ergebnis spezifisch für Patienten mit psychotischer Störung ist [45, 49].

Zusammenfassend geben die Ergebnisse der vorliegenden Studie einen Hinweis darauf, dass es zwar bezüglich der Untersuchung von Augenbewegungen Überschneidungen zwischen den Pa-

5. Diskussion

tientenkollektiven gibt, dass sich beide Gruppen jedoch anhand ihrer okulomotorischen Defizite unterscheiden lassen, besonders dann, wenn man wie in der vorliegenden Arbeit verschiedene Augenbewegungstypen untersucht, denen unterschiedliche kortikale Netzwerke zugrunde liegen.

5.2.4.1. Schlussfolgerung

Anhand der Untersuchung von Augenbewegungen kann die Hypothese unterstützt werden, dass sich funktionelle Regelkreise, die in Zusammenhang mit psychotischen Störungen oder der Zwangserkrankung gebracht werden, zum Teil überlappen. Möglicherweise lässt dies auch einen Rückschluss auf die klinische Symptomatik (Zwangssymptome bei Patienten mit psychotischer Störung) zu. Dennoch ließen sich die beiden Gruppen anhand ihrer Ergebnisse in den verschiedenen okulomotorischen Parametern unterscheiden. Damit können Rückschlüsse auf die beteiligten neuronalen Netzwerke wertvolle Hinweise auf neurobiologische Faktoren der beiden Krankheitsbilder geben.

6. Zusammenfassung der Arbeit

Bei der Zwangsstörung wird eine Störung in fronto-subkortikalen Regelkreisen als pathophysiologische Grundlage der Erkrankung angenommen. Ziel der Arbeit war es, diese Hypothese mittels neuroophthalmologischer Untersuchungen zu unterstützen, da die zugrundeliegenden kortikalen Steuerungsmechanismen bestimmter Augenbewegungsmuster bekannt sind und durch die Detektion umschriebener Defizite so auf eine Dysfunktion der zugrundeliegenden neuronalen Netzwerke geschlossen werden kann.

In dieser Studie wurden Patienten mit Zwangsstörung ($n = 22$), Patienten mit psychotischer Störung ($n = 21$) und Kontrollprobanden ($n = 24$) verglichen. Bei Patienten mit Zwangsstörung wurden zusätzlich Komorbiditäten (Dysthymie / Depression), bei Patienten mit psychotischer Störung zusätzlich die Medikation (typisches vs. atypisches Neuroleptikum) berücksichtigt.

Untersucht wurden ein reflexiver Sakkadenstimulus, ein prädiktiver Sakkadenstimulus, ein Antisakkadenstimulus (Ausführung einer Sakkade in entgegengesetzter Richtung des Blickzielsprungs) und Augenfolgebewegungen (AFB) als Dreiecksreize mit verschiedenen Geschwindigkeiten ($v = 15^\circ/s$ und $v = 30^\circ/s$). Die Augenbewegungen wurden mittels Infrarotreflexokulographie aufgezeichnet.

Für die sakkadischen Reize wurden die Latenz (Zeit zwischen Blickzielsprung und Beginn der Sakkade), der Amplitudengain (Sakkadenamplitude / Blickzielamplitude), die Sakkadenspitzen- geschwindigkeit und die Anzahl der Korrektursakkaden (Folgesakkaden nach initial dysmetrischer Sakkade) untersucht. Ferner wurde noch die Anzahl der antizipatorischen Sakkaden (Latenz < 80 ms beim prädiktiven Sakkadenstimulus) und die Anzahl der Fehlersakkaden (initiale Sakkaden in Richtung des Blickziels bei Antisakkaden) bestimmt. Bei den AFB interessierten

6. Zusammenfassung der Arbeit

der Geschwindigkeitsgain (Augengeschwindigkeit / Stimulusgeschwindigkeit), die Latenz am Umkehrpunkt (Zeit zwischen der Richtungsänderung des Blickziels und der Richtungsänderung der Augenbewegung) sowie sakkadische Intrusionen (Aufholsakkaden, Rückstellsakkaden, antizipatorische Sakkaden und Anzahl der Gegenrucke).

Patienten mit Zwangsstörung zeigten beim prädiktiven Sakkadenstimulus gegenüber den Normalprobanden eine verminderte Latenz, eine erhöhte Anzahl an antizipatorischen Sakkaden mit vermindertem Amplitudengain, eine erhöhte Anzahl an Korrektursakkaden sowie eine verminderte Sakkadenspitzen­geschwindigkeit. Komorbiditäten hatten keinen Einfluss auf das Ergebnis. Patienten mit psychotischer Störung zeigten beim prädiktiven Sakkadenstimulus ähnliche Defizite wie Zwangspatienten. Zusätzlich hatten sie bei den Antisakkaden eine erhöhte Fehlerrate und einen verminderten Geschwindigkeitsgain sowie vermehrt sakkadische Intrusionen bei AFB. Patienten, die mit einem atypischen Neuroleptikum behandelt wurden, zeigten im Gegensatz zu solchen mit typischem Neuroleptikum eine erhöhte Fehlerrate sowie eine verlängerte Latenz beim Antisakkadenstimulus.

