

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Lübeck

Direktor:
Prof. Dr. med. F. Hohagen

Schizophrenie und der Centre of Gravity Effekt

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von

Volker Schulze

aus

Marburg

Düsseldorf, Dezember 2008

1. Berichterstatterin: PD Dr. med. Rebekka Lencer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Driessen

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2009

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 30.11.2009

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die Schizophrenie	1
1.1.1	Definition und Prävalenz der Schizophrenie	1
1.1.2	Ätiologie und Pathogenese	1
1.1.3	Kognition, Dyslexie und Schizophrenie	3
1.2	Schnelle Augenbewegungen (Sakkaden) als Marker für die Integrität subkortikaler und kortikaler Netzwerke	5
1.2.1	Das sakkadische System der Augenbewegungen	6
1.2.1.1	Die zerebrale Kontrolle von Sakkaden	8
1.2.2	Okulomotorik und Schizophrenie	12
2	Fragestellung	15
3	Methoden	16
3.1	Versuchsteilnehmer	16
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	16
3.1.1.1	Medikamente als Ausschlusskriterien	17
3.1.2	Altersstruktur der Studienteilnehmer	17
3.1.3	Charakterisierung der Versuchsteilnehmer	18
3.1.4	Medikation der Probanden	19
3.2	Versuchsaufbau	19
3.2.1	Messgeräte	19
3.2.2	Versuchsbedingungen	20
3.2.3	Versuchsablauf	21
3.2.3.1	Sakkaden	22
3.2.4	Auswertung der Rohdaten	23
3.2.5	Statistische Analysen	24
4	Ergebnisse	25
4.1	Reflexive Sakkaden und der Centre of Gravity Effekt	25
4.1.1	Die Reflexiven Sakkaden	25
4.1.1.1	Analyse der Sakkadengröße	25
4.1.1.2	Analyse der Latenz der Sakkaden	27
4.1.1.3	Analyse der Anzahl der Expresssakkaden	28

4.1.2	Auswertung der Sakkaden mit Centre of Gravity Effekt.....	28
4.1.2.1	Analyse der Sakkadengröße der Centre of Gravity Sakkaden	28
4.1.2.2	Analyse der Latenz der Centre of Gravity Sakkaden.....	29
4.1.2.3	Analyse der Anzahl der Expresssakkaden in der Centre of Gravity Aufgabe.....	30
4.1.3	Auswertung der ersten Korrektursakkade bei reflexiven Sakkaden	30
4.1.3.1	Analyse der Größe der ersten Korrektursakkade	31
4.1.3.2	Analyse der Latenz der ersten Korrektursakkade.....	31
4.1.4	Auswertung der zweiten Sakkade bei der Präsentation der Centre of Gravity Aufgabe.....	32
4.1.4.1	Analyse der Endposition der zweiten Sakkade der Centre of Gravity Sakkaden	32
4.1.4.2	Analyse der Sakkadenlatenz der zweiten Sakkade der Centre of Gravity Sakkaden	33
4.1.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	35
5	Diskussion.....	36
5.1	Literaturübersicht	36
5.2	Einordnung der Ergebnisse.....	39
5.2.1	Einfache reflexive Sakkaden.....	40
5.2.2	Der Center of Gravity Effekt.....	42
6	Zusammenfassung.....	45
7	Danksagung.....	47
8	Lebenslauf.....	48
9	Literaturverzeichnis	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verknüpfung der Neurone für horizontale, sakkadische Augenbewegungen auf Hirnstammebene nach Leigh und Zee 2006.....	9
Abbildung 2 Wichtige Hirnareale für Augenbewegungen nach Leigh und Zee 2006.....	10
Abbildung 3: Versuchsaufbau.....	21
Abbildung 4 Bildbeispiel der Datenaufzeichnung..	23
Abbildung 5 Häufigkeitsverteilung der 5° Sakkaden.....	26
Abbildung 6 Häufigkeitsverteilung der 10° Sakkaden.....	26
Abbildung 7 Häufigkeitsverteilung der Centre of Gravity Sakkaden	29
Abbildung 8 Häufigkeitsverteilung des Positionsgains der zweiten Sakkade im Centre of Gravity Versuch	32
Abbildung 9 Häufigkeitsverteilung der Latenz der zweiten Sakkade im Centre of Gravity Versuch.....	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation und Definition von Sakkaden nach Leigh und Zee, 2006	6
Tabelle 2 Mittelwert und Standardabweichung der PANSS-Werte.....	18
Tabelle 3 Positionsgain der 5° und 10° Reflexsakkaden	27
Tabelle 4 Latenz der 5° und 10° reflexiven Sakkaden.....	27
Tabelle 5 Anzahl der Expresssakkaden bei 5° und 10° Reflexsakkaden	28
Tabelle 6 Größe der Centre of Gravity Sakkaden	29
Tabelle 7 Untersuchung der Sakkadenlatenz der Centre of Gravity Sakkaden.....	30
Tabelle 8 Untersuchung der Anzahl der Expresssakkaden der Centre of Gravity Sakkaden	30
Tabelle 9 Größe der ersten Korrektursakkade bei 5° und 10° Sprüngen	31
Tabelle 10 Latenz der ersten Korrektursakkade bei reflexiven Sakkaden (5° und 10°)	32
Tabelle 11 Untersuchung der Sakkadengröße der zweiten Sakkade der Centre of Gravity Sakkaden	33
Tabelle 12 Untersuchung der Sakkadenlatenz der zweiten Sakkade der Centre of Gravity Sakkaden	34

1 Einleitung

1.1 Die Schizophrenie

1.1.1 Definition und Prävalenz der Schizophrenie

Die Schizophrenie ist eine psychische Störung, die mit charakteristischen Veränderungen von Denken, Wahrnehmung, Psychomotorik und Affekt einhergeht und in unterschiedlichen syndromatologischen Erscheinungsformen auftritt. Zu den Leitsymptomen zählen formale und inhaltliche Denkstörungen, Ich-Störungen, Wahrnehmungsstörungen, Störungen der Affektivität und der Psychomotorik.

Die Lebenszeitprävalenz der Erkrankung beträgt weltweit ca. 1% auf. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Das Ersterkrankungsalter liegt meist zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr. Dabei sind Männer bei Ersterkrankung durchschnittlich drei bis vier Jahre jünger als Frauen. Für Frauen gibt es postmenopausal einen zweiten Erkrankungsgipfel (24).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Das am weitesten verbreitete Modell zur Ätiologie ist das Vulnerabilitäts-Stress Modell. Dieses basiert auf der Annahme, dass bei einer individuellen, genetisch determinierten und / oder erworbenen Vulnerabilität die Manifestation der Erkrankung durch äußere Faktoren (Stressoren) ausgelöst wird (31;73;74;96). Bei vermutlich polygener Vererbung gibt es eine familiäre Häufung der Erkrankung. Verwandte ersten Grades haben ein Risiko von etwa 10 Prozent, ebenfalls an Schizophrenie zu erkranken. Die Konkordanz der Erkrankung beträgt für eineiige Zwillinge 48%, für zweieiige Zwillinge 17% (13;25;33).

Äußere Stressoren, die bei genetischer Disposition, zur Manifestation beitragen sind zum Beispiel Lebenssituationen mit starker emotionaler Beteiligung, soziale Isolation oder der Konsum halluzinogener Substanzen (35).

Die klassischen Neuroleptika, wie sie bei Patienten mit Schizophrenie eingesetzt

werden, wirken dopaminantagonistisch, das heißt, sie verdrängen das Dopamin vom Rezeptor. Die Beobachtung, dass Dopaminantagonisten eine Reduktion akut psychotischer Symptome, wie akustische Halluzinationen oder Wahnerleben bewirken, hat zur Etablierung der Dopaminhypothese geführt (14).

Dopamin ist unter anderem wesentlicher Transmitter im Bereich des nigrostriatalen und des mesolimbischen Systems. Die dopaminergen Neurone des nigrostriatalen Systems haben Einfluss auf die Motorik und den Muskeltonus, die des mesolimbischen Systems könnten eine Rolle bei der Hemmung von Filterfunktionen auf afferente Impulse spielen (21).

Es sind fünf verschiedene Rezeptoren im dopaminergen System bekannt. Bei Patienten mit Schizophrenie überwiegen, nach Sedvall und Mitarbeitern, in mesokortikalen / limbischen Bereichen D2-Rezeptoren gegenüber D1-Rezeptoren (81). Zusätzlich besteht eine reduzierte Funktion des Dopaminsystems im Frontalhirn. Allerdings besteht kein ausschließlich das Dopaminsystem betreffendes Defizit. Bei Patienten mit Schizophrenie ist im Liquor eine erhöhte Konzentration von Glutamat sowie eine erhöhte Anzahl von Glutamat-Rezeptoren im Frontalhirn nachgewiesen worden (71). Hinweise auf die Bedeutung des Serotonin-Systems brachten die atypischen Neuroleptika, die, durch Blockade des 5 HT₂-Rezeptors, das frontale Dopaminsystem stimulieren (1). Insgesamt erscheinen die Symptome der Schizophrenie also aus einem Ungleichgewicht dopaminerg, glutamaterger und serotonerger Neurone zu resultieren.

Ein eindeutig morphologisch-anatomisches Substrat der Erkrankung gibt es nicht. Morphologische Studien zeigen vor allem Erweiterungen der äußeren und inneren Liquorräume bei Patienten mit Schizophrenie gegenüber Normalprobanden (95), deren Bedeutung ist jedoch unklar.

Aus den Befunden bildgebender Studien hergeleitet wird eine den präfrontalen Kortex betreffende Dysfunktion angenommen („Hypofrontalität“). Hier konnten eine verminderte Stoffwechselaktivität und ein verminderter Blutfluss, insbesondere inferior und medial gelegener Frontalhirnregionen, gezeigt werden (7;10).

In einer neueren Meta-Analyse von Steen und Mitarbeitern wurden die Ergebnisse von 52 Studien mit insgesamt 1424 Patienten untersucht. Diese

Studien untersuchten alle die Volumina unterschiedlicher Hirnareale und der Ventrikel bei erkrankten Patienten. Diese Analyse zeigte hochsignifikant kleinere Hirnvolumen, einen kleineren Hippokampus und größere Ventrikelvolumen bei den Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu den Normalprobanden. Nach Ansicht der Autoren unterstützt dieses Ergebnis die Hypothese einer Entwicklungsstörung des Gehirns (86). Weinberger und Mitarbeiter postulierten 1995, dass es in der pränatalen Phase (2. Trimenon) zu einer subtilen Störung der Organisation der kortikalen Cytoarchitektur kommt. Diese Störung erlaubt eine zunächst normale Entwicklung, die dann später, mit Manifestation der Erkrankung, zur Dekompensation führt (94).

Honea und Mitarbeiter hatten bereits 2005 in einer Übersichtsarbeit über bisherige Ergebnisse magnetresonanztomographischer Untersuchungen berichtet. Sie hatten 15 Studien mit insgesamt 390 Patienten untersucht. Hier konnten insbesondere Defizite im linken superioren temporalen Gyrus und im linken medialen Temporallappen gezeigt werden (42).

1.1.3 Kognition, Dyslexie und Schizophrenie

Zusätzlich zu den „klassischen“ Symptomen der Schizophrenie, wie inhaltliche Denkstörungen, wahnhaftes Erleben mit typischerweise Verfolgungs-, Kontroll- oder Beeinflussungswahn und Ich-Störungen wie Gedankeneingebung, -entzug oder -lautwerden, treten Störungen der kognitiven Funktionen auf. Diese sind in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt und Grundlage zahlreicher Veröffentlichungen.

In neurokognitiven Tests liegen Patienten mit Schizophrenie bezüglich Aufmerksamkeit, exekutiv Funktionen, Gedächtnis und Prozess-Geschwindigkeit zirka ein bis zwei Standardabweichungen schlechter als gesunde Kontrollen (38). Zu den exekutiven Funktionen zählt man nach Smith die Aufmerksamkeit, die Inhibition irrelevanter Informationen, die Ablauforganisation, die Überwachung des Arbeitsgedächtnisses und die Kodierung von Informationen (84).

Diese Störungen liegen bereits vor der Manifestation der Erkrankung vor. So fand eine britische Studie, die 4746 Kinder eines Jahrganges (1946) untersuchte, dass

die 30 Kinder, die später eine Schizophrenie entwickelten, in der Kindheit bereits eine verzögerte motorische Entwicklung, Sprachprobleme, schlechtere Schulnoten und Verhaltensauffälligkeiten gezeigt hatten (12).

Durch psychometrische Tests belegt, liegen Einschränkungen kognitiver Funktionen bereits bei der Ersterkrankung vor und nehmen im Krankheitsverlauf zu. Dies konnten zuletzt Braw und Mitarbeiter, in einer Untersuchung ambulanter Patienten nach einer ersten Episode im Vergleich zu Patienten nach mehreren Episoden, zeigen (8).

Dass es sich bei den Einschränkungen nicht um einen Medikamenteneffekt handelt, konnten Hill und Mitarbeiter 2004 bei initial unmedizierten Patienten zeigen (39).

Neuere Studien legen nahe, dass das Therapieergebnis des Patienten von den Einflüssen der medikamentösen Therapie auf die kognitiven Fähigkeiten abhängt. Hier konnten Gallhofer und Mitarbeiter in einer doppelblinden und randomisierten Studie zeigen, dass die atypischen Neuroleptika (Sertindol versus Haloperidol) auch einen Einfluss auf das funktionelle „outcome“ der Patienten haben (32). Diesen Zusammenhang konnte auch eine Studie von Keefe und Mitarbeiter zeigen, die den Einfluss von Olanzapin, Quetiapin und Risperidon auf das Langzeitergebnis bezüglich kognitiver Funktionen untersucht hat (52). Das heißt, ein wichtiges Ziel der verschiedenen Therapieansätze ist, das funktionelle Langzeitresultat und damit die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Das gelingt insbesondere durch den langfristigen Erhalt oder die Verbesserung der kognitiven Funktionen.

Auch Angehörige ersten Grades weisen schlechtere Ergebnisse in neurokognitiven Untersuchungen auf. So konnten Egan und Mitarbeiter 2001 zeigen, dass bei Geschwistern von Patienten mit Schizophrenie ein relevantes Risiko für eine Einschränkung in nahezu allen untersuchten Domänen besteht (26).

Neben den kognitiven Störungen befassen sich zahlreiche neuere Studien mit einer weiteren Auffälligkeit schizophrener Patienten. Im Bereich der kognitiven Störungen ist bereits beschrieben worden, dass Patienten mit Schizophrenie retrospektiv bereits in der Schulzeit Auffälligkeiten zeigen (12). Möglicherweise ist

dies auch dadurch bedingt, dass Patienten mit Schizophrenie in Lesetests Ergebnisse zeigen, die denen von Probanden mit Dyslexie entsprechen.

Diese schlechteren Leseleistungen konnten Hayes und Mitarbeiter 2003 zeigen. In ihrer Studie schnitten die 30 untersuchten Patienten mit Schizophrenie in 9 von 10 Untertests des RCBA-Tests (Reading Comprehension Battery for Aphasia) schlechter ab als die 30 Kontrollen (36). Einige Autoren nehmen an, dass die schlechtere Leseleistung schizophrener Patienten mit einer Dysfunktion der frühen visuellen Verarbeitung assoziiert ist (11;80).

1.2 Schnelle Augenbewegungen (Sakkaden) als Marker für die Integrität subkortikaler und kortikaler Netzwerke

Die Bewegung der Augen dient der Erfassung der Umwelt durch den Betrachter. Das menschliche Auge besitzt mit der im zentralen Bereich der Retina gelegenen Fovea eine Region in der das Sehen, aufgrund der Rezeptorverteilung, besonders gut ist (Farbsehen, Sehschärfe, Auflösung). Dieser Bereich des am höchsten auflösenden fovealen Sehens ist im Vergleich zur Größe des Blickfeldes sehr klein (ca. 1,5 x 2 Winkelgrad). Dies ist sinnvoll für die genauere Unterscheidung der Eigenschaften, die ein Objekt charakterisieren, um es „erkennen“ zu können. Daher bewegen sich die Augen ständig, um das Abbild eines interessierenden Objektes foveal zu „halten“, ohne dass der Betrachter es bewusst steuert oder wahrnimmt. Diese unwillkürlichen Bewegungen werden von auf dem Objekt „ruhenden“ Phasen, den Fixationen, unterbrochen, in denen die eigentliche Erkennung abläuft. Die Bewegungen der Augen im Gegenzug spiegeln den Explorationspfad des Betrachters wider. Die Art der Augenbewegungen ist abhängig vom Betrachter und von der Stimulation, die sie hervorruft.

