

Aus der Sektion für Gerontopsychiatrische Forschung  
der Psychiatrischen Universitätsklinik Heidelberg  
Leiter der Sektion: Prof. Dr. J. Schröder

**Strukturelle Hirnveränderungen bei schizophrenen  
Psychosen in Assoziation mit neurologischen Soft Signs  
und klinischem Erscheinungsbild**



Inauguraldissertation zur Erlangung des  
Doktorgrades der Philosophie (Dr. phil.)  
der Fakultät für Verhaltens- und empirische Kulturwissenschaften  
der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

vorgelegt von  
Dipl.-Psych. Mark Heuser  
aus Karlsruhe

Heidelberg, im September 2010  
Disputation: 12.01.2011

Dekan: Herr Prof. Dr. phil. Dr. h.c. Andreas Kruse  
Berater: Herr Prof. Dr. med. Johannes Schröder  
Zweitbetreuer: Herr PD Dr. phil. Matthias Backenstraß

*Für Linn, Luis und Kerstin*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>13</b>
<b>Einleitung .....</b>	<b>14</b>
<b>1 Theoretischer Hintergrund.....</b>	<b>16</b>
<b>1.1 Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis .....</b>	<b>16</b>
1.1.1 Historischer Hintergrund .....	16
1.1.2 Störungsbilder .....	18
1.1.3 Ätiopathogenese – das Vulnerabilitäts-Stress-Modell .....	22
<b>1.2 Neurologische Soft Signs .....</b>	<b>23</b>
1.2.1 NSS und Schizophrenie.....	24
1.2.2 Pathogenese von NSS – Folge der Erkrankung oder einer gestörten neurologischen Entwicklung? .....	25
1.2.3 Erfassung neurologischer Soft Signs – etablierte NSS-Instrumente .....	28
1.2.4 NSS und Psychopathologie .....	31
1.2.5 NSS als Nebenwirkungen antipsychotischer Medikation?.....	33
1.2.6 Die zeitliche Stabilität von NSS – State- vs. Trait-Charakteristik.....	36
1.2.7 NSS als potentieller Endophänotyp einer psychotischen Erkrankung.....	41
1.2.8 NSS und Befunde bildgebender Verfahren.....	43
<b>2 Fragestellung und Hypothesen .....</b>	<b>50</b>
<b>3 Methoden .....</b>	<b>53</b>
<b>3.1 Stichprobe .....</b>	<b>53</b>
<b>3.2 Einschätzung psychopathologischer Symptome und prognostischer         Faktoren.....</b>	<b>55</b>
3.2.1 Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).....	55
3.2.2 Strauss-Carpenter-Skala (SCS).....	57
<b>3.3 Erfassung von NSS – die Heidelberger Neurologische Soft Signs Skala         (HNS).....</b>	<b>59</b>
<b>3.4 Strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) .....</b>	<b>61</b>
3.4.1 Geräte und Hardware .....	61
3.4.2 Software.....	61
3.4.3 Gewinnung der MRT-Bilddaten.....	62



---

3.4.4	Optimierte voxelbasierte Morphometrie .....	63
<b>3.5</b>	<b>Statistische Auswertung</b> .....	<b>68</b>
<b>3.6</b>	<b>Berechnung von Chlorpromazinäquivalenten</b> .....	<b>69</b>
<b>3.7</b>	<b>Darstellung der Ergebnisse</b> .....	<b>69</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>71</b>
<b>4.1</b>	<b>Korrelationsanalysen</b> .....	<b>71</b>
4.1.1	Korrelationen zwischen NSS und BPRS.....	71
4.1.2	Korrelationen zwischen NSS und SCS .....	72
4.1.3	Korrelationen zwischen NSS und soziodemografischen Variablen .....	73
<b>4.2</b>	<b>Optimierte VBM</b> .....	<b>74</b>
4.2.1	Gesamtwert der Heidelberger NSS-Skalen .....	74
4.2.2	Subskalen der Heidelberger NSS-Skala.....	78
4.2.3	Gesamtscores der Einzelitems der Heidelberger NSS-Skala.....	85
4.2.4	Rechts-/Linksvergleich der Einzelitems der Heidelberger NSS-Skala.....	111
<b>4.3</b>	<b>Itemanalyse der Heidelberger NSS-Skala</b> .....	<b>138</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>140</b>
<b>5.1</b>	<b>Korrelationsanalysen</b> .....	<b>141</b>
<b>5.2</b>	<b>Optimierte VBM</b> .....	<b>144</b>
<b>5.3</b>	<b>Schlussfolgerungen</b> .....	<b>162</b>
<b>5.4</b>	<b>Kritik und Ausblick</b> .....	<b>165</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>170</b>
<b>7</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>172</b>
	<b>Veröffentlichungen mit eigener Beteiligung</b> .....	<b>189</b>
<b>Anhang</b>	.....	<b>190</b>
	<b>Anhang A: Diagnosekriterien der Schizophrenie nach DSM-IV TR</b> .....	<b>190</b>
	<b>Anhang B: Manual zur Durchführung der HNS</b> .....	<b>191</b>
<b>Lebenslauf</b>	.....	<b>198</b>
<b>Danksagung</b>	.....	<b>199</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 <i>Grund- und akzessorische Symptome der Schizophrenie nach Bleuler (Olbrich et al., 2003)</i> .....	17
Tabelle 1.2 <i>Symptome 1. und 2. Ranges (Schneider, 1962)</i> .....	18
Tabelle 1.3 <i>Subtypen der Schizophrenie nach DSM-IV TR</i> .....	20
Tabelle 1.4 <i>Übersicht etablierter Instrumente zur Erfassung von NSS (modifiziert nach Jahn, 2005)</i> .....	29
Tabelle 3.1 <i>Soziodemografische und klinische Stichprobencharakteristika</i> .....	54
Tabelle 3.2 <i>Items und Subskalen der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)</i> .....	56
Tabelle 3.3 <i>Items der SCS-Subskalen</i> .....	58
Tabelle 3.4 <i>Heidelberger NSS-Skala - Übersicht der Items und Zuordnung zu den einzelnen Faktoren</i> .....	60
Tabelle 4.1 <i>Korrelationen zwischen der HNS und der BPRS</i> .....	72
Tabelle 4.2 <i>Korrelationen zwischen der HNS und der SCS</i> .....	73
Tabelle 4.3 <i>Korrelationen zwischen der HNS und soziodemografischen Variablen</i> .....	73
Tabelle 4.4 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Gesamtwert und GM-Volumen</i> .....	75
Tabelle 4.5 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Gesamtwert und WM-Volumen</i> .....	76
Tabelle 4.6 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala motorische Koordination und GM-Volumen</i> .....	78
Tabelle 4.7 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala komplexe Bewegungen und GM-Volumen</i> .....	80
Tabelle 4.8 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala motorische Koordination und WM-Volumen</i> .....	82
Tabelle 4.10 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Seiltänzerang und GM-Volumen</i> .....	86
Tabelle 4.11 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Artikulation und GM-Volumen</i> .....	88
Tabelle 4.12 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Ozeretzki's Test und GM-Volumen</i> .....	90
Tabelle 4.13 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination und GM-Volumen</i> .....	92
Tabelle 4.14 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition und GM-Volumen</i> .....	94
Tabelle 4.15 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test und GM-Volumen</i> .....	96

Tabelle 4.16 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test und GM-Volumen</i> .....	98
Tabelle 4.17 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Seiltänzergang und WM-Volumen</i> .....	100
Tabelle 4.18 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Artikulation und WM-Volumen</i> .....	101
Tabelle 4.19 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Ozeretzki's Test und WM-Volumen</i> .....	103
Tabelle 4.20 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination und WM-Volumen</i> .....	105
Tabelle 4.21 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition und WM-Volumen</i> .....	106
Tabelle 4.22 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition und WM-Volumen</i> .....	108
Tabelle 4.23 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test und WM-Volumen</i> .....	110
Tabelle 4.24 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination (rechts) und GM-Volumen</i> .....	112
Tabelle 4.25 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination (rechts) und GM-Volumen</i> .....	114
Tabelle 4.26 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination (rechts) und WM-Volumen</i> .....	116
Tabelle 4.27 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition (rechts) und GM-Volumen</i> .....	118
Tabelle 4.28 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition (links) und GM-Volumen</i> .....	120
Tabelle 4.29 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition (rechts) und WM-Volumen</i> .....	122
Tabelle 4.30 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (rechts) und GM-Volumen</i> .....	124
Tabelle 4.31 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (links) und GM-Volumen</i> .....	125
Tabelle 4.32 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (rechts) und WM-Volumen</i> .....	127
Tabelle 4.33 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (links) und WM-Volumen</i> .....	128
Tabelle 4.34 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge Palm-Test (rechts) und GM-Volumen</i> .....	130
Tabelle 4.35 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (rechts) und GM-Volumen</i> .....	132

---

Tabelle 4.36 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (rechts) und WM-Volumen.</i> .....	134
Tabelle 4.37 <i>Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (links) und WM-Volumen.</i> .....	136
Tabelle 4.38 <i>Schwierigkeitsindizes und Trennschärfe-Koeffizienten der HNS-Items.</i> .....	139

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1.1</i>	Vulnerabilitäts-Stress-Modell nach Zubin und Spring (1977) .....	23
<i>Abbildung 3.1</i>	Verteilung der Diagnosen innerhalb der Stichprobe .....	53
<i>Abbildung 3.2</i>	A priori Wahrscheinlichkeitskarten für GM, WM und CSF des Montreal Neurological Institute (Ashburner & Friston, 1997).....	65
<i>Abbildung 3.3</i>	Flussdiagramm der verschiedenen Schritte des optimierten VBM Protokolls (Good et al., 2001). .....	68
<i>Abbildung 4.1</i>	Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Gesamtwert und GM-Volumen (SPM2-Glashirn).....	75
<i>Abbildung 4.2</i>	Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Gesamtwert und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	76
<i>Abbildung 4.3</i>	Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Gesamtwert und WM-Volumen (SPM2-Glashirn). .....	77
<i>Abbildung 4.4</i>	Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Gesamtwert und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn).....	77
<i>Abbildung 4.5</i>	Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala motorische Koordination und GM-Volumen (SPM2-Glashirn). .....	79
<i>Abbildung 4.6</i>	Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala motorische Koordination und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	79
<i>Abbildung 4.7</i>	Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala komplexe Bewegungen und GM-Volumen (SPM2-Glashirn). .....	81
<i>Abbildung 4.8</i>	Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala komplexe Bewegungen und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	81
<i>Abbildung 4.9</i>	Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala motorische Koordination und WM-Volumen (SPM2-Glashirn). .....	83
<i>Abbildung 4.10</i>	Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala motorische Koordination und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	83
<i>Abbildung 4.11</i>	Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala komplexe Bewegungen und WM-Volumen (SPM2-Glashirn).....	84
<i>Abbildung 4.12</i>	Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala komplexe Bewegungen und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	85
<i>Abbildung 4.13</i>	Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Seiltänzerengang und GM-Volumen (SPM2-Glashirn).....	87
<i>Abbildung 4.14</i>	Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Seil- tänzerengang und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	87

<i>Abbildung 4.15</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Artikulation und GM-Volumen (SPM2-Glashirn).....	89
<i>Abbildung 4.16</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Artikulation und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). ....	89
<i>Abbildung 4.17</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Ozeretzki's Test und GM-Volumen (SPM2-Glashirn).....	91
<i>Abbildung 4.18</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Ozeretzki's Test und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). ....	91
<i>Abbildung 4.19</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination und GM-Volumen (SPM2-Glashirn). ....	93
<i>Abbildung 4.20</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). ....	93
<i>Abbildung 4.21</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition und GM-Volumen (SPM2-Glashirn). ....	95
<i>Abbildung 4.22</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). ....	95
<i>Abbildung 4.23</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test und GM-Volumen (SPM2-Glashirn).....	96
<i>Abbildung 4.24</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn).....	97
<i>Abbildung 4.25</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test und GM-Volumen (SPM2-Glashirn).....	98
<i>Abbildung 4.26</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). ....	99
<i>Abbildung 4.27</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Seiltänzerang und WM-Volumen (SPM2-Glashirn). ....	100
<i>Abbildung 4.28</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Seiltänzerang und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn).....	101
<i>Abbildung 4.29</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Artikulation und WM-Volumen (SPM2-Glashirn). ....	102
<i>Abbildung 4.30</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Artikulation und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn).....	102
<i>Abbildung 4.31</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Ozeretzki's Test und WM-Volumen (SPM2-Glashirn). ....	104
<i>Abbildung 4.32</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Ozeretzki's Test und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)...	104
<i>Abbildung 4.33</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination und WM-Volumen (SPM2-Glashirn).....	105

<i>Abbildung 4.34</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	106
<i>Abbildung 4.35</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition und WM-Volumen (SPM2-Glashirn).....	107
<i>Abbildung 4.36</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	107
<i>Abbildung 4.37</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test und WM-Volumen (SPM2-Glashirn). .....	108
<i>Abbildung 4.38</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	109
<i>Abbildung 4.39</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test und WM-Volumen (SPM2-Glashirn). .....	110
<i>Abbildung 4.40</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)...	111
<i>Abbildung 4.41</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination (rechts) und GM-Volumen (SPM2-Glashirn). ...	113
<i>Abbildung 4.42</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination (rechts) und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	113
<i>Abbildung 4.43</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination (links) und GM-Volumen (SPM2-Glashirn).....	115
<i>Abbildung 4.44</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination (links) und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	115
<i>Abbildung 4.45</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination (links) und WM-Volumen (SPM2-Glashirn). .....	116
<i>Abbildung 4.46</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination (links) und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	117
<i>Abbildung 4.47</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition (rechts) und GM-Volumen (SPM2-Glashirn). .....	118
<i>Abbildung 4.48:</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition (rechts) und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	119
<i>Abbildung 4.49</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition (links) und GM-Volumen (SPM2-Glashirn). .....	120
<i>Abbildung 4.50</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition (links) und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	121

<i>Abbildung 4.51</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition (rechts) und WM-Volumen (SPM2-Glashirn). .....	122
<i>Abbildung 4.52</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition (rechts) und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	123
<i>Abbildung 4.53</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (rechts) und GM-Volumen (SPM2-Glashirn). .....	124
<i>Abbildung 4.54</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (rechts) und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	125
<i>Abbildung 4.55</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (links) und GM-Volumen (SPM2-Glashirn). .....	126
<i>Abbildung 4.56</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (links) und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	126
<i>Abbildung 4.57</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (rechts) und WM-Volumen (SPM2-Glashirn). .....	127
<i>Abbildung 4.58</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (rechts) und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	128
<i>Abbildung 4.59</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (links) und WM-Volumen (SPM2-Glashirn). .....	129
<i>Abbildung 4.60</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (links) und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	129
<i>Abbildung 4.61</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (rechts) und GM-Volumen (SPM2-Glashirn). .....	131
<i>Abbildung 4.62</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (rechts) und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	131
<i>Abbildung 4.63</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (links) und GM-Volumen (SPM2-Glashirn). .....	133
<i>Abbildung 4.64</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (links) und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	133
<i>Abbildung 4.65</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (rechts) und WM-Volumen (SPM2-Glashirn). .....	135
<i>Abbildung 4.66</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (rechts) und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn). .....	135
<i>Abbildung 4.67</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (links) und WM-Volumen (SPM2-Glashirn). .....	137



---

<i>Abbildung 4.68</i> Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (links) und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn) .....	137
---	-----

## Abkürzungsverzeichnis

BA	Brodmann Areal
BMS	Brief Motor Scale
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CNE	Condensed Neurological Examination
CNI	Cambridge Neurological Inventory
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit (cerebrospinal fluid)
CT	Computertomographie
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, 4. Auflage
DSM-IV TR	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, 4. Auflage, Textrevision
EPMS	Extrapyramidalmotorische Störungen
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Family Wise Error
GM	Graue Substanz (grey matter)
HNS	Heidelberger Neurologische Soft Signs Skala
KYNA	Kynureninsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
NES	Neurological Evaluation Scale
NSS	Neurologische Soft Signs
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
ROI	Region of interest
SCS	Strauss-Carpenter-Skala
SPM 2	Statistical Parametric Mapping, Version 2
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
WM	Weißer Substanz (white matter)
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Einleitung

Psychosen gehören zu den schwerwiegendsten und mit einer Prävalenzrate von 0,5% bis 1,5% (DSM-IV TR) häufigsten psychiatrischen Krankheitsbildern. Sie verlaufen bei etwa einem Drittel der Patienten chronisch (Schröder und Weisbrod, 2006). Dies hat nicht selten den Verlust einer autonomen Lebensführung sowie die Unterbringung in psychiatrischen Wohnheimen zur Folge. Obwohl dieses Krankheitsbild bereits vor über 100 Jahren beschrieben wurde, ist bisher noch wenig über die Ätiopathogenese und Zusammenhänge der heterogenen Symptomatik bekannt. Seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts konnten in zahlreichen Untersuchungen bei Patienten mit einer schizophrenen Psychose, im Vergleich mit psychiatrischen und gesunden Kontrollpersonen, ausgeprägtere diskrete sensorische und motorische Dysfunktionen – so genannte neurologische Soft Signs (NSS) – nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass diese leichten neurologischen Auffälligkeiten mit Schwere und Verlauf der psychopathologischen Symptomatik in Verbindung stehen. Darüber hinaus liefern bildgebende Untersuchungen Hinweise dafür, dass NSS mit strukturellen Hirnveränderungen in Arealen, die für die Verarbeitung motorischer und sensorischer Informationen eine wichtige Rolle spielen, assoziiert sind. Die meisten Untersuchungen beschränkten sich bisher aus methodischen Gründen auf a priori festgelegte klar abgrenzbare Hirnareale. Erst durch die Entwicklung der voxel-basierten Morphometrie (VBM) wurde eine strukturelle Analyse des gesamten Gehirns möglich. Dieses Verfahren kam im Zusammenhang mit NSS bei Patienten mit einer schizophrenen Psychose bislang jedoch wenig zum Einsatz. Zudem weisen die bisherigen Untersuchungen einige methodische Einschränkungen auf. So wurden zum Beispiel Zerebellum und weiße Substanz teilweise nicht mit eingeschlossen oder nur eine relativ geringe Stichprobe diente als Grundlage für die Analysen. Einzelne Items einer NSS-Skala wurden hinsichtlich ihrer strukturellen Zusammenhänge bislang noch nicht untersucht.

Mit der vorliegenden Arbeit sollen nun diese Einschränkungen überwunden und bisherige Befunde erweitert werden. Anhand einer Stichprobe von 102 an einer psychotischen Erstepisode erkrankten Patienten werden Zusammenhänge zwischen NSS und strukturellen Hirnveränderungen mittels optimierter VBM

untersucht. Darüber hinaus werden die Analysen erstmals auch auf die einzelnen Items einer NSS-Skala erweitert. Die optimierten VBM-Analysen sollen auch Aufschluss darüber geben, inwiefern sich die faktorenanalytisch abgeleiteten Subskalen auch hinsichtlich struktureller Veränderungen validieren lassen. Weitere Untersuchungen betreffen die Zusammenhänge zwischen Psychopathologie und Ausprägung der NSS.

# 1 Theoretischer Hintergrund

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit strukturellen Hirnveränderungen bei Patienten mit einer psychotischen Erstepisode in Abhängigkeit von neurologischen Soft Signs (NSS) sowie mit den Zusammenhängen zwischen psychopathologischen Symptomen und der Ausprägung dieser diskreten neurologischen Auffälligkeiten. Der erste Teil dieses Kapitels (Abschnitt 1.1) liefert einen Überblick über die eingeschlossenen Störungsbilder. Der Schwerpunkt im zweiten Teil (Abschnitt 1.2) liegt in der Beschreibung der Zusammenhänge zwischen NSS und psychotischen Erkrankungen.

## 1.1 Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis

In diesem Abschnitt werden zunächst Terminologie und Symptomatik näher erläutert. Es folgen daraufhin Angaben zu den diagnostischen Kriterien einzelner Störungsbilder sowie zum Vulnerabilitäts-Stress-Modell, einem in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts entwickelten ätiopathogenetischen Modell, das auch heute noch Gültigkeit besitzt.

### 1.1.1 Historischer Hintergrund

Der Begriff „Schizophrenie“ wurde erstmals 1911 von Eugen Bleuler für eine Gruppe von psychischen Störungen eingeführt, welche Emil Kraepelin bereits 1899 als eigenständige Krankheitseinheit unter dem Begriff „Dementia praecox“ subsumierte. Zu diesen Störungen zählten die Katatonie, die Hebephrenie sowie die Dementia paranoides (Roelcke, 2004). Für Kraepelin war bei der Begriffswahl der früh einsetzende, progrediente Verlauf mit demenziellem Abbau entscheidend. Somit ist die Dementia praecox vorrangig durch Verlauf und Ausgang geprägt (Olbrich, Leucht, Fritze, Lanczik & Vauth, 2003). Der Terminus selbst geht auf den französischen Psychiater Benedict Morel (1809-1873) zurück (Roelcke, 2004). Bleuler schrieb hierzu: *„Man wußte ferner früh, daß namentlich jugendliche Leute von solchen Verblödungsprozessen befallen wurden; deshalb hat MOREL den*

*Namen der D mence précoce geschaffen.*“ (Bleuler, 1911, S. 2). Die Bezeichnung Dementia praecox erschien Bleuler unzureichend, da es *„sich weder um lauter Kranke, die man als dement bezeichnen möchte, noch ausschließlich um frühzeitige Verbl dungen“* handelt (Bleuler, 1911, S. 4). Ihm war es in diesem Zusammenhang auch wichtig einen Namen zu finden, der nicht zu Missverständnissen führt und einen stärkeren Bezug auf die Symptomatik nimmt. *„Ich nenne die Dementia praecox Schizophrenie, weil, wie ich zu zeigen hoffe, die Spaltung der verschiedensten psychischen Funktionen eine ihrer wichtigsten Eigenschaften ist.“* (Bleuler, 1911, S. 5). Bleuler räumte jedoch ein, dass auch der Begriff Schizophrenie Schwächen habe. Beide Bezeichnungen fanden zunächst bis zum Ende der 20er Jahre des letzten Jahrhunderts parallel Verwendung. Schließlich setzte sich jedoch die Terminologie Bleulers international durch (Roelcke, 2004). Im Gegensatz zu Kraepelin hielt Bleuler nicht den Verlauf und Ausgang für entscheidend, sondern die querschnittsmig erfassbare Symptomatik. Er unterteilte diese daher in so genannte *„Grundsymptome“* und *„akzessorische Symptome“* (Olbrich et al., 2003; vgl. Tabelle 1.1).

Tabelle 1.1

*Grund- und akzessorische Symptome der Schizophrenie nach Bleuler (1911)*

<b>Grundsymptome</b>	<b>akzessorische Symptome</b>
- Störung der Assoziation (z.B. Zerfahrenheit)	- Sinnestäuschungen
- Affektstörungen (z.B. Parathymie)	- Wahnideen
- Ambivalenz	- katatone Symptome
- Autismus	- Störungen von Sprache und Schrift ( z.B. Mutismus,
- Störungen des Willens und des Handelns	Neologismen) u.a.
- Störungen der Person (z.B. Depersonalisation)	

Kurt Schneider führte die Symptome ersten und zweiten Ranges ein (siehe Tabelle 1.2). Dabei betonte er, dass es sich hierbei um eine Wertung handle, die sich lediglich auf die Diagnose beziehe, nichts jedoch über eine Schizophrenietheorie aussage, wie Bleulers *„Grundsymptome“* und

„akzessorische Symptome“ (Schneider, 1962). Bezüglich der Einteilung in Symptome ersten und zweiten Ranges schreibt Schneider: „Unter den zahlreichen bei der Schizophrenie vorkommenden abnormen Erlebnisweisen gibt es einige, die wir Symptome 1. Ranges heißen, nicht weil wir sie für ‚Grundstörungen‘ hielten, sondern weil sie für die Diagnose sowohl gegenüber nicht-psychotisch seelisch Abnormem, wie gegenüber der Zykllothymie ein ganz besonderes Gewicht haben. [...] Von weit geringerer Bedeutung für die Diagnose Schizophrenie sind alle anderen bei ihr vorkommenden Erlebnisweisen, die wir Symptome 2. Ranges heißen.“ (Schneider, 1962, S.133f.). Mit dieser Unterscheidung schaffte Kurt Schneider eine Möglichkeit der Operationalisierung, die in den gängigen Klassifikationssystemen Einzug gehalten hat und bis heute noch Gültigkeit besitzt.

Tabelle 1.2

*Symptome 1. und 2. Ranges (Schneider, 1962)*

<b>Symptome 1. Ranges</b>	<b>Symptome 2. Ranges</b>
- Gedankenlautwerden	- übrige Sinnestäuschungen
- Hören von Stimmen in der Form von Rede und Gegenrede	- Wahneinfall
- Hören von Stimmen, die das eigene Tun mit Bemerkungen begleiten	- Ratlosigkeit
- Leibliche Beeinflussungserlebnisse	- Depressive und frohe Verstimmungen
- Gedankenentzug und andere Gedankenbeeinflussungen	- Erlebte Gefühlsverarmung
- Gedankenausbreitung	
- Wahnwahrnehmung	
- Alles von anderen Gemachte und Beeinflusste auf dem Gebiet des Fühlens, Strebens (der Triebe) und des Wollens	

### 1.1.2 Störungsbilder

Unter dem Begriff „Psychotische Störungen“ werden in der Textrevision der vierten Auflage des *Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen* (DSM-IV TR, American Psychiatric Association [APA], 2000; deutsche

Version: Saß, Wittchen, Zaudig & Houben, 2003) folgende Störungen eingruppiert: Schizophrenie, schizophreniforme Störung, schizoaffektive Störung, wahnhaftes Störung, kurze psychotische Störung, gemeinsame psychotische Störung, psychotische Störung aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors, substanzinduzierte psychotische Störung sowie nicht näher bezeichnete psychotische Störung. Aufgrund der in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Diagnosen (vgl. Kapitel 3) wird im folgenden Abschnitt lediglich Diagnose und Symptomatik der Schizophrenie, der schizophreniformen Störung sowie der schizoaffektiven Störung näher ausgeführt.

### 1.1.2.1 Schizophrenie

Die Symptomatik der Schizophrenie ist sehr heterogen. Neben den bereits genannten Einteilungen in „*Grundsymptome*“ und „*akzessorische Symptome*“ (Bleuler, 1911) bzw. „*Symptome 1. Ranges*“ und „*Symptome 2. Ranges*“ (Schneider, 1962) lassen sich die Symptome der Schizophrenie auch in eine sogenannte Positiv-/Plussymptomatik und Negativ-/Minussymptomatik unterteilen. Dabei wird unter der Plussymptomatik eine produktiv psychotische Symptomatik verstanden, welche Wahn, Halluzinationen, katatone Störungen, Ich-Störungen und bestimmte formale Denkstörungen umfasst (Möller, Laux & Deister, 2001). Die Minussymptomatik ist hingegen gekennzeichnet von einem „*Fehlen von Funktionen und Aspekten der Psyche*“ (Olbrich et al., 2003, S. 458), bzw. einem „*Fortfall früher vorhandener Eigenschaften*“ (Möller et al., 2001, S. 576). Dieser Fortfall wird durch die sechs „A-Symptome“ (Alogie, Affektverflachung, Apathie, Anhedonie, Asozialität und Aufmerksamkeitsstörungen) gekennzeichnet. Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Symptombereiche gibt es keine eindeutigen pathognomonischen Schizophreniesymptome (Möller et al., 2001).

Das DSM-IV TR liefert Diagnosekriterien, welche die verschiedenen Symptombereiche berücksichtigen. Um die Diagnose einer Schizophrenie stellen zu können, müssen demnach folgende Kriterien erfüllt sein (vgl. Anhang A):

- charakteristische Symptome sind vorhanden
- soziale oder berufliche Leistungseinbußen
- Dauer der Symptomatik von mindestens sechs Monaten



- Ausschluss einer schizoaffektiven oder affektiven Störung
- Ausschluss eines Substanzeinflusses oder eines medizinischen Krankheitsfaktors
- bei tief greifenden Entwicklungsstörungen mindestens 1 Monat gleichzeitig ausgeprägte Wahnphänomene oder Halluzinationen

Zusätzlich ist es möglich, je nach Zustandsbild, eine Zuordnung zu einem der folgenden fünf Subtypen vorzunehmen: Paranoider Typus, Desorganisierter Typus, Katatoner Typus, Undifferenzierter Typus sowie Residualer Typus (siehe Tabelle 1.3)

Tabelle 1.3

*Subtypen der Schizophrenie nach DSM-IV TR*

<b>Subtyp</b>	<b>Symptome</b>
Paranoider Typus	Ausgeprägte Wahnphänomene oder akustische Halluzinationen
Desorganisierter Typus	Desorganisierte Sprechweise, desorganisiertes Verhalten und verflachter oder inadäquater Affekt.
Katatoner Typus	Ausgeprägte Störung der Psychomotorik (motorische Unbeweglichkeit, übermäßige motorische Aktivität, extremer Negativismus, Mutismus, merkwürdige Willkürbewegungen, Echolalie und Echopraxie).
Undifferenzierter Typus	Kriterium A für eine Schizophrenie ist erfüllt, ohne dass die Kriterien für den Paranoiden, Desorganisierten oder Katatonen Typus erfüllt sind.
Residualer Typus	Mindestens bereits eine schizophrene Episode. Aktuell keine ausgeprägten psychotischen Positivsymptome. Negativsymptome oder mindestens zwei abgeschwächte Positivsymptome.