Die verstärkte Antizipation bei prädiktiven Sakkaden könnte für eine Dysfunktion im Regelkreis zwischen dem frontalen Augenfeld und den Basalganglien in beiden Gruppen sprechen (i.S. einer Disinhibition der Colliculi superiores über die Übererregung des Regelkreises zwischen Kortex und Basalganglien, wie sie für Zwangspatienten angenommen wird), während die Ergebnisse vom Antisakkadenstimulus und den AFB für weitere Defizite bei Patienten mit psychotischer Störung sprechen, die den dorsolateralen präfrontalen Kortex sowie die Steuerung von AFB einschließen. Beim Antisakkadenstimulus könnte zudem die Medikation Einfluss auf die Ergebnisse der Patienten mit psychotischer Störung gehabt haben. Bei kleiner Fallzahl der Subgruppen muss dies in folgenden Studien geklärt werden.

7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. F. Hohagen danke ich für die Überlassung dieses spannenden Themas und die Möglichkeit, die Arbeit an seiner Klinik durchführen zu können.

Frau OÄ Dr. med. R. Lencer danke ich für die umfassende Betreuung meiner Arbeit und die wichtigen Anregungen und Ideen, die sie mir geben konnte.

Weiterhin standen mir auch Herr Dr. med. P. Trillenber und Herr Dipl.-Psych. A. Sprenger in inhaltlichen und technischen Fragen hilfreich zur Seite.

Frau Dr. med. Trillenber-Krecker danke ich für die hilfreiche und zeitintensive Erklärung des Auswertungsprogrammes.

Zudem bedanke ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe "biologische Faktoren bei psychotischen Erkrankungen", an der ich während der Arbeit an meiner Doktorarbeit teilhaben durfte. Insbesondere danke ich Herrn OA Dr. med. K. Junghanns und Herrn B. Fiedler, die im Rahmen dieser Arbeitsgruppe Daten von Patienten mit psychotischer Störung erhoben haben, die ich für die vorliegende Arbeit auswerten konnte.

Außerdem danke ich Herrn T. Kraus, der mir in computertechnischen Fragen eine sehr große Hilfe war.

Nicht zuletzt gebührt allen Probanden Dank, die an der Studie teilgenommen haben und sie so erst ermöglicht haben.

8. Lebenslauf

21.12.1976	Geburt in München Vater: Dr. Erhard Spengler, Oberkirchenrat Mutter: Margret Spengler geb. Unterwieser Bruder: Bernhard Spengler, geb. 1974
1983 - 1987	Grundschule Stuttgart - Möhringen
1987 - 1996	Fanny - Leicht - Gymnasium Stuttgart Vaihingen
Juni 1996	Abitur
September 1996 - Juli 1997	Grundwehrdienst in Itzehoe und Calw
Oktober 1997 - März 1998	Studium der Psychologie an der Philipps - Universität Marburg
April 1998 - März 2000	Studium der Humanmedizin an der Philipps - Universität Marburg
März 2000	Physikum
April 2000	Wechsel an die Universität zu Lübeck
März 2001	Erstes Staatsexamen
Mai 2001	Beginn der Dissertation
März 2003	Zweites Staatsexamen
November 2004	Drittes Staatsexamen
Februar 2005 - März 2006	Assistenzarzt in der Universitätskinderklinik Greifswald
seit April 2006	Assistenzarzt in der Universitätskinderklinik Kiel

Abbildungsverzeichnis

1.1. Verschaltungsprinzip des fronto-subkortikalen Regelkreises	12
1.2. Pathophysiologie des fronto-subkortikalen Regelkreises bei der Zwangserkrankung	14
1.3. Neuronales Verschaltungsprinzip für reflexive Sakkaden	20
1.4. Neuronales Verschaltungsprinzip für prädiktive Sakkaden	22
1.5. Neuronales Verschaltungsprinzip für Antisakkaden	24
1.6. Neuronales Verschaltungsprinzip für langsame Augenfolgebewegungen	26
3.1. Versuchsaufbau	42
3.2. Sakkaden, randomisiert nach Zeit, Richtung und Amplitude	44
3.3. Dreiecksreiz, 15°/s	45
5.1. Zusammenhang zwischen fronto-subkortikalem Regelkreis und prädiktiven Sakkaden	83

Tabellenverzeichnis

1.1. Subtypen von Sakkaden	28
1.2. Typisierung von Sakkaden während langsamer Augenfolgebewegungen	29
3.1. ICD-10-Diagnosen der Zwangspatienten	38
3.2. ICD-10-Diagnosen der Patienten mit psychotischer Störung	39
3.3. Ergebnisse der BPRS (Mittelwert)	39
3.4. Bildungsniveau	40
4.1. Reflexive Sakkaden	48
4.2. Reflexive Sakkaden, Subgruppen bei den Zwangspatienten	49
4.3. Reflexive Sakkaden, Subgruppe der Patienten mit psychotischer Störung	49
4.4. Ergebnis prädiktive Sakkaden	50
4.5. Subgruppen der Zwangspatienten	52
4.6. Subgruppen der Patienten mit psychotischer Störung	53
4.7. Ergebnisse Antisakkaden	54
4.8. Ergebnisse Antisakkaden, Subgruppen Zwangspatienten	55
4.9. Ergebnisse, Antisakkaden, Subgruppen der Patienten mit psychotischer Störung	56
4.10. Ergebnis der langsamen Augenfolgebewegungen	57
4.11. Latenz bei Richtungsumkehr der Augenbewegung	59
4.12. Langsame Augenfolgebewegungen, Subgruppen bei Zwangspatienten	60
4.13. Langsame Augenfolgebewegungen, Subgruppen bei Patienten mit psychotischer Störung	61