Man unterscheidet grundsätzlich sieben verschiedene Augenbewegungsarten (Leigh & Zee, 2006), von denen die schnellen Sakkaden und die langsame Augenfolgebewegung für die Wahrnehmung der Umgebung am bedeutsamsten sind. Eine eher untergeordnete Rolle spielen die vestibulären und optokinetischen Augenbewegungen wie auch die Vergenzbewegungen oder die schnelle Phase

eines Nystagmus. Da den Sakkaden für diese Studie eine besondere Rolle zukommt, sollen sie im Folgenden näher erläutert werden.

1.2.1 Das sakkadische System der Augenbewegungen

Blickzielsprünge oder Sakkaden dienen dazu, Aufmerksamkeit erregende Objekte und Objekteigenschaften foveal abzubilden. Diese unbewussten schnellen Augenbewegungen ermöglichen die Exploration des zu betrachtenden Blickziels. Ohne sie ist ein Erfassen objekttypischer Merkmale und damit eine visuelle Erkennung nicht möglich.

Die Sakkaden lassen sich nach ihren Auslösemechanismen in verschiedene Typen unterscheiden (s. Tabelle 1).

Klassifikation	Definition
Willkürsakkaden	Elektive Sakkaden als Teil explorativen Verhaltens
Reflexive Sakkaden	Auf ein unerwartet im Blickfeld erscheinendes Blickziel generierte Sakkade
Prädiktive / Antizipatorische Sakkaden	Sakkaden in Erwartung eines Blickziels mit kurzen Latenzen
Erinnerte Sakkaden	Zu einem erinnerten Blickziel generierte Sakkaden
Antisakkaden	Nach Suppression einer reflexiven Sakkade auf ein plötzlich erscheinendes Blickziel, erfolgt die Sakkade mit gleicher Amplitude in die Gegenrichtung
Expresssakkaden	Sakkaden mit einer sehr kurzen Latenz
Spontane Sakkaden	Treten auf bei Betrachtungen ohne Verhaltensaufgabe
Schnelle Phase des Nystagmus	Treten beim gesunden nach optokinetischer oder vestibulärer Stimulation oder als Korrektur von Driftbewegungen der Augen auf

Tabelle 1: Klassifikation und Definition von Sakkaden nach Leigh und Zee, 2006

Die Größe einer Sakkade misst man entsprechend ihrer Amplitude in Winkelgrad. Sakkaden zeigen einen typischen Zusammenhang zwischen der Amplitude und der Geschwindigkeit der „main sequence“ genannt wird. Zwischen einer Amplitudengröße von 0 bis 20 Winkelgrad steigt die Geschwindigkeit, mit der sich das Auge bewegt, linear mit der Zunahme der Amplitude an. Bei größeren Sakkaden nähert sich die Geschwindigkeit einem Maximum von ca. 500 Winkelgrad pro Sekunde asymptotisch an (Leigh & Zee, 2006), allerdings wurden auch Spitzengeschwindigkeiten von bis zu 700 Winkelgrad pro Sekunde gemessen (4). Unter unterschiedlichen Bedingungen jedoch variiert die Spitzengeschwindigkeit, zum Beispiel kann sie intraindividuell „Tagesform“ abhängig sein. Auch eine helle oder dunkle Umgebung kann einen Unterschied bedingen. Die Dauer einer Sakkade hängt von der Größe der Sakkade, dem Verlauf des Geschwindigkeitsanstieges und der Spitzengeschwindigkeit ab und verhält sich für Sakkaden mit einer Größe von bis zu 50 Winkelgrad linear (Leigh&Zee, 2006).

Die Zeit, die zwischen dem Erscheinen eines Blickziels und dem Beginn der Sakkade liegt, ist die Latenz. Diese ist abhängig von Eigenschaften des Blickziels, wie dem Informationsgehalt, den zeitlichen Modalitäten der Darstellung und dem Alter und Entscheidungsdruck des Betrachters. Sie liegt für gesunde Betrachter, für ein nicht-prädiktives Blickziel, bei ca. 200 Millisekunden.

Davon lassen sich sogenannte Expresssakkaden abgrenzen deren Latenzen definitionsgemäß unter 80 Millisekunden liegen (siehe Tabelle 1). Die Häufigkeit der Expresssakkaden kann unter bestimmten Versuchsbedingungen gesteigert werden.

Wesentliches Charakteristikum einer Sakkade ist die Genauigkeit mit der sie das Blickziel trifft. Auch bei gesunden Betrachtern beobachtet man kleinere Ungenauigkeiten meist in Form zu kurzer, das heißt hypometrischer, Sakkaden. Die Größenordnung dieses Positionsfehlers liegt bei etwa 10% der gesamten Blickzielamplitude (Leigh&Zee, 2006).

Um den Positionsfehler einer initialen Sakkade zu berichtigen, können Korrektursakkaden generiert werden. Diese treten mit Latenzen von 100 bis 130 Millisekunden nach der initialen Sakkade auf. Hierbei spielen neben retinalen

Rückkopplungsmechanismen (z.B. retinaler Positionsfehler) auch extraretinale Mechanismen eine Rolle, so dass diese Korrektursakkaden bereits in der Dezellerationsphase der initialen Sakkade generiert werden können (23).

1.2.1.1 Die zerebrale Kontrolle von Sakkaden

An der Planung, Steuerung und Durchführung einer Sakkade sind verschiedene zerebrale Systeme beteiligt. Die neurophysiologischen Mechanismen werden im Folgenden erläutert.

Ein retinal perzeptiertes Blickziel wird durch die Sehstrahlung über die corpora geniculata lateralia in die primäre Sehrinde im Okkzipitalhirn „übertragen“, die entsprechend noch retinotop organisiert ist. Von hier wird die visuelle Information in den posterioren parietalen Kortex weitergeleitet, wo eine räumliche Integration der visuellen mit den extraretinalen Informationen durchgeführt wird. Läsionen in diesem Bereich führen zu hypometrischen und Latenz-verzögerten Sakkaden (37). Die für die Ausführung horizontaler und vertikaler Sakkaden relevanten Hirnnerven sind der Nervus abducens und der Nervus oculomotorius. Diese erhalten ihre Afferenzen für die horizontalen Sakkaden aus der paramedianen pontinen Formatio reticularis und für die vertikalen aus der mesencephalen Formatio reticularis.

Für die horizontalen Sakkaden sind also die Bahnen des Nukleus abducens von Bedeutung, da er zum einen über motorische Anteile den ipsilateralen M. rectus lateralis steuert und zum anderen aufsteigende Afferenzen im kontralateralen Fascikulus longitudinalis medialis zum kontralateralen Nukleus nervi okulomotorii projiziert und so den Muskulus rectus medialis der Gegenseite indirekt mitsteuert. Auf dieser Ebene haben auch die Vestibularorgane Einfluss. Über den Nucleus vestibularis medialis gelangen exzitatorische Neurone zum kontralateralen und inhibitorische Neurone zum ipsilateralen N. abducens.

Eine entsprechende bildhafte Darstellung bietet die Abbildung 1.

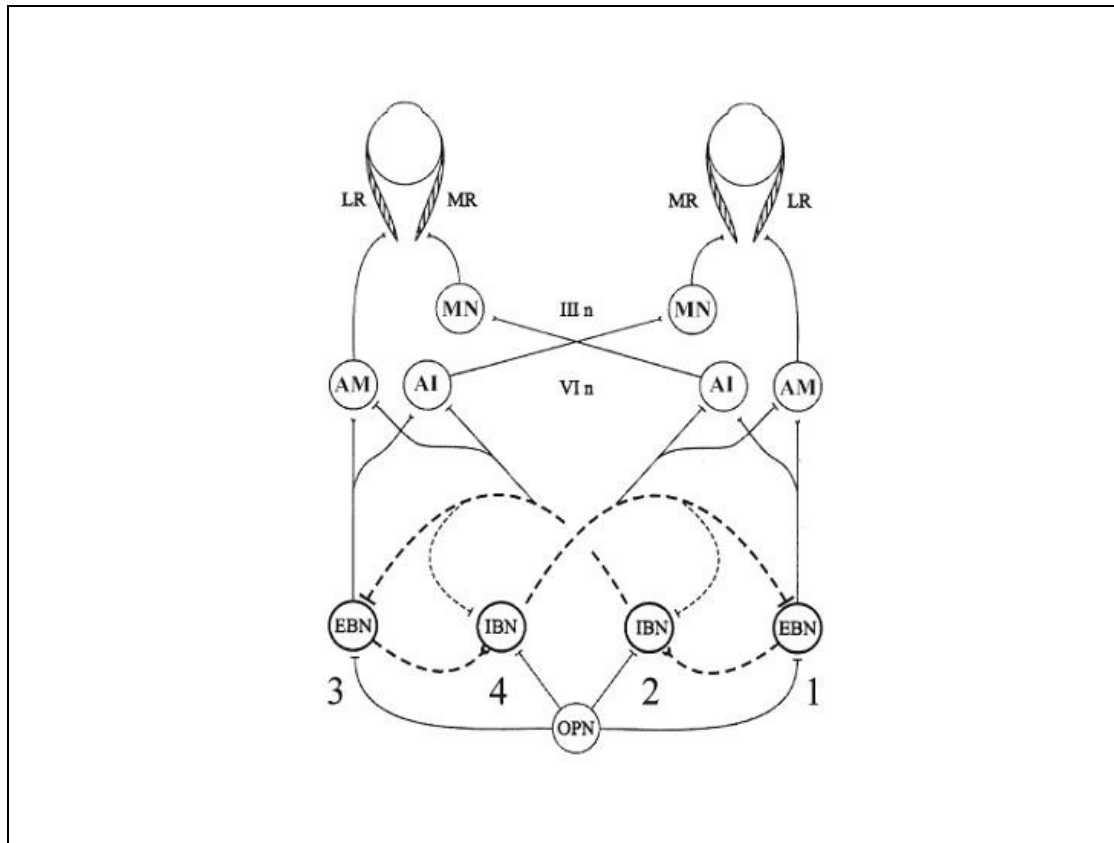


Abbildung 1 Verknüpfung der Neurone für horizontale, sakkadische Augenbewegungen auf Hirnstammebene nach Leigh und Zee 2006. LR: M. rectus lateralis; MR: M. rectus medialis; MN: Motoneurone; III n : Hirnnerv III; VI n: Hirnnerv VI; AM : Motoneurone des N. abducens; AI : internukleäre Neurone des N. abducens; EBN / IBN : exzitatorische / inhibitorische „burst“ Neurone; OPN : „omnipause“ Neurone.

Die paramediane pontine Formatio reticularis enthält exzitatorische und inhibitorische Neurone, die horizontale Sakkaden generieren. Insbesondere führen exzitatorische Neurone zum ipsilateralen und inhibitorische Neurone zum kontralateralen Nucleus abducens. Hierher gelangen Afferenzen aus dem rostralen Pol des Colliculus superior und des Nucleus fastiguus.

Im Bereich der Pons und der Medulla oblongata liegen noch Neuronengruppen des paramedianen Tractus, die Afferenzen aus allen wesentlichen, die okulären Motoneurone beeinflussenden Bereichen, erhalten und diese zu okulomotorischen Kernen im Flocculus, Paraflocculus und Vermis des Kleinhirns projizieren.

Die vertikalen Augenbewegungen sind für diese Arbeit von untergeordneter Bedeutung. Für diese sind die Motoneurone aus dem Nucleus oculomotorius und aus dem Nucleus trochlearis wesentlich. Vertikale Sakkaden werden im rostralen

interstitiellen Nukleus des Fasciculus longitudinalis medialis generiert. Dieser liegt dorso-medial des Nucleus ruber und enthält die meisten für vertikale und rotatorische Augenbewegungen wichtigen Neurone. Einflüsse durch afferente Neurone erhält er aus dem Nucleus raphe interpositus, dem Nucleus superior, dem Mittelhirn, dem cerebellären Nucleus fastiguus und dem Fasciculus longitudinalis medialis der Gegenseite. Die Efferenzen laufen vorzugsweise zum ipsilateralen Nucleus oculomotorius und Nucleus trochlearis.

Das Kleinhirn „kalibriert“ für alle Arten von Augenbewegungen die Genauigkeit und Blickstabilität. Flocculus, Paraflocculus und Nodus des Vestibulocerebellums sind insbesondere für die Blickstabilisierung, langsame Augenbewegungen und einen präzisen vestibulo-okulären Reflex wichtig. Der dorsale Vermis und der Nucleus fastiguus haben Einfluss auf die Generierung von Sakkaden und die Initiierung langsamer Augenfolgebewegungen.

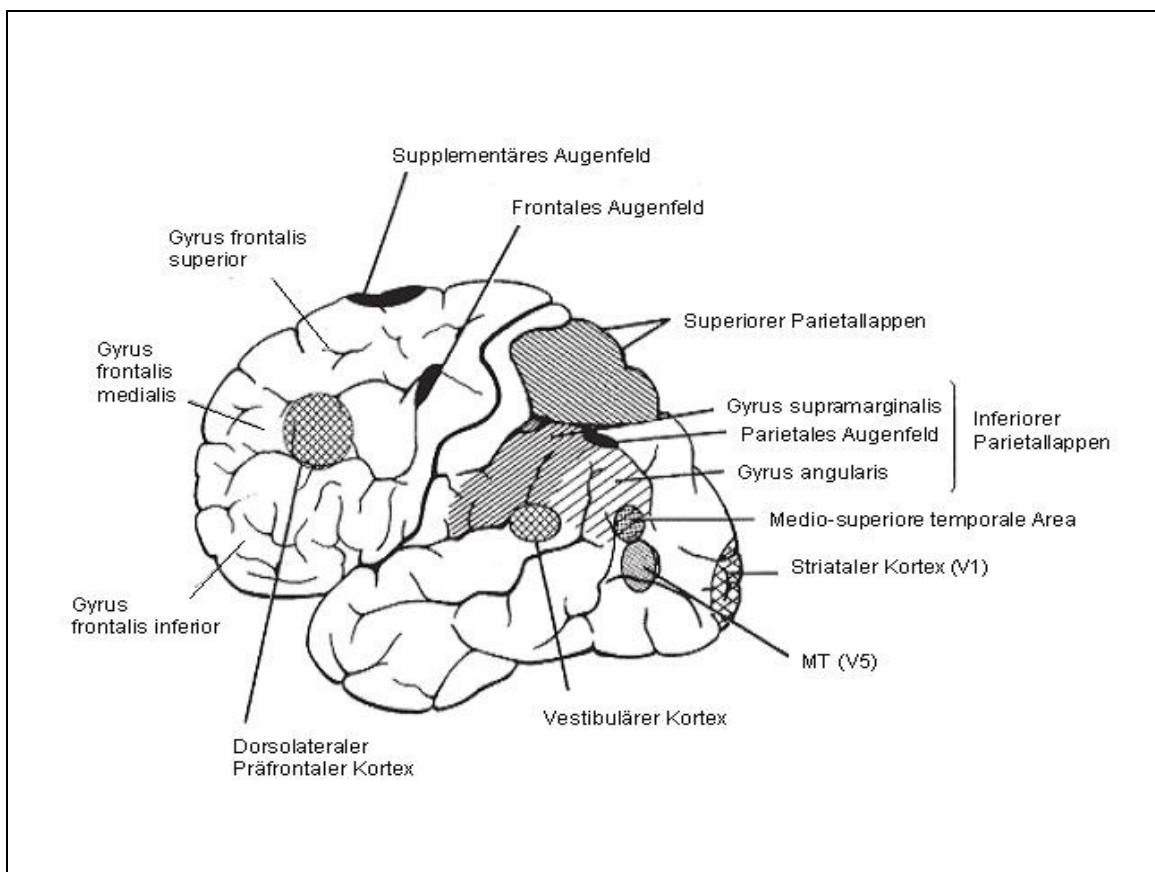


Abbildung 2 Wichtige Hirnareale für Augenbewegungen nach Leigh und Zee 2006

Auf kortikaler Ebene ist für die Steuerung von Augenbewegungen zuerst die Wahrnehmung des Blickfeldes wesentlich. Einen Überblick über die wesentlichen kortikalen Areale gibt Abbildung 2. Der primär visuelle Cortex ist wichtig für die Kontrolle visuell geführter Sakkaden, hat aber nur geringe Fähigkeiten komplexe visuelle Stimuli zu analysieren. Von hier führen Efferenzen zu verschiedenen anderen Arealen. Sie führen auch zur medialen temporalen (MT) visuellen Area, die am okzipito-temporo-parietalen Übergang liegt und in der die Geschwindigkeit und die Richtung eines Blickziels analysiert werden. Von hier führen Bahnen unter anderem zum frontalen Augenfeld, zur medialen superioren temporalen visuellen Area und zu den dorsolateralen pontinen Kernen. Das mediale superioren temporale visuelle Areal erhält nun Bahnen aus dem medialen temporalen visuellen Areal und aus vestibulären Arealen. Von hier gehen Bahnen zum frontalen Augenfeld und Arealen die Bildbewegungen verarbeiten und zu den dorsolateralen pontinen Kernen.