**Epidemiologie**

Die Prävalenz der Schizophrenie liegt weltweit zwischen 0,5% und 1,5%. Die jährlichen Inzidenzraten befinden sich zwischen 0,05 ‰ und 0,5 ‰ (DSM-IV)

TR). Das Lebenszeitrisko, an einer Schizophrenie zu erkranken, beträgt für die Durchschnittsbevölkerung ca. 1%, wobei Männer und Frauen gleichermaßen betroffen sind (Möller et al., 2001). Geschlechtsunterschiede gibt es jedoch hinsichtlich des Haupterkrankungsalters. Während sich die Erkrankung bei Männern durchschnittlich im Alter von 21 Jahren manifestiert, erkranken Frauen erstmals etwa fünf Jahre später (Möller et al., 2001). Bei Männern ist die Altersverteilung hinsichtlich des Krankheitsbeginns unimodal. Auch hier ist ein Geschlechtsunterschied dahin gehend zu beobachten, dass bei Frauen eine bimodale Altersverteilung vorzufinden ist, mit einem zweiten Manifestationsgipfel am Anfang der fünften Lebensdekade (DSM-IV TR; Schröder & Weisbrod, 2006).

### **1.1.2.2 Schizophreniforme Störung**

Die Symptomatik der schizophreniformen Störung entspricht im Wesentlichen der Symptomatik der Schizophrenie. Der Hauptunterschied beider Störungsbilder liegt in der Erfüllung bestimmter Zeitkriterien. So ist für die Diagnose einer schizophreniformen Störung entscheidend, dass nicht nur die Kriterien A, D und E einer Schizophrenie (vgl. Anhang A) erfüllt sind, sondern die Episode länger als einen, jedoch weniger als sechs Monate andauert (DSM-IV TR).

### **1.1.2.3 Schizoaffective Störung**

Bei der schizoaffectiven Störung bestehen sowohl die Symptome einer schizophrenen als auch einer affektiven Erkrankung. Gemäß DSM-IV TR ist für die Diagnose entscheidend, dass während einer ununterbrochenen Krankheitsperiode zu irgendeinem Zeitpunkt neben den Symptomen, die das Kriterium A einer Schizophrenie erfüllen (vgl. Anhang A), gleichzeitig die Episode einer majoren Depression, eine manische Episode oder eine gemischte Episode besteht. Weiter müssen während der selben Periode Wahnphänomene oder Halluzinationen für mindestens zwei Wochen vorgelegen haben, bei der gleichzeitigen Abwesenheit ausgeprägter affektiver Symptome. Die affektiven Symptome müssen während

eines erheblichen Anteils der gesamten Krankheitsdauer vorhanden gewesen sein. Und schließlich darf das Störungsbild nicht auf die Wirkung einer Substanz oder auf einen medizinischen Krankheitsfaktor zurückgehen. Auch bei der schizoaffektiven Störung werden Subtypen unterschieden. So liegt der *Bipolare Typus* vor, wenn eine manische oder eine gemischte Episode das klinische Bild prägen. Beim *Depressiven Typus* wird das klinische Bild hingegen ausschließlich durch eine majore Depression geprägt.

### 1.1.3 Ätiopathogenese – das Vulnerabilitäts-Stress-Modell

Hinsichtlich der Ätiologie schizophrener Psychosen wird in der einschlägigen Fachliteratur von einer multifaktoriellen Bedingtheit ausgegangen. So können neben genetischen Prädispositionen biochemische, organische und psychosoziale Faktoren an der Krankheitsentstehung beteiligt sein (vgl. Olbrich et al., 2003; Möller et al., 2001; Schröder & Weisbrod, 2006). Bereits in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts haben Zubin und Spring (1977) mit ihrem *Vulnerabilitäts-Stress-Modell* ein Modell vorgeschlagen, das der Interaktion dieser Faktoren durch das Konzept der Vulnerabilität Rechnung trägt. Dadurch ist das Modell nicht nur heute noch aktuell, sondern kann auch auf andere Störungsbilder übertragen werden. Es besagt, dass sich eine individuelle Vulnerabilität aus einer angeborenen (genetischen) und einer erworbenen Komponente zusammensetzt. Dabei umfasst die erworbene Komponente unter anderem Krankheiten/Infektionen, Geburtskomplikationen, familiäre Erfahrungen usw. Zum Ausbruch der Krankheit kommt es, wenn Stressoren in Form von zum Beispiel körperlichen Erkrankungen, kritischen Lebensereignissen usw. auf diese Vulnerabilität treffen und eine adäquate Adaption an die Belastung misslingt. Die individuelle Vulnerabilität bestimmt dabei die Leichtigkeit und Häufigkeit, mit der es zum Ausbruch der Erkrankung kommt. Abbildung 1.1 zeigt eine schematische Darstellung des Vulnerabilitäts-Stress-Modells.

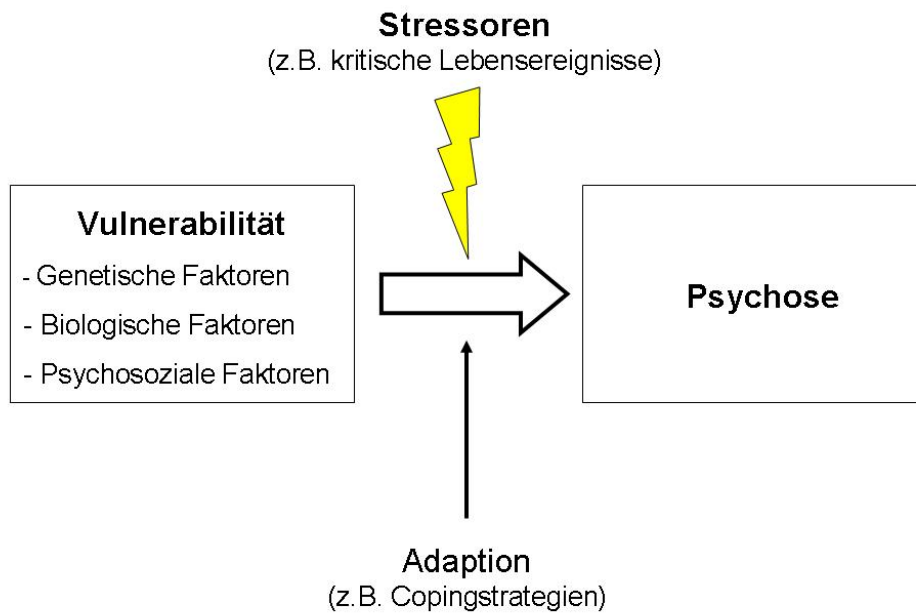


Abbildung 1.1 Vulnerabilitäts-Stress-Modell nach Zubin und Spring (1977)

## 1.2 Neurologische Soft Signs

Unter dem Begriff „neurologische Soft Signs“ werden diskrete neurologische Auffälligkeiten subsumiert, welche die Bereiche sensorische Integration, motorische Koordination sowie komplexe Bewegungssequenzen umfassen (Buchanan & Heinrichs, 1989; Schröder et al., 1992). Dabei besagt der Begriff „soft“, dass es sich eher um unspezifische zerebrale Dysfunktionen als um Beeinträchtigungen klar abgrenzbarer Hirnareale handelt (Quitkin, Rifkin & Klein, 1976; Bombin, Arango & Buchanan, 2005). In den folgenden Abschnitten werden die Zusammenhänge zwischen psychotischen Störungen und NSS behandelt. Zu Beginn werden Prävalenz (Abschnitt 1.2.1), Pathogenese (Abschnitt 1.2.2) sowie Instrumente zur Erfassung dieser neurologischen Auffälligkeiten (Abschnitt 1.2.3) näher beschrieben. Im Anschluss folgen Angaben zu den Zusammenhängen zwischen Psychopathologie und Ausprägung der NSS (Abschnitt 1.2.4), dem möglichen Einfluss der antipsychotischen Medikation auf das Ausmaß (Abschnitt 1.2.5) der zeitlichen Stabilität (Abschnitt 1.2.6) sowie der potentiellen Rolle als Endophänotyp der Erkrankung (Abschnitt 1.2.7). Den Abschluss bilden

Ausführungen zu Zusammenhängen zwischen NSS und strukturellen Hirnveränderungen (Abschnitt 1.2.8.)

### 1.2.1 NSS und Schizophrenie

NSS können bei einer Reihe psychiatrischer Störungsbilder beobachtet werden. So finden sich in der Literatur zum Beispiel Zusammenhänge zwischen erhöhten NSS-Werten und Zwangsstörungen (Bolton et al., 1998/1999; Bolton, Raven, Madronal-Luque & Marks, 2000; Mataix-Cols et al., 2003), affektiven Störungen (Boks, Russo, Knegtering & van den Bosch, 2000; Boks, Liddle, Burgerhof, Knegtering & van den Bosch, 2004; Heinrichs & Buchanan, 1988; Krebs, Gut-Fayand, Bourdel, Dischamp & Olié, 2000), Sozialer Phobie (Hollander et al., 1996), Alkoholabhängigkeit (Mohr et al., 1996), Posttraumatischer Belastungsstörung (Gurvits et al., 2006), Borderline Persönlichkeitsstörung (Gardner, Lucas & Cowdry, 1987; De la Fuente et al., 2006), Asperger Syndrom (Tani et al., 2006) sowie psychisch kranken Straftätern (Assadi et al., 2007; Kröber, Scheurer & Sass, 1994; Lindberg et al., 2004). Unter den psychiatrischen Störungsbildern nimmt die Schizophrenie im Hinblick auf neurologische Auffälligkeiten eine herausragende Stellung ein. Zahlreiche Studien belegen, dass im Vergleich zu nicht-psychiatrischen Kontrollen NSS bei schizophrenen Patienten verstärkt auftreten (Arango, Bartko, Gold & Buchanan, 1999; Bachmann, Bottmer & Schröder, 2005; Chen et al., 2005; Compton et al., 2007; Cuesta, Peralta & De Leon, 1996; Gupta et al., 1995; Flyckt et al., 1999; Heinrichs & Buchanan, 1988; John, Arunachalam, Ratnam & Isaac, 2008; Rossi et al., 1990; Thomann et al., 2009; Varambally, Venkatasubramanian, Thirthalli, Janakiramaiah & Gangadhar, 2006; Venkatasubramanian et al., 2003). Dieser Unterschied besteht jedoch nicht nur gegenüber gesunden Kontrollpersonen. Auch im Vergleich mit anderen psychiatrischen Krankheitsbildern konnten bei schizophrenen Patienten höhere NSS-Werte nachgewiesen werden (Bombin et al., 2005; Heinrichs & Buchanan 1988). Die Prävalenz der neurologischen Auffälligkeiten wird bei schizophrenen Patienten mit 50% bis 65% angegeben. Im Gegensatz dazu beträgt die Prävalenzrate bei gesunden Kontrollpersonen lediglich 5% (Heinrichs & Buchanan, 1988). Die hohe Variabilität der Prävalenz ist auf die Definition der

„neurologischen Beeinträchtigung“ zurückzuführen. Genügt bereits das Vorhandensein eines Soft Signs, beträgt die Prävalenz 88% bis 100%. Müssen mindestens zwei Soft Signs vorhanden sein, um die Definition zu erfüllen, sinkt die Prävalenzrate auf 38,5% bis 64%. Die Variabilität wird zudem durch die Itemanzahl der verwendeten Skalen dahin gehend beeinflusst, dass zum Beispiel sehr umfangreiche Skalen zwar eine hohe Sensitivität, jedoch geringe Spezifität vorweisen und somit Auffälligkeiten erfassen, die nicht direkt in Zusammenhang mit einer neuronalen Beeinträchtigung stehen (Bombin et al., 2005). Unter den Schizophreniepatienten scheint sich der Zeitpunkt der Erkrankung auf die Prävalenz der NSS auszuwirken. Während bei Patienten, die bereits im Kindesalter erkrankten, die Prävalenzrate bei 100% liegt, beträgt sie 90% bei Erstmanifestation während der Adoleszenz sowie 55% bei Ersterkrankung im Erwachsenenalter (Biswas, Malhotra, Malhotra & Gupta, 2007). Dies spricht nach Angaben der Autoren dafür, dass NSS als Marker für Beeinträchtigungen in der neuronalen Entwicklung angesehen werden können (vgl. auch Abschnitt 1.2.2).

Insgesamt wird die Verbindung zwischen NSS und schizophrenen Psychosen allgemein anerkannt und durch zahlreiche Studien belegt. Darüber hinaus zeigt sich im Vergleich mit anderen psychiatrischen Krankheitsbildern bei psychotischen Störungen eine besondere Ausprägung dieser Zusammenhänge.

### **1.2.2 Pathogenese von NSS – Folge der Erkrankung oder einer gestörten neurologischen Entwicklung?**

Eine Reihe von Studien belegen, dass eine neurologische Dysfunktion im Kindesalter mit der Entwicklung einer Störung aus dem Schizophrenie-Spektrum in Verbindung steht (Niemi, Suvisaari, Tuulio-Henriksson & Lönnqvist, 2003). Besonders eine beeinträchtigte motorische Koordination differenziert zwischen Hochrisiko-Kindern und gesunden Kontrollpersonen. Da eine beeinträchtigte motorische Koordination jedoch sowohl prädiktiv für eine spätere Erkrankung als auch die Zugehörigkeit zur Gruppe der gesunden Geschwister schizophrener Patienten ist, scheint diese eher mit dem genetischen Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie in Verbindung zu stehen (Niemi et al., 2003). Karp und

Kollegen (2001) verglichen 21 adoleszente schizophrene Patienten mit einer Gruppe von 27 gesunden Probanden hinsichtlich einer neurologischen Dysfunktion. Dabei zeigte die Patientengruppe im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe eine stärkere neurologische Beeinträchtigung. Zudem verringerten sich die NSS bei den gesunden Kontrollen mit zunehmendem Alter, was jedoch bei den Patienten nicht zu beobachten war. Dieses Ergebnis scheint auf eine Beeinträchtigung der Hirnreifung bei schizophrenen Jugendlichen hinzudeuten. Allerdings waren die Probanden zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits erkrankt, so dass sich nicht eindeutig klären lässt, ob dieser Sachverhalt aufgrund der Erkrankung zustande kam oder bereits prämorbid Veränderungen ursächlich sind. Dies lässt sich nur mit Hilfe von Längsschnittstudien klären. Ridler und Kollegen (2006) untersuchten an 49 schizophrenen Patienten sowie 93 gesunden Kontrollpersonen der „Northern Finland 1966 general population birth cohort“, welche Zusammenhänge zwischen der motorische Entwicklung im Kindesalter und zerebralen Veränderungen im Erwachsenenalter bestehen. Die kindliche motorische Entwicklung wurde mit Hilfe von drei Variablen erfasst. Hierzu zählten das Alter in Monaten, in dem die Kinder ohne Hilfe stehen sowie mit und ohne Hilfe gehen konnten. Die Datenerhebung fand bei Besuchen in Sozialzentren sowie einer ergänzenden Untersuchung im Alter von einem Jahr statt. Dabei konnte festgestellt werden, dass bei den schizophrenen Patienten, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen, die motorische Entwicklung bei allen drei Maßen um jeweils ungefähr einen Monat verzögert war. Diese bei schizophrenen Patienten beobachtete verzögerte motorische Entwicklung wurde bereits zuvor von einer Reihe weiterer Autoren berichtet (für einen Überblick: Wolff & O’Driscoll, 1999). Zusätzlich untersuchten Ridler et al. (2006) die Assoziation zwischen der frühkindlichen motorischen Entwicklung und strukturellen zerebralen Veränderungen im Alter zwischen 33 und 35 Jahren. Hierbei konnte jedoch nur bei den gesunden Kontrollpersonen ein Zusammenhang zwischen verzögerter motorischer Entwicklung und Veränderungen in NSS-relevanten Hirnarealen festgestellt werden. Dies legt nahe, dass bei den NSS bei Gesunden und bei schizophrenen Patienten unterschiedliche pathogene Faktoren zugrunde liegen und NSS im Rahmen einer Schizophrenie nur teilweise von einer verzögerten motorischen Entwicklung abhängen. In einer weiteren Längsschnittstudie analysierten Leask, Done und Crow (2002) Daten von Probanden der „UK

National Child Development Study“. Von 1958 an wurden die Kinder zu fünf Messzeitpunkten untersucht, letztmals im Alter von 33 Jahren. Dabei zeigte sich, dass Probanden, welche im Verlauf an einer Schizophrenie erkrankten, bereits im Kindesalter erhöhte NSS-Werte vorwiesen. Die Ergebnisse sprechen laut den Autoren dafür, dass NSS als Marker einer gestörten neurologischen Entwicklung angesehen werden können. Dies wird auch von einer weiteren Studie gestützt, die Breslau, Chilcoat, Johnson, Andreski und Lucia (2000) durchführten. Dabei fanden sie bei Kindern mit einem niedrigen Geburtsgewicht im Vergleich zu Kindern mit einem normalen Geburtsgewicht ein zweifach erhöhtes Risiko für das Vorhandensein von NSS. Diese Zusammenhänge sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auf perinatale Komplikationen zurückzuführen, welche die Hirnreifung beeinträchtigten. Weiter konnten Manschreck, Maher und Candela (2004) bei einer Untersuchung von 65 chronisch schizophrenen Patienten nachweisen, dass eine stärker beeinträchtigte motorische Kontrolle signifikant mit einem jüngeren Alter bei Diagnosestellung in Beziehung steht. Diese Kovariation könnte dadurch zustande gekommen sein, dass Schädigungen, die Entwicklung und Verlauf der Krankheit beeinflussen, ebenso das sich entwickelnde motorische System beeinträchtigen.

Insgesamt liefern diese Befunde einen Hinweis dafür, dass NSS bereits vor der Krankheitsmanifestation aufgrund einer beeinträchtigten motorischen Entwicklung auftreten. Berücksichtigt man jedoch die Ergebnisse von Ridler et al. (2006) bezüglich der hirmorphologischen Zusammenhänge, so ist anzunehmen, dass bei schizophrenen Patienten zerebrale Veränderungen nicht vollständig präformiert, sondern auch mit der Entwicklung der Erkrankung assoziiert sind. Hierfür sprechen auch Ergebnisse von Längsschnittstudien (für einen Überblick: Arango et al., 2008), die strukturelle Veränderungen kortikaler Regionen (Thompson et al., 2001), des Thalamus (Rapoport, et al., 1997) sowie des Zerebellums (Pantelis et al., 2003) im Krankheitsverlauf nachweisen konnten.



### 1.2.3 Erfassung neurologischer Soft Signs – etablierte NSS-Instrumente

In den letzten zwanzig Jahren wurde eine Reihe von Messinstrumenten entwickelt, mit deren Hilfe die Ausprägung von NSS reliabel eingeschätzt werden kann. Tabelle 1.4 liefert einen Überblick gängiger Skalen, welche sich im Rahmen der NSS-Forschung bewährt haben.

Bis auf die *Condensed Neurological Examination* (CNE; Rossi et al., 1990) ermöglichen es alle Instrumente, neben einem Gesamtwert der Beeinträchtigung auch Werte von Subskalen zu ermitteln, welche verschiedene Bereiche der neurologischen Auffälligkeiten umfassen. Die Skalen unterscheiden sich nicht nur in der Anzahl der verwendeten Items, sondern auch in der Zusammensetzung der neurologischen Abweichungen, die erfasst werden sollen.

Die *Neurological Evaluation Scale* (NES; Buchanan & Heinrichs, 1989) ist in dem hier dargestellten Vergleich die „älteste“ Skala. Basierend auf einer Literaturrecherche entwickelten die Autoren ein Instrument, welches neurologische Beeinträchtigungen umfasst, die bei schizophrenen Patienten konsistent nachgewiesen wurden. Dabei handelt es sich um die funktionellen Bereiche *integrative sensorische Dysfunktion*, *motorische Koordination* und *Beeinträchtigung der Abfolge komplexer Bewegungen*. Buchanan und Heinrichs (1989) konstruierten eine Testbatterie mit 26 Items, welche für diese drei Bereiche repräsentativ sind. Darin eingeschlossen ist auch die Beurteilung von zerebraler Dominanz, Kurzzeitgedächtnis, Frontalzeichen und Augenbewegungsstörungen. Die Konstruktion der Skala unterscheidet sich deutlich von der nachfolgender Messinstrumente. Während Buchanan und Heinrichs (1989) basierend auf einem Review der Literatur theoriegeleitet Subskalen definierten, wurden die Subskalen der anderen Instrumente mittels einer Faktorenanalyse statistisch abgeleitet. Dabei zeigten sich Überschneidungen der Subskalen, was unter anderem auch darauf zurückzuführen ist, dass teilweise auf die gleichen Items zurückgegriffen wurde. Rossi et al. (1990) entwickelten die CNE, indem sie 19 bereits veröffentlichte Items auswählten, die sich signifikant auf NSS beziehen. Wie bereits erwähnt, lässt sich mit dieser Skala nur ein Gesamtwert der neurologischen Beeinträchtigung ermitteln.

Tabelle 1.4

## Übersicht etablierter Instrumente zur Erfassung von NSS (modifiziert nach Jahn, 2005)

Skala	Cambridge Neurological Inventory (CNI)	Condensed Neurological Examination (CNE)	Heidelberg NSS-Skala	Neurological Evaluation Scale (NES)
<b>Autoren</b>	Chen et al., 1995	Rossi et al., 1990	Schröder et al., 1992	Buchanan & Heinrichs, 1989
<b>Anzahl der Items</b>	80 (11 bilateral)	19 (7 bilateral)	16 (10 bilateral)	26 (14 bilateral)
<b>Skalierung</b>	0 = normale Reaktion, 0.5 = zweifelhaft, 1 = abweichend, 2 = stark abweichend	0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden; oder Ordinalskala mit Maxima zwischen 2 und 6	0 = nicht vorhanden, 1 = leicht ausgeprägt, 2 = ausgeprägt, 3 = stark ausgeprägt	0 = keine Abweichung, 1 = leicht beeinträchtigt, 2 = deutlich beeinträchtigt
<b>Subskalen</b>	Hard Signs, motorische Koordination, sensorische Integration, primitive Reflexe, Spätdyskinesien, katatone Zeichen, extrapyramidale Zeichen, Suppressionstörung	k.A.	motorische Koordination, integrative Funktionen, komplexe Bewegungen, Orientierung, Hard Signs	sensorische Integration, motorische Koordination, Sequenzierung komplexer Bewegungsfolgen, „Andere“
<b>Psychometrische Eigenschaften</b>	<i>Interrater-Reliabilität</i> Kendall's W = .82 bis 1.0  (angegeben für 14 ausgewählte Items)	<i>Interrater-Reliabilität</i> Gesamtwert: r = .76  einzelne Items: Kappa = .37 bis .76 r = .69 bis .85	<i>interne Konsistenz</i> Cronbach's $\alpha$ = .83  <i>Interrater-Reliabilität</i> r = .88 (Gesamtwert)	<i>Interrater-Reliabilität</i> ICC = .95 (Gesamtwert)  ICC = .0 bis 1.0 (Items)
				<i>Test-Retest-Reliabilität</i> r <sub>tt</sub> = .80

Schröder und Kollegen (1992) schufen mit der *Heidelberger NSS-Skala* (HNS) ein Instrument, das reliabel und valide NSS erfasst. Auch sie wählten Items basierend auf einer Literaturrecherche aus. Dabei wurden insgesamt 17 repräsentative Items in die Skala aufgenommen. Mittels einer Faktorenanalyse ergaben sich insgesamt fünf Subskalen, wovon drei – *motorische Koordination*, *integrative Funktionen* und *komplexe Bewegungen* – mit den Subskalen der NES übereinstimmen. Zusätzlich lassen sich Werte für *Orientierung* und *Hard Signs* ermitteln.

Das *Cambridge Neurological Inventory* (CNI; Chen et al., 1995) kann als die umfangreichste der vorgestellten Skalen angesehen werden. Die Autoren versuchten ein Instrument zu entwickeln, das einerseits eine neurologische Basisuntersuchung beinhaltet und andererseits effizient im klinischen Routineablauf angewendet werden kann. Die Skala umfasst Items etablierter NSS-Instrumente, extrapyramidale Zeichen, Spätdyskinesien und Katatonie. Zusätzlich beinhaltet sie eine verkürzte neurologische Untersuchung.

Bei den aufgeführten Skalen handelt es sich um Instrumente, die in den letzten Jahren am häufigsten in der NSS-Forschung eingesetzt wurden. Darüber hinaus fanden auch vereinzelt andere Instrumente Anwendung, wie zum Beispiel die *Standardized Neurological Examination* (SNE; Krebs et al., 2000). Dieses Maß beinhaltet Items zur Erfassung von 23 Soft Signs sowie extrapyramidale Syndrome und abnorme Bewegungen. Die Autoren integrierten Items bereits veröffentlichter NSS-Skalen, die *Simpson-Angus-Skala* zur Erfassung extrapyramidaler Zeichen (SAS; Simpson & Angus, 1970) sowie die *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS; National Institute of Mental Health [NIMH], 1976). Jahn et al. (2006b) verwendeten in ihrer Untersuchung die *Brief Motor Scale* (BMS), welche eine, auf die motorischen Zeichen reduzierte, Form der HNS darstellt.

Zusammenfassend stehen derzeit eine Reihe etablierter Instrumente zur Verfügung mit deren Hilfe NSS reliabel eingeschätzt werden können. Aufgrund der häufig identischen Literatur, die als Grundlage für die Auswahl der Items herangezogen wurde, haben die Skalen große Überlappungsbereiche. Einige Skalen beinhalten jedoch zusätzliche Items wie zum Beispiel extrapyramidale Zeichen, eine neurologische Untersuchung, Kurzzeitgedächtnis, etc. (NES, CNI).

Die HNS und die CNE konzentrieren sich hingegen auf grundlegende NSS, wobei der Vorteil der HNS in der Möglichkeit liegt, Werte für einzelne Subskalen zu ermitteln. Dies ermöglicht eine differenziertere Beurteilung der neurologischen Auffälligkeiten.

#### 1.2.4 NSS und Psychopathologie

Im Rahmen der multifaktoriellen Ätiologie psychotischer Erkrankungen werden unter anderem neurobiologische und neurochemische Veränderungen bzw. Dysbalancen beschrieben (vgl. Olbrich et al., 2003; Schröder & Weisbrod, 2006). Es erscheint daher plausibel, dass sich diese Faktoren auch auf die NSS als Teilaspekt der Krankheit auswirken und somit eine Verbindung zwischen Psychopathologie und Ausprägung der neurologischen Auffälligkeiten besteht.