Tabellenverzeichnis

5.1. Funktionen von Gehirnarealen für langsame Augenfolgebewegungen 78

Literaturverzeichnis

- [1] ABEL LA ; FRIEDMAN L ; JESBERGER J ; MALKI A ; MELTZER HY: Quantitative assessment of smooth pursuit gain and catch-up saccades in schizophrenia and affective disorders. In: *Biol Psychiatry* 29 (1991), S. 1063–1072
- [2] AMADOR XF ; MALASPINA D ; SACKEIM HA ; COLEMAN EA ; KAUFMANN CA ; HASAN A ; GORMAN JM: Visual fixation and smooth pursuit eye movement abnormalities in patients with schizophrenia and their relatives. In: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7 (1995), S. 197–206
- [3] AOYAMA F ; IIDA J ; INOUE M ; IWASAKA H ; SAKIYAMA S ; HATA K ; KISHIMOTO T: Brain imaging in childhood- and adolescence-onset schizophrenia associated with obsessive-compulsive symptoms. In: *Acta Psychiatr Scand* 102 (2000), S. 32–37
- [4] AROLT V ; LENCER R ; NOLTE A ; MÜLLER-MYHSOK B ; PURMANN S ; SCHÜRMAN M ; LEUTELT J ; PINNOW M ; SCHWINGER E: Eye tracking dysfunction is an putative phenotypic susceptibility marker of schizophrenia and maps to a locus on chromosome 6p in families with multiple occurrence of the disease. In: *Am J Med Genet* 67 (1996), S. 564–579
- [5] AROLT V ; LENCER R ; NOLTE A ; PINNOW M ; SCHWINGER E: Eye tracking dysfunction in families with multiple cases of schizophrenia. In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 246 (1996), S. 175–181
- [6] AROLT V ; STEEGE D ; NOLTE A: Störungen der Augenbewegungen bei Schizophrenen

Literaturverzeichnis

- kritische Übersicht und zukünftige Perspektiven. In: *Fortschr Neurol Psychiatr* 61 (1993), S. 90–105
- [7] BROERSE A ; CRAWFORD TJ ; DEN BOER JA: Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements: a selective overview. In: *Neuropsychologia* 39 (2001), S. 742–756
- [8] BRONSTEIN AM ; KENNARD C: Predictive eye saccades are different from visually triggered saccades. In: *Vision Res.* 27 (1987), S. 517–520
- [9] BUSATTO GF ; BUCHPIGUEL CA ; ZAMIGNANI GR ; GARRIDO GE ; GLABUS MF ; ROSARIO-CAMPOS MC ; CASTRO CC ; MAIA A ; ROCHA ET ; MCGUIRE PK ; MIGUEL EC: Regional cerebral blood flow abnormalities in early onset obsessive-compulsive disorder: an exploratory SPECT study. In: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 40 (2001), S. 347–354
- [10] BUSATTO GF ; ZAMIGNANI DR ; BUCHPIGUEL CA ; GARRIDO GE ; GLABUS MF ; ROCHA ET ; MAIA AF ; ROSARIO-CAMPOS MC ; CASTRO CC ; FURUIE SS ; GUTIERREZ MA ; MCGUIRE PK ; MIGUEL, E. : A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT). In: *Psychiatry Res* 99 (2000), S. 15–27
- [11] CLEMENTZ BA ; FARBER RH ; LAM MN ; SWEDLOW NR: Ocular motor responses to unpredictable and predictable smooth pursuit stimuli among patients with obsessive-compulsive disorder. In: *J Psychiatry Neurosci* 21 (1996), S. 21–28
- [12] CLEMENTZ BA ; GROVE WM ; IACONO WG ; SWEENEY JA: Smooth-pursuit eye movement dysfunction and liability for schizophrenia: Implications for genetic modeling. In: *J Abn Psychol* 101 (1992), S. 117–129
- [13] CRAWFORD TJ ; SHARMA T ; PURI BK ; MURRAY RM ; BERRIDGE DM ; LEWIS SW: Saccadic eye movements in families multiply affected with schizophrenia: the Maudsley Family Study. In: *Am J Psychiatry* 155 (1998), S. 1703–1710