Der posteriore parietale Cortex liegt im inferioren Parietallappen und erhält Afferenzen von sekundären visuellen Arealen wie der medialen superioren visuellen Area, dem Pulvinar, dem Colliculus superior und den thalamischen Kernen. Von hier gehen Bahnen zum dorsolateralen präfrontalen Cortex, zum Gyrus cingulatus und nur wenig zum frontalen Augenfeld. Dieses Areal ist wichtig für die Richtung der visuellen Aufmerksamkeit. Das parietale Augenfeld erhält Afferenzen aus den sekundären Augenfeldern und gibt Efferenzen an das frontale Augenfeld und den Colliculus superior. Dieses Areal ist wichtig für die Steuerung visuell geführter Sakkaden zur reflexiven Erkundung des visuellen Umfeldes.

Das Pulvinar liegt in den posterioren Anteilen des Thalamus und erhält im wesentlichen Afferenzen aus dem Striatum und dem frontalen und parietalen Cortex und weniger bedeutend von der Retina und vom Colliculus superior. Efferenzen gehen zum Striatum und zum frontalen und parietalen Cortex. Aufgabe ist der Umgang mit visuellen Veränderungen durch Augenbewegungen und der Verschiebung der Aufmerksamkeit.

Das frontale Augenfeld befindet sich im lateralen Anteil des präzentralen Sulcus. Afferenzen erhält es von der primären Sehrinde, vom inferioren parietalen Cortex, vom gegenseitigen frontalen Augenfeld, dem supplementären Augenfeld, dem

posterioren parietalen Cortex, thalamischen Kernen, den retikulären Anteilen der Substantia nigra, dem Colliculus superior und dem Nucleus dentatus des Kleinhirns. Efferenzen gehen zum gegenseitigen frontalen Augenfeld, dem supplementären Augenfeld, den posterioren visuellen cortikalen Arealen, dem Colliculus superior, dem Nucleus reticularis tegmenti pontis und dem Nucleus raphe interpositus. Das frontale Augenfeld hat Aufgaben für alle bewussten und visuell geführten Sakkaden und langsamen Augenfolgebewegungen.

Das supplementäre Augenfeld liegt in den dorsomedialen Anteilen des Gyrus frontalis superior. Afferenzen erhält es vom frontalen Augenfeld, vom präfrontalen, parietalen und temporalen Cortex, vom Thalamus und dem Claustrum. Diese erhalten auch alle Efferenzen aus dem supplementären Augenfeld. Zusätzlich aber auch der Nucleus caudatus, der Colliculus superior und der Nucleus reticularis tegmenti pontis. Wichtig ist das supplementäre Augenfeld für die Programmierung von Sakkaden als Teil gelernter und komplexen Verhaltens.

Der dorsolaterale präfrontale Cortex liegt an der dorsolateralen Oberfläche des Frontallappens. Afferenzen erhält er vom frontalen und supplementären Augenfeld, vom posterior-parietalen und limbischen Cortex, dem Thalamus und dem Pulvinar. Efferenzen gehen zum frontalen und zum supplementären Augenfeld, zum posterior-parietalen und zum limbischen Cortex, zum Nucleus caudatus, zum Putamen, dem Colliculus superior und zur paramedianen pontinen Formatio reticularis. Der dorsolaterale präfrontale Cortex ist wichtig für die Programmierung von Sakkaden zu erinnerten Blickzielen und für die Generierung von Antisakkaden. Läsionen in diesem Bereich führen im Weiteren zu hypometrischen Sakkaden (37).

1.2.2 Okulomotorik und Schizophrenie

Für die vorliegende Arbeit wurden sakkadische Augenbewegungen schizophrener Patienten untersucht und mit denen gesunder Probanden verglichen.

Die Beobachtung, dass Patienten mit Schizophrenie bestimmte Auffälligkeiten bei der Ausführung von Augenbewegungen aufweisen, die möglicherweise Aufschlüsse über zugrunde liegende Pathomechanismen erlauben, gehen bereits

auf Diefendorf und Dodge, 1908, zurück (für die Dementia praecox) (60).

Für die Aufrechterhaltung der langsamen Augenbewegungen wurde vielfach beschrieben, dass sie sich bei Patienten mit Schizophrenie von Kontrollprobanden unterscheidet (29). Insbesondere ist die Augengeschwindigkeit reduziert, und die Patienten führen kompensatorisch vermehrt Aufholsakkaden („catch-up“ Sakkaden) aus (88;90).

Die beständigsten Daten für Patienten mit Schizophrenie weisen auf Dysfunktionen in frontalen Arealen hin (46;92). Es zeigten sich insbesondere hypometrische Sakkaden bei prädiktiven Sakkadenaufgaben und eine erhöhte Fehlerrate bei Antisakkadenaufgaben (63). Diese werden durch Dysfunktionen im frontalen Augengebiet, im dorsolateralen präfrontalen Kortex und Teilen der Basalganglien erklärt (9;43;48;54). Zuletzt haben Amado und Mitarbeiter 2008 für Patienten mit Schizophrenie und ihre Geschwister gezeigt. Insbesondere konnten sie zeigen, dass die 30 untersuchten Patienten mit Schizophrenie hypometrische prädiktive Sakkaden ausführten (2). Eine ausführliche Darstellung der aktuellen Literatur folgt im Diskussionsteil (siehe Kapitel 5) der Arbeit.

Für die hier verwendeten reflexiven Sakkaden gilt das so nicht. Der überwiegende Teil der bisher veröffentlichten Literatur zeigt hier vergleichbare Ergebnisse zu den Kontrollkollektiven (9). Allerdings zeigen die Patienten nach der Mehrzahl der Veröffentlichungen eine erhöhte Anzahl an Expresssakkaden (9;15). Die Untersuchung des Centre of Gravity Effektes ermöglicht die detaillierte Analyse der räumlichen Wahrnehmung zweier gleichzeitig präsentierter Blickziele. Dieser Effekt besagt, dass dann, wenn dem Proband vermeintlich unvorhersehbar zwei Zielpunkte gleichzeitig präsentiert werden, die erste reflektorische Sakkade in einer Position ziemlich exakt in der Mitte, zwischen den beiden Punkten landet, bevor sich der Proband kognitiv für einen der beiden Punkte entscheidet. Dieser imaginäre Punkt wird daher als Schwerpunkt zwischen den beiden Zielpunkten (Centre of Gravity) bezeichnet.

So fanden Crawford und Mitarbeiter (17) mit Hilfe des Centre of Gravity Effektes bei Dyslektikern hypometrische Sakkaden für die Betrachtung zweier Punkte, während im Falle eines einzelnen Blickzielpunktes die Sakkadenamplituden unverändert gegenüber den Normalprobanden waren.

Gleichzeitig sind bei Dyslektikern und Patienten mit Schizophrenie vergleichbare Resultate aus Lesetests bekannt (80). Daher ist hier die vergleichende Untersuchung schizophrener Patienten sinnvoll, um eine möglicherweise bestehende, gleichartige Augenbewegungsstörung zu finden und die Einflüsse einer solchen auf die Wahrnehmung zu zeigen. Entsprechend würde man bei den Patienten mit Schizophrenie normale reflexive Sakkaden erwarten und bei ebenfalls beeinträchtigter Lesefähigkeit wie bei den Dyslektikern hypometrische Sakkaden.

2 Fragestellung

Für diese Studie wurden die initiale Sakkade und die erste Korrektursakkade als Augenbewegungsdaten von Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden im Centre of Gravity Paradigma erhoben und miteinander verglichen. Ziel der Studie war es, Veränderungen bei der Ausführung dieser besonderen reflexiven Sakkaden zu detektieren und zu definieren, das heißt, es wurden die Amplituden und die Latenzen gemessen, um Rückschlüsse auf mögliche Störungen kortikaler Netzwerke zu führen. Folgende Hypothesen wurden überprüft:

- Patienten mit Schizophrenie haben kein Defizit bezüglich Amplitude und Latenz bei einfachen, visuell geführten reflexiven Sakkaden.
- Patienten mit Schizophrenie haben ein Defizit für den Centre of Gravity Effekt als Hinweis auf eine Dysfunktion des visuospatialen Arbeitsgedächtnisses, der sich in einer reduzierten sakkadischen Amplitude darstellt.
- Patienten mit Schizophrenie führen einen erhöhten Anteil an Expresssakkaden aus.
- Die Latenz für die initiale, visuell geführte Sakkade zeigt, ohne Berücksichtigung von Expresssakkaden, bei Patienten mit Schizophrenie keine Veränderung gegenüber gesunden Kontrollprobanden als Zeichen einer unbeeinträchtigten Aufmerksamkeit.
- Die Latenz zwischen der ersten und der zweiten Sakkade im Centre of Gravity Versuch ist als Hinweis auf eine kognitive Störung der Patienten, insbesondere des visuospatialen Arbeitsgedächtnisses, verlängert.

3 Methoden

3.1 Versuchsteilnehmer

Es wurden insgesamt 17 Patienten mit einer Schizophrenie nach ICD 10 und 18 Kontrollprobanden eingeschlossen und miteinander verglichen.

Die Teilnehmer wurden ausführlich mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt, bevor sie die schriftliche Zusage zur Teilnahme gaben. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Lübeck (AZ 01-012, Schreiben vom 28.06.2002) genehmigt.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Patienten, die für die Teilnahme an der Studie rekrutiert wurden, befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung zum Großteil in stationärer Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck, ein kleiner Teil war ambulant an die Tagesklinik oder über die Arbeitstherapie an die Poliklinik angebunden.

Die Kontrollprobanden wurden aus den Mitarbeitern der Klinik oder Studenten rekrutiert.

In die Studie wurden Versuchsteilnehmer eingeschlossen, wenn keine Hinweise auf eine neurologische Erkrankung oder eine derzeit bestehende Substanzabhängigkeit vorlagen. Des Weiteren musste ein Visus $> 0,8$ bestehen, der mit Hilfe Landoltscher Ringe überprüft wurde. Eine Farbfehlsichtigkeit wurde anhand der Testung mittels Ishiara Tafeln ausgeschlossen.

Da es keine Hinweise auf einen geschlechtsspezifischen Unterschied bezüglich der Augenbewegungen gibt, wurde dieser Aspekt bei der Auswahl der Probanden nicht besonders beachtet.

3.1.1.1 Medikamente als Ausschlusskriterien

Der Einfluss von Medikamenten auf Augenbewegungen wurde zahlreich untersucht (61). Insgesamt gibt es nur wenige Präparate, bei denen ein Einfluss auf Augenbewegungen festzustehen scheint. Unter diesen Medikamenten sind besonders die Benzodiazepine und die Barbiturate zu erwähnen (34;61). Patienten, die Medikamente einer dieser Gruppen in den 3 Tagen vor der Untersuchung eingenommen hatten, wurden in die Studie nicht aufgenommen. Im Fall der typischen Neuroleptika gibt es einige Autoren, die einen Einfluss auf die Augenbewegungen vermuten (62). Die große Mehrzahl der Studien sieht jedoch keine Hinweise für einen direkten Einfluss (30;34;61). Für die atypischen Neuroleptika liegen bisher kaum Daten vor, allerdings gibt es Hinweise darauf, dass sowohl Clozapin wie Risperidon die langsame Blickfolgegeschwindigkeit bzw. sakkadische Geschwindigkeit minimieren (78;89).

Reilly und Mitarbeiter konnten zeigen, dass bei unbehandelten Patienten mit Schizophrenie verkürzte sakkadische Latenzen vorliegen, die sich unter Behandlung mit Risperidon normalisierten, wobei sich allerdings die Präzision der reflexiven Sakkaden verschlechterte (79). Aus diesen Gründen wurden Patienten mit einer typischen oder atypischen Neuroleptika Medikation, abgesehen von Clozapin und Risperidon in die Studie aufgenommen.

Für Antidepressiva (Tricyklika, SSRI) gilt ähnliches, hier wurden bisher nur wenige Studien durchgeführt, und es gibt keine Hinweise für Auswirkungen auf die Augenbewegungen (61). Eine antidepressive Medikation galt daher nicht als Ausschlusskriterium.

Eine aktuelle oder anamnestisch berichtete Substanzabhängigkeit war dagegen ein Ausschlusskriterium.

3.1.2 Altersstruktur der Studienteilnehmer

Das mittlere Alter der Patienten mit Schizophrenie lag bei 34,9 Jahren (Standardabweichung (SD): 9,3; Altersspanne: 17-58 Jahre), das mittlere Alter der Kontrollgruppe lag bei 31.5 Jahren (SD: 7,1; Altersspanne 22-43 Jahre).

Im Mittelwertevergleich eines T-Testes zeigte sich kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Gruppen ($T = -1,228$, $df = 33$; $p = 0.228$).

Die Gruppe der Patienten bestand aus 17 Männern, die Gruppe der Kontrollen bestand aus 18 Probanden, hierunter 7 Frauen und 11 Männer.

3.1.3 Charakterisierung der Versuchsteilnehmer

Die Erkrankungen der Patienten wurden nach ICD 10 verschlüsselt. Von den Patienten hatten 13 Patienten als Hauptdiagnose eine paranoide Schizophrenie (F20.0) und 4 Patienten ein schizophreses Residuum (F20.5).

Zur Charakterisierung der Erkrankung des Patientenkollektivs wurden mehrere validierte und standardisierte klinische Interviews verwendet.

- Für die Achse-I-Diagnosen wurde das Mini International Neuropsychiatric Interview, German Version 4.4 verwendet (82).
- Die „Positive and Negative Symptom Scale“ (PANSS) wurde zur Beschreibung der Psychopathologie der Patienten verwendet (50).
- Die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) wurde zur Erfassung der Psychopathologie der Kontrollprobanden verwendet. (75) Die PANSS wurde aus der BPRS entwickelt.

Aus diesen erhobenen Daten ergibt sich die folgende Charakterisierung des Patientenkollektivs und der Kontrollprobanden:

Tabelle 2 Mittelwert und Standardabweichung der PANSS-Werte

	Mittelwert	Standardabweichung
Gesamtscore	67,94	16,58
Positiv-Score	15,53	4,39
Negativ-Score	16,35	6,47
Global-Score	36,06	9,11

Nach Auswertanleitung des „Positive and Negative Symptom Scale“-Tests liegt das Kollektiv für die Einzelscores damit im mittleren Perzentilenrang für Patienten mit Schizophrenie, außer der Negativ-Score, der um 0,65 Punkte noch im niedrigen Perzentilenrang liegt.