Bereits Anfang der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts zeigte sich bei einer Untersuchung von Torrey (1980) eine Assoziation zwischen der Ausprägung leichter neurologischer Auffälligkeiten und der Krankheitsdauer. Zudem waren Patienten mit höheren NSS-Werten mit einer größeren Wahrscheinlichkeit bereits vor ihrem 17. Lebensjahr in psychiatrischer Behandlung. Manschreck und Ames (1984) berichteten von einem Zusammenhang zwischen NSS und formalen Denkstörungen, der besonders bei motorischen Abweichungen zu beobachten war. Ein ähnliches Ergebnis berichteten Schröder et al. (1992), die eine Gruppe von 50 Patienten, welche an einer schizophreniformen Störung oder einer Schizophrenie erkrankt waren, untersuchten. Dabei zeigte sich eine positive Korrelation der Faktoren *motorische Koordination*, *komplexe Bewegungen* und *Orientierung* der HNS (Schröder et al., 1992) mit der Subskala *Denkstörungen* der *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS; Overall & Gorham, 1962). Der NSS-Faktor *integrative Funktionen* kovarierte signifikant mit den BPRS-Subskalen *Ängstlichkeit/Depression* und *Anergie* sowie der NSS-Faktor *motorische Koordination* mit der BPRS-Subskala *Aktivierung*. In einer weiteren Studie fanden Schröder et al. (1993) positive Korrelationen zwischen dem NSS-Gesamtwert sowie nahezu sämtlichen BPRS Subskalen. Ausnahmen bildeten hier die Subskalen *Angst/Depression* sowie *Feindseligkeit/Misstrauen*. Zudem zeigten sich hochsignifikante Korrelationen mit der Subskala *Denkprozesse* der *Tübinger Luria*

*Christiansen Skala* (TÜLUC; Hamster, Langner & Mayer, 1985) sowie der Negativsymptomatik, welche durch die BPRS-Subskala *Anergie* sowie den Summenscore der *IntentionalitätsSkala* (InsKa; Mundt, Fiedler, Pracht & Rettig, 1985) ermittelt wurde. Auch Scheffer (2004) fand bei seiner Verlaufsuntersuchung zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung eine positive Korrelation zwischen NSS und dem BPRS-Gesamtwert sowie den Gesamtwerten für Positiv- und Negativsymptome. Bei einer Untersuchung von 82 an einer Schizophrenie erkrankten Patienten, die Jahn et al. (2006b) durchführten, wurde neben der deutlichen Verbindung zwischen Schweregrad der Erkrankung – insbesondere der Negativsymptomatik – und NSS ein weiterer Zusammenhang mit einem reduzierten sozialen Funktionsniveau deutlich. Korrelationen zwischen NSS und Negativsymptomen wurden ebenfalls von Prikryl, Ceskova, Kasperek und Kucerova (2006) berichtet, die 92 männliche schizophrene Patienten untersuchten. Es zeigten sich positive Korrelationen zwischen der Skala für Negativsymptome der *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS; Kay, Fiszbein & Opler, 1987) sowie dem Subscore *Andere* der NES, welcher unter anderem Spiegelbewegungen sowie eine Aufgabe zum rhythmischen Klopfen beinhaltet. Der PANSS-Subscore *psychomotorische Verarmung* korrelierte positiv mit dem NES-Subscore *Andere* sowie dem NES-Gesamtwert. Whitty et al. (2006) schlossen insgesamt 242 an einer Psychose erkrankte Patienten in ihrer Verlaufsuntersuchung ein. Bei den schizophrenen Patienten korrelierten höhere Werte der CNE mit dem Schweregrad von Positiv- und Negativsymptomen. Diese Assoziation zwischen erhöhten NSS-Werten sowie Schweregrad der Erkrankung berichteten auch Mittal et al. (2007a), die 19 männliche Schizophreniepatienten untersuchten.

Insgesamt ist der Zusammenhang zwischen diskreten neurologischen Auffälligkeiten und Psychopathologie anhand der zur Verfügung stehenden Literatur gut belegt. Vor allem scheint diese Verbindung zwischen NSS und Denkstörungen sowie der Negativsymptomatik zu bestehen, wobei eine Reihe von Studien auch Zusammenhänge mit Positivsymptomen berichten (für einen weiteren Überblick: Bombin et al., 2005; Tosato & Dazzan, 2005).

Aktuelle Ergebnisse einer Längsschnittuntersuchung von Mittal und Kollegen (2007b, 2008) an Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren belegen, dass bereits in der Prodromalphase Bewegungsauffälligkeiten mit dem Schweregrad der Symptomatik korrelieren. Die Autoren verglichen 42 Probanden, welche die Kriterien einer schizotypen Persönlichkeitsstörung (SPD) erfüllten, mit 30 Patienten, die unter anderen Persönlichkeitsstörungen litten (OD), sowie 49 nicht-psychiatrischen Kontrollen (NC). Zum Zeitpunkt der Baselineerhebung waren bei den SPD im Vergleich mit den OD und NC signifikant mehr Bewegungsauffälligkeiten in der oberen Körperregion sowie dem Gesicht festzustellen. Darüber hinaus war das Ausmaß der Auffälligkeiten bei den SPD prädiktiv für den Schweregrad der psychopathologischen Symptome zum 1-Jahres-Follow-up (Mittal et al., 2007b). Im weiteren Verlauf zeigten sich die anfänglichen Unterschiede zwischen den Gruppen auch zu den beiden Follow-up-Zeitpunkten nach einem sowie nach zwei Jahren (Mittal, Neumann, Saczawa & Walker, 2008). Darüber hinaus nahm das Ausmaß des Zusammenhangs zwischen psychotischen Symptomen und Bewegungsauffälligkeiten in Abhängigkeit des zeitlichen Verlaufs zu. Diese Ergebnisse sprechen nach Sicht der Autoren für einen überlappenden neuronalen Kreislauf, der sowohl für die Entstehung von Bewegungsauffälligkeiten als auch psychotischen Symptomen verantwortlich ist.

### **1.2.5 NSS als Nebenwirkungen antipsychotischer Medikation?**

Die Tatsache, dass NSS unter den psychiatrischen Krankheitsbildern bei den psychotischen Störungen am häufigsten und ausgeprägtesten auftreten (siehe Abschnitt 1.2), führt zu der Überlegung, ob nicht unerwünschte Begleitwirkungen der antipsychotischen Medikation für dieses Phänomen verantwortlich sind. Dies war auch lange Zeit der Hauptkritikpunkt an der NSS-Forschung (Schröder & Heuser, 2008). Besonders von konventionellen hochpotenten Antipsychotika können durch eine Blockade der postsynaptischen Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS) verursacht werden. Hierzu zählen Akathisie, Parkinsonoid, Dystonie und Dyskinesie (Möller et al., 2001; Olbrich et al., 2003). Während diese Symptome durch eine Anpassung der Dosis, eine Änderung des Präparates oder Gabe zusätzlicher

Begleitmedikamente behandelbar sind, müssen die so genannten Spätdyskinesien als irreversible Nebenwirkungen angesehen werden. Spätdyskinesien entwickeln ungefähr 20% der Patienten nach einer längerfristigen Verabreichung konventioneller hochpotenter Antipsychotika (Möller et al., 2001; Olbrich et al., 2003). Bei der Verabreichung moderner atypischer Neuroleptika spielen EPMS hingegen nahezu keine Rolle (Möller et al., 2001).

Der Stellenwert von NSS bei psychotischen Erkrankungen hängt unter anderem auch davon ab, ob es sich dabei lediglich um Begleiterscheinungen der Pharmakotherapie handelt oder vielmehr um einen eigenständigen pathophysiologischen Marker. In den vergangenen Jahren wurde eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, die sich unter anderem mit der Fragestellung beschäftigten, welchen Einfluss die antipsychotische Medikation auf die Ausprägung der diskreten neurologischen Auffälligkeiten hat. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass NSS unabhängig von der Art (Boks, Liddle, Russo, Knegtering & van den Bosch, 2003) und Dosierung der neuroleptischen Medikation vorzufinden sind (Aydemir, Goka, Kisa, Kurt & Yuksel, 2005; Cuesta et al., 1996; Flyckt et al., 1999; Mohr et al., 1996; Rossi et al., 1990; Schröder et al., 1992, 1993). Darüber hinaus zeigte sich außerdem eine Abnahme der neurologischen Auffälligkeiten unter einer neuroleptischen Medikation (Mittal et al., 2007a; Schröder et al. 1992; Schröder, Tittel, Stockert & Karr, 1996; Schröder et al., 1998). Weitere Ergebnisse liefern Hinweise dafür, dass zwischen NSS und EPMS keine Verbindungen bestehen (Mohr et al., 1996; Scheffer, 2004; Schröder et al., 1998). Schröder und Kollegen (1998) konnten sogar eine gegenläufige Veränderung beider Symptombereiche feststellen. Während sich die Ausprägung der NSS im Laufe der antipsychotischen Therapie verringerte, nahmen die EPMS zu. Diese Beobachtungen sprechen dagegen, dass es sich bei NSS lediglich um ein medikamenteninduziertes Phänomen handelt. Einen weiteren Hinweis für die Unabhängigkeit des Auftretens leichter neurologischer Auffälligkeiten von der antipsychotischen Medikation liefern die Ergebnisse von Studien an Patienten, die bislang keine Medikamente verabreicht bekamen. Auch hier zeigte sich eine stärkere Ausprägung der NSS bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Browne et al., 2000; Shibre et al., 2002, Varambally et al., 2006; Zabala et al., 2006).

Die überwiegende Mehrheit der durchgeführten Studien spricht dafür, dass NSS unabhängig von der antipsychotischen Medikation auftreten und nicht mit EPMS in Verbindung stehen. Lediglich ein paar Autoren berichteten von einer höheren Prävalenzrate aufgrund von Medikamenteneffekten (Gupta et al., 1995; für einen Überblick Bombin et al., 2005). Hierbei sind jedoch methodische Aspekte zu berücksichtigen. Eine neurologische Beeinträchtigung ist mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert (siehe Abschnitt 1.2.4), weshalb Patienten mit hohen NSS-Werten eher eine höhere Dosis der antipsychotischen Medikation erhalten. Zudem sprechen Patienten mit neurologischen Beeinträchtigungen oft schlechter auf die Medikamente an, wodurch sie ebenfalls eher höhere Dosierungen verabreicht bekommen. Dadurch kann insgesamt der Eindruck entstehen, dass zwischen Dosis und Ausprägung der NSS ein direkter Zusammenhang besteht (Bombin et al., 2005).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die NSS der Schizophrenie inhärent und nicht lediglich auf unerwünschte Nebenwirkungen der antipsychotischen Medikation zurückzuführen sind. Hierfür spricht neben den zitierten Forschungsergebnissen auch die Tatsache, dass Kraepelin bereits in der prä-neuroleptischen Zeit von NSS im Zusammenhang mit *Dementia praecox* berichtet (Kraepelin, 1913; zitiert nach Schröder & Heuser, 2008). Ebenso bezieht sich der amerikanische Psychologe Paul E. Meehl auf den Mitautor des *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI; Hathaway & McKinley, 1943) J. Charnley McKinley, der in den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts seine Studenten darauf aufmerksam machte, dass eine Dysdiadochokinese oder Romberg-Zeichen keinesfalls sofort auf eine neurologische Krankheit hinweisen, sondern auch bei schizophrenen Patienten beobachtet werden können (Meehl, 1989). Ein weiteres Indiz für die Unabhängigkeit der NSS von der antipsychotischen Medikation sind die erhöhten Werte, welche man im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen bei gesunden Verwandten psychotischer Patienten vorfindet (vgl. Abschnitt 1.2.6.2).



### **1.2.6 Die zeitliche Stabilität von NSS – State- vs. Trait-Charakteristik**

Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit der Frage, ob es sich bei den NSS um ein zustandsabhängiges Phänomen oder vielmehr um ein zeitlich stabiles Merkmal psychotischer Erkrankungen handelt. Zur Klärung dieser Frage werden zunächst Befunde von Längsschnittstudien (Abschnitt 1.2.6.1) sowie von Untersuchungen an Verwandten psychotischer Patienten (Abschnitt 1.2.6.2) aufgeführt. Im Anschluss erfolgt eine Zusammenfassung der Datenlage (Abschnitt 1.2.6.3).

#### **1.2.6.1 Ergebnisse von Verlaufsuntersuchungen**

Betrachtet man die im Abschnitt 1.2.4 genannten Forschungsergebnisse, dass es einen Zusammenhang zwischen Schweregrad der Erkrankung und Ausprägung der NSS gibt, so liegt der Schluss nahe, dass NSS mit zustandsabhängigen State-Charakteristika schizophrener Psychosen verbunden sind. Allerdings lässt die Befundlage der Forschung auch die Schlussfolgerung zu, dass NSS mit zeitlich stabilen Trait-Merkmalen assoziiert sind. Flyckt et al. (1999) konnten bei einem Vergleich von 21 ersterkrankten und 18 chronisch schizophrenen Patienten keinen signifikanten Unterschied in der Ausprägung der NSS feststellen. Sie schlussfolgerten daher, dass dieses Ergebnis krankheitsimmanent ist und nicht mit dem Verlauf der Störung zusammenhängt. Hierbei muss man jedoch berücksichtigen, dass es sich um einen Querschnittsvergleich handelt und somit Verlaufseigenschaften nur eingeschränkt beurteilt werden können. In den letzten zehn bis 20 Jahren wurden jedoch eine Reihe von Längsschnittuntersuchungen durchgeführt, die sich unter anderem mit der Frage beschäftigen, inwiefern sich der Verlauf der Erkrankung auf die Ausprägung der NSS auswirkt.

Schröder und Kollegen (1992, 1993, 1996) konnten bei den untersuchten Patienten nachweisen, dass die NSS im Rahmen der Remission der Erkrankung deutlich abnahmen. Bei chronischen Patienten war diese Abnahme jedoch weniger stark ausgeprägt. Diese Ergebnisse sprechen für eine Verlaufsabhängigkeit der NSS, wobei eine Chronizität prädiktiv für eine höhere Ausprägung ist. Ein ähnliches Ergebnis erbrachte auch die

Vergleichsuntersuchung an 39 Patienten mit einer psychotischen Erstepisode und 22 gesunden Kontrollen von Bachmann et al. (2005). Neben der in Abschnitt 1.2 genannten stärkeren Ausprägung innerhalb der Patientengruppe zeigte sich, dass die NSS-Gesamtwerte bei den Patienten nach 14 Monaten signifikant abgenommen hatten, während sie innerhalb der Kontrollgruppe stabil geblieben sind. Die Abnahme war bei denjenigen Patienten stärker ausgeprägt, bei denen ein günstigerer im Gegensatz zu einem eher chronifizierten Krankheitsverlauf zu beobachten war. Dieser Effekt war hauptsächlich auf die motorischen Soft Signs zurückzuführen. Whitty et al. (2003) untersuchten mit den Skalen NES und CNE 73 schizophrene Ersterkrankte zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung sowie sechs Monate danach. Bei der NES zeigte sich im Verlauf eine signifikante Verbesserung des Gesamtwertes. Diese Abnahme der Auffälligkeiten war hauptsächlich auf die Faktoren *komplexe Bewegungen* und *motorische Koordination* zurückzuführen. Bei der CNE war hingegen beim Gesamtwert keine Verbesserung festzustellen. Allerdings zeigte sich eine Leistungssteigerung bei den höheren kortikalen Funktionen während „härtere“ Zeichen, zu denen zum Beispiel Nystagmus, Vergenz und Saugreflex gehören, sich im Verlauf verschlechterten. Eine Abnahme der neurologischen Auffälligkeiten berichteten Whitty et al. (2006) auch in einer weiteren Veröffentlichung. Sie verglichen die CNE-Werte von 66 schizophrenen Ersterkrankten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung sowie zum Follow-up Zeitpunkt nach vier Jahren. Dabei konnten sie eine signifikante Abnahme des CNE-Wertes feststellen. Während in den aufgeführten Untersuchungen eine deutliche Abnahme der NSS im Verlauf der Erkrankung nachgewiesen werden konnte, zeigte sich in einer Follow-up Studie von Madsen, Vorstrup, Rubin, Larsen & Hemmingsen (1999) ein gegenteiliges Ergebnis. Die Autoren untersuchten 18 schizophrene Patienten, 11 psychiatrische sowie zehn gesunde Kontrollpersonen. Nach fünf Jahren war bei den schizophrenen Patienten eine Zunahme der neurologischen Auffälligkeiten festzustellen, während bei den psychiatrischen Kontrollen eine Abnahme zu beobachten war. Die Zunahme stand nach Angaben der Autoren in Zusammenhang mit einer genetischen Prädisposition für eine psychotische Erkrankung, Geburtskomplikationen sowie einem nicht remittierenden Krankheitsverlauf. Auch dieser Zusammenhang zwischen chronifiziertem Krankheitsverlauf und Ausprägung der NSS spricht eher für eine „State-“ als eine

„Trait-Charakteristik“. Einen weiteren Hinweis für die Verlaufsabhängigkeit von NSS liefern auch die Ergebnisse von Prikryl, Ceskova, Kasperek & Kucerova (2007). Ein Jahr nach der ersten Untersuchung der 92 männlichen schizophrenen Ersterkrankten zeigte sich eine statistisch bedeutsame Abnahme der NSS, wobei diese bei den remittierten Patienten im Gegensatz zu den Patienten mit einem chronifizierten Verlauf stärker ausgeprägt war. Das et al. (2004) stellten bei ihrer Untersuchung von 43 Schizophreniepatienten nach sechs Monaten eine Verbesserung der kognitiven Funktionen sowie eine Abnahme der psychopathologischen Symptome fest. Allerdings waren diese Besserungen bei Patienten, welche bei der Baseline-Erhebung bereits niedrigere neurologische Beeinträchtigungen aufwiesen, stärker ausgeprägt.

Über einen Zeitraum von fünf Jahren untersuchten Smith, Hussain, Chowdhury und Stearns (1999) 37 Patienten mit einer chronischen Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung. Dabei zeigten sich zwischen den einzelnen Messzeitpunkten hohe Korrelationen der NSS-Gesamtwerte (modifizierte NES-Skala) und somit eine hohe Stabilität der neurologischen Auffälligkeiten. Die Veränderungen der Werte waren unabhängig von den Zeiträumen zwischen den einzelnen Messungen, den psychopathologischen Veränderungen sowie der antipsychotischen Medikation. Diese Ergebnisse sprechen insgesamt für eine Trait-Charakteristik der NSS. Darüber hinaus berichteten die Autoren, dass das Ausmaß der neurologischen Auffälligkeiten im Verlauf nicht zunahm. Ebenso war es auch nicht mit der Krankheitsdauer korreliert. Demzufolge scheinen NSS bei chronischen Patienten nicht progressiv zu sein. Über eine potentielle Progression der Auffälligkeiten zwischen Akutphase und Chronizität kann aufgrund der Stichprobe allerdings keine Aussage getroffen werden. In einer weiteren Untersuchung von Emsley, Turner, Oosthuizen und Carr (2005) an 66 ersterkrankten schizophrenen Patienten konnten im 12-Monats-Verlauf ebenfalls keine signifikanten Veränderungen der NES-Gesamtwerte festgestellt werden. Ebenso erbrachte eine Analyse der Faktorwerte keine statistisch relevanten Unterschiede. Eine weitere Stabilität der NSS zeigte sich bei einer Verlaufsuntersuchung von Chen et al. (2005), die über einen Untersuchungszeitraum von drei Jahren bei ihren 93 ersterkrankten schizophrenen Patienten keine Abnahme der neurologischen Auffälligkeiten feststellen konnten. Ein ähnliches Ergebnis berichteten Boks, Selten, Leask & van

den Bosch (2006). Auch bei ihrer Verlaufsuntersuchung von 29 Patienten mit einer schizophrenen Erstepisode konnte nach zwei Jahren keine Veränderung der NSS festgestellt werden. In einer Substichprobe von 11 Patienten, bei welcher die antipsychotische Medikation im Verlauf erhöht wurde, zeigte sich allerdings eine Zunahme der neurologischen Auffälligkeiten. Die Reduzierung der Medikation in einer anderen Substichprobe (N = 12) hatte jedoch keinen Einfluss auf die Ausprägung der NSS.

### **1.2.6.2 Untersuchungen an Verwandten schizophrener Patienten**

Neben Verlaufsuntersuchungen können auch Studien über genetische Zusammenhänge Hinweise dafür geben, ob es sich bei NSS um zeitlich stabile Merkmale einer psychotischen Erkrankung handelt. Torrey, Bowler, Taylor & Gottesman (1994) untersuchten über einen Zeitraum von sechs Jahren insgesamt 66 monozygote Zwillingspaare. Darunter waren unter anderem 27 Paare bezüglich einer Schizophrenie diskordant sowie 13 Paare konkordant. Sowohl die konkordanten als auch die diskordanten Paare zeigten im Vergleich mit den gesunden Kontrollen eine signifikant stärkere neurologische Beeinträchtigung. Zudem waren bei den gesunden Geschwistern der diskordanten Paare die neurologischen Beeinträchtigungen gegenüber den gesunden Kontrollen stärker ausgeprägt. Dieses Ergebnis konnte in einer Studie von Niethammer et al. (2000) bestätigt werden. Die Autoren untersuchten insgesamt 30 monozygote Zwillingspaare, wovon 13 Paare im Bezug auf eine Schizophrenie oder schizoaffektive Störung diskordant waren, sowie 17 gesunde Kontrollpaare. Auch bei dieser Untersuchung waren bei den diskordanten Paaren im Vergleich zu den gesunden Kontrollen höhere NSS-Werte festzustellen. Außerdem waren die NSS bei den erkrankten Zwillingen stärker ausgeprägt als bei ihren gesunden Geschwistern. Diese zeigten jedoch im Vergleich zu den gesunden Probanden eine stärkere Ausprägung der neurologischen Auffälligkeiten. Die Ergebnisse der beiden Zwillingstudien deuten darauf hin, dass genetische Faktoren bei der Entstehung von NSS eine entscheidende Rolle spielen. In weiteren Untersuchungen, in denen auch gesunde Verwandte ersten Grades von Patienten einbezogen wurden, zeigte sich bei den Geschwistern im Vergleich mit gesunden

Kontrollpersonen (Ismail, Cantor-Graae & Mc Neil, 1998; Egan et al., 2001; Rossi et al., 1990; Yazici, Demir, Yazici & Göğüş, 2002) sowie bei Geschwistern und Eltern (Kinney, Yurgelun-Todd & Woods, 1999) eine stärkere Ausprägung der neurologischen Auffälligkeiten. Auch Gourion, Goldberger, Olie, Lõo und Krebs (2004) bezogen in ihre Studie die Eltern schizophrener Patienten mit ein. Dabei wurden sie der Subgruppe *mutmaßliche Träger* der genetischen Ladung zugeordnet, wenn mindestens ein erst- oder zweitgradiger Verwandter von ihnen an einer Schizophrenie erkrankt war. War die Familienanamnese, mit Ausnahme des eigenen Kindes, hinsichtlich einer schizophrenen Erkrankung bland, so wurden die Eltern in die Gruppe der *mutmaßlichen Nicht-Träger* aufgenommen. Ein Vergleich der beiden Elterngruppen ergab eine stärkere Ausprägung der NSS in der Gruppe der *mutmaßlichen Träger*. Dies bezog sich neben dem NSS-Gesamtwert auch auf die Bereiche *motorische Koordination* und *motorische Integration*. Lawrie et al. (2001) untersuchten unter anderem Probanden mit einem hohen Erkrankungsrisiko. Dabei handelte es sich um Personen, die mindestens zwei Verwandte ersten und/oder zweiten Grades hatten, die an einer Schizophrenie erkrankt waren. Es zeigte sich, dass diese „Hoch-Risiko-Gruppe“ im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe eine stärkere Beeinträchtigung im Bereich der *sensorischen Integration* aufwies.

### 1.2.6.3 Zusammenfassende Beurteilung

Bei den NSS handelt sich um eine heterogene Gruppe von Symptomen, die typischerweise bei schizophrenen Psychosen auftreten. Erhöhte NSS-Werte sind bereits zu Beginn einer psychotischen Erstepisode nachzuweisen. Sie verändern sich einerseits im Krankheitsverlauf und zeigen sich andererseits wiederum relativ stabil und sind mit einer Chronifizierung der Erkrankung verbunden. Weiter scheint auch eine Assoziation mit einer genetischen Belastung zu bestehen. Daher lassen sich NSS nicht eindeutig als State- oder Trait-Charakteristik einer psychotischen Erkrankung definieren. Sie sind vielmehr sowohl mit zustandsabhängigen State- als auch zeitlich stabilen Trait-Merkmalen assoziiert (Schröder, 2008). „Weichere“ NSS, zu denen zum Beispiel eine motorische Dysfunktion zählt, scheinen eher zustandsabhängig zu sein und fluktuieren mit dem Krankheitsverlauf. „Härtere“

NSS hingegen zeigen eher eine Trait-Charakteristik und können bestehen bleiben oder sich sogar verschlechtern, auch wenn sich die psychopathologische Symptomatik verbessert (Tosato & Dazzan, 2005; Whitty et al., 2003).

### **1.2.7 NSS als potentieller Endophänotyp einer psychotischen Erkrankung**

Die Tatsache, dass psychotischen Erkrankungen eine komplexe, multifaktorielle und heterogene Ätiologie zugrunde liegt (vgl. Abschnitt 1.1.3), erschwert die Suche nach den genetischen Determinanten der Symptomatik. Da dieser Sachverhalt auch auf andere Störungsbilder zutrifft, wird in der psychiatrischen Forschung versucht, mit Hilfe so genannter Endophänotypen dem klinischen Erscheinungsbild zugrunde liegende Genotypen zu identifizieren. Dieses Konzept der Endophänotypen wurde bereits in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts von Gottesman und Shields (1973) im Rahmen ihrer Arbeit über die genetischen Grundlagen schizophrener Erkrankungen eingeführt. Die Autoren haben sich dabei auf die Biologen John und Lewis bezogen, welche 1966 (zitiert nach Gottesman & Shields, 1973) die Unterscheidung zwischen einem Exophänotyp (externer Phänotyp) und einem Endophänotyp (interner Phänotyp) vorgeschlagen haben. Im Gegensatz zu Exophänotypen erschließen sich Endophänotypen nur mit Hilfe von beispielsweise biochemischen Tests oder mikroskopischen Untersuchungen. Somit handelt es sich bei Endophänotypen um neurobiologische Maße oder Indikatoren der Erkrankung, welche einen Bezug zu der zugrunde liegenden Molekulargenetik aufweisen (Chan & Gottesman, 2008; Zobel & Maier, 2004). Der entscheidende Vorteil des Endophänotypenkonzepts liegt nun, verglichen mit der diagnostischen Entität, in einer weniger komplexen genetischen Determination sowie einem direkteren Einfluss einzelner Gene (Chan & Gottesman, 2008; Gottesmann & Gould, 2003).

Gottesman und Gould (2003) schlagen fünf Kriterien vor, welche Endophänotypen allgemein von Markern oder Biomarkern unterscheiden. Hierzu zählen:

1. Der Endophänotyp ist innerhalb der Population mit der Krankheit assoziiert.
2. Der Endophänotyp ist heritabel.

3. Der Endophänotyp ist zustandsunabhängig (manifestiert sich im Individuum unabhängig davon, ob die Krankheit aktiv ist).
4. Krankheit und Endophänotyp co-segregieren innerhalb von Familien.
5. Familienmitglieder erkrankter Patienten weisen eine höhere Rate des Endophänotyps auf als die Allgemeinbevölkerung.

Neben diesen fünf Kriterien fügen Chan und Gottesman (2008) noch ein sechstes Kriterium hinzu:

6. Das Merkmal ist reliabel messbar sowie stärker mit der im Fokus stehenden Krankheit verbunden als mit anderen psychiatrischen Zuständen.

In der Literatur wurden bisher verschiedene Endophänotypen im Zusammenhang mit schizophrenen Psychosen diskutiert. Hierzu zählen zum Beispiel zerebelläre Anomalien, Erweiterungen der Ventrikel, ereigniskorrelierte Potentiale (P300 und P500), olfaktorische Sensitivität, Exekutivfunktionen, verbales und räumliches Gedächtnis etc. (für einen Überblick: Flint & Munafò, 2007). Betrachtet man die in den vorausgehenden Kapiteln aufgeführten Forschungsergebnisse, so scheinen NSS ebenfalls als Endophänotyp schizophrener Psychosen in Frage zu kommen. Chan und Gottesman (2008) setzten sich in ihrem Review mit dieser Frage auseinander und überprüften anhand der aktuellen Forschungslage, inwiefern NSS die Kriterien eines Endophänotyps erfüllen. Dabei fanden die Autoren umfassende Nachweise, dass NSS diesen Kriterien entsprechen. So ist im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen bei schizophrenen Patienten eine höhere NSS-Prävalenz zu verzeichnen (vgl. auch Kapitel 1.2.1). Darüber hinaus sind NSS unabhängig vom Krankheitsstadium und kommen bei Verwandten schizophrener Patienten häufiger als bei gesunden Kontrollpersonen vor, wobei die kranken Verwandten eine stärkere Ausprägung der neurologischen Beeinträchtigung aufweisen (vgl. auch Kapitel 1.2.6). Zudem können NSS mit Hilfe der gängigen Skalen reliabel erhoben werden (vgl. auch Kapitel 1.2.3). Lediglich beim Kriterium der Heritabilität weisen die Autoren darauf hin, dass aktuell nur eingeschränkt Daten vorhanden sind, die diesen Punkt untermauern. Insgesamt betrachtet, scheinen NSS jedoch, besonders die der motorischen Koordination, als Endophänotyp einer Schizophrenie geeignet zu sein (Chan & Gottesman, 2008). Zu einem ähnlichen

Schluss gelangten auch John und Kollegen (2008) durch ihren Vergleich von 40 ersterkrankten schizophrenen Patienten und 30 gesunden Kontrollpersonen. Sie erfassten das Ausmaß so genannter „minor physical anomalies“ (MPA) mit Hilfe einer modifizierten Form der *Waldorp Scale* sowie das Ausmaß von NSS mittels der NES. Auf Grundlage beider Werte ließen sich 82,9% der Probanden der richtigen Gruppe zuordnen. Gemäß der Autoren erreicht man eine höhere prädiktive Validität, wenn man MPA und NSS gemeinsam als Endophänotyp in der Forschung hinsichtlich der genetischen Grundlagen schizophrener Erkrankungen einsetzt.