Literaturverzeichnis

- [14] DEAN B ; PAVEY G ; SCARR E ; GOERINGER K ; COPOLOV DL: Measurement of dopamine D2-like receptors in postmortem CNS and pituitary: differential regional changes in schizophrenia. In: *Life Sci* 74 (2004), S. 3115–3131
- [15] DIEFENDORF AR ; DODGE R: An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records. In: *Brain* 31 (1908), S. 451–489
- [16] ETTINGER U ; KUMARI V: Pharmacological studies of smooth pursuit and antisaccade eye movements in schizophrenia: Current status and directions for further research. In: *Curr Pharmacology* 1 (2003), S. 285–300
- [17] ETTINGER U ; KUMARI V ; CRAWFORD TJ ; CORR PJ ; DAS M ; ZACHARIAH E ; HUGHES C ; SUMICH AL ; RABE-HESKETH S ; SHARMA T: Smooth pursuit and antisaccade eye movements in siblings discordant for schizophrenia. In: *J Psychiatr Res* 38 (2004), S. 177–184
- [18] ETTINGER U ; KUMARI V ; CRAWFORD TJ ; DAVIS RE ; SHARMA T ; CORR PJ: Reliability of smooth pursuit, fixation, and saccadic eye movements. In: *Psychophysiology* 40 (2003), S. 1–9
- [19] FINLAY JM: Mesoprefrontal dopamine neurons and schizophrenia: role of developmental abnormalities. In: *Schizophr Bull* 27 (2001), S. 431–442
- [20] FLECHTNER KM ; STEINACHER B ; MACKERT A: Subthreshold symptoms and vulnerability indicators (e.g., eye tracking dysfunction) in schizophrenia. In: *Compr Psychiatry* 41 (2000), S. 86–89
- [21] FLECHTNER KM ; STEINACHER B ; SAUER R ; MACKERT A: Smooth pursuit eye movements in schizophrenia and affective disorder. In: *Psychol Med* 27 (1997), S. 1411–1419
- [22] FLECHTNER KM ; STEINACHER B ; SAUER R ; MACKERT A: Smooth pursuit eye movements of patients with schizophrenia and affective disorder during clinical treatment. In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252 (2002), S. 49–53

Literaturverzeichnis

- [23] FRIEDMAN L ; JESBERGER JA ; MELTZER HY: A model of smooth pursuit performance illustrates the relationship between gain, catch-up saccade rate, and catch-up saccade amplitude in normal controls and patients with schizophrenia. In: *Biol Psychiatry* 30 (1991), S. 537–556
- [24] FRIEDMAN L ; JESBERGER JA ; MELTZER HY: Effect of typical antipsychotic medications and clozapine on smooth pursuit performance in patients with schizophrenia. In: *Psychiatry Res* 41 (1992), S. 25–36
- [25] GAMBINI O ; ABBRUZZESE M ; SCARONE S: Smooth pursuit and saccadic eye movements and wisconsin card sorting test performance in obsessive-compulsive disorder. In: *Psychiatry Res* 48 (1992), S. 191–200
- [26] GASER C ; NENADIC I ; BUCHSBAUM BR ; HAZLETT EA ; BUCHSBAUM MS: Ventricular enlargement in schizophrenia related to volume reduction of the thalamus, striatum, and superior temporal cortex. In: *Am J Psychiatry* 161 (2004), S. 154–156
- [27] GAYMARD B ; PLONER CJ ; RIVAUD-PECHOUX S ; PIERROT-DESEILLIGNY C: The frontal eye field is involved in spatial short-term memory but not in reflexive saccade inhibition. In: *Exp Brain Res* 129 (1999), S. 288–301
- [28] GAYMARD B ; PLONER CJ ; RIVAUD S ; VERMERSCH AI ; PIERROT-DESEILLIGNY C: Cortical control of saccades. In: *Exp Brain Res* 123 (1998), S. 159–163
- [29] GAYMARD B ; RIVAUD S ; CASSARINI JF ; DUBARD T ; RANCUREL G ; AGID Y ; PIERROT-DESEILLIGNY C: Effects of anterior cingulate cortex lesions on ocular saccades in humans. In: *Exp Brain Res* 120 (1998), S. 173–183
- [30] GOLDSTEIN EB: Das Sehen-Einführung: Die zentrale Verarbeitung. In: GOLDSTEIN EB (Hrsg.): *Wahrnehmungspsychologie: Eine Einführung*. Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg; Berlin; Oxford, 1997, S. 87–121
- [31] GOODING DC ; IACONO WG ; KATSANIS J ; BEISER M ; GROVE WM: The association

Literaturverzeichnis

- between lithium carbonate and smooth pursuit eye tracking among first-episode patients with psychotic affective disorders. In: *Psychophysiology* 30 (1993), S. 3–9
- [32] GOODMAN WK ; PRICE LH ; RASMUSSEN SA ; MAZURE C: The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: I. Development, use, and reliability. In: *Arch Gen Psychiatry* 46 (1989), S. 1006–1011
- [33] GOTTLIEB JP ; MACAVOY MG ; BRUCE CJ: Neural responses related to smooth-pursuit eye movements and their correspondence with electrically elicited smooth eye movements in the primate frontal eye field. In: *J Neurophysiol* 72 (1994), S. 1634–1653
- [34] GREEN JF ; KING DJ: The effects of chlorpromazine and lorazepam on abnormal anti-saccade and no-saccade distractibility. In: *Biol Psychiatry* 44 (1998), S. 709–715
- [35] GROSS-ISSEROFF R ; HERMESH H ; ZOHAR J ; WEIZMAN A: Neuroimaging communality between schizophrenia and obsessive compulsive disorder: a putative basis for schizo-obsessive disorder? In: *World J Biol Psychiatry* 4 (2003), S. 129–134
- [36] GRÜSSER OJ ; GRÜSSER-CORNEHLS U: Gesichtssinn und Okulomotorik. In: SCHMIDT RF (Hrsg.) ; THEWS G (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. Springer-Verlag Berlin; Heidelberg; New York, 1995, S. 278–315
- [37] HEIDE W: Augenbewegungsstörungen bei Thalamus- und Basalganglienerkrankungen. In: HUBER A (Hrsg.) ; KÖMPF D (Hrsg.): *Klinische Neuroophthalmologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 1998, S. 575–580
- [38] HEIDE W ; KÖMPF D: Hemisphärische kortikale Augenbewegungsstörungen. In: HUBER A (Hrsg.) ; KÖMPF D (Hrsg.): *Klinische Neuroophthalmologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 1998, S. 582–596
- [39] HEIDE W ; KURZIDIM K ; KÖMPF D: Deficits of smooth pursuit eye movements after frontal and parietal lesions. In: *Brain* 119 (1996), S. 1951–1969
- [40] HEINZ A ; ROMERO B ; GALLINAT J ; JUCKEL G ; WEINBERGER DR: Molecular brain