Die Ergebnisse der Charakterisierung der Kontrollen mittels BPRS ergaben einen Mittelwert von 18,94 (SD 1,7), wobei 18 Punkte dem Minimalwert der zu erreichenden Punktzahl entsprechen.

3.1.4 Medikation der Probanden

Alle Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine regelmäßige neuroleptische Medikation.

Fünfzehn Patienten hatten eine einfach neuroleptische Medikation, davon erhielten sieben Amisulprid, zwei Olanzapin, zwei Ziprasidon, zwei Sulpirid und einer Fluphenazin und einer Flupentixol.

Zwei Patienten erhielten zusätzlich zu Amisulprid, Sertralin oder Promethazin, ein Patient hatte eine Kombinationsmedikation mit, Olanzapin und Reboxetin. Ein Patient nahm eine Kombination aus Flupentixol, Thioridazin und Prothipendyl, ein weiterer nahm eine Kombination aus Amisulprid, Chlorprothixen und Sulpirid ein.

Keiner der Kontrollprobanden gab eine regelmäßige Medikamenteneinnahme abgesehen von oralen Kontrazeptiva an.

3.2 Versuchsaufbau

3.2.1 Messgeräte

Für die Aufzeichnung der Augenbewegungen wurde das Eye-Link System (SR Research Ltd., Mississauga, Ontario, Canada) verwendet. Bei diesem hat der Proband eine Kopfhalterung auf, an der zwei Infrarotkameras befestigt sind mit einem Gesamtgewicht von ca. 600 Gramm. Diese zwei Kameras generieren alle

vier Millisekunden ein Bild des jeweiligen Auges entsprechend einer Samplerate von 250 Hz. Die Position des Auges wird über den Mittelpunkt der Pupille folgendermaßen bestimmt: Vor der durchzuführenden Messung zeigt das System ein schwarz-weiß Bild des Auges an. Die Pupille stellt sich dabei schwarz da, die Umgebung in entsprechenden Graustufen. Über manuelle Feinabstimmung kann das System die Größe der Pupille und die Position des Mittelpunktes bestimmen. Über eine dritte Kamera an der Kopfhalterung und vier in den Ecken einer Leinwand befestigte Infrarotleuchtdioden kann das System die Position des Kopfes zur Leinwand bestimmen und Kopfbewegungen korrigieren, da deren Abstände zueinander im System festgelegt wurden. Das Eye-Link System (siehe www.eyelinkinfo.com) erreicht bei der Bestimmung der Augenposition eine Messgenauigkeit von 0,25 Winkelgrad (Signalrauschen $< 0,01^\circ$). Für die weitere Auswertung wurden die Daten des jeweils besser kalibrierten Auges verwandt.

3.2.2 Versuchsbedingungen

Die Durchführung der Versuche erfolgte in einem eigens hierfür eingerichteten Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Es bestand aus zwei Räumen, zwischen denen ein Fenster eine Verbindung bildete. Beide Räume waren komplett zu verdunkeln. Einer der Räume fungierte als Messraum, hier standen die Rechner zur Steuerung des Darstellungs- und Aufzeichnungssystems. Der zweite Raum diente der eigentlichen Versuchsdurchführung. Hier befand sich unterhalb des Verbindungsfensters ein Sessel mit Kopfstütze, in dem die Versuchsteilnehmer saßen. Gegenüber diesem Sessel befand sich eine weiße Tafelwand als Projektionsfläche für die verwendeten Stimuli. Die Projektion erfolgte mit Hilfe eines Videobeamers aus dem Messraum, durch das Fenster, über den Kopf des Probanden hinweg, auf die Tafel.

Die Projektionsfläche befand sich vom Auge des Betrachters 180 cm entfernt. Der Sessel war so positioniert, dass der Betrachter geradeaus auf den Mittelpunkt der Projektionsfläche blickte. Von diesem Punkt aus hatte die Fläche eine horizontale Ausdehnung von 22,5 Winkelgrad in beide Richtungen und 16,8 Winkelgrad in

beide Richtungen vertikal. Während der Versuchsaufzeichnung war der Raum, in dem der Proband saß, abgedunkelt.

Einen Überblick über die Versuchsbedingungen gibt Abbildung 3.

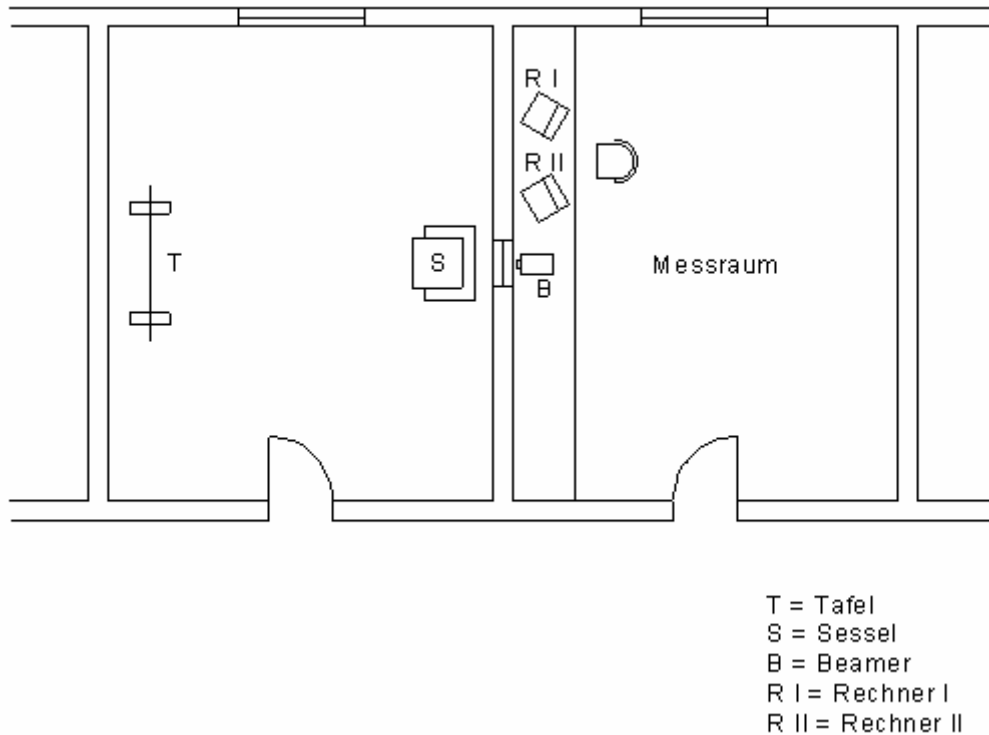


Abbildung 3: Versuchsaufbau

3.2.3 Versuchsablauf

Vor Versuchsbeginn erfolgte eine genaue, hinsichtlich Wortlaut und Präsentation standardisierte, Instruktion der Versuchsteilnehmer. Ablauf und Art der Darstellung wurde erläutert und beispielhaft an einem Monitor vorgeführt.

Das Center of Gravity Paradigma wurde in drei Blöcke mit je 64 Zielpunktspürngen unterteilt.

3.2.3.1 Sakkaden

Die Charakteristika des Centre of Gravity Paradigma wurden den Angaben von Crawford und Mitarbeitern (17) angepasst.

Der Proband fixierte zunächst einen zentralen weißen Punkt, der nach 1250 bis 1750 Millisekunden erlosch. Nach einer Pause (gap) von 200 ms erschien ein peripherer Zielpunkt rechts oder links in 5° oder 10° Entfernung in horizontaler Ebene.

Die Besonderheit des Centre of Gravity Paradigmas besteht darin, dass in 50 % der Fälle die beiden linken oder rechten peripheren Zielpunkte (5° und 10° Abstand vom zentralen Fixationspunkt) gleichzeitig präsentiert werden.

Die Versuchsteilnehmer wurden dahingehend instruiert, so schnell wie möglich eine reflexive Sakkade auf die hinsichtlich Richtung und Zeit randomisierten peripheren Zielpunkte auszuführen sobald diese aufleuchten. Dies sollten sie auch dann tun, wenn zwei Punkte gleichzeitig erschienen, ohne dass sie sich für einen der Punkte bewusst entscheiden sollten. Im Weiteren sollten sie die dargestellten Punkte bis zum Bildwechsel aufmerksam betrachten, ohne dass zu einem besonderen Verhalten geraten worden wäre.

Interessierende Parameter waren hier der sogenannte Amplitudengain, der sich aus dem Verhältnis der Sakkadenamplitude (in Winkelgrad) zur vorgegebenen Zielpunktamplitude (5° oder 10°) berechnet. Werte größer 1 bezeichnen hypermetrische Sakkaden und kleiner 1 hypometrische Sakkaden. Außerdem wurde der Positionsgain bestimmt. Hier wird die Endposition der Sakkade zur Position des Zielpunktes in Relation gesetzt. Diese Unterscheidung wurde gemacht, da der Amplitudengain im Gegensatz zum Positionsgain vom Startpunkt der Sakkade abhängig ist.

Im Falle der Präsentation zweier Punkte, also des Centre of Gravity Paradigmas, wurde für die Gainbestimmung, als Endposition des Zielpunktes, willkürlich die Mitte zwischen den beiden präsentierten Punkten, also 7,5°, angenommen.

Als weiterer Parameter wurde die Latenz zwischen dem Erscheinen des peripheren Zielpunktes und dem Start der Sakkade bestimmt. Die Latenz ist ein sensibler Parameter zur Erfassung der Aufmerksamkeit. Des Weiteren wurde über

die Latenz der Anteil der Expresssakkaden bestimmt. In dieser Studie wurde das Hauptaugenmerk auf den Anteil der Expresssakkaden an der Gesamtzahl der Sakkaden gelegt, da ein Einfluss der schizophrenen Erkrankung von einigen Autoren als wahrscheinlich angenommen wird (9;15;19;67).

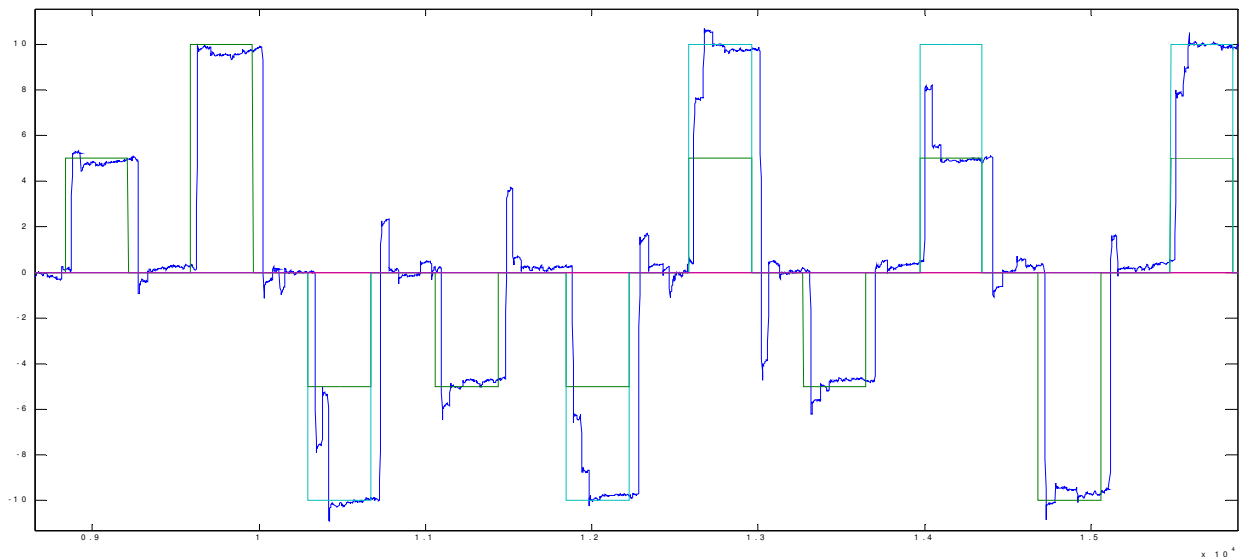


Abbildung 4 Bildbeispiel der Datenaufzeichnung. Auf der X-Achse ist die Zeit dargestellt, auf der Y-Achse die Position in Winkelgrad. Die blaue Signal-Spur ist die Darstellung der Augenposition; Die türkisfarbige und die grüne Spur sind die Darstellung der Blickzielpositionen, wenn hier zwei horizontale Spuren dargestellt sind werden zwei Blickzielpunkte dargestellt. Die Bewegung nach oben bedeutet einen Blickzielsprung nach rechts, eine Bewegung nach unten entsprechend nach links.

3.2.4 Auswertung der Rohdaten

Die vom Eye-Link-System ausgegebenen Rohdaten wurden mit einem von Dipl. Psych. Andreas Sprenger, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, geschriebenen Programm auf der Basis von Matlab Version 6.5 (The MathWorks, München) weiter verarbeitet. Anhand von definierten Kriterien erkennt dieses Programm Sakkaden und kann deren Amplituden, Endpositionen und Dauer bestimmen. Als Kriterien für die Definition einer Sakkade wurden festgelegt: Der Startpunkt einer Sakkade als Geschwindigkeitszunahme des Auges um 40% von einem gefilmten Bild zum nächsten, bei einer Samplerate von 250 Hz. Der Endpunkt der Sakkade als Abfall der Geschwindigkeit des Auges

unter 10%/s. Die Mindestgröße einer Sakkade von 0,5°.

Die Sakkadenerkennung wurde manuell überprüft, um sicher Artefakte oder Lidschlüsse auszusortieren. So wurde jede in der Studie ausgewertete Sakkade einzeln überprüft.

„Matlab“ erzeugte eine Ausgabedatei für die weitere statistische Auswertung mit SPSS 12.0 (SPSS, Inc.; Chicago, Illinois. USA).

3.2.5 Statistische Analysen

Für jeden interessierenden Parameter wurden Varianzanalysen (ANOVA) durchgeführt mit dem Zwischensubjektfaktor „Gruppenzugehörigkeit“ und den Innersubjektfaktoren „Richtung“ und gegebenenfalls der Zielpunktamplitude (5° oder 10°). Für keinen dieser Parameter ergab sich ein signifikanter Richtungseffekt. Deshalb wurden alle Parameter Richtungsunabhängig gebildet und darüber die Statistik berechnet. Dies waren für die Parameter der reflexiven Sakkaden einfaktorielle ANOVAs. Für den Gruppenvergleich des Center of Gravity Effektes wurden T-Tests angewendet.

Als signifikant wurden Ergebnisse mit $p < 0,05$ gewertet, als hochsignifikant Ergebnisse mit $p < 0,01$.

4 Ergebnisse

4.1 Reflexive Sakkaden und der Centre of Gravity Effekt

4.1.1 Die Reflexiven Sakkaden

4.1.1.1 Analyse der Sakkadengröße

Die Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung für den Positionsgain unter Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit (Patient versus Kontrolle) und der Amplitude (5° oder 10°) zeigte, dass sich der Positionsgain in der Gruppe der Patienten im Vergleich zu den Kontrollen signifikant unterschied ($F = 9,77$, $df = 1$, $p = 0,004$). Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, machten Patienten kleinere Sakkadensprünge als gesunde Probanden. Außerdem waren in beiden Gruppen Sakkaden zu 10° Sprüngen kleiner als zu 5° Sprüngen ($F = 83,34$, $df = 1$, $p < 0,001$) .

Der post-hoc T-Test zeigte für die 5° Sakkaden einen Trend für einen Gruppenunterschied ($T = 1,963$; $p = 0,058$; $df = 33$), für 10° Sprünge unterschieden sich beide Gruppen statistisch signifikant ($T = 3,320$; $p = 0.002$; $df = 33$).

Im Folgenden zeigt sich die Endposition der ersten 5° Sakkaden in der Verteilung für die Kontrollen und Patienten.