Die Rolle der NSS als Endophänotyp schizophrener Psychosen unterstreicht die Bedeutung, den diese diskreten neurologischen Auffälligkeiten innerhalb der Erkrankung innehaben. So dienen sie u.a. der Erweiterung ätiologischer Kenntnisse, indem sie in der Funktion eines Endophänotyps die Lücke zwischen dem makroskopischen klinischen Erscheinungsbild und der mikroskopischen Ebene zugrunde liegender genetischer Zusammenhänge schließen können (Chan & Gottesman, 2008). Gerade im Hinblick auf die Prognose der Erkrankung ist eine frühzeitige Erkennung und Behandlung entscheidend. Die Erkenntnis über grundlegende neuronale Mechanismen teilweise unspezifischer Symptome kann somit einen wichtigen Beitrag für Diagnostik und Therapie leisten (Bender, Weisbrod & Resch, 2007).

### **1.2.8 NSS und Befunde bildgebender Verfahren**

Bildgebende Verfahren gehören mittlerweile zum Standard innerhalb der psychiatrischen Forschung. Dank dieser Methoden ist es möglich, zerebrale Veränderungen in vivo zu untersuchen. Seit Anfang der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts wurde eine Reihe von Bildgebungsstudien an schizophrenen Patienten durchgeführt, um mit der Krankheit assoziierte zerebrale Veränderungen zu untersuchen. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass bei schizophrenen Patienten, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, signifikant verringerte Volumina verschiedener kortikaler und subkortikaler Regionen sowie des Zerebellums vorhanden sind (für einen Überblick: Gur, Keshavan & Lawrie, 2007;



Shenton, Dickey, Frumin & McCarley, 2001; Wright et al., 2000). Zu den kortikalen und subkortikalen Strukturen gehören u.a. Frontal- und Temporallappen (Jayakumar, Venkatasubramanian, Gangadhar, Janakiramaiah & Keshavan, 2005; Meda et al., 2008), Amygdala (Job et al., 2002; Meda et al., 2008), Corpus Callosum (Bachmann et al., 2003), Basalganglien und Thalamus (Ettinger et al., 2001; Meda et al., 2008). Daneben zeigte sich auch eine signifikante Erweiterung der Ventrikel (Goldman et al., 2008; van Haren et al., 2008).

Neben diesen Untersuchungen, die allgemeine krankheitsspezifische zerebrale Veränderungen adressierten, wurden auch Studien durchgeführt, die Zusammenhänge zwischen der Ausprägung von NSS und den zugrundeliegenden morphologischen zerebralen Abweichungen zum Inhalt hatten. Schröder und Kollegen (1992) fanden in diesem Kontext Korrelationen zwischen der Weite des III. Ventrikels und der HNS-Subskala *motorische Koordination* sowie dem HNS-Gesamtwert. Für das Ventrikelverhältnis konnte jedoch nur eine inverse Korrelation mit dem Faktor *motorische Koordination* nachgewiesen werden. Auch Mohr et al. (1996) berichteten über Assoziationen zwischen Computertomographie (CT)-Parametern und NSS-Werten. Sie fanden deutliche Zusammenhänge zwischen dem NES-Gesamtwert sowie der Weite des III. Ventrikels und den lateralen Sulci. In weiteren CT-Studien zeigten sich darüber hinaus u.a. Verbindungen von NSS mit einer erweiterten Sylvanischen Fissur, vermehrter Zerebrospinalflüssigkeit in den Sulci und Zisternen sowie einem verringerten Volumen des Temporalhorns (für einen Überblick: Dazzan & Murray, 2002).

Die Einführung der Magnetresonanztomographie (MRT) in der psychiatrischen Forschung ermöglichte nicht nur hochauflösendere Aufnahmen des Gehirns, sondern bildete auch die Grundlage für neue Methoden, die eine genauere Analyse struktureller Veränderungen einzelner abgrenzbarer Areale ermöglichten. Bersani und Kollegen (2007) verwendeten vergrößerte MR-Aufnahmen von 33 chronisch schizophrenen Patienten, um Korrelationen zwischen der Ausprägung von NSS und dem Ausmaß der Atrophie der lateralen Ventrikel, des III. Ventrikels, des Hippocampus sowie des Zerebellums zu ermitteln. Dabei waren Assoziationen zwischen den o.g. zerebralen Veränderungen sowie Einzelitems der NES festzustellen. Ebenso zeigte sich eine Korrelation zwischen der Erweiterung des III. Ventrikels und der NES-Subskala *sensorische Integration*. Keshavan et al. (2003) konnten bereits zuvor in einer

MRT-Analyse deutliche signifikante Korrelationen zwischen NSS und verringerten Volumina des linken heteromodalen assoziativen Kortex sowie des Zerebellums nachweisen. Eine etwas geringere Korrelation war zwischen NSS und den Caudatus-Volumina festzustellen. In einer weiteren MRT-Studie untersuchten Ho, Mola und Andreasen (2004) die zerebellare Dysfunktion bei schizophrenen Patienten, welche bisher noch keine Antipsychotika verabreicht bekommen hatten. Hierzu verglichen sie 155 Patienten aus dem Schizophrenie-Spektrum mit 155 alters- und geschlechtsangepassten gesunden Kontrollpersonen. Die Autoren fanden bei den Patienten eine signifikant höhere Prävalenz an zerebellaren neurologischen Zeichen. Darüber hinaus hatten die Patienten mit zerebellaren NSS im Vergleich mit den Patienten ohne zerebellaren NSS ein signifikant verringertes Volumen des Kleinhirns. Dies zeigte sich auch im Vergleich mit den gesunden Kontrollpersonen. Zwischen den Patienten ohne zerebellaren NSS und der Kontrollgruppe konnten jedoch keine unterschiedlichen Volumina festgestellt werden. Auch Bottmer und Kollegen (2005) fanden eine Assoziation zwischen NSS und signifikant verringertem Kleinhirnvolumen bei ihrem Vergleich von 37 ersterkrankten schizophrenen Patienten sowie 18 gesunden Kontrollpersonen. Außerdem zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem Volumen der rechten Kleinhirnhemisphäre und der Ausprägung von NSS. Diese Korrelation war in erster Linie auf die Items der Heidelberger NSS-Subskala *motorische Koordination* zurückzuführen. Die Zusammenhänge bestanden unabhängig vom intracraniellen Volumen, dem Schweregrad der Erkrankung sowie weiteren konfundierenden Faktoren wie zum Beispiel Alter und Geschlecht.

Mit der voxel-basierten Morphometrie (VBM) steht in der strukturellen Bildgebung ein Verfahren zur Verfügung, das es ermöglicht, strukturelle Korrelate für das gesamte Hirn zu ermitteln (vgl. Kapitel 3.4.4). Dies hat den Vorteil, dass sich die Analysen nicht nur auf Gebiete beschränken müssen, die klar definierbar sind, wie zum Beispiel die Hippocampi oder Ventrikel. Somit werden auch strukturelle Veränderungen in weniger eindeutig abgrenzbaren Arealen nicht übersehen (Ashburner & Friston, 2000). Dazzan et al. (2004) verwendeten erstmals die VBM, um strukturelle morphologische Korrelate neurologischer Soft Signs an ersterkrankten psychotischen Patienten zu untersuchen. Der Grad der neurologischen Beeinträchtigung der 77 Studienteilnehmer wurde mittels der NES erfasst. Die Gruppe wurde für den Gesamtwert und die Subskalen jeweils in

Patienten mit hoher („high NSS“) und geringer („low NSS“) Ausprägung unterteilt, wobei der Median als Kriterium für die Gruppenzugehörigkeit herangezogen wurde. Die Analysen ergaben Zusammenhänge zwischen hohen NSS-Werten und reduzierter grauer Substanz in subkortikalen Strukturen (Thalamus, Putamen, Globus Pallidus) sowie dem zerebralen Kortex (präzentraler Gyrus, superiorer und mittlerer temporaler Gyrus, lingualer Gyrus). Das Kleinhirn wurde jedoch nicht in die Analyse einbezogen. Weiter umfasste die Studie keinen Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe. Diese Einschränkungen griffen Thomann et al. (2009) in ihrer optimierten VBM-Analyse auf. Sie verglichen 43 Patienten, bei denen eine schizophrene Erstepisode diagnostiziert wurde, mit 22 gesunden Probanden, welche hinsichtlich Alter und Geschlecht angepasst waren. Dabei wiesen die Patienten in der HNS signifikant höhere Werte auf. Bezüglich der morphologischen zerebralen Korrelate konnte bei der Patientengruppe eine verringerte Dichte der grauen Substanz im prä- und postzentralen Gyrus, den prämotorischen Arealen, dem mittleren und inferioren frontalen Gyrus, dem Zerebellum, dem Nucleus Caudatus sowie dem Thalamus nachgewiesen werden. Ähnliche Zusammenhänge konnten auch bei den Subskalen *motorische Koordination*, *komplexe Bewegungen*, *Orientierung* und *Hard Signs* beobachtet werden. Bezüglich der weißen Substanz bestand eine Assoziation zwischen hohem HNS-Gesamtwert und einer verringerten Dichte im inferioren frontalen Gyrus (bilateral) sowie der rechten Kleinhirnhemisphäre. Bei den Subskalen war ein Zusammenhang zwischen hohen Werten und verringerter Dichte im linken inferioren frontalen Gyrus (*motorische Koordination*, *komplexe Bewegungen*), der rechten Kleinhirnhemisphäre und dem Corpus Callosum (*motorische Koordination*) festzustellen. Die VBM-Analyse der gesunden Probanden ergab lediglich eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem HNS-Gesamtwert und einer verringerten Dichte der grauen Substanz im rechten mittleren frontalen Gyrus sowie dem inferioren frontalen Gyrus (bilateral). Eine Assoziation zwischen HNS-Werten und strukturellen Veränderungen der weißen Substanz war nicht festzustellen. Diese Befunde korrespondieren teilweise mit den Ergebnissen einer VBM-Analyse von 43 gesunden Probanden, welche Dazzan et al. (2006) durchführten. Die Autoren berichteten neben den o.g. Arealen auch eine reduzierte Dichte der grauen Substanz im anterioren Cingulum sowie dem mittleren und superioren temporalen Gyrus.

Die erste optimierte VBM-Analyse bezüglich NSS bei schizophrenen Patienten, die auch das Kleinhirn mit eingeschlossen hat, wurde von Mouchet-Mages, Canceil, Willard und Krebs (2007) durchgeführt. Die Autoren verwendeten die SNE, um die Ausprägung der NSS zu erfassen. Ab einem Score von zehn Punkten wurden die Patienten der Gruppe „High-NSS“ (N= 10) zugeteilt, während Patienten mit einem Score bis zu neun Punkten die Gruppe der „Low-NSS“ bildeten (N=11). Ein Vergleich beider Gruppen ergab bei den „High-NSS“ eine signifikant verringertes Volumen der grauen Substanz im linken postzentralen Gyrus sowie ein signifikant verringertes Volumen der weißen Substanz in der rechten Insula sowie der rechten Kleinhirnhemisphäre. Eine negative Korrelation bestand zwischen dem Gesamtwert der Subskala *motorische Integration* und dem Volumen der grauen Substanz im Zerebellum, im rechten inferioren frontalen Gyrus sowie dem rechten okzipitalen Gyrus. Bezüglich der weißen Substanz berichteten die Autoren eine negative Korrelation zwischen der Ausprägung der NSS und dem Volumen des linken medialen frontalen Gyrus sowie eine positive Korrelation mit dem Volumen des rechten Präcuneus. Bei der Subskala *sensorische Integration* zeigte sich eine Assoziation zwischen Ausprägung der NSS und verringertem Volumen der grauen Substanz im Kleinhirn. In einer weiteren optimierten VBM-Analyse untersuchten Venkatasubramanian, Jayakumar, Gangadhar und Keshavan (2008) 30 an einer Schizophrenie erkrankte Patienten, die bislang noch keine antipsychotische Medikation verabreicht bekommen hatten sowie 27 alters-, geschlechts-, bildungs-, und händigkeitsangepasste Kontrollpersonen. Die Autoren fanden allerdings nur bei der NES-Subskala *Sequenzierung komplexer Bewegungsfolgen* Zusammenhänge zwischen Ausmaß der Auffälligkeiten und Veränderungen der grauen Substanz. Dies war auch die einzige Subskala, die aufgrund der Ergebnisse einer logistischen Regressionsanalyse prädiktiv für die Gruppenzugehörigkeit war. Bei der Patientengruppe zeigten sich signifikante negative Korrelationen zwischen dem Subskalenscore und dem Volumen der grauen Substanz im linken superioren frontalen Gyrus, im linken posterioren Cingulum, im linken mittleren temporalen Gyrus, im rechten superioren temporalen Gyrus, im rechten Cuneus, im rechten Putamen, im linken Mittelhirn sowie in der linken Kleinhirnhemisphäre. Bei den Kontrollpersonen fanden sich keine entsprechenden Assoziationen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der bisherigen VBM-Analysen konnten jedoch keine

Zusammenhänge zwischen dem Subskalenscore und einem verringerten Volumen in den prä- und postzentralen Gyri festgestellt werden. Am ausgeprägtesten waren die Zusammenhänge zwischen Punktwert und reduziertem Volumen im linken Temporallappen sowie dem rechten Putamen.

Es finden sich demnach nur wenige Studien, die morphologische zerebrale Korrelate von neurologischen Soft Signs adressieren. Dies gilt vor allem für Untersuchungen, die mit Hilfe der VBM das gesamte Hirn mit einbeziehen. Dennoch zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Ausprägung von NSS und strukturellen Veränderungen sensorischer und motorischer kortikaler Areale, der Basalganglien, des Thalamus sowie des Zerebellums. Ähnliche Zusammenhänge konnten auch in funktionellen Untersuchungen nachgewiesen werden. So berichteten Schröder und Kollegen (1995, 1999) eine verringerte Aktivierung der sensomotorischen Kortizes sowie der supplementär-motorischen Areale. Darüber hinaus war bei den schizophrenen Patienten ein umgekehrter Lateralisierungseffekt festzustellen. Während gesunde Probanden bei ipsilateralen Bewegungen eine stärkere linkshemisphärische Aktivierung des sensomotorischen Kortex aufwiesen zeigte, sich bei den Patienten ein umgekehrtes Aktivierungsmuster (Schröder, Wenz, Schad, Baudendistel & Knopp, 1995).

Die Ergebnisse von Dazzan et al. (2006) und Thomann et al. (2009) lassen darauf schließen, dass ein Teil der strukturellen Veränderungen ein gemeinsames neuroanatomisches Substrat darstellt, welches sowohl bei gesunden Kontrollpersonen als auch schizophrenen Patienten zur Ausbildung neurologischer Soft Signs führt. Allerdings ist der überwiegende Teil der morphologischen zerebralen Veränderungen bei Patienten mit einer psychotischen Erkrankung eher als krankheitsspezifisch anzusehen. Insgesamt stützen die Befunde der strukturellen Untersuchungen aufgrund der beteiligten Strukturen das von Andreasen, Paradiso und O'Leary (1998) vorgeschlagene Modell der „kognitiven Dysmetrie“, welches davon ausgeht, dass die Symptome schizophrener Patienten nicht auf Beeinträchtigungen einzelner Hirnareale, sondern auf einen gestörten zerebral-thalamisch-zerebellaren Kreislauf zurückzuführen sind. Demgegenüber steht, dass die NSS-Skalen Items beinhalten, die Beeinträchtigungen diskreter Hirnareale adressieren. So kann zum Beispiel der *Fist-Edge-Palm-Test* als

Frontalzeichen angesehen werden. Schlechte Testleistungen wurden insbesondere bei Personen mit Läsionen anteriorer Hirnregionen beobachtet (Luria, 1966). Strukturelle Analysen einzelner NSS-Items, die Aufschluss über morphologische Veränderungen diskreter, aufgabenspezifischer Areale geben könnten, fehlen bis dato. In einer funktionellen Analyse des *Fist-Edge-Palm-Test* konnten Rao und Kollegen (2008) jedoch zeigen, dass der Frontallappen bei der Aufgabe eine wichtige Rolle spielt. Die Autoren gehen davon aus, dass er eine regulative Funktion einnimmt.

## 2 Fragestellung und Hypothesen

Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass NSS bei psychotischen Erkrankungen mehr als nur Begleiterscheinungen der antipsychotischen Medikation sind. Sie scheinen vielmehr krankheitsimmanent und mit der psychopathologischen Symptomatik assoziiert zu sein. Die potentielle Funktion als Endophänotyp der Erkrankung unterstreicht die besondere Rolle der NSS hinsichtlich ihres Beitrags, den sie zur Erweiterung des ätiologischen und pathophysiologischen Wissens sowie der diagnostischen Möglichkeiten leisten können. Aktuell ist jedoch nur wenig über die den NSS zugrunde liegenden zerebralen Zusammenhänge und Veränderungen bekannt. Es liegen nur wenige Studien vor, die mit Hilfe moderner Bildgebungsverfahren entsprechende Zusammenhänge untersucht haben. VBM-Analysen erlauben eine automatisierte Untersuchung des Gesamthirns und sind somit im Vergleich mit den ROI-Analysen weniger anfällig für Fehler durch den jeweiligen Untersucher. Darüber hinaus erlauben sie auch eine Untersuchung weniger klar abgrenzbarer Areale. Nach Kenntnis des Verfassers liegen derzeit lediglich vier Studien vor, die morphologische zerebrale Korrelate neurologischer Soft Signs mittels einer VBM bzw. optimierten VBM untersucht haben (Dazzan et al., 2004; Mouchet-Mages et al., 2007; Thomann et al., 2009; Venkatasubramanian et al., 2008). Teilweise wurden nur wenige Patienten in die Untersuchung eingeschlossen (z.B. Mouchet-Mages et al., 2007). Darüber hinaus wurde in der Untersuchung von Dazzan und Kollegen (2004) das Zerebellum und in der VBM von Venkatasubramanian und Mitarbeitern (2008) die weiße Substanz nicht analysiert. Die zerebralen morphologischen Korrelate von NSS, welche mittels der Heidelberger NSS-Skala erfasst wurden, untersuchten bisher nur Thomann und Kollegen (2009). Eine zusätzliche Analyse einzelner NSS-Skalenitems erfolgte bislang noch nicht.

Mit der vorliegenden Arbeit sollen nun einerseits die Ergebnisse der von Thomann und Kollegen (2009) durchgeführten optimierten VBM-Analyse anhand einer größeren Stichprobe repliziert werden. Darüber hinaus sollen erstmals die morphologischen zerebralen Korrelate der einzelnen NSS-Items mit Hilfe einer

optimierten VBM untersucht und somit eine bestehende Lücke geschlossen werden. Dies soll unter anderem Aufschluss darüber geben inwiefern sich die faktorenanalytisch ermittelten Subskalen der Heidelberger NSS-Skala auf struktureller Ebene validieren lassen. Weiter soll dadurch überprüft werden, inwiefern die Werte der Subskalen und Einzelitems neben allgemeinen Veränderungen, welche verschiedene Areale und Strukturen umfassen, auch mit diskreten, aufgabenspezifischen Arealen korrelieren.

Aufgrund der im letzten Kapitel aufgeführten deutlichen Zusammenhänge zwischen den motorischen Soft Signs bzw. Subskalen und der psychopathologischen Symptomatik (Jahn et al., 2006b; Manschreck & Ames, 1984; Schröder et al., 1992), dem Verlauf der Erkrankung (Bachmann et al., 2005; Whitty et al., 2003) sowie der potentiellen Funktion als Endophänotyp (Chan & Gottesman, 2008) werden besonders bei diesen Soft Signs ausgeprägte zerebrale morphologische Korrelate erwartet. Neben den strukturellen Hirnveränderungen sollen auch die Zusammenhänge zwischen Psychopathologie und Ausprägung der neurologischen Auffälligkeiten untersucht werden. Im Hinblick auf die bisherigen Untersuchungsergebnisse (vgl. Abschnitt 1.2.4) werden korrespondierende Korrelationen erwartet.

Aus den Fragestellungen der vorliegenden Arbeit ergeben sich im Einzelnen folgende Hypothesen:

### **1. NSS und Psychopathologie**

- 1a) Es bestehen signifikante positive Korrelationen zwischen dem Gesamtwert der Heidelberger NSS-Skala sowie dem Gesamtwert der BPRS und deren Subskalen. Darüber hinaus zeigen sich ebenfalls signifikante positive Korrelationen zwischen den NSS-Subskalen dem Gesamtwert und den Subskalen der BPRS. Diese Zusammenhänge sind bei den motorischen NSS-Subskalen besonders ausgeprägt.
- 1b) Es bestehen signifikante negative Korrelationen zwischen dem Gesamtwert der Heidelberger NSS-Skala sowie dem Gesamtwert der Strauss-Carpenter-Skala (SCS) und den von Händel und Kollegen (1996)



vorgeschlagenen Subskalen *soziale Funktionsfähigkeit in den letzten 12 Monaten* und *Ausmaß der Beeinträchtigung aufgrund psychiatrischer Symptome*. Entsprechende Korrelationen bestehen auch zwischen den NSS-Subskalen sowie dem Gesamtwert und den Subskalen der SCS. Diese Zusammenhänge sind bei den motorischen NSS-Subskalen besonders ausgeprägt.

## **2. Zerebrale morphologische Korrelate von NSS**

- 2a) Korrespondierend mit den Ergebnissen von Thomann et al. (2009) sind strukturelle Veränderungen im zerebral-thalamisch-zerebellaren Kreislauf festzustellen. Es bestehen negative Korrelationen zwischen dem NSS-Gesamtwert und der Dichte der grauen Substanz im senso-motorischen Kortex, in den Basalganglien, im Thalamus sowie im Zerebellum.
- 2b) Bezüglich der weißen Substanz zeigen sich ebenfalls negative Korrelationen zwischen hohen Punktwerten der Gesamtskala sowie einer verringerten Dichte in den entsprechenden senso-motorisch relevanten Gebieten.
- 2c) Bei den Heidelberger NSS-Subskalen zeigen sich, korrespondierend mit Thomann und Kollegen (2009), Assoziationen zwischen hohen Punktwerten und verringerter Volumina der grauen und weißen Substanz in relevanten sensorischen und motorischen Hirnregionen.
- 2d) Es bestehen signifikante negative Korrelationen zwischen den Werten der Einzelitems der Heidelberger NSS-Skala und der Dichte der grauen und weißen Substanz in, für die Items relevanten, sensorischen und motorischen Arealen.
- 2e) Die strukturellen, morphologischen zerebralen Korrelate von Items, die einer NSS-Subskala angehören, umfassen jeweils entsprechende Areale.

## 3 Methoden

Im folgenden Kapitel werden zunächst die Stichprobencharakteristika dargestellt (Abschnitt 3.1). Es folgt danach eine Beschreibung der verwendeten Skalen (Abschnitt 3.2 und 3.3) sowie der strukturellen MRT-Analysen (Abschnitt 3.4). Den Abschluss bilden Angaben zu den statistischen Analysen (Abschnitt 3.5), der Berechnung von Chlorpromazinäquivalenten (Abschnitt 3.6) sowie der Ergebnisdarstellung (Abschnitt 3.7).

### 3.1 Stichprobe

Die Stichprobe umfasst insgesamt 102 Patienten (38 Frauen, 64 Männer), die fortlaufend auf den Akutstationen der Psychiatrischen Universitätsklinik in Heidelberg aufgenommen wurden und unter einer ersten Episode einer Schizophrenie (n = 57), schizophreniformen Störung (n = 30), schizoaffektiven Störung (n = 13) oder einer nicht näher beschriebenen psychotischen Störung (n = 2) leiden. Die Diagnosestellung erfolgte nach den Kriterien der vierten Auflage des *Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen* (DSM-IV, APA, 1994). Als Ausschlusskriterien galten schwerwiegende somatische Erkrankungen, neurologische oder hirnorganische Störungen, Schädelverletzungen sowie schwerer Substanzmissbrauch. Abbildung 3.1 stellt die Diagnosenverteilung grafisch dar.

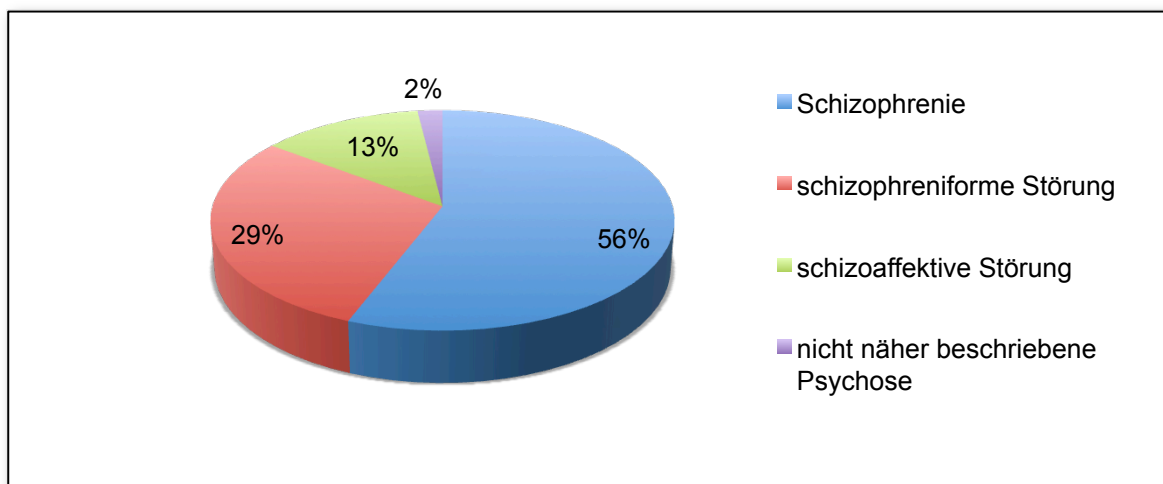


Abbildung 3.1 Verteilung der Diagnosen innerhalb der Stichprobe

Im Rahmen der Routinediagnostik wurde neben der körperlichen Untersuchung eine Magnetresonanztomographie (MRT) im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg durchgeführt. Die Überprüfung der Diagnose erfolgte mit Hilfe des *Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV, Achse-I* (SKID-I, Wittchen, Zaudig & Fydrich, 1997). Alle Patienten sind dominante Rechtshänder und durchschnittlich 27,4 (SD = 7,7) Jahre alt. Die Händigkeit wurde mittels des *Edinburgh Inventory* (Oldfield, 1971) ermittelt. Psychopathologische Symptome, prognostische Faktoren sowie NSS wurden nach Remission der Akutsymptomatik durch erfahrene, geschulte Mitarbeiter der Arbeitsgruppe mittels nachfolgend beschriebener Skalen erfasst. Den Patienten wurde in der Regel in der Akutphase ein konventionelles Antipsychotikum (Benperidol) verabreicht. Im weiteren Verlauf wurde die Medikation auf ein atypisches Antipsychotikum umgestellt. Einen Überblick der klinischen und soziodemografischen Stichprobencharakteristika liefert Tabelle 3.1.

Tabelle 3.1

*Soziodemografische und klinische Stichprobencharakteristika*

<b>Charakteristika</b>		
N	102	
Geschlecht (weiblich/männlich)	38/64	
Diagnosen S <sup>1</sup> /SF <sup>2</sup> /SA <sup>3</sup> /NNB <sup>4</sup>	57/30/13/2	
	<b>MW</b>	<b>SD</b>
Alter	27,4	7,7
Ausbildung (Schuljahre)	11,4	1,6
Krankheitsdauer (Monate)*	20,5	39,8
Chlorpromazinäquivalente (mg)	721,2	403,4
NSS-Gesamtwert <sup>5</sup>	15,1	6,9
BPRS-Gesamtwert <sup>6</sup>	37,5	15,6
SCS-Gesamtwert <sup>7</sup>	56,1	9,8

<sup>1</sup>S=Schizophrenie, <sup>2</sup>SF=schizophreniforme Störung, <sup>3</sup>SA=schizoaffektive Störung,

<sup>4</sup>NNB=nicht näher bezeichnete psychotische Störung, <sup>5</sup>NSS=Neurologische Soft Signs,

<sup>6</sup>BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale, <sup>7</sup>SCS=Strauss-Carpenter-Skala.