Literaturverzeichnis

- imaging and the neurobiology and genetics of schizophrenia. In: *Pharmacopsychiatry* 36 (2003), S. 152–157
- [41] HIKOSAKA O ; WURTZ RH: The basal ganglia. In: WURTZ RH (Hrsg.) ; GOLDBERG ME (Hrsg.): *Reviews of oculomotor Research. The Neurobiology of Saccadic Eye Movements* Bd. 3. Amsterdam, The Netherlands, 1989, S. 257–281
- [42] HOHAGEN F: Zwangsstörung. In: FÖRSTL H (Hrsg.): *Klinische Neuropsychiatrie: Neurologie psychischer Störungen und Psychiatrie neurologischer Erkrankungen*. Georg Thieme Verlag Stuttgart; New York, 2000, S. 47–60
- [43] HOLZMAN PS: Eye movement dysfunction and psychosis. In: *Int Rev Neurobiol* 27 (1985), S. 179–201
- [44] HOLZMAN PS: Eye movements and the search for the essence of schizophrenia. In: *Brain Res Brain Res Rev* 31 (2000), S. 350–356
- [45] HUTTON S ; KENNARD C: Oculomotor abnormalities in schizophrenia. In: *Neurology* 50 (1998), S. 604–609
- [46] IACONO WG ; PELOQUIN L ; LUMRY A ; VALENTINE RH ; TUASON VB: Eye tracking in patients with unipolar and bipolar affective disorders in remission. In: *J Abnorm Psychol* 91 (1983), S. 35–44
- [47] INSEL TR ; WINSLOW JT: Neurobiology of obsessive compulsive disorder. In: *Psychiatr Clin North Am* 15 (1992), S. 813–824
- [48] KANG DH ; KWON JS ; KIM JJ ; YOUN T ; PARK HJ ; KIM MS ; LEE DS ; LEE MC: Brain glucose metabolic changes associated with neurophysiological improvements after 4 month of treatment in patients with obsessive-compulsive disorder. In: *Acta Psychiatr Scand* 107 (2003), S. 241–243
- [49] KATSANIS J ; KORTENKAMP S ; IACONO WG ; GROVE WM: Antisaccade performance in patients with schizophrenia and affective disorder. In: *J Abnorm Psychol* 106 (1997), S. 468–472

Literaturverzeichnis

- [50] KATZ B ; MÜLLER K ; HELMLE H: Binocular eye movement recording with CCD arrays. In: *Neuroophthalmology* 7 (1987), S. 81–91
- [51] KAY SR ; FISZBEIN A ; OPLER LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. In: *Schizophr Bull* 13 (1987), S. 261–277
- [52] KIM JJ ; LEE MC ; KIM J ; KIM IY ; KIM SI ; HAN MH ; CHANG KH ; KWON JS: Gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. In: *Br J Psychiatry* 179 (2001), S. 330–334
- [53] KÖMPF D ; HEIDE W: Augenbewegungsstörungen bei schizophrenen Psychosen. In: HUBER A (Hrsg.) ; KÖMPF D (Hrsg.): *Klinische Neuroophthalmologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart; New York, 1998, S. 617–620
- [54] KORDON A ; HOHAGEN F: Neurobiologische Aspekte zur Ätiologie und Pathophysiologie der Zwangsstörung. In: *Psychother Psychosom Med Psychol* 50 (2000), S. 428–434
- [55] KREBS MO ; GUT-FAYAND A ; AMADO I ; DABAN C ; BOURDEL MC ; POIRIER MF ; BERZHOZ A: Impairment of predictive saccades in schizophrenia. In: *Neuroreport* 12 (2001), S. 465–469
- [56] KÜTLER T: Eingriffe in das motorische Nervensystem und an vegetativen Ganglien. In: KÜTLER T (Hrsg.): *Pharmakologie und Toxikologie*. Gustav Fischer Verlag Lübeck; Stuttgart; Jena; Ulm, 1996, S. 73–78
- [57] KWON JS ; SHIN YW ; KIM CW ; KIM YI ; YOUN T ; HAN MH ; CHANG KH ; KIM JJ: Similarity and disparity of obsessive-compulsive disorder and schizophrenia in MR volumetric abnormalities of the hippocampus-amygdala complex. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 (2003), S. 962–964
- [58] LAUTERBACH EC: Bipolar disorder, dystonia, and compulsion after dysfunction of the cerebellum, dentatorubrothalamic tract, and substantia nigra. In: *Biol Psychiatry* 40 (1996), S. 726–730