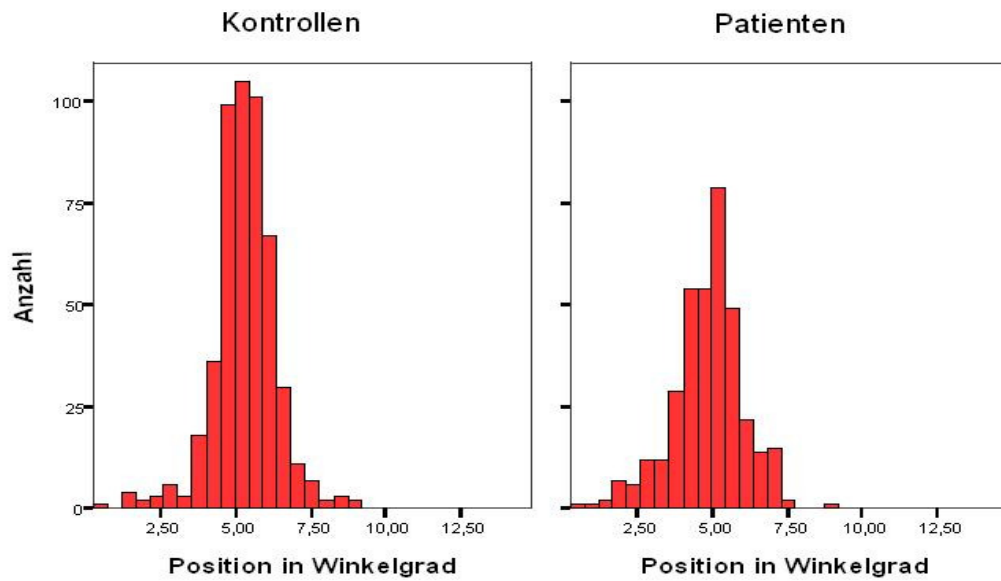


Abbildung 5 Häufigkeitsverteilung der Endposition der ersten 5° Sakkaden

Die Endposition der ersten 10° Sakkaden zeigt sich in der Verteilung für die Kontrollen und Patienten wie folgt:

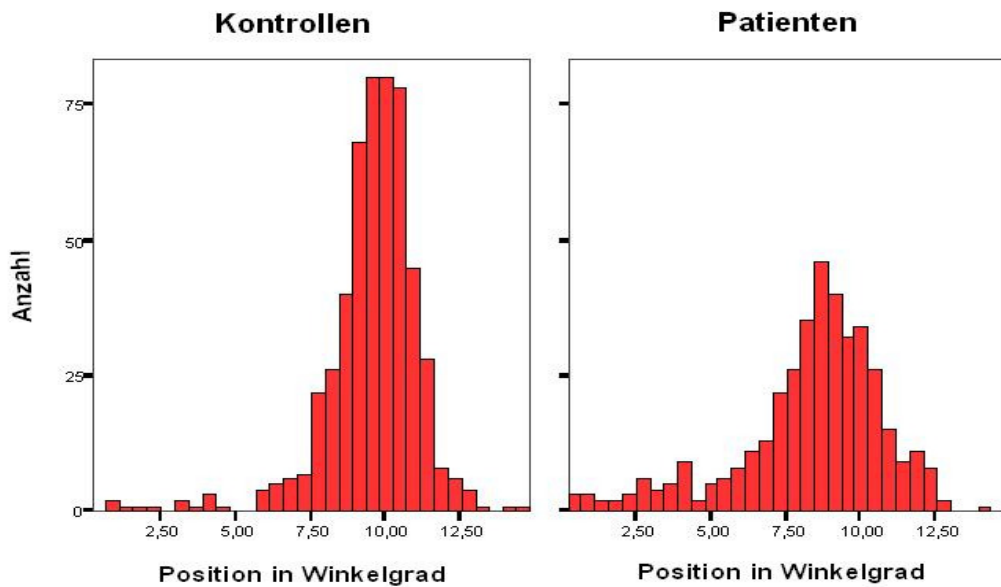


Abbildung 6 Häufigkeitsverteilung der Endposition der ersten 10° Sakkaden

Der Mittelwert und die Standardabweichung für den Positionsgain der 5° und der 10° Sakkaden zeigten sich wie folgt:

Tabelle 3 Positionsgain der 5° und 10° Reflexsakkaden

Parameter	Probanden	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Positionsgain 5°	Kontrollen	18	0,98	0,07
Positionsgain 5°	Patienten	17	0,94	0,08
Positionsgain 10°	Kontrollen	18	0,91	0,049
Positionsgain 10°	Patienten	17	0,85	0,046

4.1.1.2 Analyse der Latenz der Sakkaden

Eine weitere mehrfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) erfolgte zur Untersuchung der Latenz der ersten Sakkade nach Ausschluss von Expresssakkaden. Auch hier wurden die Faktoren der Gruppenzugehörigkeit und der Zielsprunggröße berücksichtigt. Es zeigten sich keine Gruppenunterschiede ($F = 0,285$, $df = 1$, $p = 0,597$). Für kleinere Sakkadenamplituden von 5° waren die Latenzen in beiden Gruppen länger als für 10° ($F = 5,327$, $df = 1$, $p = 0,027$). Die Interaktionen der Innersubjekteffekte zeigten keine signifikanten Ergebnisse.

Die Mittelwerte und deren Standardabweichung der Latenz der 5° und 10° reflexiven Sakkaden zeigten sich wie folgt:

Tabelle 4 Latenz der 5° und 10° reflexiven Sakkaden

Parameter	Probanden	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Latenz 5°	Kontrollen	18	147,44 ms	18,35
Latenz 5°	Patienten	17	149,88 ms	37,92
Latenz 10°	Kontrollen	18	140,00 ms	15,31
Latenz 10°	Patienten	17	141,41 ms	37,67

4.1.1.3 Analyse der Anzahl der Expresssakkaden

Die Anzahl der Expresssakkaden für die 5° und 10° Sakkaden zeigte sich wie folgt:

Tabelle 5 Anzahl der Expresssakkaden bei 5° und 10° Reflexsakkaden

Parameter	Probanden	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Anzahl Expresssakkaden 5°	Kontrollen	18	10,06	5,88
Anzahl Expresssakkaden 5°	Patienten	17	9,41	6,38
Anzahl der Expresssakkaden 10°	Kontrollen	18	13,17	4,57
Anzahl der Expresssakkaden 10°	Patienten	17	10,94	6,49

Eine ANOVA erfolgte zur Untersuchung der Anzahl der Expresssakkaden. Auch hier wurden die Faktoren der Gruppenzugehörigkeit und der Zielsprunggröße berücksichtigt. Es zeigten sich keine Gruppenunterschiede ($F = 0,366$, $df = 1$, $p = 0,549$). Für kleinere Sakkadenamplituden von 5° war die Anzahl in beiden Gruppen geringer als für 10° ($F = 15,154$, $df = 1$, $p < 0,001$). Die Interaktionen der Innersubjekteffekte zeigten keine signifikanten Ergebnisse.

4.1.2 Auswertung der Sakkaden mit Centre of Gravity Effekt

4.1.2.1 Analyse der Sakkadengröße der Centre of Gravity Sakkaden

Der Positionsgain war in der Gruppe der Patienten gegenüber den Kontrollen deutlich erniedrigt ($T = 2,651$; $p = 0,012$; $df = 33$).

Die Endposition der ersten Centre of Gravity Sakkaden zeigt sich in der Verteilung für die Kontrollen und Patienten wie folgt.

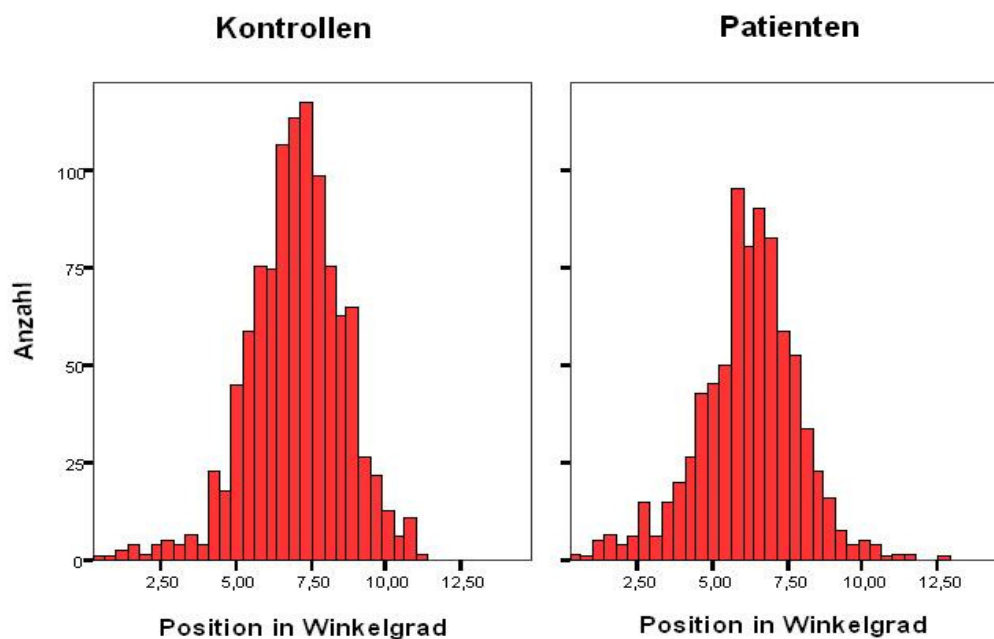


Abbildung 7 Häufigkeitsverteilung der Endposition der ersten Centre of Gravity Sakkaden

Der Mittelwert und die Standardabweichung für den Positionsgain der Centre of Gravity Sakkaden zeigten sich wie folgt:

Tabelle 6 Größe der Centre of Gravity Sakkaden

Parameter	Probanden	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Positionsgain	Kontrollen	18	0,89	0,09
Positionsgain	Patienten	17	0,80	0,09

4.1.2.2 Analyse der Latenz der Centre of Gravity Sakkaden

Die Latenz zur ersten Sakkade unterschied sich zwischen den Patienten mit Schizophrenie und den Kontrollen nicht ($T = 0,181$; $p = 0,858$; $df = 22,168$).

Die einzelnen Werte zeigten sich wie folgt:

Tabelle 7 Untersuchung der Sakkadenlatenz der Centre of Gravity Sakkaden

Parameter	Probanden	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Latenz	Kontrollen	18	143,22 ms	19,53
Latenz	Patienten	17	141,18 ms	42,56

4.1.2.3 Analyse der Anzahl der Expresssakkaden in der Centre of Gravity Aufgabe

Die Anzahl der Expresssakkaden in der Centre of Gravity Bedingung zeigte sich wie folgt:

Tabelle 8 Untersuchung der Anzahl der Expresssakkaden der Centre of Gravity Sakkaden

Parameter	Probanden	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Anzahl der Expresssakkade	Kontrollen	18	23,00	12,49
Anzahl der Expresssakkade	Patienten	17	24,94	15,53

Der Mittelwertvergleich im T-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied ($T = -0,409$; $p = 0,685$; $df = 33$).

4.1.3 Auswertung der ersten Korrektursakkade bei reflexiven Sakkaden

Da die bisherigen Analysen für die reflexiven Sakkaden wie für den Centre of Gravity Effekt eine deutliche Erniedrigung des Positionsgains der Patienten zeigten, wurde im nächsten Schritt geprüft, ob die Patienten das Positionsdefizit mit einer Korrektursakkade korrigieren konnten.

4.1.3.1 Analyse der Größe der ersten Korrektursakkade

Eine ANOVA mit Messwiederholung des Positionsgains der ersten Korrektursakkade für den Faktor der Gruppenzugehörigkeit zeigte bei der reflexiven Aufgabe (5° und 10° Sakkaden) keinen signifikanten Gruppenunterschied ($F = 0,139$, $df = 1$, $p = 0,711$). Für den Abstand des Blickziels zeigte sich kein Effekt ($F = 1,703$, $df = 1$, $p = 0,201$). Die Interaktionen der Innersubjekteffekte zeigten keine signifikanten Ergebnisse.

Im Einzelnen zeigten sich die Werte wie folgt:

Tabelle 9 Größe der ersten Korrektursakkade bei 5° und 10° Sprüngen

Parameter	Probanden	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Positionsgain 5°	Kontrollen	18	1,00	0,06
Positionsgain 5°	Patienten	17	1,01	0,15
Positionsgain 10°	Kontrollen	18	1,00	0,03
Positionsgain 10°	Patienten	17	0,98	0,02

4.1.3.2 Analyse der Latenz der ersten Korrektursakkade

Im weiteren zeigte eine ANOVA mit Messwiederholung der Latenz der ersten Korrektursakkade auf die reflexive Sakkade (5° und 10° Sakkaden) keinen Gruppenunterschied ($F = 0,397$, $df = 1$, $p = 0,533$). Für kleinere Sakkadenamplituden von 5° zeigten sich in beiden Gruppen etwas längere Latenzen als für die 10° Sakkaden ($F = 6,854$, $df = 1$, $p = 0,013$). Die Interaktionen der Innersubjekteffekte zeigten keine signifikanten Ergebnisse. Anzumerken ist hier, dass die Latenz hier die Zeit zwischen der ersten und der zweiten Sakkade angibt

Im einzelnen zeigten sich folgende Werte:

Tabelle 10 Latenz der ersten Korrektursakkade bei reflexiven Sakkaden (5° und 10°)

Parameter	Probanden	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Latenz 5°	Kontrollen	18	194,94	43,46
Latenz 5°	Patienten	17	226,24	104,81
Latenz 10°	Kontrollen	18	191,88	24,81
Latenz 10°	Patienten	17	199,18	34,04

4.1.4 Auswertung der zweiten Sakkade bei der Präsentation der Centre of Gravity Aufgabe

4.1.4.1 Analyse der Endposition der zweiten Sakkade der Centre of Gravity Sakkaden

Die Endposition der zweiten Sakkade der Centre of Gravity Sakkaden zeigt sich in der Verteilung für die Kontrollen und Patienten wie folgt.

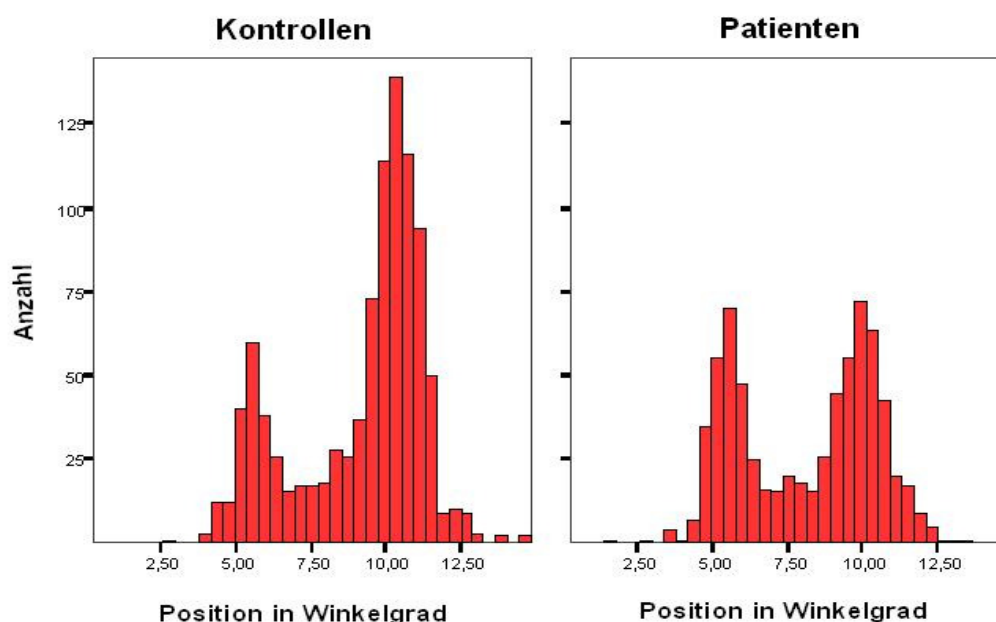


Abbildung 8 Häufigkeitsverteilung der Endposition der zweiten Sakkade im Centre of Gravity Versuch

Der Mittelwert und die Standardabweichung für die Endposition der zweiten Centre of Gravity Sakkaden zeigten sich wie folgt::

Tabelle 11 Untersuchung der Endposition der zweiten Sakkade der Centre of Gravity Sakkaden

Parameter	Probanden	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Endposition	Kontrollen	18	9,53	1,44
Endposition	Patienten	17	8,02	1,81

Der T-Test zeigte einen signifikanten Unterschied für die Endposition ($T = 2,75$; $df = 33$; $p = 0,010$). Mehr Kontrollen als Patienten führten die zweite Sakkade in Richtung auf das 10 Grad Blickziel aus (siehe Abbildung 8).