\*von 15 Patienten sind keine Daten verfügbar

Alle Teilnehmer haben nach einer ausführlichen Aufklärung schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme gegeben.

## **3.2 Einschätzung psychopathologischer Symptome und prognostischer Faktoren**

Die Erfassung des Schweregrades der psychopathologischen Symptome erfolgte mit der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; Overall & Gorham, 1962). Diese Skala wird in Abschnitt 3.2.1 näher beschrieben. Die Einschätzung der prognostischen Faktoren wurde mit Hilfe der Strauss-Carpenter-Skala (Strauss & Carpenter, 1974) durchgeführt, die in Abschnitt 3.2.2 vorgestellt wird.

### **3.2.1 Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)**

Die BPRS ist ein etabliertes Fremdbeurteilungsinstrument zur Einschätzung der psychopathologischen Symptomatik. Die Beurteilung erfolgt dabei aufgrund der Beobachtung des Patienten sowie dessen Angaben. Seit ihrer Veröffentlichung fand die Skala in zahlreichen Studien Verwendung und zählt zu den meist eingesetzten Methoden der psychiatrischen Forschung (Maß, Burmeister & Krausz, 1997). Das Instrument umfasst 18 Items deren Ausprägungen auf einer siebenstufigen Skala (1 = "nicht vorhanden" bis 7 = "extrem schwer") erfasst werden können. Neben einem Gesamtwert lassen sich Werte für die fünf faktorenanalytisch abgeleiteten Subskalen *Angst/Depression*, *Anergie*, *Denkstörungen*, *Aktivierung* und *Feindseligkeit/Misstrauen* ermitteln. Tabelle 3.2 liefert einen Überblick der einzelnen Items und Subskalen. Eine Faktorenanalyse, die Schröder (1998) anhand der BPRS-Scores zweier unterschiedlicher Stichproben durchführte, ergab übereinstimmend vier Faktoren. Demnach lassen sich neben dem Gesamtwert auch Werte für die Subskalen *wahnhaftes Erleben*, *Asthenie*, *Desorganisation* und *Depression* ermitteln. Die BPRS wird hauptsächlich zur Überprüfung von psychopharmakologischen und psychosozialen Intervention bei schizophrenen Patienten eingesetzt (Maß, et al.,

1997) und hat sich in diesem Zusammenhang als veränderungssensitives Verfahren erwiesen (Mortimer, 2007). Mit Hilfe der BPRS konnten zudem im Rahmen von Validitätsstudien Patienten unterschiedlicher Diagnosegruppen differenziert werden. Die Scores korrelierten darüber hinaus zum überwiegenden Teil mit entsprechenden Werten anderer Skalen (Möller, 2007). In zahlreichen Studien werden Interrater-Reliabilitäten um  $r = .80$  (Maß et al., 1997) bzw. um  $r = .85$  (Faustman & Overall, 1999; Ligon & Thyer, 2000) angegeben. Insgesamt kann die BPRS somit als reliables und valides Instrument zur Einschätzung der psychopathologischen Symptomatik angesehen werden. Eine detaillierte Diagnostik ist anhand der BPRS jedoch nicht möglich, da relativ globale Kategorien untersucht werden müssen und aufgrund der Kürze der Skala die Gefahr eines Untersucherbias erhöht ist (Möller, 2007).

Tabelle 3.2

*Items und Subskalen der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*

BPRS-Items	Subskalen				
	Angst/ Depression	Anergie	Denkstör- ungen	Akti- vierung	Feindseligkeit/ Misstrauen
1. Körperbezogenheit	○				
2. Angst	○				
3. Emotionale Zurückgezogenheit		○			
4. Zerfall der Denkpro- zesse			○		
5. Schuldgefühle	○				
6. Gespanntheit				○	
7. Maniriertheit				○	
8. Größenideen			○		
9. Depressive Stimmung	○				
10. Feindseligkeit					○
11. Misstrauen, paranoide Ideen					○
12. Halluzinationen			○		
13. Motorische Verlangsam- ung		○			
14. Unkooperatives Verhalten					○
15. Ungewöhnliche Denkin- halte			○		
16. Affektive Abstumpfung/ Verflachung		○			
17. Erregung				○	
18. Orientierungsstörungen		○			

### 3.2.2 Strauss-Carpenter-Skala (SCS)

Strauss und Carpenter (1974) gingen davon aus, dass der Vorhersage des Ausgangs schizophrener Psychosen verschiedene semi-unabhängige Funktionsbereiche zugrunde liegen. Hierzu zählen beispielsweise die Häufigkeit sozialer Kontakte, berufliche Tätigkeit, Schweregrad der Symptomatik und die Dauer bisheriger stationärer Aufenthalte. Auf der Basis dieser Überlegungen stellten die Autoren ihre Prognose-Skala aus 14 Items zusammen, welche sich zuvor bereits in anderen Studien als prädiktiv erwiesen hatten. Kokes, Strauss und Klorman veröffentlichten 1977 eine erweiterte Fassung, welche 17 Items umfasst, wobei einzelne Items teilweise unterteilt sind, so dass tatsächlich 21 Items die Grundlage für eine prognostische Vorhersage bilden. Die deutsche Fassung dieser Skala wurde in der vorliegenden Arbeit eingesetzt. Im Gegensatz zum englischen Original, bei dem die Basis für die Einschätzung der Zugehörigkeit zur sozialen Schicht (Item 2) der Index von Hollingshead und Redlich (1958) bildet, bezieht sich die deutsche Version auf das Modell von Moore und Kleining (1960). Für die einzelnen Items werden Punkte von "0" bis "4" vergeben. Der Maximalscore beträgt 84 Punkte. Je höher der erreichte Punktwert ist, desto günstiger ist die Prognose.

Händel, Bailer, Bräuer, Laubenstein und Rey (1996) schlagen aufgrund ihrer Faktorenanalyse eine 2-Faktorenlösung der SCS vor. Um homogene Faktoren zu erhalten, schlossen sie Items mit einer Faktorladung  $< 0,50$  aus. Übrig blieben insgesamt zwölf der 21 Items, die sich gleichmäßig auf die Subskalen *soziale Funktionsfähigkeit in den letzten 12 Monaten* (PS1) und *Ausmaß der Beeinträchtigung aufgrund psychiatrischer Symptome* (PS2) verteilten (vgl. Tab. 3.3). Cronbach's Alpha betrug für PS1  $\alpha = 0,79$  und für PS2  $\alpha = 0,76$ . Hinsichtlich der Validität der Subskalen ergaben sich signifikante Korrelationen mit verschiedenen Outcome-Variablen, wie zum Beispiel prämorbid soziale, berufliche und sexuelle Anpassung. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen PS1 und der *Level of Functioning Scale* (LOFS; Hawk, Carpenter & Strauss, 1975).

Tabelle 3.3

*Items der SCS-Subskalen*

SCS-Items	Subskalen	
	Soziale Funktionsfähigkeit im letzten Jahr	Beeinträchtigung aufgrund psychiatrischer Symptome
1a. Ausmaß an nützlicher Arbeit im letzten Jahr	<input type="radio"/>	
1b. Überwiegende Qualität nützlicher Arbeit im letzten Jahr	<input type="radio"/>	
3a. Anzahl von Sozialkontakten im letzten Jahr	<input type="radio"/>	
3b. Qualität sozialer Kontakte	<input type="radio"/>	
4. Übliche heterosexuelle Beziehungen im letzten Jahr	<input type="radio"/>	
7. Frühestes Auftreten psychiatrischer Symptome		<input type="radio"/>
8. Verhaltensauffälligkeiten seit dem 12. Lebensjahr		<input type="radio"/>
10. Frühere Krankenhausaufenthalte		<input type="radio"/>
11a. Zeitraum seit erstmaligem Auftreten von Halluzinationen oder Wahn		<input type="radio"/>
11b. Längste Periode während der schwere psychiatr. Störungen mehr oder weniger kontinuierlich bestanden		<input type="radio"/>
11c. Längste Periode irgendwelcher bedeutender psychiatr. Symptome		<input type="radio"/>
17. Übliche Lebensfülle im letzten Jahr	<input type="radio"/>	

Bezüglich der internen Konsistenz der Gesamtskala berichten Händel et al. (1996) einen Wert für Cronbach's Alpha von  $\alpha = 0,76$ . Der prognostische Wert der Skala konnte in einer Studie von Möller, Scharl und von Zerksen (1984) bestätigt werden. Es zeigten sich hochsignifikante Korrelationen zwischen dem Summenscore und den folgenden acht „Outcome-Kriterien“: Beeinträchtigung des Funktionsniveaus, Plus- und Minussymptomatik, Residualsyndrom, Beeinträchtigung beruflicher Leistungsfähigkeit, paranoid-halluzinatorisches Syndrom, depressiv-apatthisches Syndrom, Dauer beruflicher Desintegration sowie Dauer stationärer psychiatrischer Behandlung. Auch die Ergebnisse weiterer Studien liefern Hinweise für den prognostischen Wert der Strauss-Carpenter-Skala (Möller, Scharl & von Zerksen, 1985; Müller et al., 1998).

### 3.3 Erfassung von NSS – die Heidelberger Neurologische Soft Signs Skala (HNS)

Bei der Entwicklung der Heidelberger NSS-Skala verfolgten Schröder et al. (1992) das Ziel, eine repräsentative Stichprobe von, in der Literatur berichteten, NSS Items zu einem eigenständigen, reliablen und validen Erhebungsinstrument zusammenzufassen. Die Skala umfasst insgesamt 16 Items (vgl. Tab. 3.4), deren Ausprägung in vier Abstufungen codiert werden kann:

- 0: Unauffällig
- 1: Leicht ausgeprägte, gerade wahrnehmbare oder kurze intermittierende Veränderungen
- 2: Ausgeprägte Veränderungen
- 3: Stark ausgeprägte, ständig vorhandene Veränderungen oder völlig fehlerhafte Durchführung

Ab Item 7 (Diadochokinese) werden die Ausprägungen für die rechte und linke Seite getrennt erfasst. Bei deutlichen Seitendifferenzen muss bei den Items 6 bis 13 sowie 15 und 16 eine Punktdifferenzierung beider Seiten (-1) vorgenommen werden. Beeinträchtigungen durch Läsionen des ZNS oder des peripheren Neurons werden als Ausschlusskriterien angesehen. Die Untersuchung erfolgt nach einem detaillierten, standardisierten Manual (siehe Anhang B) und wird in einem ruhigen Raum ohne Unterbrechungen und Zuschauer durchgeführt.

Die heterogenen Soft Signs konnten mittels einer Faktorenanalyse zu fünf Faktoren zusammengefasst werden (vgl. Tabellen 1.4 und 3.4). Neben einem Gesamtwert, der über das globale Ausmaß der Auffälligkeiten Auskunft gibt, können somit noch Einschätzungen für die Faktoren *motorische Koordination*, *integrative Funktionen*, *komplexe Bewegungen*, *Orientierung* sowie *Hard Signs* getroffen werden.



Tabelle 3.4

*Heidelberger NSS-Skala - Übersicht der Items und Zuordnung zu den einzelnen Faktoren*

NSS-Items	Faktoren				
	Motorische Koordination	Integrative Funktionen	Komplexe Bewegungen	Orientierung	Hard Signs
1. Gangbild		○			
2. Seiltänzerengang		○			
3. Rechts-Links-Orientierung				○	
4. Armhalteversuch					○
5. Finger-Nase-Versuch			○		
6. Ozeretzki-Test	○				
7. Diadochokinese	○				
8. Pronation-Supination	○				
9. Finger-Daumen-Opposition	○				
10. Spiegelbewegungen					○
11. Zweipunktdiskrimination		○			
12. Graphaestesia				○	
13. Hand-Gesichts-Test				○	
14. Stereognosis				○	
15. Fist-Edge-Palm-Test			○		
16. Artikulation	○				

Die Skala weist eine hohe interne Konsistenz (Cronbach's  $\alpha = 0.85$ ) sowie eine hohe Interrater-Reliabilität ( $r = .88$ ) auf. Bachmann und Kollegen (2005) berichteten eine Test-Retest-Reliabilität von  $r_{tt} = .80$  bei gesunden Kontrollpersonen. Die Autoren der Skala konnten darüber hinaus signifikante Korrelationen mit BPRS-Subskalen, speziell der Skala *Denkstörungen*, nachweisen.

### **3.4 Strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT)**

Moderne Bildgebungsverfahren wie die MRT haben in den letzten Jahren eine herausragende Stellung innerhalb der psychiatrischen Forschung eingenommen. Der Vorteil dieser Methode liegt in der Möglichkeit hirnanatomische Strukturen non-invasiv in vivo abzubilden (May & Gaser, 2006). Da sich dieses Verfahren die natürliche Drehbewegung von Wasserstoffatomkernen sowie deren Ausrichtung innerhalb eines magnetischen Feldes zu nutze macht, ist der Einsatz radioaktiver Strahlung, wie beispielsweise bei der Computertomographie (CT), nicht notwendig. Diese Tatsache sowie die hohe Auflösung der gewonnenen Bilder sind weitere Vorteile dieser Methode.

#### **3.4.1 Geräte und Hardware**

Die MRT wurde am DKFZ unter der Leitung von Prof. Dr. M. Essig an einem 1,5 Tesla MAGNETOM 63/84 der Firma Siemens aus Erlangen, Deutschland durchgeführt. Die Aufbereitung der Bilder sowie die weiteren Analysen erfolgten mittels eines Notebooks mit einem Pentium M Prozessor (1,5 GHz) unter dem Betriebssystem Windows XP.

#### **3.4.2 Software**

Die Umwandlung der im DICOM-Format vorliegenden MRT-Rohdatensätze erfolgte mit dem frei erhältlichen Programm MRlcro in der Version 1.39 Build 4 (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>).

Die anschließenden optimierten voxelbasierten morphometrischen Analysen wurden mit dem frei erhältlichen Programmpaket SPM2 (Statistical Parametric Mapping; Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm2/>) sowie der ebenfalls frei erhältlichen VBM2 Toolbox für SPM2 in der Version 1.08 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/download/>) durchgeführt. Bei SPM2 handelt es sich um eine Suite

von MATLAB (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) Funktionen und Subroutinen mit einigen extern kompilierten C-Routinen. Das Programm MATLAB kam in der Version 7.0.1 zum Einsatz. In Abschnitt 3.4.4 werden die in SPM2 implementierten Algorithmen näher beschrieben, welche im Rahmen einer optimierten voxelbasierten Morphometrie erforderlich sind. Für darüber hinausgehende Informationen hinsichtlich zugrundeliegender Algorithmen und Funktionen von SPM2 wird auf die weiterführende Literatur verwiesen (Ashburner & Friston, 1997, 1999, 2000, 2005; Mechelli, Price, Friston & Ashburner, 2005; Wright et al. 1995). Die anschließende Zuordnung der Hirnareale zu den signifikanten Koordinaten im Talairach-Raum wurde mit Hilfe der Java-Applikation Talairach Client (<http://www.talairach.org>) durchgeführt.

### **3.4.3 Gewinnung der MRT-Bilddaten**

Die strukturelle MRT des Kopfes erfolgte beim Kooperationspartner der Psychiatrischen Universitätsklinik, dem DKFZ in Heidelberg. Die Patienten wurden zunächst ausführlich über die nachfolgende Untersuchung aufgeklärt. Im Anschluss wurde ihr schriftliches Einverständnis eingeholt. Die MRT-Untersuchung dauerte pro Patient ungefähr 20 Minuten. Die Bilder wurden in einem Winkel von 12 Grad cranial der Orbito-Meatal-Linie aufgenommen. Der Kopf wurde in der MR-Spule standardisiert gelagert und fixiert, um dem Einfluss der Kopfposition auf die Variabilität der morphometrischen Parameter entgegenzuwirken.

Für jeden Patienten wurde ein coronarer 3D-Bilddatenwürfel mit je 126 Schichten in T1-Gewichtung erzeugt, da diese eine gute Differenzierung zwischen grauer und weißer Substanz ermöglicht. Die Bilddatensätze wurden mit einer 3D-MPRAGE-Sequenz (TR: 10 ms, TE: 4 ms) erstellt. Die Dicke der 3D-Bilddatenwürfel betrug 160 mm, bei einer Dicke der einzelnen Schichten von 1,8 mm. Das „in-plane field of view“ der Aufnahmen betrug 260 mm. Die geometrische Auflösung lag bei 256 x 256 Pixel (1 Pixel = 0,98 x 0,98 x 1,80 mm<sup>3</sup>). Die Farbtiefe betrug 12 bit.

Die Bilddaten wurden vom Server des DKFZ für die weitere Bearbeitung auf eine externe Festplatte übertragen.

#### 3.4.4 Optimierte voxelbasierte Morphometrie

Die VBM ermöglicht eine quantitative Analyse des gesamten Hirns hinsichtlich struktureller Korrelate klinischer Variablen, sowie den Vergleich unterschiedlicher Patienten- oder Probandengruppen (Ashburner & Friston, 2000). Im Gegensatz zu den Region of Interest (ROI)-basierten Verfahren sind VBM-Analysen nicht auf a priori definierte, klar abgrenzbare Gebiete beschränkt. Darüber hinaus erfordern ROI-Analysen ein manuelles Umfahren der betreffenden Gebiete, wodurch sie anfällig für Auswertefehler sind. VBM-Analysen werden hingegen automatisiert und standardisiert durchgeführt. Dadurch werden mögliche Fehlerquellen minimiert und die Objektivität und Reliabilität erhöht. Eine Gemeinsamkeit beider Verfahren liegt in den zugrundeliegenden räumlich hoch auflösenden T1-gewichteten MR-Bildern. Der Begriff Voxel steht für dreidimensionale Bildpunkte („Volumenpixel“), deren Grauwerteverteilung bzw. Helligkeitsinformationen in verschiedene Algorithmen der optimierten VBM einfließen (z.B. Segmentierung) sowie die Grundlage für die abschließenden statistischen Analysen darstellen.

In der vorliegenden Arbeit fand ein VBM-Protokoll in Anlehnung an Good et al. (2001) Anwendung. Dieses umfasst die in den folgenden Abschnitten näher erläuterten Schritte (vgl. Abbildung 3.3):

- 1) Erstellung eines stichprobenspezifischen Templates für die graue (gray matter, GM) und weiße Substanz (white matter, WM)
- 2) Segmentierung der nativen MR-Bilder in GM und WM
- 3) Normalisierung der GM- und WM-Bilder
- 4) Segmentierung und Extrahierung der normalisierten Gesamthirnbilder
- 5) Korrektur der Volumenänderungen aufgrund der non-linearen Normalisierung (Modulation)
- 6) Räumliche Glättung
- 7) Berechnung von strukturellen zerebralen Korrelaten neurologischer Soft Signs

Vor Durchführung der Analysen wurden die MR-Aufnahmen auf Vollständigkeit, Ausrichtung und Artefakte überprüft. Anschließend wurden die

einzelnen Bilddatensätze mit Hilfe des SPM2-Tools „Display“ so ausgerichtet, dass anteriore und posteriore Kommissur sich im Talairach-Koordinatensystem (Talairach & Tournoux, 1988) auf einer horizontalen Ebene befanden. Die anteriore Kommissur wurde schließlich als Ursprung des Koordinatensystems definiert.

#### **3.4.4.1 Erstellung eines stichprobenspezifischen Templates für die graue und weiße Substanz**

Jedes MR-Bild im nativen Raum wurde anhand des ICBM152-Template des Montreal Neurological Institute (MNI) stereotaktisch normalisiert. Diesem MNI-Template, in dessen Erstellung die Gehirne von 152 gesunden Personen einbezogen wurden, liegt der Talairach'sche Raum (Talairach & Tournoux, 1988) zugrunde. Die Normalisierung erfolgte zunächst mit Hilfe einer linearen (affinen) Transformation. Diese umfasst die Translation, die Rotation, die Scherung sowie die Skalierung. Daraus ergeben sich im dreidimensionalen Raum insgesamt 12 Parameter (Ashburner & Friston, 1997), deren Optimum eingeschätzt wurde, um die einzelnen Bilder anzupassen. Zum Ausgleich lokaler Differenzen zwischen den individuellen anatomischen Datensätzen erfolgte im Anschluss eine non-lineare Transformation mittels Linearkombination eines Satzes von Basisfunktionen (Ashburner & Friston, 1999; Friston et al., 1995). Sowohl bei der affinen als auch der non-linearen Transformation erfolgte die Parameterschätzung durch die Minimierung der Fehlerquadratsumme (sum of least squares). Mit Hilfe der Transformationsoperationen wird ein neues Bild interpoliert, das weitestgehend dem Template gleicht. Im Anschluss an die Normalisierung wurden die Bilder in GM und WM sowie Zerebrospinalflüssigkeit (cerebrospinal fluid, CSF) segmentiert. Grundlage dieser Segmentierung ist ein Clusteralgorithmus von Ashburner und Friston (1997). Anhand gewebespezifischer a priori Wahrscheinlichkeitskarten (vgl. Abbildung 3.2) bezüglich der Verteilung der drei Gewebeklassen wird die Wahrscheinlichkeit eingeschätzt, mit der ein Voxel einer dieser Klassen angehört. Grundlage der Wahrscheinlichkeitskarten sind die 152 Datensätze des MNI-Templates (Evans, Kamber, Collins & MacDonald, 1994).



*Abbildung 3.2* A priori Wahrscheinlichkeitskarten für GM, WM und CSF des Montreal Neurological Institute (Ashburner & Friston, 1997)

Da die Elemente der Wahrscheinlichkeitskarten in Richtung der Extremwerte (0 und 1) tendieren, ist eine Normalverteilungsannahme nicht mehr gewährleistet, welche jedoch eine Voraussetzung für die abschließend durchgeführten statistischen Analysen darstellt. Die im nächsten Schritt durchgeführte räumliche Glättung nähert nun die Verteilung der Daten wieder einer Normalverteilung an (Ashburner & Friston, 2000; Salmond et al., 2002), indem die Voxelwerte mit den gewichteten Signalwerten der benachbarten Voxel korrigiert werden. Die Anzahl der einbezogenen Voxel hängt hierbei von der Ausdehnung einer dreidimensionalen Gauß-Kurve ab, deren Funktionswert 1 beträgt. Die Ausdehnung wird durch die Breite der Kurve beim Funktionswert 0,5 angegeben (full width at half maximum, FWHM). Dieser „smoothing kernel“ betrug in der vorliegenden Arbeit 10 mm bzw. 10 Voxel. Schließlich wurde über alle Patienten hinweg für die GM und WM je ein durchschnittliches, stichprobenspezifisches Template erstellt, dessen Voxelgröße  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  betrug.

#### **3.4.4.2 Segmentierung der nativen MR-Bilder in GM und WM**

Mit Hilfe voll automatisierter Prozeduren werden die ursprünglichen MR-Aufnahmen in GM und WM segmentiert. Im Anschluss erfolgen ebenfalls

vollständig automatisierte morphologische Operationen, um bei den Segmenten extrazerebrale Voxel, die beispielsweise zu Kopfhaut, Schädel oder venösen Sinus gehören, aus den Bildern zu entfernen. Durch diese Vorgänge erhält man schließlich extrahierte Partitionen grauer und weißer Substanz im nativen Raum.

#### **3.4.4.3 Normalisierung der GM- und WM-Segmente**

Die GM und WM Segmente werden in diesem Schritt anhand der erstellten Templates für GM und WM (vgl. Abschnitt 3.4.4.1) stereotaktisch normalisiert. Zu berücksichtigen ist, dass die ursprüngliche Segmentierung an affin normalisierten Bildern im nativen Raum durchgeführt wurde, die Wahrscheinlichkeitskarten, welche als Bayes'sche Prior für die Segmentierung verwendet werden, sich jedoch im stereotaktischen Raum befinden. Um eine optimale Segmentierung zu gewährleisten, erfolgt daher die Normalisierung mittels der bereits errechneten optimierten Transformationsparameter an den Gesamthirnbildern. Die Bilder werden anschließend erneut auf eine Voxelgröße von  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  zerschnitten.

#### **3.4.4.4 Segmentierung und Extrahierung der normalisierten Gesamthirnbilder**

Die optimal normalisierten Gesamthirnbilder befinden sich nun im stereotaktischen Raum und werden in GM, WM und CSF segmentiert sowie einer wiederholten Extrahierung normalisierter GM- und WM-Segmente unterzogen. Dieser erneute Extrahierungsschritt wird vorgenommen, da einige nicht zerebrale Voxel der optimal normalisierten Gesamthirnbilder immer noch an den Rändern der GM- und WM-Segmente vorhanden sein können.

#### **3.4.4.5 Korrektur der Volumenänderungen aufgrund der non-linearen Normalisierung (Modulation)**

Aufgrund der non-linearen Normalisierung kann es zu lokalen Volumenänderungen kommen. Einige Areale können anwachsen, während andere hingegen schrumpfen. Um das Volumen bestimmter Voxel zu erhalten, werden die Werte der Voxel mit der Jacobi'schen Determinante aus der räumlichen Normalisierung multipliziert. Die Analyse der modulierten Daten wird für die Testung regionaler Volumenunterschiede eingesetzt. Unmodulierte Daten bilden hingegen die Grundlage für den Vergleich regionaler Unterschiede der Konzentration von GM und WM. In der vorliegenden Arbeit wurden modulierte Daten verwendet.

#### **3.4.4.6 Räumliche Glättung**

Die normalisierten und modulierten Segmente wurden, wie bei der Erstellung des Templates beschrieben, mit einem Gauß-Kernel von 10 mm FWHM geglättet, um die Normalverteilungsannahme für die nachfolgend durchgeführten Regressionsanalysen zu gewährleisten.

#### **3.4.4.7 Berechnung von strukturellen zerebralen Korrelaten neurologischer Soft Signs.**

Korrelationen zwischen lokalen Dichtewerten der grauen sowie weißen Substanz und der Ausprägung neurologischer Soft Signs wurden mit Hilfe von in SPM2 implementierten voxelweisen Regressionsanalysen ermittelt (vgl. Abschnitt 3.5).



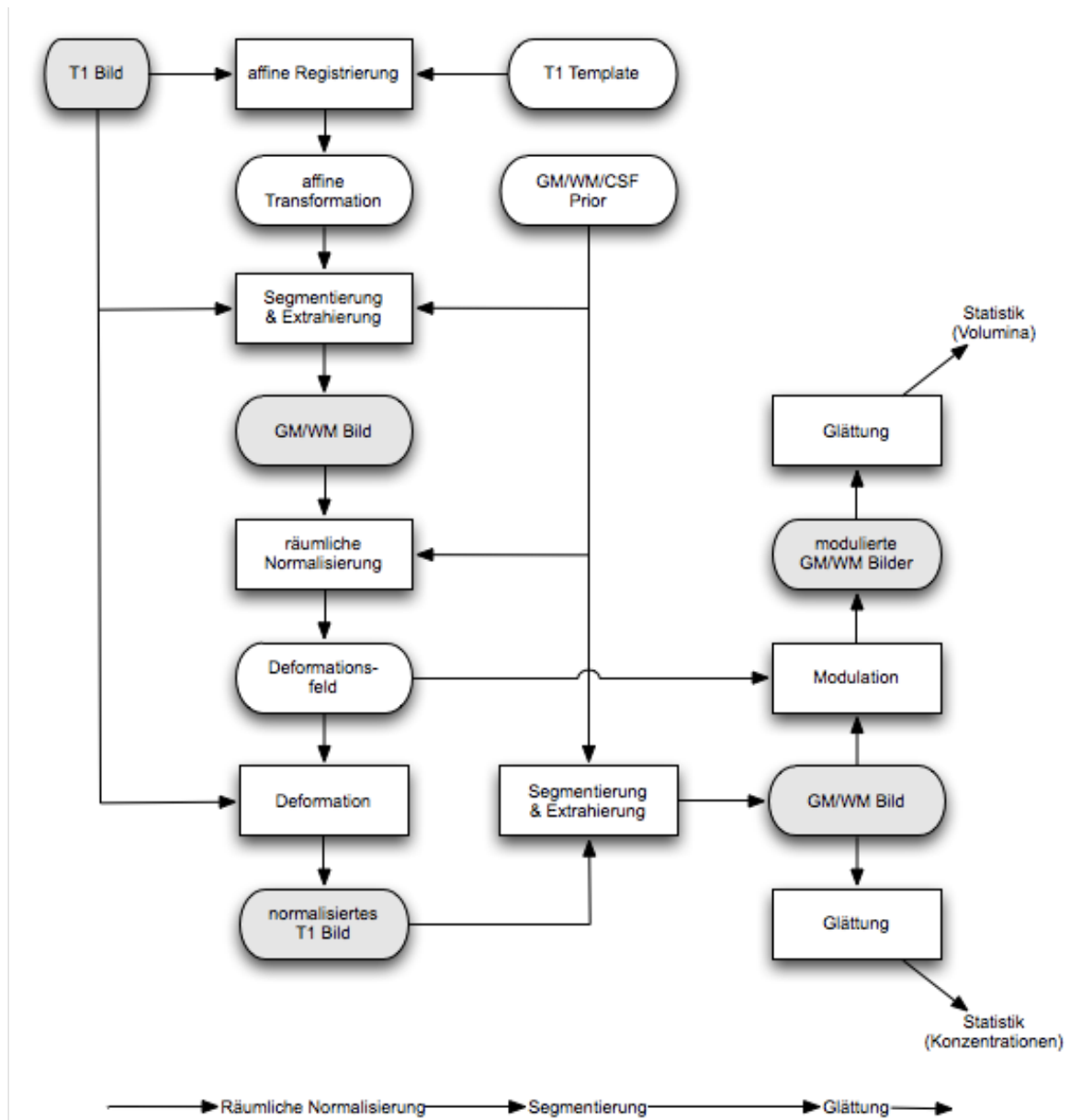


Abbildung 3.3 Flussdiagramm der verschiedenen Schritte des optimierten VBM Protokolls (Good et al., 2001)

### 3.5 Statistische Auswertung

Die Berechnung der Korrelationen zwischen der Heidelberger NSS-Skala, der BPRS, der SCS sowie soziodemografischer Daten wurde mit SPSS für Windows (Version 16.0) durchgeführt. Aufgrund der Ordinalskalierung dieser Skalen wurden Rangkorrelationen nach Spearman ( $r_s$ ) berechnet. Die Berechnung

der Itemkennwerte (Trennschärfekoeffizient  $r_{it}$  und Schwierigkeits-Index  $p_i$ ) erfolgte ebenfalls mit SPSS für Windows (Version 16.0).