Literaturverzeichnis

- [59] LENCER R ; MALCHOW CP ; TRILLENBERG-KRECKER K ; SCHWINGER E ; AROLT V: Eye-tracking dysfunction (ETD) in families with sporadic and familial schizophrenia. In: *Biol Psychiatry* 47 (2000), S. 391–401
- [60] LENCER R ; MALCHOW P ; KRECKER K ; NOLTE A ; PINNOW M ; ZIMMERMAN VON SIEFART S ; SCHWINGER E ; AROLT V: Smooth pursuit performance in families with multiple occurrence of schizophrenia and nonpsychotic families. In: *Biol Psychiatry* 45 (1999), S. 694–703
- [61] LENCER R ; NAGEL M ; SPRENGER A ; ZAPF S ; ERDMANN C ; HEIDE W ; BINKOFSKI F: Cortical mechanisms of smooth pursuit eye movements with target blanking. An fMRI study. In: *Eur J Neurosci* 19 (2004), S. 1430–1436
- [62] LENCER R ; TRILLENBERG P ; TRILLENBERG-KRECKER K ; JUNGHANNS K ; KORDON A ; BROOCKS A ; HOHAGEN F ; HEIDE W ; AROLT V: Smooth pursuit deficits in schizophrenia, affective disorder, and obsessive compulsive disorder. In: *Psychol Med* 34 (2004), S. 451–460
- [63] LEVIN S ; LUEBKE A ; ZEE DS ; HAIN TC ; ROBINSON DA ; HOLZMAN PS: Smooth pursuit eye movements in schizophrenics: quantitative measurements with the search coil technique. In: *J Psychiatr Res* 22 (1988), S. 195–206
- [64] LEVY DL ; HOLZMAN PS ; MATTHYSSE S ; MENDELL NR: Eye tracking dysfunction and schizophrenia: A critical perspective. In: *Schizophr Bull* 19 (1993), S. 461–536
- [65] LIEBSCH R: Allgemeinneurologische Syndrome. In: LIEBSCH R (Hrsg.): *Kurzlehrbuch Neurologie*. Urban&Fischer, 2001, S. 19–54
- [66] LITMAN R ; HOMMER D ; RADANT A ; CLEM T ; PICKAR D: Quantitative effects of typical and atypical neuroleptics on smooth pursuit eye tracking in schizophrenia. In: *Scizophr Res* 12 (1994), S. 107–120
- [67] MAHLBERG R ; STEINACHER B ; MACKERT A ; FLECHTNER KM: Basic parameters of

Literaturverzeichnis

- saccadic eye movements - differences between unmedicated schizophrenia and affective disorder patients. In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251 (2001), S. 205–210
- [68] MANOACH DS ; LINDGREN KA ; CHERKASOVA MV ; GOFF DC ; HALPERN EF ; INTRILIGATOR J ; BARTON JJ: Schizophrenic subjects show deficient inhibition but intact task switching on saccadic tasks. In: *Biol Psychiatry* 51 (2002), S. 816–826
- [69] MARUF P ; PURCELL R ; TYLER P ; PANTELIS C ; CURRIE J: Abnormalities of internally generated saccades in obsessive-compulsive disorder. In: *Psychol Med* 29 (1999), S. 1977–1385
- [70] MCDOWELL JE ; BROWN GG ; PAULUS M ; MARTINEZ A ; STEWART SE ; DUBOWITZ DJ ; BRAFF DL: Neural correlates of refixation saccades and antisaccades in normal and schizophrenia subjects. In: *Biol Psychiatry* 51 (2002), S. 216–223
- [71] MCDOWELL JE ; CLEMENTZ BA: The effect of fixation condition manipulations on antisaccade performance in schizophrenia: Studies of diagnostic specificity. In: *Exp Brain Res* 115 (1997), S. 333–344
- [72] MOSCHNER C ; CRAWFORD TJ ; HEIDE W ; TRILLENBERG P ; KÖMPF D ; KENNARD C: Deficits of smooth pursuit initiation in patients with degenerative cerebellar lesions. In: *Brain* 122 (1999), S. 2147–2158
- [73] MÜLLER M: Neurosen. In: MÜLLER M (Hrsg.): *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis*. Medizinische Verlags- und Informationsdienste Breisach, 1999, S. 301–302
- [74] MÜLLER N ; RIEDEL M ; EGGERT T ; STRAUBE A: Internally and externally guided voluntary saccades in unmedicated and medicated schizophrenic patients. Part II. Saccadic latency, gain, and fixation suppression errors. In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 (1999), S. 7–14
- [75] MÜSSIGBRODT H ; KLEINSCHMIDT S ; SCHÜRMAN A ; FREYBERGER HJ ; DILLING H: *Psychische Störungen in der Praxis: Leitfaden zur Diagnostik und Therapie in der Pri-*