4.1.4.2 Analyse der Sakkadenlatenz der zweiten Sakkade der Centre of Gravity Sakkaden

Auch hier ist die Zeit zwischen erster und zweiter Sakkade als Latenz bezeichnet. Die Patienten mit Schizophrenie brauchten deutlich länger bis zur Generierung der zweiten Sakkade als die Kontrollen ($T = -3,79$; $df = 33$; $p = 0,001$).

Die Latenz für die Centre of Gravity Sakkaden zeigt sich in der Verteilung für die Kontrollen und Patienten wie folgt.

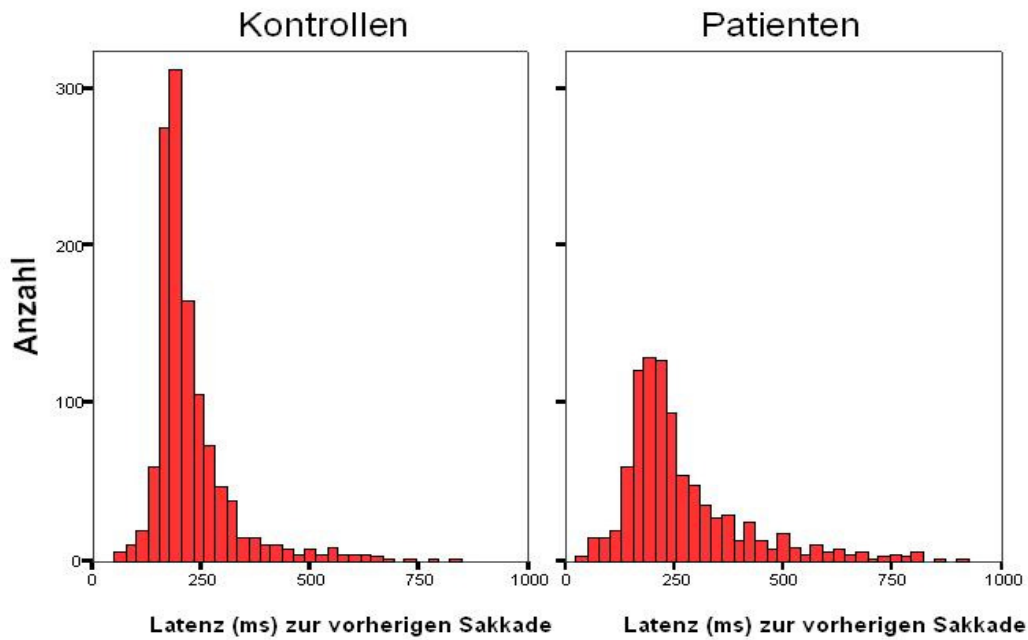


Abbildung 9 Häufigkeitsverteilung der Latenz der zweiten Sakkade im Centre of Gravity Versuch.

Der Mittelwert und die Standardabweichung für die Latenz der zweiten Sakkade der Centre of Gravity Sakkaden zeigten sich wie folgt:

Tabelle 12 Untersuchung der Sakkadenlatenz der zweiten Sakkade der Centre of Gravity Sakkaden

Parameter	Probanden	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Latenz	Kontrollen	18	213,89 ms	42,83
Latenz	Patienten	17	283,29 ms	64,11

4.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Patienten mit Schizophrenie zeigten gegenüber Kontrollen eine reduzierte räumliche Präzision (Positionsgain) reflexiver Sakkaden, insbesondere für 10° Blickzielsprünge. Auch beim Centre of Gravity Paradigma, also der gleichzeitigen Präsentation zweier Blickziele in einer Richtung bei 5° und 10°, führten Patienten im Vergleich zu den Kontrollen deutlich hypometrische Sakkaden aus.

In der weiteren Auswertung der Ergebnisse wurde untersucht, ob es zwischen Patienten und Probanden einen Unterschied bezüglich der Sakkadenlatenzen gab. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede und zwar weder für die reflexiven Sakkaden, noch für die Centre of Gravity Sakkaden. Desgleichen zeigte die Analyse des Anteils der Expresssakkaden keinen Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen.

Die Analyse der zweiten Sakkade erfolgte, um zu untersuchen, ob die Patienten die globale Hypometrie ihrer Sakkaden korrigieren können. Hier zeigte sich, dass sie dies für Reflexsakkaden genau so gut wie gesunde Probanden können und zwar ohne sich im Positionsgain oder der Latenz signifikant zu unterscheiden. Interessanterweise gilt dies nicht für das Centre of Gravity Paradigma. Hier benötigten sie signifikant mehr Zeit, um eine zweite Sakkade auszuführen. Im Gegensatz zu den gesunden Probanden verharrten die Patienten eher am Centre of Gravity (7,5°), während die gesunden Probanden eher eine Sakkade zum 10° Blickziel ausführten.

Für keinen der untersuchten Parameter wurde ein Richtungseffekt beobachtet.

5 Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollen im Folgenden in den aktuellen Stand der Literatur eingeordnet und in ihrer Bedeutung diskutiert werden.

5.1 Literaturübersicht

Die grundsätzliche Frage, ob bei Patienten mit Schizophrenie eine globale Einschränkung kognitiver Fähigkeiten besteht, oder ob ein gestörter Teilprozess die Einschränkungen der Patienten erklärt, konnte anhand psychometrischer Testbatterien nicht abschließend geklärt werden. Diese Tests können zwar gut den individuellen Status beschreiben, eine quantifizierbare und objektivierbare Messung des Defizits ist damit jedoch nur schwerlich möglich (38). Neurokognitive Testungen weisen darauf hin, dass vor allem eine Störung des Arbeitsgedächtnisses besteht. Für dieses bestehen verschiedene komplexe Modellvorstellungen, relevant ist die Beschreibung als eine Funktion zur Aufrechterhaltung und Manipulation von Informationen (20). So zeigten zuletzt Silver und Mitarbeiter, dass Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu normalen Kontrollen Störungen des verbalen und visuospatialen Arbeitsgedächtnisses in verschiedenen neurokognitiven Tests aufweisen (83). Barch und Mitarbeiter 2003 zeigten, dass insbesondere die Störungen des Arbeitsgedächtnisses, die die räumlichen Bedingungen betreffen, dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex zugeordnet werden können (6). Umgekehrt fanden Heide und Mitarbeiter bereits 1998 bei Patienten mit Hirnläsionen Hinweise darauf, dass Läsionen im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Cortex eine Störung des visuospatialen Anteils des Arbeitsgedächtnisses verursachen und hypometrische Sakkaden bedingen können (37). Diese Studie belegt bereits, wie die Aufzeichnung und quantitative Analyse von Augenbewegungen die methodische Schwäche psychometrischer Verfahren aufwiegen kann.

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, wurden die Augenbewegungen von Patienten mit Schizophrenie bereits 1908 von Diefendorf und Dodge beschrieben. Diese initialen Erkenntnisse wurden erst mit der Entwicklung moderner Aufzeichnungsmethoden durch Holzman und Mitarbeiter ab 1973 erweitert (60).

Insbesondere Auffälligkeiten der langsamen, horizontalen Augenfolgebewegungen sind vielfältig untersucht. Hier wurden Stimuli verwendet, die sich in verschiedenen Geschwindigkeits- und Darstellungsparametern unterschieden. Als wesentliche Auffälligkeit zeigte sich nach Lencer und Mitarbeiter, dass bei den Patienten die Geschwindigkeit des Auges hinter der des Blickziels (durch den Gain bestimmt) im Vergleich zu Kontrollprobanden zurückbleibt. Im Weiteren machen die Patienten vermehrt sogenannte Aufholsakkaden, die der Refixierung des Blickziels dienen, wenn das Auge hinter dem Blickziel zurückbleibt (57;58). Allerdings ist dieser Kompensationsmechanismus geschwindigkeitsabhängig und bei höheren Blickzielgeschwindigkeiten ist der Gain deutlich erniedrigt (57). Möglicherweise liegen diesem sensomotorischen Defizit Dysfunktionen in der Area V5, als Ort der Wahrnehmung der Blickzielbewegung, und im frontalen Augenfeld, das für die Aufrechterhaltung einer Augenfolgebewegung wichtig ist, zugrunde (57;59).

Hutton und Mitarbeiter gaben außerdem den posterioren parietalen Cortex als ursächlich für die gefundenen Gaindefizite an, kompensatorisch beobachteten sie vermehrte Aufholsakkaden (in den meisten Studien) und antizipatorische Sakkaden (43).

Für die sakkadischen Augenbewegungen gibt es ebenfalls spezifische Ergebnisse. In der Übersichtsarbeit von Arolt und Mitarbeiter (3) ist dargestellt, dass als führender Befund bei Patienten mit Schizophrenie eine Hypometrie bei Sakkadenaufgaben besteht. Im Weiteren wurde hier gezeigt, dass bei den Patienten kein Aufmerksamkeitsdefizit besteht, sondern dass sakkadische Latenzen, die als Reaktionszeit und damit Indikator für die Aufmerksamkeit aufgefasst werden können, sich von denen gesunder Probanden nicht unterscheiden. Reilly und Mitarbeiter zeigten, dass unmedizierte Patienten mit Schizophrenie hypometrische Sakkaden in reflexiven Sakkaden-Aufgaben ausführen, und dass dieser Effekt unter Therapie mit dem atypischen Neuroleptikum Risperidon im Gegensatz zur Therapie mit Haloperidol zunimmt (77;79).

Broerse und Mitarbeiter (9) beschreiben in ihrer Übersichtsarbeit, dass Patienten mit Schizophrenie hypometrische Sakkaden bei prädiktiven Sakkadenaufgaben ausführen. Auch bei der Durchführung von Sakkaden zu erinnerten Blickzielen

(„memory guided saccades“), zeigen Patienten mit Schizophrenie eine erhöhte Fehlerzahl und insbesondere hypometrische Sakkaden. In diesem Paradigma wird dem Probanden ein Blickzielsprung präsentiert während er ein zentrales Blickziel fixiert. Nach der Ausblendung des zentralen Zielpunktes vor leerem Hintergrund soll er eine Sakkade zum erinnerten Blickziel ausführen. Für die reflexiven Sakkaden werden hier lediglich eine erhöhte Anzahl von Expresssakkaden beschrieben (43).

In Antisakkaden-Aufgaben, bei denen der Proband die reflexive Sakkade auf den präsentierten Blickzielsprung inhibieren und statt dessen eine Sakkade mit gleicher Amplitude in die Gegenrichtung ausführen soll, zeigte sich neben einer erhöhten Fehlerrate ebenfalls eine Hypometrie der Antisakkaden. Verantwortlich für die Fehler in der Antisakkaden-Aufgabe sehen Broerse und Mitarbeiter (9) zum einen den dorsolateralen präfrontalen Kortex und zum anderen das frontale Augenfeld für die Hypometrie der prädiktiven Sakkaden.

Auch Hutton und Mitarbeiter (43) sehen im Frontallappen die Ursache für die Auffälligkeiten in der Antisakkaden-Aufgabe. Sie konnten zeigen, dass die Hypometrie insbesondere der prädiktiven Sakkaden-Aufgaben nicht auf Therapieeffekte durch Neuroleptika beruhen sondern intrinsischer Faktor der Erkrankung sind (44). Zuletzt wurde die Hypometrie prädiktiver Sakkaden von Amado und Mitarbeitern 2008 für Patienten mit Schizophrenie und weniger ausgeprägt für ihre Geschwister beschrieben (2).

Dass Patienten mit Schizophrenie eine erhöhte Sakkaden-Spitzengeschwindigkeit zeigen und eine erhöhte Anzahl Korrektursakkaden benötigen bei großamplitudigen Sakkadenaufgaben im Vergleich zu Normalprobanden und depressiven Patienten haben, konnten Mahlberg und Mitarbeiter zeigen (65). Auch sie nehmen eine Dysfunktion im Frontalhirn und in einer fehlerhaften Sakkadeninhibition durch frontale okulomotorische Zentren an. Krebs und Mitarbeiter beschrieben, dass in ihrer Studie Patienten mit Schizophrenie gegenüber Normalprobanden für die reflexiven Sakkaden keinen Unterschied in der Amplitude zeigten, jedoch bei den prädiktiven Aufgaben vermehrte antizipatorische Sakkaden mit verringerter Amplitude machten (55;85).

Katsanis und Mitarbeiter untersuchten Patienten mit Schizophrenie, ihre

erstgradigen Verwandten und Patienten mit affektiven Störungen (Depression) bezüglich einer Antisakkaden-Aufgabe. Hier zeigten die erstgradigen Verwandten eine ähnlich hohe Fehlerrate wie die Patienten mit Schizophrenie. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant von den Patienten mit affektiven Störungen. Aus dem möglichen Zusammenhang zwischen Patienten und ihren Verwandten wurde auf die Möglichkeit geschlossen, dass hier ein genetischer Marker für die Erkrankung oder eine Prädisposition vorliegt (49).

Der Ansatz, dass ein genetischer Marker vorliegen könnte, ist an langsamen Augenfolgebewegungen deutlich besser untersucht. Die Prävalenz für ein hier vorliegendes Defizit liegt nach Arolt und Mitarbeitern bei 31-55% und für erstgradige Verwandte bei 30-50%, während sie für die Normalbevölkerung bei 8% liegt. Dies bestätigt in etwa die Befunde von Holzmann, der Raten für die Patienten von 40-80% und ihre erstgradigen Verwandten von 25-40% beschrieb (40). In Familienuntersuchungen konnten Arolt und Mitarbeiter zeigen, dass die Augenfolgebewegungsstörungen bei Patienten aus Familien mit multiplen Vorkommen von Schizophrenie möglicherweise mit einem Polymorphismus auf dem kurzen Arm des Chromosom sechs gekoppelt sind. Dieses Ergebnis konnte unabhängig von Matthyse und Mitarbeitern repliziert werden (68) und unterstützt die Hypothese, dass es möglicherweise eine genetische Komponente der Augenbewegungsstörung gibt, die auf eine Vulnerabilität für Schizophrenie hinweist.

5.2 Einordnung der Ergebnisse

Zum Ausschluss konfundierender Variablen wie einer global verminderten Aufmerksamkeit wurden in der vorliegenden Studie die Sakkadenlatenzen zwischen Patienten und gesunden Probanden verglichen. Hier zeigte sich in Übereinstimmung mit den zuletzt veröffentlichten Studien (9;18;43;54;64;66;72) kein Unterschied zwischen den Gruppen, so dass bezüglich der Aufmerksamkeit, von vergleichbaren Kollektiven ausgegangen werden kann. Kürzere Latenzen sind in der Literatur für prädiktive Sakkaden beschrieben, für die hier verwandten reflexiven Sakkaden nicht (70).

5.2.1 Einfache reflexive Sakkaden

Im Weiteren wurde anhand einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse untersucht, ob es einen Richtungsunterschied in der Ausführung der verschiedenen Sakkaden gibt. Hier zeigte sich, dass es für die Sakkadenausführung, weder für die Patienten noch die Kontrollen, einen Unterschied macht, ob der Blicksprung nach links oder nach rechts ging.