Die Berechnung der morphologischen zerebralen Korrelate der NSS erfolgte anhand der in der SPM2-Software implementierten voxelweisen Regressionsanalyse. Bei den Analysen dienten der Gesamtwert, die Subskalenwerte sowie die Itemwerte als erklärende Variablen. Für die Prüfung der Regressionsfunktionen und der Regressionskoeffizienten wurde im Rahmen der VBM-Analysen ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von  $p < .001$  zugrunde gelegt. Da die Statistik für jedes einzelne Voxel berechnet wird und somit multiple Einzelvergleiche durchgeführt wurden, erfolgte eine ebenfalls in SPM2 enthaltene Family Wise Error (FWE) Korrektur. Das Signifikanzniveau betrug hierbei  $p < .05$ . Der „extent threshold“ beträgt 100 Voxel. Dies bedeutet, dass für einen signifikanten Zusammenhang ein Cluster aus mindestens 100 benachbarter Voxel bestehen muss, um nicht von einem Zufallsbefund auszugehen.

### **3.6 Berechnung von Chlorpromazinäquivalenten**

Die Umrechnung der neuroleptischen Medikation der Studienteilnehmer in Chlorpromazinäquivalente erfolgte unter Berücksichtigung der antipsychotischen Äquivalenzdosis nach Benkert und Hippus (2007). In den Fällen, in denen für die Äquivalenzdosis eines Antipsychotikums in der Literatur ein Wertebereich angegeben war, wurde der jeweilige Mittelwert verwendet.

### **3.7 Darstellung der Ergebnisse**

Die signifikanten Ergebnisse der Optimierten VBM werden tabellarisch und grafisch dargestellt. Die tabellarische Darstellung enthält die betroffenen Hirnregionen (gegebenenfalls mit Angabe der Brodmann-Areale, BA) mit den entsprechenden Koordinaten im Talairach-Raum, die Clustergröße der betroffenen Areale in Voxel sowie die statistische Prüfgröße (T-Wert). Aufgrund der Übersichtlichkeit werden in den Tabellen nur die Ergebnisse für maximal zehn

Regionen aufgeführt, welche die höchsten T-Werte aufweisen. Regionen, die auch nach erfolgter FWE-Korrektur signifikant waren, werden in den Tabellen durch Fettdruck hervorgehoben. Dabei werden die Größe der Cluster (in Voxel) in Klammern angegeben. Neben der tabellarischen Darstellung werden die Ergebnisse auf ein in SPM2 enthaltenes T1-gewichtetes Standardhirn (single\_subj\_T1.mnc) projiziert. Zudem erfolgt eine SPM2-Standarddarstellung in Form des „Glashirn“ (SPM2 glass brain), bei dem, im Gegensatz zum T1-gewichteten Standardhirn, alle betroffenen Regionen in den drei Raumebenen sichtbar sind. Die grafische Darstellung erfolgt nach der neurologischen Konvention. Das Fadenkreuz beim T1-gewichteten Standardhirn markiert die Koordinaten des Clusters mit dem höchsten T-Wert.

## 4 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden zunächst die Ergebnisse der Korrelationsanalysen aufgeführt (Abschnitt 4.1). Im Anschluss folgt die Darstellung der Ergebnisse der optimierten VBM-Analysen (Abschnitt 4.2) sowie der Itemanalysen der Heidelberger NSS-Skala (Abschnitt 4.3).

### 4.1 Korrelationsanalysen

Entsprechend der in Kapitel 2 aufgestellten Hypothesen wurden Rangkorrelationen nach Spearman zwischen der Heidelberger NSS-Skala sowie der BPRS und der SCS berechnet. Dabei wurden die Zusammenhänge sowohl zwischen den Gesamtwerten als auch zwischen Gesamtwerten und Subskalen sowie lediglich den Subskalen ermittelt. Nachfolgend werden die Ergebnisse getrennt nach Messinstrument dargestellt. Den Abschluss bilden Analysen der Zusammenhänge zwischen NSS und soziodemografischen Variablen.

#### 4.1.1 Korrelationen zwischen NSS und BPRS

##### NSS-Gesamtwert

Die Analysen ergaben insgesamt lediglich geringe signifikante positive Korrelationen zwischen dem NSS-Gesamtwert und dem BPRS-Gesamtwert ( $r = .21, p < .05$ ) sowie den BPRS-Subskalen *Anergie* ( $r = .24, p < .05$ ) und *Feindseligkeit/Misstrauen* ( $r = .28, p < .01$ ). Tabelle 4.1 liefert einen Überblick der Ergebnisse der Korrelationsanalysen.

##### NSS-Subskalen

Auch bei den NSS-Subskalen waren nur geringe signifikante positive Korrelationen mit der BPRS festzustellen (vgl. Tabelle 4.1). So zeigten sich bei der NSS-Subskala *integrative Funktionen* Korrelationen mit dem BPRS-Gesamtwert ( $r = .23, p < .05$ ) sowie den BPRS-Subskalen *Angst/Depression* ( $r = .23, p < .05$ ),

*Anergie* ( $r = .25, p < .05$ ) und *Feindseligkeit/Misstrauen* ( $r = .21, p < .01$ ). Die NSS-Subskala *komplexe Bewegungen* korrelierte signifikant mit der BPRS-Subskala *Feindseligkeit* ( $r = .24, p < .05$ ). Weitere signifikante Korrelationen ergaben sich zwischen der NSS-Subskala *Orientierung* und dem BPRS-Gesamtwert ( $r = .28, p < .01$ ) sowie den BPRS-Subskalen *Angst/Depression* ( $r = .26, p < .01$ ), *Anergie* ( $r = .22, p < .05$ ), *Denkstörungen* ( $r = .22, p < .05$ ), *Aktivierung* ( $r = .21, p < .05$ ) und *Feindseligkeit/Misstrauen* ( $r = .31, p < .01$ ). Zwischen den NSS-Subskalen *motorische Koordination* sowie *Hard Signs* und dem Gesamtwert sowie den Subskalen der BPRS konnten keine signifikanten Korrelationen nachgewiesen werden.

Tabelle 4.1

*Korrelationen zwischen der HNS und der BPRS*

Heidelberger NSS-Skala	BPRS					
	TOT	AN/DP	ANER	DENK	AKTV	FE/MI
Gesamtwert	.21*	.15	.24*	.16	.13	.28**
Motorische Koordination	.04	-.01	.14	.00	-.03	.09
Integrative Funktionen	.23*	.23*	.25*	.16	.15	.21*
Komplexe Bewegungen	.11	.04	.05	.10	.09	.24*
Orientierung	.28**	.26**	.22*	.22*	.21*	.31**
Hard Signs	.08	.07	.02	.13	.09	.09

TOT = Gesamtwert, AN/DP = Angst/Depression, ANER = Anergie, DENK = Denkstörungen, AKTV = Aktivierung, FE/MI = Feindseligkeit/Misstrauen

\*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$

#### 4.1.2 Korrelationen zwischen NSS und SCS

Die Korrelationsanalysen ergaben nur zwischen dem NSS-Gesamtwert und dem Gesamtwert der SCS ( $r = -.21, p < .05$ ) sowie der SCS-Subskala *Soziale Funktionsfähigkeit im letzten Jahr* ( $r = -.20, p < .05$ ) signifikante negative Korrelationen. Tabelle 4.2 liefert einen Überblick der gesamten Korrelationsanalysen.

Tabelle 4.2

*Korrelationen zwischen der HNS und der SCS*

<b>Heidelberger NSS-Skala</b>	<b>Gesamtwert</b>	<b>SCS Soz.Fkt.</b>	<b>Psych.Sympt.</b>
Gesamtwert	-.21*	-.20*	.01
Motorische Koordination	-.16	-.14	.00
Integrative Funktionen	-.15	-.18	.00
Komplexe Bewegungen	-.12	-.12	.07
Orientierung	-.09	-.12	.10
Hard Signs	-.14	-.09	-.11

Soz.Fkt. = Soziale Funktionsfähigkeit im letzten Jahr, Psych.Sympt. = Beeinträchtigung aufgrund psychiatrischer Symptome

\*  $p < .05$

#### 4.1.3 Korrelationen zwischen NSS und soziodemografischen Variablen

Neben den Analysen der Korrelation zwischen NSS und den o.g. psychopathologischen Skalen erfolgten auch Berechnungen der Zusammenhänge zwischen dem NSS-Gesamtwert und einzelnen soziodemografischen Variablen. Hierzu zählten Alter, Krankheitsdauer und Chlorpromazinäquivalente. Die Analysen ergaben lediglich eine signifikante leichte positive Korrelation zwischen dem NSS-Gesamtwert und dem Alter ( $r = .20$ ,  $p < .05$ ). Tabelle 4.3 beinhaltet die Ergebnisse der gesamten Analysen.

Tabelle 4.3

*Korrelationen zwischen der HNS und soziodemografischen Variablen*

<b>Soziodemografische Variablen</b>	<b>NSS-Gesamtwert</b>
Alter	.20*
Bildung	-.34**
Krankheitsdauer	-.07
Chlorpromazinäquivalente	.19

\*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .001$

## 4.2 Optimierte VBM

Mittels der optimierten VBM wurden die zerebralen morphologischen Korrelate neurologischer Soft Signs bei Patienten mit einer psychotischen Ersterkrankung untersucht. In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der Analysen getrennt nach GM und WM zunächst für den NSS-Gesamtwert und die Subskalen dargestellt. Im Anschluss folgen die Ergebnisse weiterführender Analysen der einzelnen Items der Heidelberger NSS-Skala.

### 4.2.1 Gesamtwert der Heidelberger NSS-Skalen

Nachfolgend werden die Analyseergebnisse der optimierten VBM des Gesamtwerts der Heidelberger NSS-Skala getrennt nach GM und WM aufgeführt.

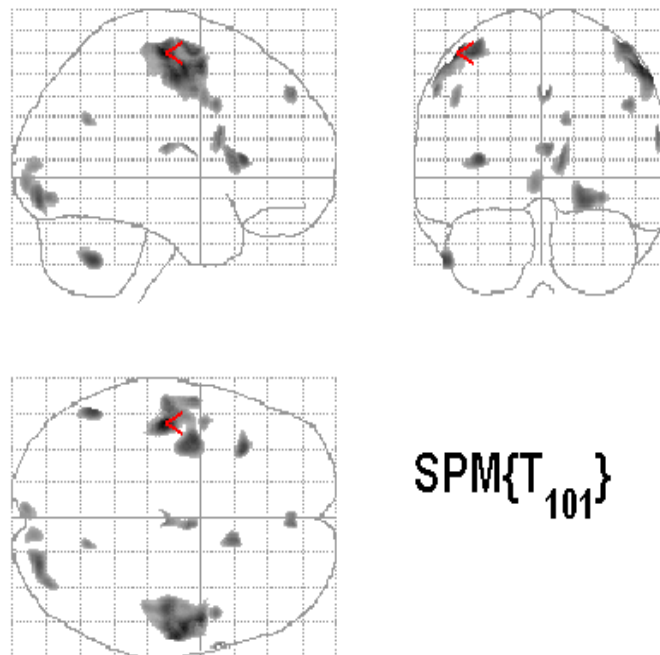
#### **Graue Substanz**

Die optimierte VBM ergab signifikante inverse Zusammenhänge zwischen dem NSS-Gesamtwert und dem Volumen der GM in verschiedenen Hirnarealen. So zeigte sich, dass hohe NSS-Werte mit einem reduzierten GM-Volumen im postzentralen Gyrus (bilateral), der linken Kleinhirnhemisphäre, der linken Insula, dem rechten inferioren okzipitalen Gyrus, dem rechten inferioren frontalen Gyrus, dem rechten Nucleus Caudatus, dem rechten Thalamus sowie dem rechten medialen frontalen Gyrus einhergehen. Tabelle 4.4 liefert einen Überblick der beteiligten Strukturen sowie der Größe der betroffenen Areale. In den Abbildungen 4.1 und 4.2 sind die Ergebnisse grafisch dargestellt.

Tabelle 4.4

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Gesamtwert und GM-Volumen*

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
Linker postzentraler Gyrus (BA 3)	2.278	4,46	-45, -18, 61
Rechter postzentraler Gyrus (BA 3)	3.231	4,25	54, -9, 53
Linke Kleinhirnhemisphäre	519	3,99	-51, -57, -40
Linke Insula (BA13)	327	3,97	-32, 22, 10
Rechter inferiorer okzipitaler Gyrus (BA 18)	1.174	3,91	23, -87, -10
Rechter inferiorer frontaler Gyrus (BA 45)	112	3,77	62, 11, 21
Rechter Nucleus Caudatus	175	3,76	11, 19, 8
Rechter Thalamus	249	3,75	4, -6, 15
Rechter medialer frontaler Gyrus (BA 8)	158	3,75	3, 49, 41



**Abbildung 4.1** Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Gesamtwert und GM-Volumen (SPM2-Glashirn)



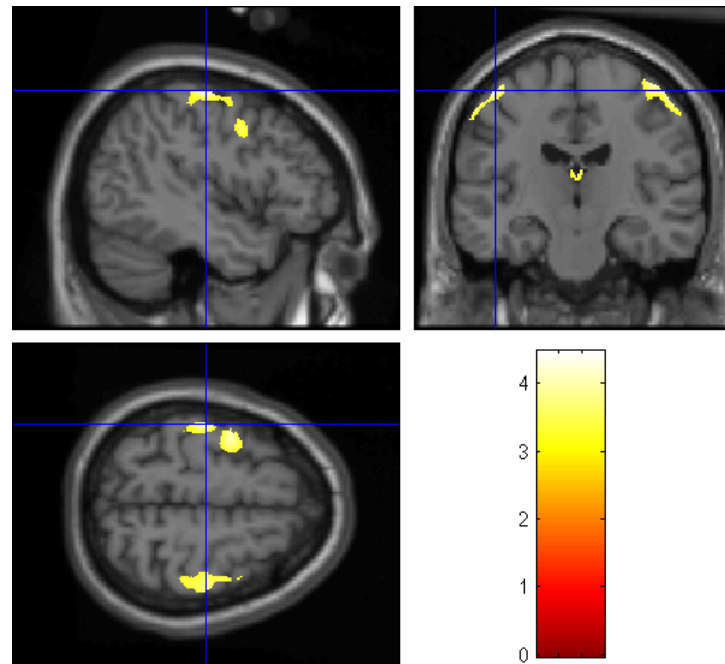


Abbildung 4.2 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Gesamtwert und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

### Weißer Substanz

Bezüglich der WM konnte nur eine signifikante Assoziation zwischen hohen NSS-Werten und einem verringerten Volumen im Bereich um den Kopf des rechten Nucleus Caudatus (Capsula interna) nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 4.5 und Abbildungen 4.3 und 4.4).

Tabelle 4.5

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Gesamtwert und WM-Volumen*

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
Bereich um den Kopf des rechten Nucleus Caudatus (Capsula interna)	477	4,21	10, 6, 2

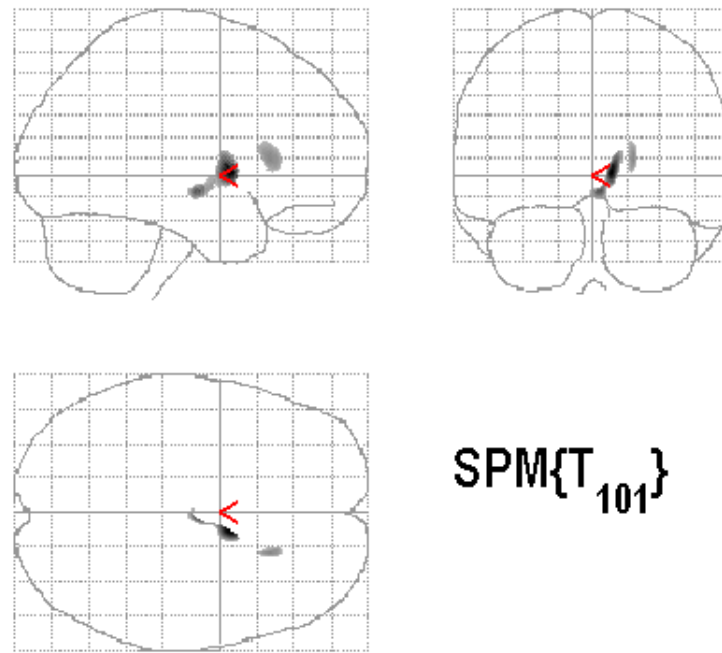


Abbildung 4.3 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Gesamtwert und WM-Volumen (SPM2-Glasshirm)

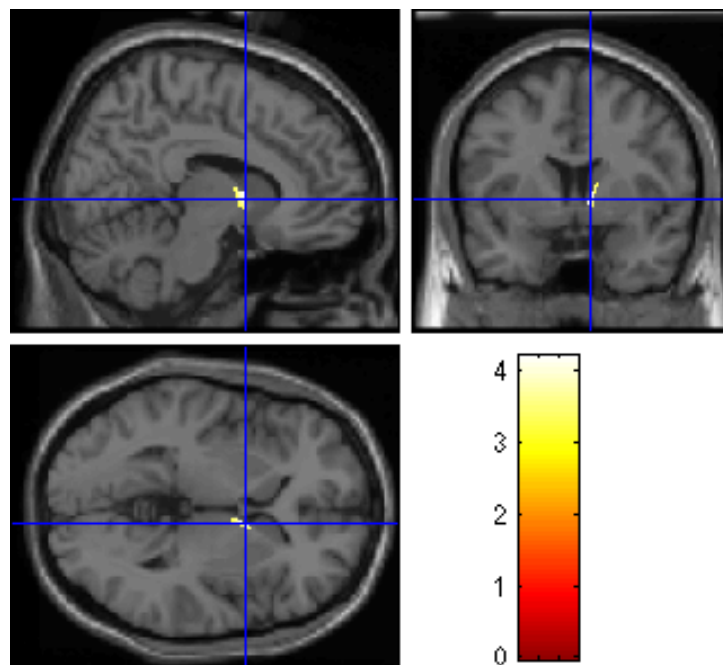


Abbildung 4.4 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Gesamtwert und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

### 4.2.2 Subskalen der Heidelberger NSS-Skala

Im folgenden Abschnitt werden die VBM-Analyseergebnisse der Heidelberger NSS-Subskalen getrennt nach GM und WM dargestellt.

#### Graue Substanz

Die optimierten VBM-Analysen ergaben nur für zwei der fünf Heidelberger NSS-Subskalen signifikante negative Assoziationen zwischen hohen Punktwerten und Volumen der GM.

#### *Motorische Koordination*

Signifikante Korrelationen bestanden zwischen hohen Subskalenwerten und einem verringerten GM-Volumen im linken mittleren frontalen Gyrus, rechten präzentralen Gyrus, rechten Cuneus, linken parazentralen Lobulus, rechten Präcuneus, rechten superioren temporalen Gyrus, linken fusiformen Gyrus, rechten Thalamus, rechten Nucleus Caudatus sowie der linken Kleinhirnhemisphäre (vgl. Tabelle 4.6; Abbildungen 4.5 und 4.6).

Tabelle 4.6

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala motorische Koordination und GM-Volumen*

<b>Anatomische Struktur</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>T-Wert</b>	<b>Koordinaten (x,y,z)</b>
<b>Linker mittlerer frontaler Gyrus (BA 6)</b>	<b>55.533 (890)</b>	<b>5,86</b>	<b>-36, -4, 61</b>
<b>Rechter präzentraler Gyrus (BA 6)</b>	<b>39.235 (600)</b>	<b>5,60</b>	<b>50, 1, 54</b>
Rechter Cuneus (BA 30)	28.048	4,98	15, -68, 7
Linker parazentraler Lobulus (BA 5)	1.126	4,22	-4, -44, 59
Rechter Thalamus	1.244	4,19	5, -5, 14
Linkes Zerebellum	737	4,17	-20, -40, -50
Rechter Nucleus Caudatus	2.048	4,09	10, 17, 8
Rechter Präcuneus (BA 7)	384	4,00	15, -69, 43
Rechter superiorer temporaler Gyrus (BA 22)	366	3,98	51, -42, 16
Linker fusiformer Gyrus (BA 37)	1.350	3,96	-26, -50, -7

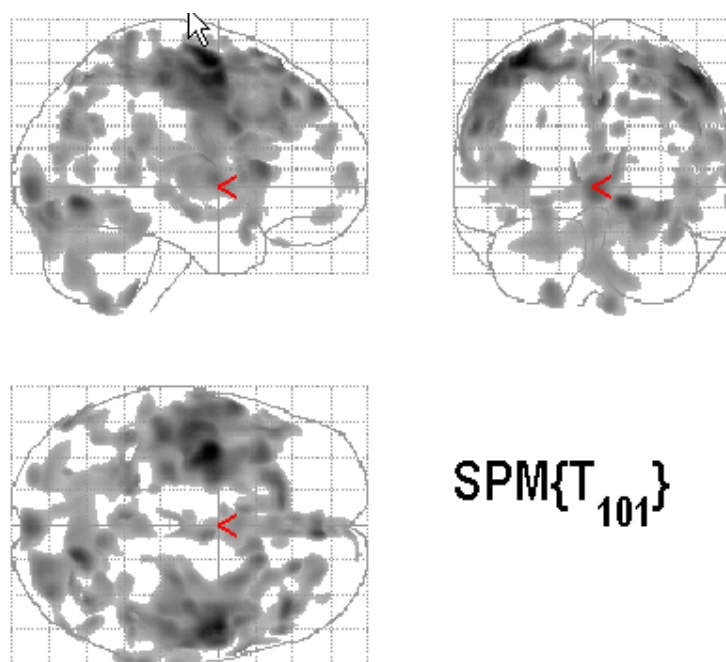


Abbildung 4.5 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala motorische Koordination und GM-Volumen (SPM2-Glashirn)

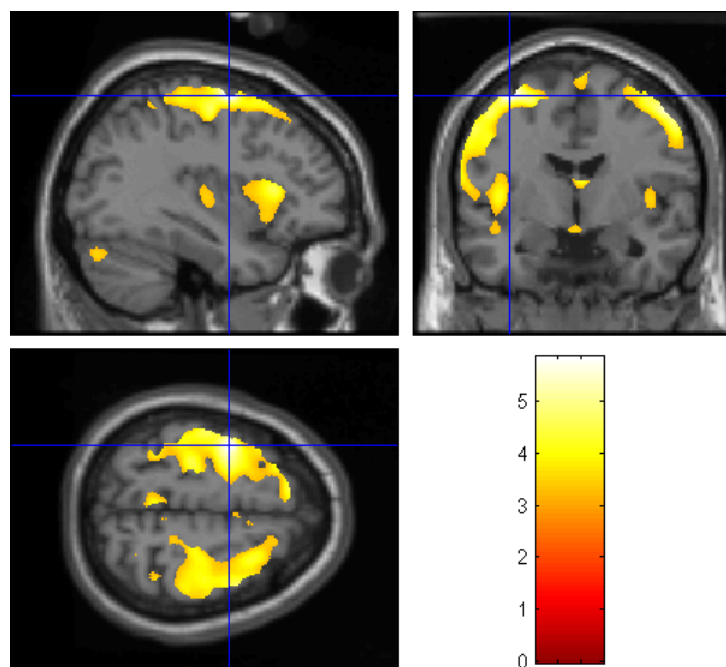


Abbildung 4.6 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala motorische Koordination und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

*Komplexe Bewegungen*

Die optimierte VBM ergab signifikante Assoziationen zwischen hohen Werten der Skala *komplexe Bewegungen* und einem verringerten Volumen der GM in der linken Insula, dem rechten inferioren parietalen Lobulus, dem linken postzentralen Gyrus, dem rechten superioren parietalen Lobulus, dem rechten mittleren temporalen Gyrus, dem rechten mittleren frontalen Gyrus, dem linken mittleren okzipitalen Gyrus, dem rechten Nucleus Caudatus, dem linken mittleren frontalen Gyrus sowie dem rechten superioren frontalen Gyrus. Tabelle 4.7 liefert einen Überblick der signifikanten Korrelationen. Abbildungen 4.7 und 4.8 stellen die Ergebnisse grafisch dar.

Tabelle 4.7

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala komplexe Bewegungen und GM-Volumen*

<b>Anatomische Struktur</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>T-Wert</b>	<b>Koordinaten (x,y,z)</b>
Linke Insula (BA 13)	1.783	4,55	-33, 21, 10
Rechter inferiorer parietaler Lobulus (BA 40)	12.490	4,44	47, -38, 53
Linker postzentraler Gyrus (BA 3)	11.689	4,36	-39, -31, 63
Rechter superiorer parietaler Lobulus (BA 7)	767	4,36	22, -60, 55
Rechter mittlerer temporaler Gyrus (BA 21)	885	4,29	46, -14, -12
Rechter mittlerer frontaler Gyrus (BA 9)	568	4,22	46, 33, 38
Linker mittlerer okzipitaler Gyrus (BA 19)	675	4,21	-47, -54, -5
Rechter Nucleus Caudatus	1.259	4,17	11, 17, 10
Linker mittlerer frontaler Gyrus (BA 46)	101	4,10	-55, 23, 23
Rechter superiorer frontaler Gyrus (BA 11)	827	4,04	13, 56, -22

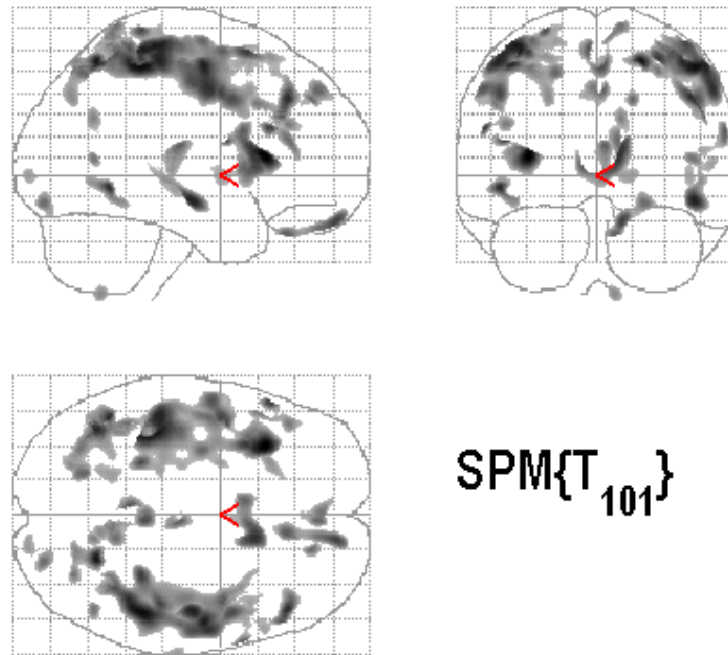


Abbildung 4.7 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala komplexe Bewegungen und GM-Volumen (SPM2-Glasshirm)

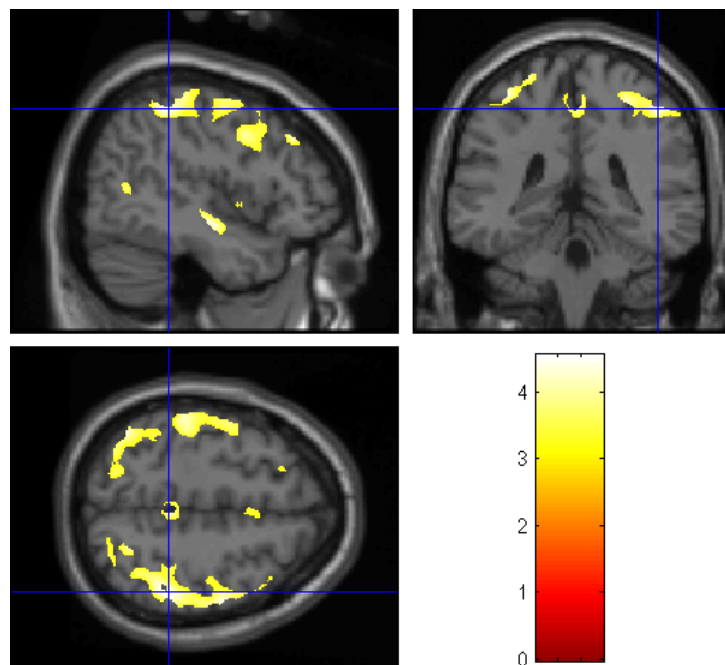


Abbildung 4.8 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala komplexe Bewegungen und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

## Weißer Substanz

Auch hinsichtlich der WM ergaben die optimierten VBM-Analysen nur signifikante inverse Zusammenhänge zwischen hohen Scores der Subskalen *motorische Koordination* und *komplexe Bewegungen* und einem verringerten Gewebevolumen.