Literaturverzeichnis

- märversorgung nach dem Kapitel V (F) der ICD-10*. Verlag Hans Huber Bern Göttingen; Toronto; Seattle, 1996
- [76] NECHMAD A ; RATZONI G ; POYUROVSKY M ; MEGED S ; AVIDAN G ; FUCHS C ; BLOCH Y ; WEIZMAN R: Obsessive-compulsive disorder in adolescent schizophrenia patients. In: *Am J Psychiatry* 160 (2003), S. 1002–1004
- [77] NICKOLOFF SE ; RADANT AD ; REICHLER R ; HOMMER DW: Smooth pursuit and saccadic eye movements and neurological soft signs in obsessive-compulsive disorder. In: *Psychiatry Res* 38 (1991), S. 173–185
- [78] OVERALL JE ; GORHAM DR: The Brief Psychiatric Rating Scale. In: *Psychol Report* 10 (1962), S. 799–812
- [79] PALUMBO DR ; SWEENEY JA ; SHAPIRO RA ; HALPER J ; SHEAR K. *Eye movement disorders in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder*. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York. 1990
- [80] PANTELIS C ; BREWER W: Neuropsychological and olfactory dysfunction in schizophrenia: relationship of frontal syndromes to syndromes of schizophrenia. In: *Schizophr Res* 17 (1995), S. 35–45
- [81] POYUROVSKY M ; FUCHS C ; WEIZMAN A: Obsessive-compulsive disorder in patients with first-episode schizophrenia. In: *Am J Psychiatry* 156 (1999), S. 1998–2000
- [82] POYUROVSKY M ; HRAMENKOV S ; ISAKOV V ; RAUCHVERGER B ; MODAI I ; SCHNEIDMAN M ; FUCHS C ; WEIZMAN A: Obsessive-compulsive disorder in hospitalized patients with chronic schizophrenia. In: *Psychiatry Res* 102 (2001), S. 49–57
- [83] QUINTANA J ; WONG T ; ORTIZ-PORTILLO E ; KOVALIK E ; DAVIDSON T ; MARDER SR ; MAZZIOTTA JC: Prefrontal-posterior parietal networks in schizophrenia: primary dysfunctions and secondary compensations. In: *Biol Psychiatry* 53 (2003), S. 12–24
- [84] RADANT AD ; CLAYPOOLE K ; WINGERTSON DK ; COWLEY DS ; ROY-BYRNE PP:

Literaturverzeichnis

- Relationships between neuropsychological and oculomotor measures in schizophrenia patients and normal controls. In: *Biol Psychiatry* 42 (1997), S. 797–805
- [85] REINECKER H: Zwangshandlungen und Zwangsgedanken. In: REINECKER H (Hrsg.): *Lehrbuch der klinischen Psychologie: Modell psychischer Störungen*. Dritte, überarbeitete und ergänzte Auflage. Hogrefe-Verlag, 1998, S. 183–205
- [86] ROBINSON FR ; STRAUBE A ; FUCHS AF: Participation of caudal fastigial nucleus in smooth pursuit eye movements. II. Effects of muscimol inactivation. In: *J Neurophysiol* 78 (1997), S. 848–59
- [87] ROSENBERG DR ; AVERBACH DH ; O’HEARN KM ; SEYMOUR AB ; BIRMAHER B ; SWEENEY JA: Oculomotor response inhibition abnormalities in pediatric obsessive-compulsive disorder. In: *Arch Gen Psychiatry* 54 (1997), S. 831–838
- [88] ROSENBERG DR ; DICK EL ; O’HEARN KM ; SWEENEY JA: Response-inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder: an indicator of dysfunction in frontostriatal circuits. In: *J Psychiatry Neurosci* 22 (1997), S. 29–38
- [89] ROSENBERG DR ; HANNA GL: Genetic and imaging strategies in obsessive-compulsive disorder: Potential implications for treatment development. In: *Biol Psychiatry* 48 (2000), S. 1210–1222
- [90] SALIN-PASCUAL RJ ; ALCOCER-CASTILLEJOS NV ; ALEJO-GALARZA G: Nicotine dependence and psychiatric disorders. In: *Rev Invest Clin* 55 (2003), S. 677–693
- [91] SAXENA S ; BRODY AL ; HO ML ; ZOHRABI N ; MAIDMENT KM ; BAXTER LR JR: Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. In: *Am J Psychiatry* 160 (2003), S. 522–532
- [92] SCHMIDTKE K ; SCHORB A ; WINKELMANN G ; HOHAGEN F: Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. In: *Biol Psychiatry* 43 (1998), S. 666–673
- [93] SCHÖNHÖFER PS ; SCHWABE U: Therapie mit Psychopharmaka. In: FÜLGRAFF G