Da es keinen Einfluss der Richtung gab, wurden die Ergebnisse über die Richtung gemittelt, und die Präzision der ausgeführten Sakkade (Positionsgain) bestimmt. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, da bei Präsentation einzelner Punkte, insbesondere bei 10° Sprüngen, die Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu den gesunden Kontrollen hypometrische Sakkaden machten. Damit stimmen die in dieser Studie beobachteten Ergebnisse mit den Angaben von Arolt und Reilly und Mitarbeitern (4;79) überein. Dagegen konnten Broerse und Mahlberg und Mitarbeiter (9;65) hypometrische Sakkaden nur für prädiktive Sakkadenaufgaben belegen

Insgesamt wird eine Sakkaden-Hypometrie in der Literatur eher für prädiktive Sakkaden (16;41;47;70) beschrieben, bei denen die Sakkaden bereits ausgeführt werden, bevor das reale Blickziel perzeptiert werden kann, also mit einer Latenz kleiner 120 ms. Bei prädiktiven Sakkaden erfolgt der Sakkadensprung daher auf ein intern generiertes Blickziel. So haben zum Beispiel Hutton und Mitarbeiter (44) in der Untersuchung medizierter und unmedizierter Patienten für die reflexiven Sakkaden keinen Unterschied in der Amplitudengröße der Sakkaden zwischen Patienten und Kontrollen zeigen können. Dies gelang nur für die prädiktiven Sakkaden. Dieses Beispiel weist auf einen weiteren Aspekt hin, nämlich die oftmals sehr unterschiedlichen Versuchsdetails, die den Vergleich der Studien schwierig machen. So verwendeten Hutton und Mitarbeiter zwar ähnlich große Blickzielsprünge (11.5°), aber keinen Gap (Latenz zwischen dem Verschwinden des zentralen Fixierpunktes vor Erscheinen des peripheren Blickziels) und nach Darstellung des peripheren Blickziels ertönte ein „buzzer“ (akustisches) Signal. Außerdem gilt es zu beachten, dass im hier vorgelegten Fall durch die

intermittierenden Zwei-Punkt-Darstellungen und die Verwendung zweier unterschiedlich großer Blickzielsprünge für die reflexiven Sakkaden (5° und 10°) auch kein „reines“ reflexives Sakkadenparadigma präsentiert wurde. Es ist davon auszugehen, dass während der Messungen ein hohes Aufmerksamkeitsniveau bestand, da die Versuchsteilnehmer nicht wussten, ob einfache Reflexsakkaden bei 5 oder 10 Grad erscheinen würden oder eine Centre of Gravity Darstellung erscheinen würde. Möglicherweise erklärt das hohe Aufmerksamkeitsniveau auch, warum in der hier vorgelegten Studie im Gegensatz zu Berichten aus der Literatur (9) bei den Patienten keine gegenüber den gesunden Kontrollen erhöhte Anzahl von Expresssakkaden beobachtet wurde. Vermehrte Expresssakkaden würden auf ein Inhibitionsdefizit sakkadischer Aktivität in den Colliculi superiori hinweisen. Ein Medikamenteneffekt ist als Erklärung der beobachteten Sakkadenhypometrie eher unwahrscheinlich wie zuletzt von Hutton und Mitarbeitern gezeigt wurde (44). Patienten, die eine Medikation mit Risperidon erhielten, wurden entsprechend der Befunde von Reilly und Mitarbeitern ausgeschlossen (79)

Für die Erklärung der Hypometrie von Sakkaden werden in der Literatur vor allem die frontosubkortikalen Regelkreise des frontalen Augenfeldes und der Basalganglien herangezogen (91) . Gerade für das frontale Augenfeld ist im Falle einer Störung eine Hypometrie der Sakkaden anzunehmen. Während für die Latenzauffälligkeiten und die Fehlerrate in der Antisakkadenaufgabe eher die supplementärmotorischen Areale und der dorsolaterale präfrontale Kortex verantwortlich gemacht werden (45;47;69).

Im vorgelegten Fall wäre eine einheitliche Dysfunktion im Bereich der frontosubkortikalen Regelkreise, insbesondere im Bereich des frontalen Augenfeldes oder des dorsolateralen präfrontalen Kortex erklärend. Für den dorsolateralen präfrontalen Kortex konnten magnetresonanztomographisch orientierte Studien, die sich mit den kognitiven Störungen schizophrener Patienten befassten, eine Dysfunktion zeigen (6;76). Auch hier wurde, im Falle einer Schädigung, eine Hypometrie für Sakkaden beschrieben (37). Gegen eine Dysfunktion im Bereich des parietalen Augenfeldes spricht, dass die Patienten die Hypometrie der ersten reflexiven Sakkade mit der Korrektursakkade ausgleichen konnten.

Zwar gibt es bereits funktionelle, magnetresonanztomographische Untersuchungen, die auch Hinweise auf Dysfunktionen prämotorischer Areale und des frontalen Augenfeldes gezeigt haben, ein direkter Nachweis für den hier vorgelegten Fall fehlt jedoch (27;28;51;69).

5.2.2 Der Center of Gravity Effekt

Der Centre of Gravity Effekt, also die Sakkade auf die gleichzeitige Präsentation zweier Blickziele in einer Richtung bei 5° und 10°, wurde bisher bei Patienten mit Schizophrenie nicht untersucht. Wie im Reflexsakkaden-Paradigma zeigten sich deutlich hypometrische Sakkaden in der Gruppe der Patienten aber keine Hinweise für einen Richtungs- oder Latenzunterschied zwischen Patienten und Kontrollen.

Interessanterweise ergab die Analyse der zweiten Sakkade im Centre of Gravity Paradigma, dass die Patienten mehr Zeit benötigen, bevor sie die zweite Sakkade ausführten. Außerdem sprangen die gesunden Probanden häufiger auf das 10 Grad Blickziel, während die Patienten eher bei der Centre of Gravity Position verharrten.

Grundsätzlich sollte in einer solchen Untersuchung die Aufmerksamkeit der Patienten, entsprechend der Studienlage (4), vergleichbar sein zu der der Kontrollen.

Latenzunterschiede für die zweite Sakkade, aufgrund einer Beeinträchtigung des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses, könnten zu einer verlängerten Reaktionszeit führen, auch wenn für die erste Korrektursakkade der reflexiven Sakkaden kein Unterschied in der Latenz zwischen den Gruppen beobachtet wurde (56). Durch den geringen zusätzlichen Informationsgehalt der bildlichen Darstellung im Centre of Gravity Paradigma gegenüber der Reflexsakkaden Aufgabe (ein Blickziel versus zwei Blickziel) könnte man also die Latenzzeit-Verlängerung dem visuell-räumlichen Anteil des Arbeitsgedächtnisses zuordnen. Nach den Ansätzen der Reaktionszeiterlegung wird dieses Prinzip in Tests zur kognitiven Funktion häufig verwandt (56). Ob hier eine determinierende Spezifität der Erkrankung vorliegt, die auch eine klinische Verwendbarkeit zulässt, müssten

weitere Studien klären. Dass Patienten mit Schizophrenie Schwierigkeiten bei Aufgaben haben, bei denen die Verarbeitung räumlicher Informationen eine Rolle spielt, aus denen verlängerte Bearbeitungsdauern resultieren, konnten zuletzt auch Badcock und Mitarbeiter 2008 anhand wesentlich komplexerer Bild-Such-Aufgaben zeigen (5). Hinzu kommt, dass es sich um eine Entscheidungsaufgabe handelte, die zweite Sakkade entweder in Richtung des zentraleren 5 Grad Blickzieles oder des periphereren 10 Grad Blickzieles auszuführen. Die verlängerte Latenz in der Gruppe der Patienten deutet auch darauf hin, dass die Patienten größere Schwierigkeiten mit dieser Entscheidung hatten. Ein derartig ausgeprägtes Ambivalenzverhalten ist als Negativsymptom der Schizophrenie in der Literatur ausführlich beschrieben (93). Übertragen auf Alltagssituationen bedeutet dies, dass Patienten mit Schizophrenie bei der visuellen Exploration ihrer Umwelt zwar zunächst genauso schnell wie gesunde Probanden auf Blickziele reagieren, dann aber auf Positionen eher verharren und insbesondere peripherere Blickziele vermeiden. So zeigen systematische Arbeiten mit Blickpfadanalysen, dass Patienten mit Schizophrenie verkürzte Blickpfade haben, ihre Umwelt also weniger explorieren und damit weniger Informationen sammeln, was wiederum zu fehlerhaften Interpretationen der Umgebung führen kann (53).

In der Arbeit von Crawford und Mitarbeitern (17) wurden die Ergebnisse der zweiten Sakkade nicht berichtet. Allerdings sind in dieser Arbeit signifikante Unterschiede zwischen Teilnehmern mit Dyslexie und Kontrollen beschrieben worden. Auch Teilnehmer mit Dyslexie machten im Vergleich zu den Kontrollen signifikant hypometrische Sakkaden im Centre of Gravity Paradigma, jedoch zeigten sie keinen Unterschied bei den reflexiven Sakkaden. Wenn man annimmt, dass die Sakkadenhypometrie im Centre of Gravity Paradigma mit einer schlechten Leseleistung korreliert, könnte das die ähnlich schlechten Leseleistungen von Menschen mit Dyslexie und Patienten mit Schizophrenie erklären. Entsprechend haben Revheim und Mitarbeiter (80) und auch Butler und Mitarbeiter (11) aus der schlechten Lesefähigkeit der Patienten mit Schizophrenie und der Probanden mit Dyslexie auf eine gleiche Dysfunktion in der frühen visuellen Verarbeitung geschlossen. Nach den hier vorgelegten Ergebnissen ist das so nicht erklärend. Aufgrund der in der Literatur beschriebenen Ergebnisse ist

die frühe visuelle Verarbeitungsstörung für Patienten mit Dyslexie wahrscheinlich (22;87). Für Patienten mit Schizophrenie ist dagegen eher eine Störung im frontalen Augenfeld oder im dorsolateralen präfrontalen Kortex als Ursache für den hypometrischen Centre of Gravity Effekt anzunehmen.

6 Zusammenfassung

Die hier vorgelegte Studie sollte untersuchen wie präzise Patienten mit Schizophrenie einfache, nicht vorhersagbare, Blicksprünge durchführen können. Zusätzlich sollte bestimmt werden wie Patienten mit Schizophrenie auf die gleichzeitige Darstellung zweier Blickzielpunkte reagieren. Es sollte also eine Aussage von einer einfachen reflexiven Sakkadenaufgabe bis zur Wahrnehmung erster Stufen einer komplexeren Umgebungen getroffen werden. Hier sollte festgestellt werden, ob ein möglicherweise defizitäres Augenbewegungsmuster auch Schwierigkeiten in der Wahrnehmung und Gewichtung verursacht, wenn dem Betrachter eine Blickzielalternative angeboten wird.

Das Ergebnis der Untersuchung zeigt, dass Patienten mit Schizophrenie insbesondere auf weiter peripher gelegene Blickziele hypometrische Reflexsakkaden ausführen, und dass auch die bei gleichzeitiger Präsentation von zwei Blickzielen resultierenden Sakkaden (Centre of Gravity Effekt) kleiner als bei gesunden, altersangeglichenen Probanden sind.

Hypometrische Sakkaden werden in der Literatur für Patienten mit Schizophrenie eher für prädiktive Sakkaden beschrieben, während die Amplituden reflexiver Sakkaden bisher eher als unbeeinträchtigt gelten. Allerdings wurden reflexive Sakkaden bei Patienten mit Schizophrenie noch nie in einem vergleichbaren Aufgabenkontext (intermittierend mit dem Centre of Gravity Paradigma) untersucht.

Als Fazit dieser Studie kann man postulieren, dass ein generelles Defizit für die Generierung von Sakkaden bei Patienten mit Schizophrenie besteht. Dieses ist in seinem Ausmaß abhängig von der Größe der auszuführenden Sakkaden. Auch wenn man ein komplexeres Blickziel mit zwei Bildpunkten darstellt und das Blickziel der imaginäre Mittelpunkt (Centre of Gravity) ist, zeigen sich hypometrische Sakkaden.

Als weiteres Ergebnis zeigt sich, dass die Patienten hypometrische Reflexsakkaden anschließend korrigieren und sich dann nicht mehr von gesunden Probanden unterscheiden. Dieses stützt die These eines ungestörten parietalen Augenfeldes.

Anders verhält es sich für die zweite Sakkade im Centre of Gravity Paradigma. Hier verharrt die im Vergleich zu gesunden Probanden deutlich später ausgeführte zweite Sakkade eher um die Position der initialen Sakkade, und es wird seltener eine Sakkade auf das periphere Blickziel ausgeführt. Die in der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie beobachtete verlängerte Latenz der zweiten Sakkade könnte einen messbaren Effekt der bekannten kognitiven Störung der Patienten mit Schizophrenie, insbesondere im Bereich des visuospatialen Arbeitsgedächtnisses, darstellen.

Ursächlich für dieses Defizit ist nach bisheriger Studienlage am ehesten eine Dysfunktion im Bereich des frontalen Augenfeldes oder des dorsolateralen präfrontalen Kortex, für das bekannt ist, dass ein hier vorliegendes Defizit hypometrische Sakkaden und Störungen im Bereich des visuospatialen Arbeitsgedächtnisses verursacht. Einige bildgebende Studien, die Augenbewegungen aber auch kognitive Funktionen untersucht haben, zeigten Hinweise auf Dysfunktionen in frontalen Arealen bei Patienten mit Schizophrenie, allerdings fehlt hier bisher ein direkter Nachweis.

Die bei Patienten mit Schizophrenie im Centre of Gravity Paradigma beobachteten hypometrischen Sakkaden ähneln denen von Probanden mit Dyslexie und könnten mit einer schlechteren Leseleistung korrelieren. Allerdings weisen Teilnehmer mit Dyslexie eher normale Reflexsakkaden auf, so dass eine unterschiedliche Ätiologie angenommen werden muss.

Für zukünftige Sakkadenuntersuchungen wären weitere Abstraktionen der Bilddarstellungen wünschenswert, um einen weiteren Bogen zu spannen. Hier könnte insbesondere versucht werden, über die Darstellung von Bildern mit höherem Informationsgehalt den Einfluss des Defizits auf die Wahrnehmung der Patienten zu bestimmen und messbar zu machen.

7 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. F. Hohagen für die Überlassung des interessanten Themas und für die Möglichkeit, die Arbeit an seiner Klinik durchführen zu können. Besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. R. Lencer für die geduldige und umfassende Betreuung meiner Arbeit und die wichtigen und zielführenden Anregungen.

Im Weiteren danke ich Herrn Dipl.-Psych. A. Sprenger für die Hilfe bei der technischen Durchführung der Arbeit und für die Einführung in die Auswertprogramme.

Den Teilnehmern der Studie danke ich für ihr Engagement, das die Arbeit erst ermöglicht hat.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Frau für ihre liebevolle Unterstützung und Rücksichtnahme danken, die mir die Durchführung der Arbeit ermöglicht hat.