### *Motorische Koordination*

Es zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten WM-Volumen im Bereich um den Kopf des rechten und linken Nucleus Caudatus (Capsula interna), im rechten inferioren parietalen Lobulus, in der rechten Kleinhirnhemisphäre sowie im linken postzentralen Gyrus (vgl. Tabelle 4.8 und Abbildungen 4.9 und 4.10).

Tabelle 4.8

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala motorische Koordination und WM-Volumen*

<b>Anatomische Struktur</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>T-Wert</b>	<b>Koordinaten (x,y,z)</b>
Bereich um den Kopf des rechten Nucleus Caudatus (Capsula interna)	352	3,99	9, 4, 2
Rechter inferiorer parietaler Lobulus	180	3,82	40, -39, 38
Bereich um den Kopf des linken Nucleus Caudatus (Capsula interna)	555	3,53	-18, 22, 7
Rechte Kleinhirnhemisphäre	500	3,36	11, -49, -42
Bereich um den Kopf des rechten Nucleus Caudatus (Capsula interna)	302	3,33	19, 24, 3
Linker postzentraler Gyrus	232	3,32	-29, -38, 46

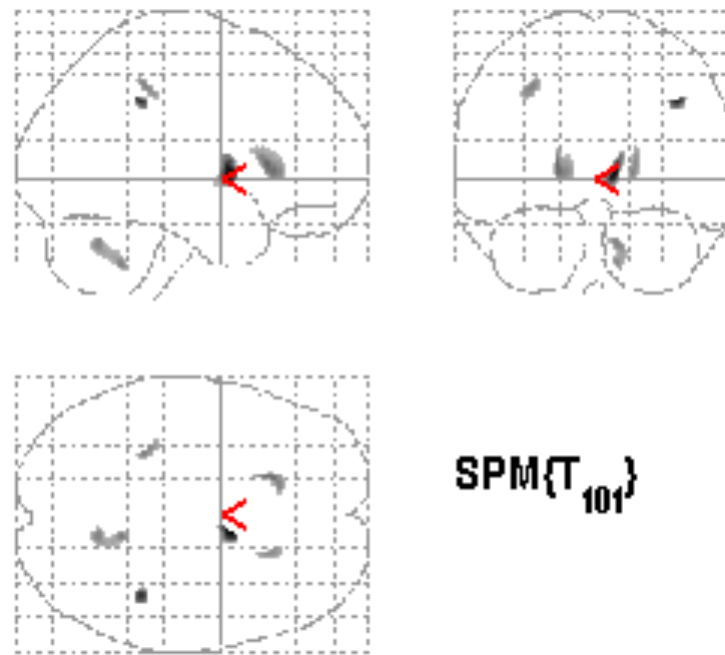


Abbildung 4.9 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala motorische Koordination und WM-Volumen (SPM2-Glashirn)

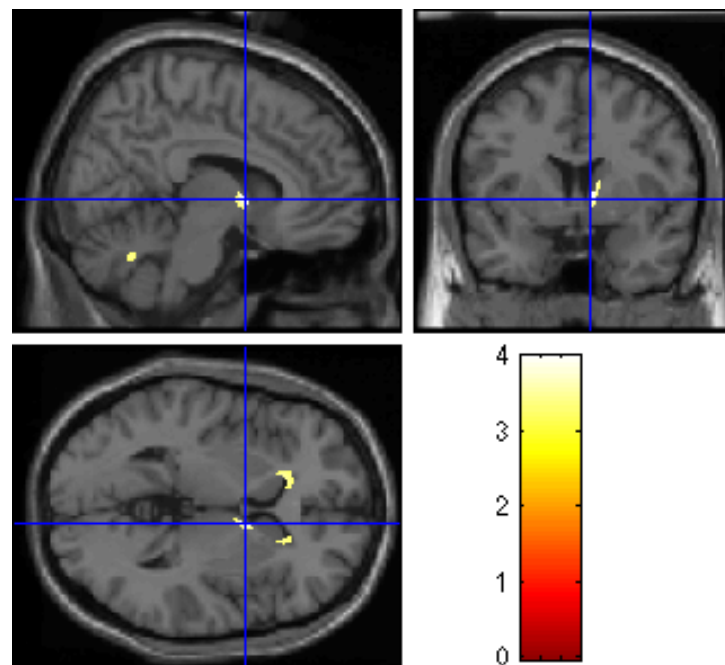


Abbildung 4.10 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala motorische Koordination und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)



### Komplexe Bewegungen

Die optimierten VBM-Analysen ergaben signifikante inverse Korrelationen zwischen hohen Punktwerten der Subskala und einem verringerten Volumen der WM im Bereich um den rechten Kopf des Nucleus Caudatus (Capsula interna) (siehe Tabelle 4.9 sowie Abbildungen 4.11 und 4.12).

Tabelle 4.9

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala komplexe Bewegungen und WM-Volumen*

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
Bereich um den Kopf des rechten Nucleus Caudatus (Capsula interna)	346	3,93	10, 6, 2
Bereich um den Kopf des rechten Nucleus Caudatus (Capsula interna)	1.547	3,78	20, 23, 6

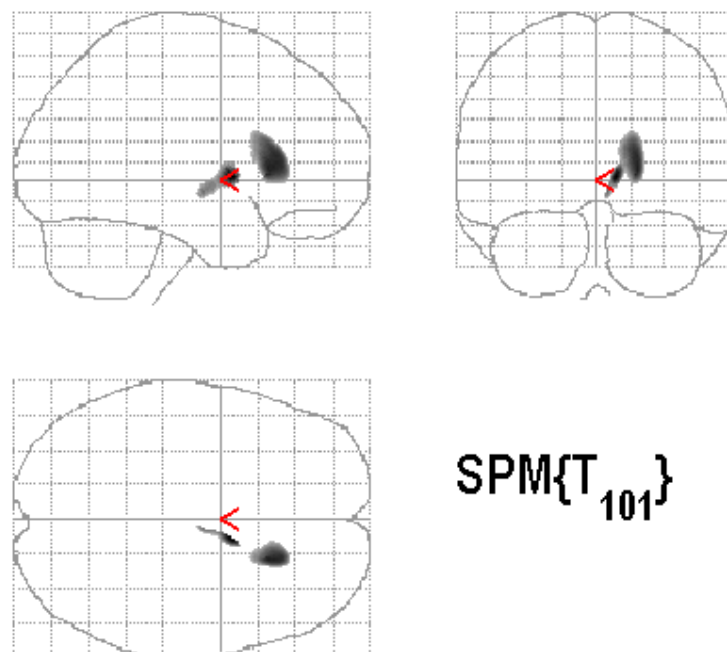


Abbildung 4.11 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala komplexe Bewegungen und WM-Volumen (SPM2-Glashirn)

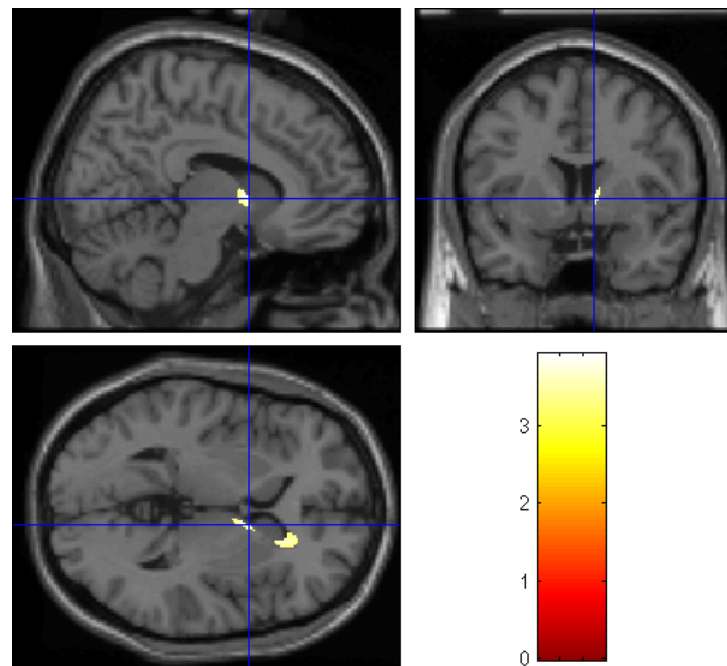


Abbildung 4.12 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Subskala komplexe Bewegungen und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

#### 4.2.3 Gesamtscores der Einzelitems der Heidelberger NSS-Skala

Im Anschluss an die Analysen des Gesamtwertes sowie der Subskalen erfolgten für alle 16 Items der Heidelberger NSS-Skala optimierte VBM-Analysen getrennt nach GM und WM. Dabei wurden für die Items, die getrennt nach Hemisphäre bewertet werden, die Gesamtscores beider Seiten in die Analyse einbezogen. Nachfolgend werden zunächst die Ergebnisse der GM-Analysen, im Anschluss die der WM-Analysen dargestellt.

##### Graue Substanz

Für sieben der insgesamt 16 Items konnten signifikante inverse Korrelationen zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten GM-Volumen in verschiedenen Hirnregionen nachgewiesen werden. Hierzu gehören die Items: *Seiltänzerengang*, *Artikulation*, *Ozeretzki's Test*, *Pronation-Supination*, *Daumen-Finger-Opposition*, *Hand-Gesichts-Test* sowie *Fist-Edge-Palm-Test*.

*Seiltänzergang*

Die optimierte VBM ergab signifikante Zusammenhänge zwischen hohen Punktwerten des Items *Seiltänzergang* sowie einem verringerten Volumen der GM im rechten mittleren temporalen Gyrus, dem postzentralen Gyrus (bilateral), dem rechten superioren frontalen Gyrus, den linken zerebellären Tonsillen sowie dem linken mittleren frontalen Gyrus (vgl. Tabelle 4.10 sowie Abbildungen 4.13 und 4.14).

Tabelle 4.10

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Seiltänzergang und GM-Volumen*

<b>Anatomische Struktur</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>T-Wert</b>	<b>Koordinaten (x,y,z)</b>
Rechter mittlerer temporaler Gyrus (BA 39)	289	4,43	45, -58, 8
Rechter postzentraler Gyrus (BA 3)	944	4,27	57, -11, 50
Rechter superiorer frontaler Gyrus (BA 8)	806	3,74	3, 22, 49
Linke zerebelläre Tonsillen	194	3,67	-52, -58, -39
Linker postzentraler Gyrus (BA 3)	198	3,66	-57, -11, 45
Linker mittlerer frontaler Gyrus (BA 6)	136	3,38	-27, 23, 58

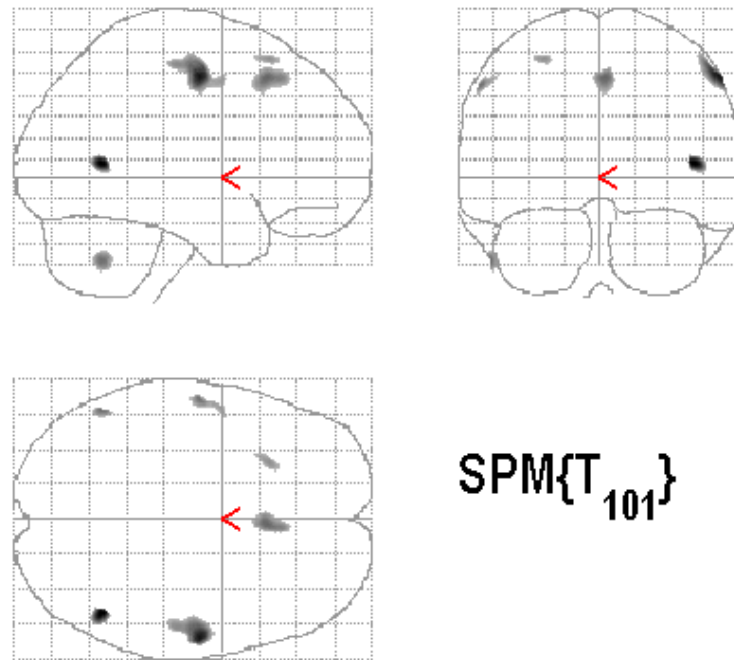


Abbildung 4.13 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Seitlänzergang und GM-Volumen (SPM2-Glashirn)

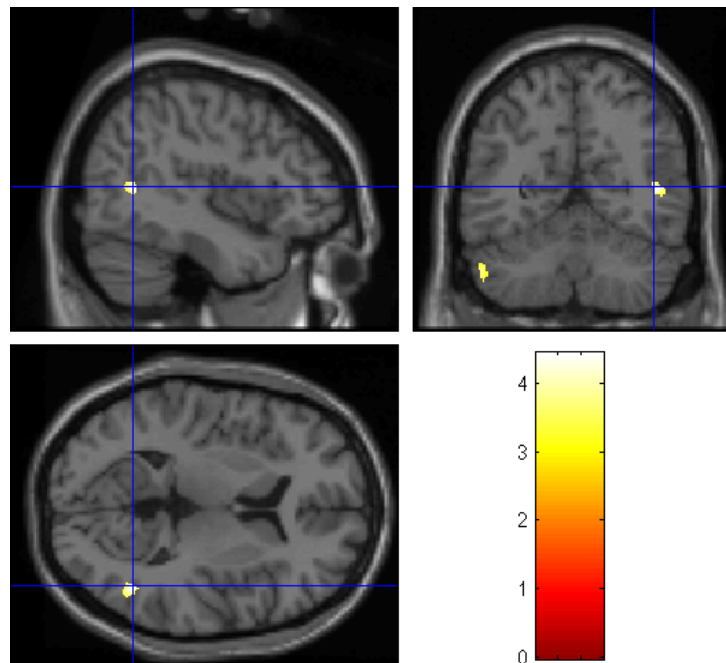


Abbildung 4.14 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Seitlänzergang und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

*Artikulation*

Signifikante Assoziationen bestanden zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten Volumen der GM im präzentralen Gyrus (bilateral), dem linken Präcuneus, dem linken superioren frontalen Gyrus, dem linken Frontallappen, dem mittleren frontalen Gyrus (bilateral) sowie dem linken fusiformen Gyrus. Die detaillierten Ergebnisse können Tabelle 4.11 entnommen werden. Abbildungen 4.15 und 4.16 stellen die Ergebnisse grafisch dar.

Tabelle 4.11

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Artikulation und GM-Volumen*

<b>Anatomische Struktur</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>T-Wert</b>	<b>Koordinaten (x,y,z)</b>
Linker präzentraler Gyrus (BA 6)	3.286	4,90	-32, -14, 69
Linker Präcuneus (BA 7)	1.165	4,31	-3, -46, 58
Linker superiorer frontaler Gyrus (BA 6)	1.051	4,23	-10, 30, 60
Rechter inferiorer okzipitaler Gyrus (BA 19)	500	4,14	40, -79, -3
Rechter präzentraler Gyrus (BA 6)	11.757	4,14	31, -8, 67
Linker Frontallappen (sub-gyral) (BA 6)	786	4,00	-25, 0, 55
Rechter mittlerer frontaler Gyrus (BA 8)	327	3,97	39, 38, 41
Linker mittlerer frontaler Gyrus (BA 46)	673	3,96	-48, 38, 23
Linker Präcuneus (BA 7)	281	3,89	0, -71, 51
Linker fusiformer Gyrus (BA 18)	765	3,80	-26, -85, -16

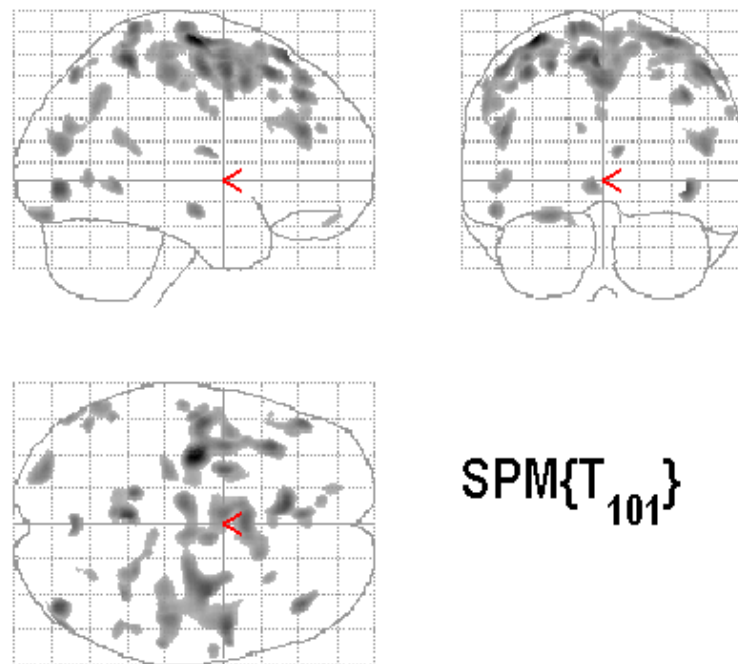


Abbildung 4.15 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Artikulation und GM-Volumen (SPM2-Glashirn)

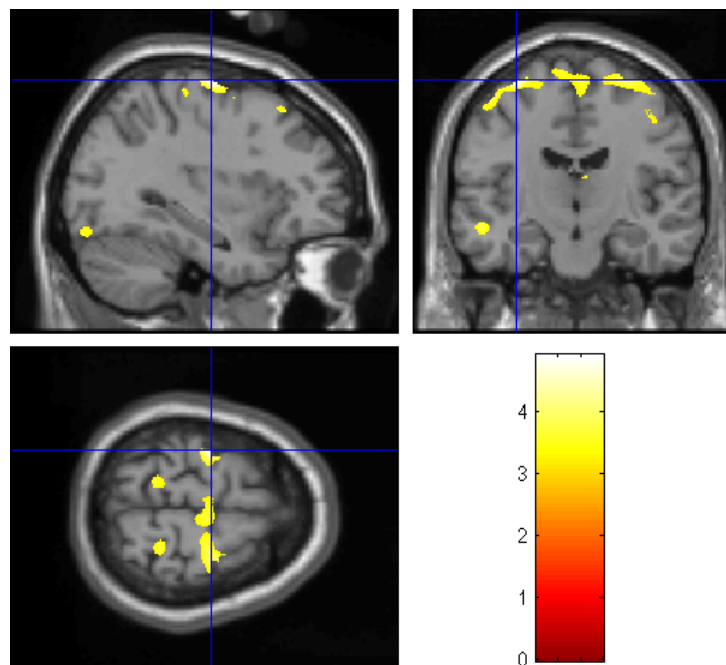


Abbildung 4.16 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Artikulation und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

*Ozeretzki's Test*

Es konnten signifikante Korrelationen zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten GM-Volumen in der linken Insula, der rechten Kleinhirnhemisphäre, dem linken Kopf des Nucleus Caudatus, dem rechten inferioren temporalen Gyrus, dem rechten superioren frontalen Gyrus, dem linken mittleren temporalen Gyrus, dem linken postzentralen Gyrus, dem linken Präcuneus sowie dem rechten inferioren frontalen Gyrus festgestellt werden (vgl. Tabelle 4.12, Abbildungen 4.17 und 4.18).

Tabelle 4.12

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Ozeretzki's Test und GM-Volumen*

<b>Anatomische Struktur</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>T-Wert</b>	<b>Koordinaten (x,y,z)</b>
<b>Linke Insula (BA 13)</b>	<b>104.860 (208)</b>	<b>5,52</b>	<b>-32, 24, 8</b>
<b>Rechte Kleinhirnhemisphäre</b>	<b>112.903 (309)</b>	<b>5,07</b>	<b>11, -59, -55</b>
Linker Nucleus Caudatus (Kopf)	4.605	4,71	-6, 9, 1
Rechter inferiorer temporaler Gyrus (BA 20)	546	4,71	44, -11, -44
Rechter superiorer frontaler Gyrus (BA 8)	241	4,18	20, 37, 53
Linker mittlerer temporaler Gyrus (BA 22)	425	4,14	-53, -49, 0
Linker postzentraler Gyrus (BA 3)	608	4,07	-19, -30, 75
Linker Präcuneus (BA 19)	408	4,00	-24, -74, 32
Linker Präcuneus (BA 7)	348	3,93	-13, -47, 42
Rechter inferiorer frontaler Gyrus (BA 9)	802	3,87	49, 8, 31

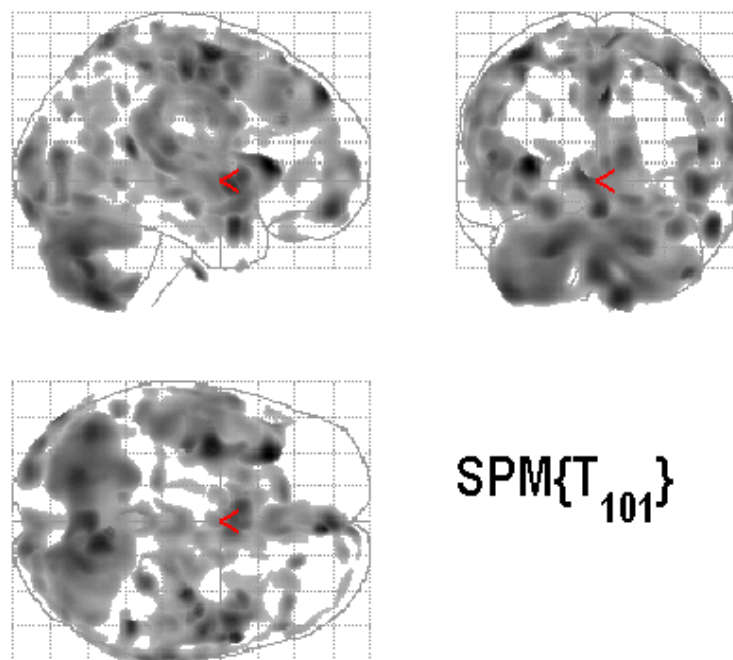


Abbildung 4.17 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Ozeretzki's Test und GM-Volumen (SPM2-Glashirn)

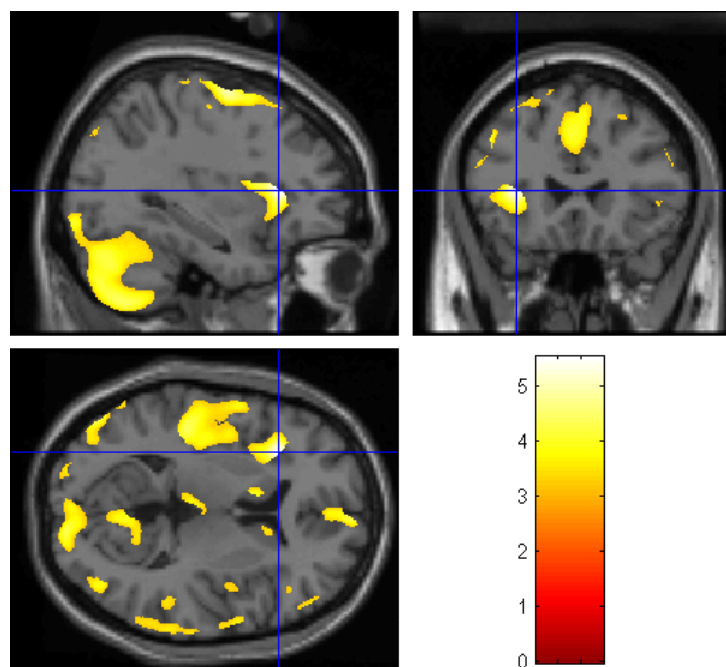


Abbildung 4.18 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Ozeretzki's Test und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)



*Pronation-Supination*

Hohe Punktwerte waren signifikant mit einem verringerten Volumen der GM im linken postzentralen Gyrus, dem rechten präzentrale Gyrus, dem rechten medialen frontalen Gyrus, dem linken angularen Gyrus, dem rechten mittleren okzipitalen Gyrus, dem rechten mittleren frontalen Gyrus, dem rechten superioren frontalen Gyrus, dem linken inferioreren frontalen Gyrus, dem rechten linguale Gyrus sowie dem rechten superioren temporalen Gyrus assoziiert. Tabelle 4.13 liefert eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse. Abbildungen 4.19 und 4.20 stellen die signifikanten Ergebnisse grafisch dar.