Literaturverzeichnis

- (Hrsg.) ; PALM D (Hrsg.) ; LEMMER B (Hrsg.) ; BRUNE K (Hrsg.): *Pharmakotherapie*. Urban & Fischer, 2001, S. 95–114
- [94] SCHOTT E: Über die Registrierung des Nystagmus und anderer Augenbewegungen vermittels eines Saitengalvanometers. In: *Dtsch Arch Klin Med* 140 (1922), S. 79–90
- [95] SHARMA P ; ASIAM BS ; SAXENA S: Eye tracking disturbances in schizophrenia. In: *Indian J Ophthalmol* 48 (2000), S. 15–19
- [96] SHEEHAN DV ; LECRUBIER Y ; SHEEHAN KH ; AMORIM P ; JANAVS J ; WEILLER E ; HERGUETA T ; BAKER R ; DUNBAR GC: The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. In: *J Clin Psych* 59 (1998), S. 22–57
- [97] SPITZER RL ; WILLIAMS J: *Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID)*. Biometrics Research Department: New York: New York State Psychiatric Institute, 1987
- [98] STEIN DJ: Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. In: *Biol Psychiatry* 47 (2000), S. 296–304
- [99] STRAUBE A ; BÜTTNER U: Zerebelläre Augenbewegungsstörungen. In: HUBER A (Hrsg.) ; KÖMPF D (Hrsg.): *Klinische Neuroophthalmologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 1998, S. 566–570
- [100] STRAUBE A ; RIEDEL M ; EGGERT T ; MÜLLER N: Internally and externally guided voluntary saccades in unmedicated and medicated schizophrenic patients. In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 (1999), S. 1–6
- [101] STRAUMANN D ; HENN V: Das sakkadische System. In: HUBER A (Hrsg.) ; KÖMPF D (Hrsg.): *Klinische Neuroophthalmologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 1998, S. 58–65
- [102] SWEENEY JA ; PALUMBO DR ; HALPER JP ; SHEAR MK: Pursuit eye movement dysfunction in obsessive compulsive disorder. In: *Psychiatry Res* 42 (1991), S. 1–11

Literaturverzeichnis

- [103] THAKER GK ; AVILA MT ; HONG EL ; MEDOFF DR ; ROSS DE ; ADAMI HM: A model of smooth pursuit eye movement deficit associated with the schizophrenia phenotype. In: *Psychophysiology* 40 (2003), S. 277–284
- [104] THAKER GK ; ROSS DE ; CASSADY SL ; ADAMI HM ; MEDOFF DR ; SHERR J: Saccadic eye movement abnormalities in relatives of patients with schizophrenia. In: *Schizophr Res.* 45 (2000), S. 235–244
- [105] THIER P: Das System der langsamen Augenfolgebewegungen. In: HUBER A (Hrsg.) ; KÖMPF D (Hrsg.): *Klinische Neuroophthalmologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1998, Kapitel Das System der langsamen Augenfolgebewegungen, S. 65–74
- [106] TIBBO P ; KROETSCH M ; CHUE P ; WARNEKE L: Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia. In: *J Psychiatr Res* 34 (2000), S. 139–146
- [107] TIBBO P ; WARNEKE L: Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: epidemiologic and biologic overlap. In: *J Psychiatry Neurosci* 24 (1999), S. 15–24
- [108] TIEN AY ; PEARLSON GD ; MACHLIN SR ; BYLSMA FW ; HOEHN-SARIC R: Oculomotor performance in obsessive-compulsive disorder. In: *Am J Psychiatry* 149 (1992), S. 641–646
- [109] TÖLLE R: Zwangsstörungen. In: TÖLLE R (Hrsg.): *Psychiatrie*. 12. Auflage. Springer, 1999, Kapitel 9.12, S. 97–102
- [110] TREGELLAS JR ; TANABE JL ; MILLER DE ; ROSS RG ; OLINCY A ; FREEDMAN R: Neurobiology of smooth pursuit eye movement deficits in schizophrenia: an fMRI study. In: *Am J Psychiatry* 161 (2004), S. 315–321
- [111] TREPEL M: Großhirn (Telencephalon). In: TREPEL, M. (Hrsg.): *Neuroanatomie, Struktur und Funktion*. Urban & Fischer München; Stuttgart; Jena; Lübeck; Ulm, 1999, S. 181–236
- [112] TREPEL M: Kleinhirn (Cerebellum). In: TREPEL M (Hrsg.): *Neuroanatomie, Struktur*

Literaturverzeichnis

- und Funktion*. Urban & Fischer München; Stuttgart; Jena; Lübeck; Ulm, 1999, S. 141–159
- [113] TREPEL M: Mittelhirn (Mesencephalon). In: TREPEL M (Hrsg.): *Neuroanatomie, Struktur und Funktion*. Urban & Fischer München; Stuttgart; Jena; Lübeck; Ulm, 1999, S. 123–140
- [114] TRILLENBERG P: *Über die Rolle der Prädiktion bei der Augenfolgebewegungsstörung Schizophrener*, Universität Lübeck, Medizinische Fakultät, Diss., 1997
- [115] WEST AR ; FLORESCO SB ; CHARARA A ; ROSENKRANZ JA ; GRACE AA: Electrophysiological interactions between striatal glutamatergic and dopaminergic systems. In: *Ann NY Acad Sci* 1003 (2003), S. 53–74
- [116] YANG YK ; NELSON L ; KAMARAJU L ; WILSON W ; MCEVOY JP: Nicotine decreases bradykinesia-rigidity in haloperidol-treated patients with schizophrenia. In: *Neuropsychopharmacology* 27 (2002), S. 684–686
- [117] YEE RD ; BALOH RW ; MARDER SR ; LEVY DL ; SAKALA SM ; HONRUBIA V: Eye movements in schizophrenia. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28 (1987), S. 366–374
- [118] YOUNG L ; SHEENA D: Eye-movement measurement techniques. In: *Am Psychol* 30 (1975), S. 315–330

A. Votum der Ethikkommission

Jeder Proband wurde ausführlich über Ziele und Risiken der Studie aufgeklärt. Ein schriftliches Einverständnis aller Probanden liegt vor. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (Aktenzeichen: 00/071). Das Datum des Genehmigungsschreibens war der 26.07.2000.