8 Lebenslauf

17.05.1978	Geburt in Marburg Vater: Dr. Hartmut Schulze Mutter: Dr. Brigitte Schulze Brüder: Dres. Hermann und Friedrich Schulze
1984 – 1988	Grundschule in Marburg / Marbach
1988 – 1990	Gymnasium Philippinum in Marburg
1990 – 1997	Hollenberg Gymnasium Waldbröl
Juni 1997	Abitur
1997 – 1998	Studium der Humanmedizin an der LMU München
1998 – 1999	Studium der Humanmedizin an der MU Lübeck
1999	Physikum
1999 – 2001	Studium der Humanmedizin an der MLU Halle
2001	1. Staatsexamen
2001 – 2004	Studium der Humanmedizin an der MU Lübeck
2002	Beginn der Dissertation
2003	2. Staatsexamen
2004	3. Staatsexamen
April 2004	AiP / Assistenzarzt Klinik für Neurologie UKSH Lübeck
ab 1.1.2005	Assistenzarzt Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikum Düsseldorf
Oktober 2005	Hochzeit mit Sonja Schulze geb. Meyn
Januar 2006	Geburt meines Sohnes Carl Schulze
Januar 2008	Geburt meines Sohnes Johann Schulze

9 Literaturverzeichnis

- (1) Abi-Dargham A. Alterations of serotonin transmission in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 2007; 78:133-164.
- (2) Amado I, Landgraf S, Bourdel MC, Leonardi S, Krebs MO. Predictive saccades are impaired in biological nonpsychotic siblings of schizophrenia patients. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33(1):17-22.
- (3) Arolt V, Lencer R, Nolte A, Pinnow M, Schwinger E. Eye tracking dysfunction in families with multiple cases of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996; 246(4):175-181.
- (4) Arolt V, Steege D, Nolte A. [Disorders of eye movements in schizophrenia--a critical review and future perspectives]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1993; 61(3):90-105.
- (5) Badcock JC, Badcock DR, Read C, Jablensky A. Examining encoding imprecision in spatial working memory in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 100(1-3):144-152.
- (6) Barch DM, Sheline YI, Csernansky JG, Snyder AZ. Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53(5):376-384.
- (7) Berman KF, Torrey EF, Daniel DG, Weinberger DR. Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(12):927-934.
- (8) Braw Y, Bloch Y, Mendelovich S, Ratzoni G, Gal G, Harari H et al. Cognition in Young Schizophrenia Outpatients: Comparison of First-Episode With Multiepisode Patients. *Schizophr Bull* 2007.
- (9) Broerse A, Crawford TJ, den Boer JA. Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements: a selective overview. *Neuropsychologia* 2001; 39(7):742-756.
- (10) Buchsbaum MS, Haier RJ, Potkin SG, Nuechterlein K, Bracha HS, Katz M et al. Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(12):935-942.
- (11) Butler PD, Zemon V, Schechter I, Saperstein AM, Hoptman MJ, Lim KO et al. Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(5):495-504.

- (12) Cannon M, Jones P, Murray RM, Wadsworth ME. Childhood laterality and later risk of schizophrenia in the 1946 British birth cohort. *Schizophr Res* 1997; 26(2-3):117-120.
- (13) Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 2000; 97(1):12-17.
- (14) Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1988; 1(3):179-186.
- (15) Clementz BA. The ability to produce express saccades as a function of gap interval among schizophrenia patients. *Exp Brain Res* 1996; 111(1):121-130.
- (16) Crawford TJ, Haeger B, Kennard C, Reveley MA, Henderson L. Saccadic abnormalities in psychotic patients. II. The role of neuroleptic treatment. *Psychol Med* 1995; 25(3):473-483.
- (17) Crawford TJ, Higham S. Dyslexia and the centre-of-gravity effect. *Exp Brain Res* 2001; 137(1):122-126.
- (18) 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. *Am J Psychiatry* 1998; 155(12):1703-1710.
- (19) Currie J, Joyce S, Maruff P, Ramsden B, McArthur-Jackson C, Malone V. Selective impairment of express saccade generation in patients with schizophrenia. *Exp Brain Res* 1993; 97(2):343-348.
- (20) D'Esposito M, Postle BR, Ballard D, Lease J. Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain Cogn* 1999; 41(1):66-86.
- (21) Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 148(11):1474-1486.
- (22) Demb JB, Boynton GM, Best M, Heeger DJ. Psychophysical evidence for a magnocellular pathway deficit in dyslexia. *Vision Res* 1998; 38(11):1555-1559.
- (23) Deubel H, Wolf W, Hauske G. Corrective saccades: effect of shifting the saccade goal. *Vision Res* 1982; 22(3):353-364.
- (24) Dilling H. [Epidemiology of psychic disorders and their psychiatric treatment]. *Fortschr Med* 1978; 96(36):1804-1808.

- (25) Docherty NM, Gottesman II. A twin study of communication disturbances in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2000; 188(7):395-401.
- (26) Egan MF, Hyde TM, Bonomo JB, Mattay VS, Bigelow LB, Goldberg TE et al. Relative risk of neurological signs in siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158(11):1827-1834.
- (27) Ettinger U, Antonova E, Crawford TJ, Mitterschiffthaler MT, Goswami S, Sharma T et al. Structural neural correlates of prosaccade and antisaccade eye movements in healthy humans. *Neuroimage* 2005; 24(2):487-494.
- (28) Ettinger U, Kumari V, Chitnis XA, Corr PJ, Crawford TJ, Fannon DG et al. Volumetric neural correlates of antisaccade eye movements in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2004; 161(10):1918-1921.
- (29) Farber RH, Clementz BA, Swerdlow NR. Characteristics of open- and closed-loop smooth pursuit responses among obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, and nonpsychiatric individuals. *Psychophysiology* 1997; 34(2):157-162.
- (30) Friedman L, Jesberger JA, Meltzer HY. Effect of typical antipsychotic medications and clozapine on smooth pursuit performance in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 1992; 41(1):25-36.
- (31) Gaebel W. Course typologies, treatment principles, and research concepts. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 Suppl 2:S90-S97.
- (32) Gallhofer B, Jaanson P, Mittoux A, Tanghoj P, Lis S, Krieger S. Course of recovery of cognitive impairment in patients with schizophrenia: a randomised double-blind study comparing sertindole and haloperidol. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40(6):275-286.
- (33) Gottesman II. Psychopathology through a life span-genetic prism. *Am Psychol* 2001; 56(11):867-878.
- (34) Green JF, King DJ. The effects of chlorpromazine and lorazepam on abnormal antisaccade and no-saccade distractibility. *Biol Psychiatry* 1998; 44(8):709-715.
- (35) Hambrecht M, Hafner H. Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34(3):468-475.
- (36) Hayes RL, O'Grady BM. Do people with schizophrenia comprehend what they read? *Schizophr Bull* 2003; 29(3):499-507.
- (37) Heide W, Kompf D. Combined deficits of saccades and visuo-spatial orientation after cortical lesions. *Exp Brain Res* 1998; 123(1-2):164-171.

- (38) Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998; 12(3):426-445.
- (39) Hill SK, Schuepbach D, Herbener ES, Keshavan MS, Sweeney JA. Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 68(1):49-63.
- (40) Holzman PS. Eye movement dysfunctions and psychosis. *Int Rev Neurobiol* 1985; 27:179-205.
- (41) Hommer DW, Clem T, Litman R, Pickar D. Maladaptive anticipatory saccades in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991; 30(8):779-794.
- (42) Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* 2005; 162(12):2233-2245.
- (43) Hutton S, Kennard C. Oculomotor abnormalities in schizophrenia: a critical review. *Neurology* 1998; 50(3):604-609.
- (44) Hutton SB, Cuthbert I, Crawford TJ, Kennard C, Barnes TR, Joyce EM. Saccadic hypometria in drug-naive and drug-treated schizophrenic patients: a working memory deficit? *Psychophysiology* 2001; 38(1):125-132.
- (45) Hutton SB, Ettinger U. The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology* 2006; 43(3):302-313.
- (46) Hutton SB, Huddy V, Barnes TR, Robbins TW, Crawford TJ, Kennard C et al. The relationship between antisaccades, smooth pursuit, and executive dysfunction in first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 56(8):553-559.
- (47) Karoumi B, Ventre-Dominey J, Dalery J. Predictive saccade behavior is enhanced in schizophrenia. *Cognition* 1998; 68(3):B81-B91.
- (48) Katsanis J, Kortenkamp S, Iacono WG, Grove WM. Antisaccade performance in patients with schizophrenia and affective disorder. *J Abnorm Psychol* 1997; 106(3):468-472.
- (49) Katsanis J, Kortenkamp S, Iacono WG, Grove WM. Antisaccade performance in patients with schizophrenia and affective disorder. *J Abnorm Psychol* 1997; 106(3):468-472.

- (50) Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *Br J Psychiatry Suppl* 1989;(7):59-67.
- (51) Keedy SK, Ebens CL, Keshavan MS, Sweeney JA. Functional magnetic resonance imaging studies of eye movements in first episode schizophrenia: smooth pursuit, visually guided saccades and the oculomotor delayed response task. *Psychiatry Res* 2006; 146(3):199-211.
- (52) Keefe RS, Sweeney JA, Gu H, Hamer RM, Perkins DO, McEvoy JP et al. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007; 164(7):1061-1071.
- (53) Kojima T, Matsushima E, Ohta K, Toru M, Han YH, Shen YC et al. Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia--a WHO multi-center study. World Health Organization. *Schizophr Res* 2001; 52(3):203-213.
- (54) Krebs MO, Gut-Fayand A, Amado I, Daban C, Bourdel MC, Poirier MF et al. Impairment of predictive saccades in schizophrenia. *Neuroreport* 2001; 12(3):465-469.
- (55) Krebs MO, Gut-Fayand A, Amado I, Daban C, Bourdel MC, Poirier MF et al. Impairment of predictive saccades in schizophrenia. *Neuroreport* 2001; 12(3):465-469.
- (56) Krieger S, Lis S, Janik H, Cetin T, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A. Executive function and cognitive subprocesses in first-episode, drug-naive schizophrenia: an analysis of N-back performance. *Am J Psychiatry* 2005; 162(6):1206-1208.
- (57) Lencer R, Malchow CP, Kreckler K, Nolte A, Pinnow M, von Siefart SZ et al. Smooth pursuit performance in families with multiple occurrence of schizophrenia and nonpsychotic families. *Biol Psychiatry* 1999; 45(6):694-703.
- (58) Lencer R, Malchow CP, Trillenber-Kreckler K, Schwinger E, Arolt V. Eye-tracking dysfunction (ETD) in families with sporadic and familial schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000; 47(5):391-401.
- (59) Lencer R, Trillenber P, Trillenber-Kreckler K, Junghanns K, Kordon A, Broocks A et al. Smooth pursuit deficits in schizophrenia, affective disorder and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 2004; 34(3):451-460.
- (60) Levy DL, Holzman PS, Matthysse S, Mendell NR. Eye tracking dysfunction and schizophrenia: a critical perspective. *Schizophr Bull* 1993; 19(3):461-536.

- (61) Levy DL, Holzman PS, Matthyse S, Mendell NR. Eye tracking and schizophrenia: a selective review. *Schizophr Bull* 1994; 20(1):47-62.
- (62) Litman RE, Hommer DW, Radant A, Clem T, Pickar D. Quantitative effects of typical and atypical neuroleptics on smooth pursuit eye tracking in schizophrenia. *Schizophr Res* 1994; 12(2):107-120.
- (63) Mackert A, Flechtner M. Saccadic reaction times in acute and remitted schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1989; 239(1):33-38.
- (64) Mackert A, Flechtner M. Saccadic reaction times in acute and remitted schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1989; 239(1):33-38.
- (65) Mahlberg R, Steinacher B, Mackert A, Flechtner KM. Basic parameters of saccadic eye movements--differences between unmedicated schizophrenia and affective disorder patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251(5):205-210.
- (66) Manoach DS, Lindgren KA, Cherkasova MV, Goff DC, Halpern EF, Intriligator J et al. Schizophrenic subjects show deficient inhibition but intact task switching on saccadic tasks. *Biol Psychiatry* 2002; 51(10):816-826.
- (67) Matsue Y, Osakabe K, Saito H, Goto Y, Ueno T, Matsuoka H et al. Smooth pursuit eye movements and express saccades in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1994; 12(2):121-130.
- (68) Matthyse S, Holzman PS, Gusella JF, Levy DL, Harte CB, Jorgensen A et al. Linkage of eye movement dysfunction to chromosome 6p in schizophrenia: additional evidence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 128(1):30-36.
- (69) McDowell JE, Brown GG, Paulus M, Martinez A, Stewart SE, Dubowitz DJ et al. Neural correlates of refixation saccades and antisaccades in normal and schizophrenia subjects. *Biol Psychiatry* 2002; 51(3):216-223.
- (70) McDowell JE, Clementz BA, Wixted JT. Timing and amplitude of saccades during predictive saccadic tracking in schizophrenia. *Psychophysiology* 1996; 33(1):93-101.
- (71) Meisenzahl EM, Schmitt GJ, Scheuerecker J, Moller HJ. The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2007; 19(4):337-345.
- (72) Muller 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. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249(1):7-14.

- (73) Norman RM, Malla AK. Stressful life events and schizophrenia. I: A review of the research. *Br J Psychiatry* 1993; 162:161-166.
- (74) Nuechterlein KH, Dawson ME, Ventura J, Gitlin M, Subotnik KL, Snyder KS et al. The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 382:58-64.
- (75) Overall JE, Higgins CW. An application of actuarial methods in psychiatric diagnosis. *J Clin Psychol* 1977; 33(4):973-980.
- (76) Ragland JD, Yoon J, Minzenberg MJ, Carter CS. Neuroimaging of cognitive disability in schizophrenia: search for a pathophysiological mechanism. *Int Rev Psychiatry* 2007; 19(4):417-427.
- (77) Reilly JL, Harris MS, Keshavan MS, Sweeney JA. Abnormalities in visually guided saccades suggest corticofugal dysregulation in never-treated schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005; 57(2):145-154.
- (78) Reilly JL, Harris MS, Keshavan MS, Sweeney JA. Adverse effects of risperidone on spatial working memory in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(11):1189-1197.
- (79) Reilly JL, Harris MS, Keshavan MS, Sweeney JA. Adverse effects of risperidone on spatial working memory in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(11):1189-1197.
- (80) Revheim N, Butler PD, Schechter I, Jalbrzikowski M, Silipo G, Javitt DC. Reading impairment and visual processing deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 87(1-3):238-245.
- (81) Sedvall G, Pauli S, Karlsson P, Farde L, Nordstrom AL, Nyberg S et al. PET imaging of neuroreceptors in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5 Suppl:25-30.
- (82) Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E et al. 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. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 20:22-33.
- (83) Silver H, Goodman C. Verbal as well as spatial working memory predicts visuospatial processing in male schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2008.
- (84) Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 1999; 283(5408):1657-1661.

- (85) Spengler D, Trillenber P, Sprenger A, Nagel M, Kordon A, Junghanns K et al. Evidence from increased anticipation of predictive saccades for a dysfunction of fronto-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2006; 143(1):77-88.
- (86) Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 2006; 188:510-518.
- (87) Stein J. The magnocellular theory of developmental dyslexia. *Dyslexia* 2001; 7(1):12-36.
- (88) Sweeney JA, Clementz BA, Haas GL, Escobar MD, Drake K, Frances AJ. Eye tracking dysfunction in schizophrenia: characterization of component eye movement abnormalities, diagnostic specificity, and the role of attention. *J Abnorm Psychol* 1994; 103(2):222-230.
- (89) Sweeney JA, Haas GL, Li S, Weiden PJ. Selective effects of antipsychotic medications on eye-tracking performance in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994; 54(2):185-198.
- (90) Sweeney JA, Luna B, Haas GL, Keshavan MS, Mann JJ, Thase ME. Pursuit tracking impairments in schizophrenia and mood disorders: step-ramp studies with unmedicated patients. *Biol Psychiatry* 1999; 46(5):671-680.
- (91) Sweeney JA, Luna B, Srinivasagam NM, Keshavan MS, Schooler NR, Haas GL et al. Eye tracking abnormalities in schizophrenia: evidence for dysfunction in the frontal eye fields. *Biol Psychiatry* 1998; 44(8):698-708.
- (92) Sweeney JA, Luna B, Srinivasagam NM, Keshavan MS, Schooler NR, Haas GL et al. Eye tracking abnormalities in schizophrenia: evidence for dysfunction in the frontal eye fields. *Biol Psychiatry* 1998; 44(8):698-708.
- (93) Tremeau F, Antonius D, Cacioppo JT, Ziwich R, Jalbrzikowski M, Saccente E et al. In support of Bleuler: Objective evidence for increased affective ambivalence in schizophrenia based upon evocative testing. *Schizophr Res* 2008.
- (94) Weinberger DR. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 1995; 346(8974):552-557.
- (95) Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157(1):16-25.
- (96) Yank GR, Bentley KJ, Hargrove DS. The vulnerability-stress model of schizophrenia: advances in psychosocial treatment. *Am J Orthopsychiatry* 1993; 63(1):55-69.