Tabelle 4.13

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination und GM-Volumen.*

<b>Anatomische Struktur</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>T-Wert</b>	<b>Koordinaten (x,y,z)</b>
<b>Linker postzentraler Gyrus (BA 2/40)</b>	<b>17.060 (101)</b>	<b>5,34</b>	<b>-52, -30, 52</b>
Rechter präzentraler Gyrus (BA 4)	19.695	4,70	40, -13, 50
Rechter medialer frontaler Gyrus (BA 8)	490	4,23	5, 50, 44
Linker angularer Gyrus (BA 39)	888	4,21	-50, -72, 32
Rechter mittlerer okzipitaler Gyrus (BA 18)	474	4,11	32, -81, -9
Rechter mittlerer frontaler Gyrus (BA 8)	481	4,10	45, 31, 41
Rechter superiorer frontaler Gyrus (BA 6)	178	4,03	17, 19, 66
Linker inferiorer frontaler Gyrus (BA 45)	1.480	3,95	-44, 18, 14
Rechter linguale Gyrus (BA 18)	576	3,76	13, -69, -6
Rechter superiorer temporaler Gyrus (BA 39)	397	3,74	47, -59, 32

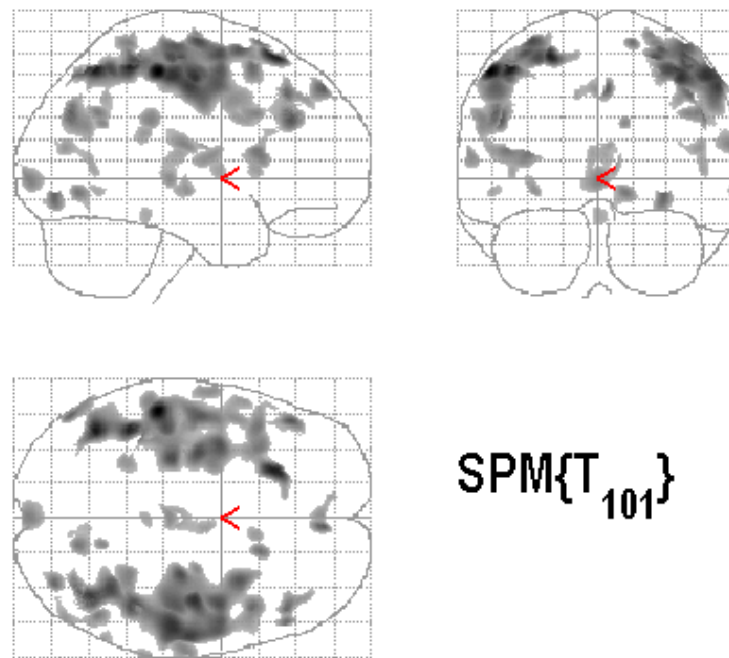


Abbildung 4.19 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination und GM-Volumen (SPM2-Glashirn)

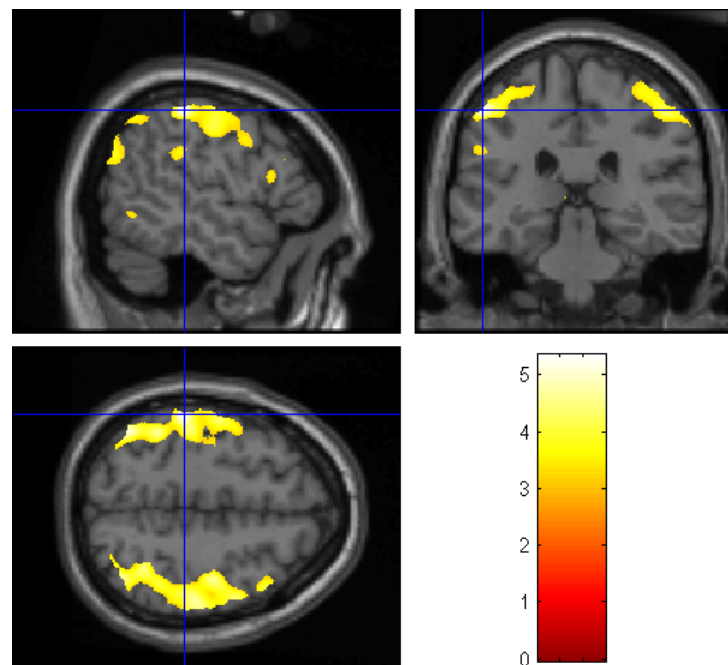


Abbildung 4.20 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

*Daumen-Finger-Opposition*

Die optimierten VBM-Analysen ergaben signifikante Korrelationen zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten Volumen der GM im rechten superioren temporalen Gyrus, dem Kleinhirn (bilateral), dem rechten präzentralen Gyrus, dem rechten postzentralen Gyrus, dem rechten mittleren frontalen Gyrus, der linken Insula, dem rechten inferioren temporalen Gyrus sowie dem rechten mittleren temporalen Gyrus (vgl. Tabelle 4.14 sowie Abbildungen 4.21 und 4.22).

Tabelle 4.14

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition und GM-Volumen*

<b>Anatomische Struktur</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>T-Wert</b>	<b>Koordinaten (x,y,z)</b>
Rechter superiorer temporaler Gyrus (BA 21)	5.938	4,61	50, -25, 0
Rechte Kleinhirnhemisphäre	11.248	4,49	9, -57, -57
Rechter präzentraler Gyrus (BA 4)	14.592	4,48	-55, -7, 42
Rechter postzentraler Gyrus (BA 7)	343	4,42	6, -52, 68
Rechter mittlerer frontaler Gyrus (BA 8)	1.469	4,21	47, 10, 37
Linke Insula (BA 13)	880	4,13	-33, 23, 8
Linke Kleinhirnhemisphäre	1.887	4,12	-42, -65, -55
Rechter inferiorer frontaler Gyrus (BA 47)	733	4,03	41, 17, -17
Rechter inferiorer temporaler Gyrus (BA 20)	250	4,00	42, -12, -44
Rechter mittlerer temporaler Gyrus (BA 39)	345	3,99	49, -60, 9

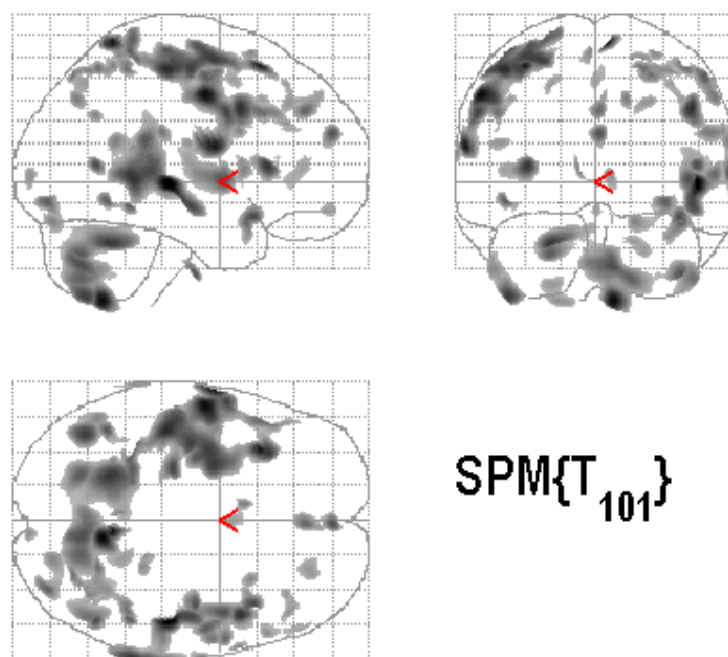


Abbildung 4.21 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition und GM-Volumen (SPM2-Glashirn)

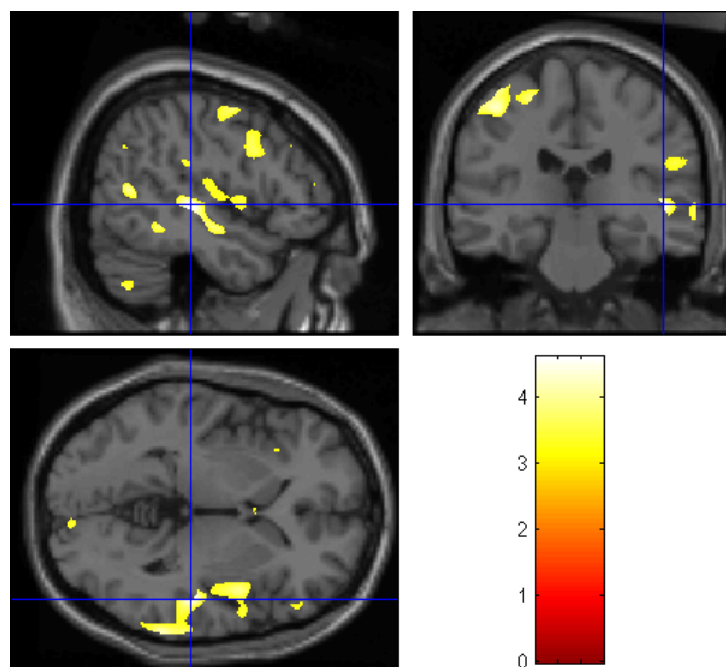


Abbildung 4.22 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

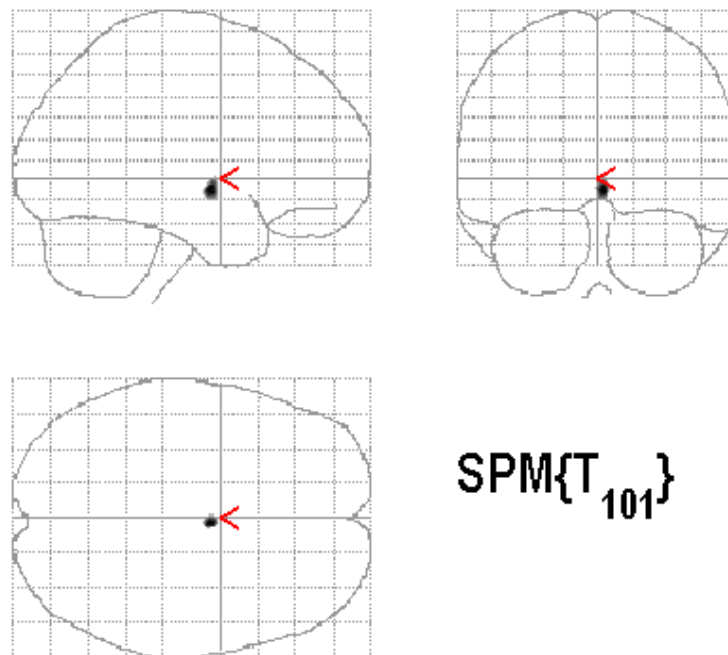
*Hand-Gesichts-Test*

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen hohen Itemwerten und einem verringerten Volumen der GM im linken Hypothalamus (vgl. Tabelle 4.15 sowie Abbildungen 4.23 und 4.24).

Tabelle 4.15

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test und GM-Volumen*

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
Linker Hypothalamus	191	3.54	-3, -5, -6



*Abbildung 4.23* Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test und GM-Volumen (SPM2-Glashirn)

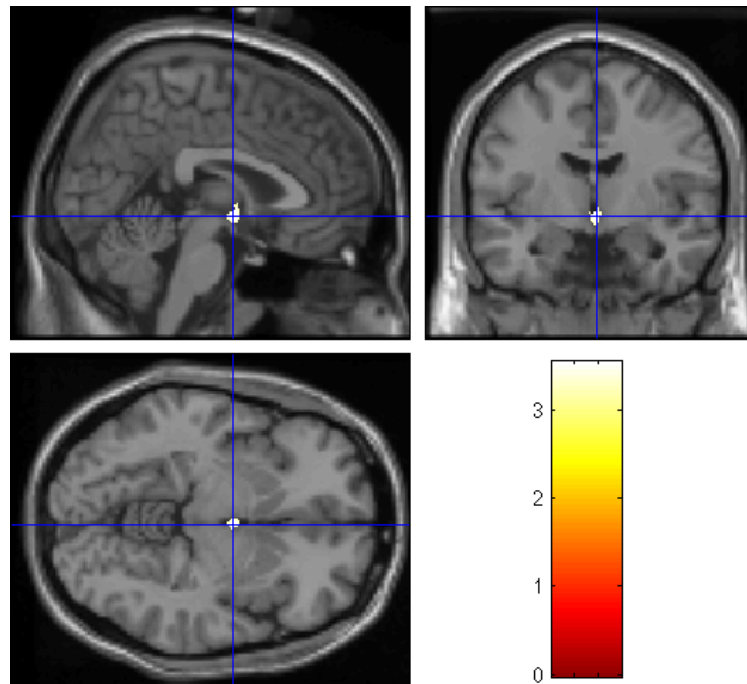


Abbildung 4.24 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

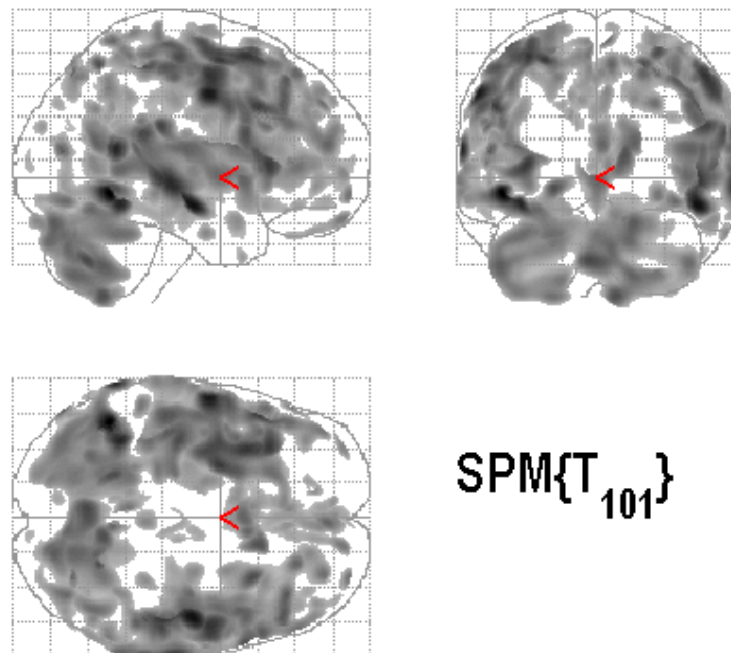
#### *Fist-Edge-Palm-Test*

Hohe Punktwerte waren signifikant mit einem verringerten GM-Volumen im linken mittleren okzipitalen Gyrus, mittleren temporalen Gyrus, linken präzentralen Gyrus, linken superioren temporalen Gyrus, rechten Nucleus Caudatus, rechten posterioren Cingulum, rechten medialen frontalen Gyrus, rechten postzentralen Gyrus, rechten Präcuneus sowie im linken inferioren frontalen Gyrus. Tabelle 4.16 liefert eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse. Abbildungen 4.25 und 4.26 stellen die signifikanten Ergebnisse grafisch dar.

Tabelle 4.16

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test und GM-Volumen*

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
<b>Linker mittlerer okzipitaler Gyrus (BA 19)</b>	<b>69.315 (157)</b>	<b>5,43</b>	<b>-46, -54, -7</b>
<b>Rechter mittlerer temporaler Gyrus (BA 21)</b>	<b>62.023 (174)</b>	<b>5,18</b>	<b>49, -13, -13</b>
Linker präzentraler Gyrus (BA 6)	52.555	5,09	-57, -5, 42
Linker superiorer temporaler Gyrus (BA 22)	795	4,95	-65, -51, 14
Rechter Nucleus Caudatus	2.785	4,40	13, 18, 11
Rechtes posteriores Cingulum (BA 31)	3.420	4,23	18, -59, 17
Rechter medialer frontaler Gyrus (BA 9)	2.369	4,18	3, 51, 17
Rechter postzentraler Gyrus (BA 7)	275	4,18	5, -52, 67
Rechter Präcuneus (BA 7)	440	4,14	30, -71, 51
Linker inferiorer frontaler Gyrus (BA 46)	167	4,03	-53, 35, 8



*Abbildung 4.25* Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test und GM-Volumen (SPM2-Glashirn)

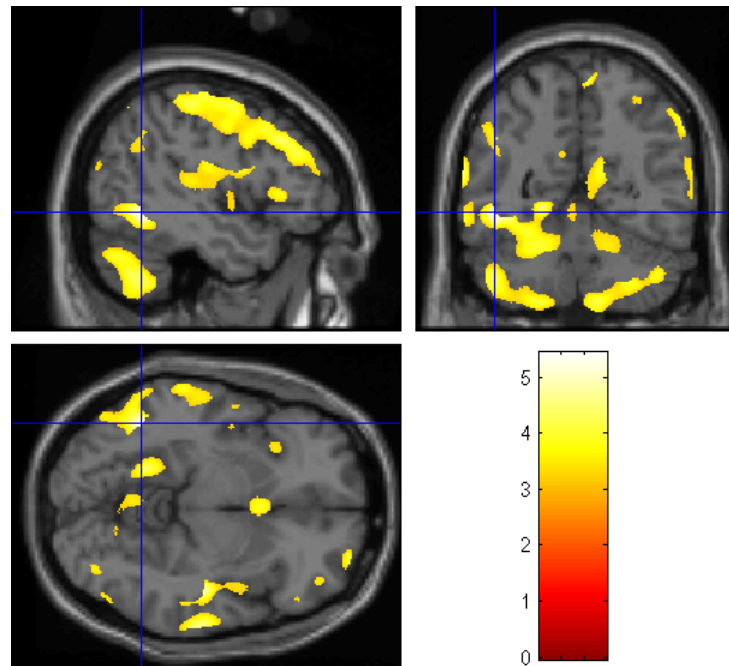


Abbildung 4.26 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

### Weißer Substanz

Nachfolgend werden die signifikanten Zusammenhänge zwischen Punktwerten und WM-Volumen der oben aufgeführten Items dargestellt.

### Seiltänzergang

Die optimierten VBM-Analysen ergaben signifikante Korrelationen zwischen hohen Itemwerten und einem verringerten Volumen der WM im linken posterioren Cingulum, im Bereich um den Kopf des rechten Nucleus Caudatus (Capsula interna), im rechten transversalen temporalen Gyrus sowie im linken inferioren parietalen Lobulus (siehe Tabelle 4.17 sowie Abbildungen 4.27 und 4.28).



Tabelle 4.17

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Seiltänzergang und WM-Volumen*

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
Linkes posteriores Cingulum (BA 31)	403	4,05	-22, -63, 17
Bereich um den Kopf des rechten Nucleus Caudatus (Capsula interna)	191	3,74	9, 5, 1
Rechter transversaler temporaler Gyrus (BA 41)	214	3,69	42, -31, 10
Linker inferiorer parietaler Lobulus (BA 40)	116	3,64	-29, -39, 49

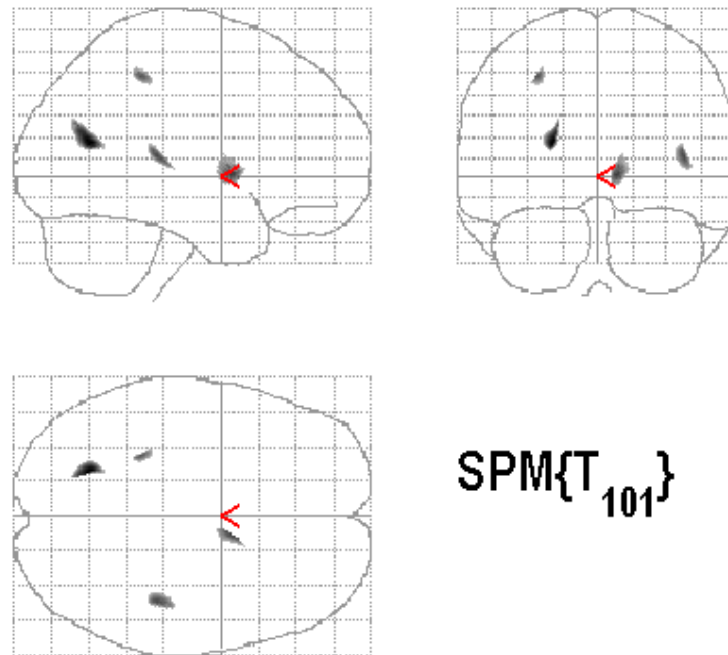


Abbildung 4.27 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Seiltänzergang und WM-Volumen (SPM2-Glashirn)

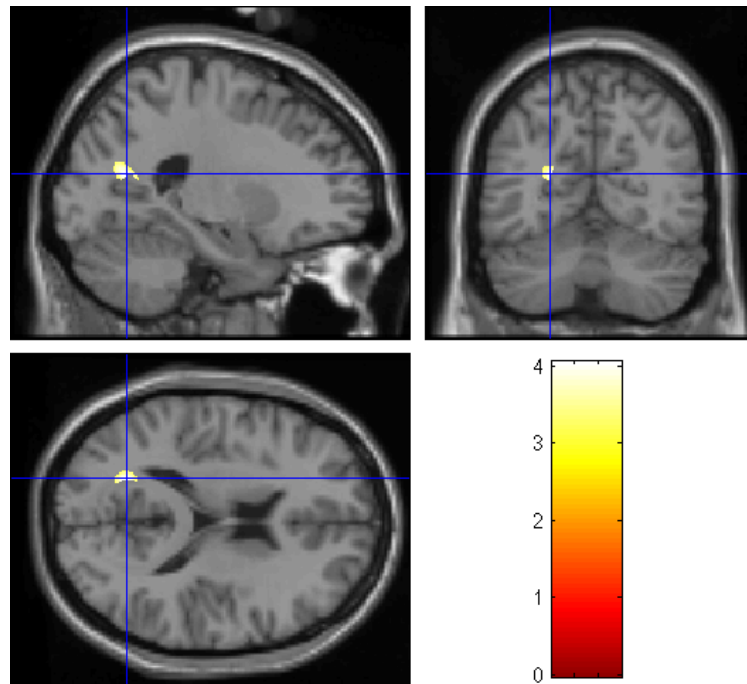


Abbildung 4.28 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Seil- tänzergang und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

### Artikulation

Es bestanden signifikante Zusammenhänge zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten Volumen der WM im rechten mittleren frontalen Gyrus (vgl. Tabelle 4.18 und Abbildungen 4.29 und 4.30).

Tabelle 4.18

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Artikulation und WM- Volumen*

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
Rechter mittlerer frontaler Gyrus (BA 9)	513	3,92	28, 33, 27

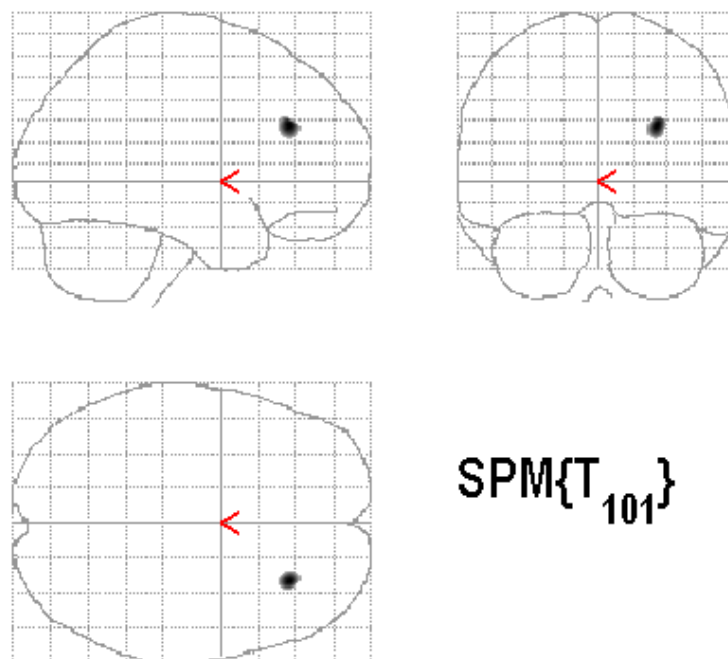


Abbildung 4.29 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Artikulation und WM-Volumen (SPM2-Glashirn)

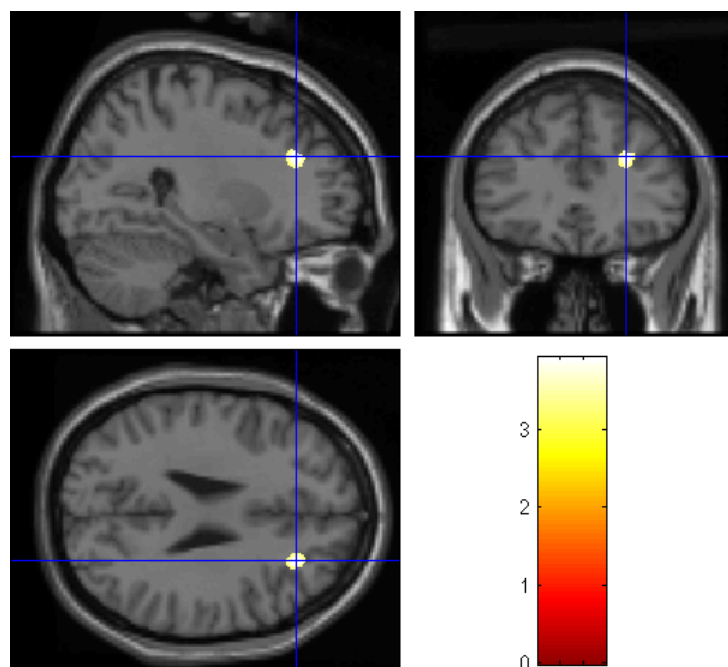


Abbildung 4.30 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Artikulation und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

*Ozeretzki's Test*

Signifikante Korrelationen zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten WM-Volumen konnten im rechten inferioren parietalen Lobulus, im Bereich um den Kopf des rechten sowie linken Nucleus Caudatus (Capsula interna), in den rechten zerebellären Tonsillen, im linken lingualen Gyrus sowie im posterioren Zingulum (bilateral) festgestellt werden. In Tabelle 4.19 sind die Resultate detailliert aufgeführt. Abbildungen 4.31 und 4.32 liefern eine grafische Darstellung der Ergebnisse.

Tabelle 4.19

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Ozeretzki's Test und WM-Volumen*

<b>Anatomische Struktur</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>T-Wert</b>	<b>Koordinaten (x,y,z)</b>
<b>Rechter inferiorer parietaler Lobulus</b>	<b>13.560 (340)</b>	<b>5,29</b>	<b>41, -38, 37</b>
<b>Bereich um den Kopf des rechten Nucleus Caudatus (Capsula interna)</b>	<b>14.832 (233)</b>	<b>4,99</b>	<b>7, 1, 0</b>
Rechte zerebelläre Tonsillen	12.804	4,50	11, -46, -43
Bereich um den Kopf des linken Nucleus Caudatus (Capsula interna)	34.371	4,48	-18, 24, -2
Linker lingualer Gyrus (BA 17)	2.832	4,40	-16, -85, -1
Rechter mittlerer frontaler Gyrus (BA 10)	407	4,02	39, 37, 21
Linker Präcuneus (BA 7)	2.447	3,89	-17, -63, 30
Rechter mittlerer frontaler Gyrus (BA 6)	626	3,75	29, 4, 45
Linkes posteriores Zingulum (BA 30)	258	3,70	-16, -48, 12
Rechtes posteriores Zingulum (BA 29)	444	3,58	17, -45, 14

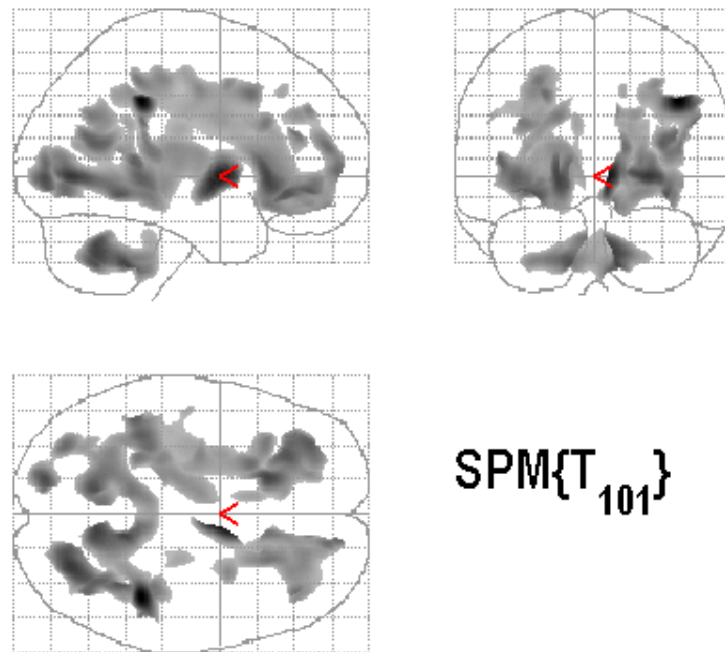


Abbildung 4.31 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Ozeretzki's Test und WM-Volumen (SPM2-Glashirn)

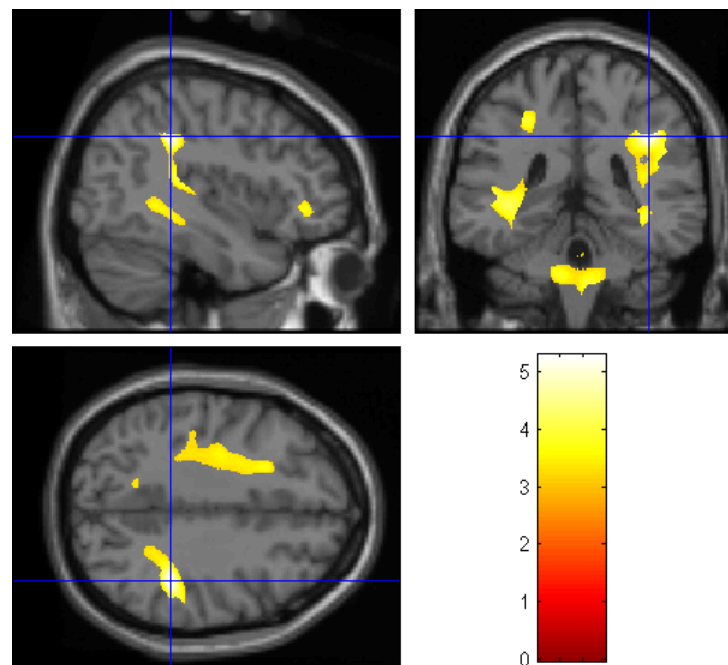


Abbildung 4.32 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Ozeretzki's Test und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

*Pronation-Supination*

Die Analyse ergab lediglich einen signifikanten Zusammenhang zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten Volumen der WM im rechten Cuneus (vgl. Tabelle 4.20 sowie Abbildungen 4.33 und 4.34).

Tabelle 4.20

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination und WM-Volumen*

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
Rechter Cuneus (BA 17)	396	3,80	24, -83, 13

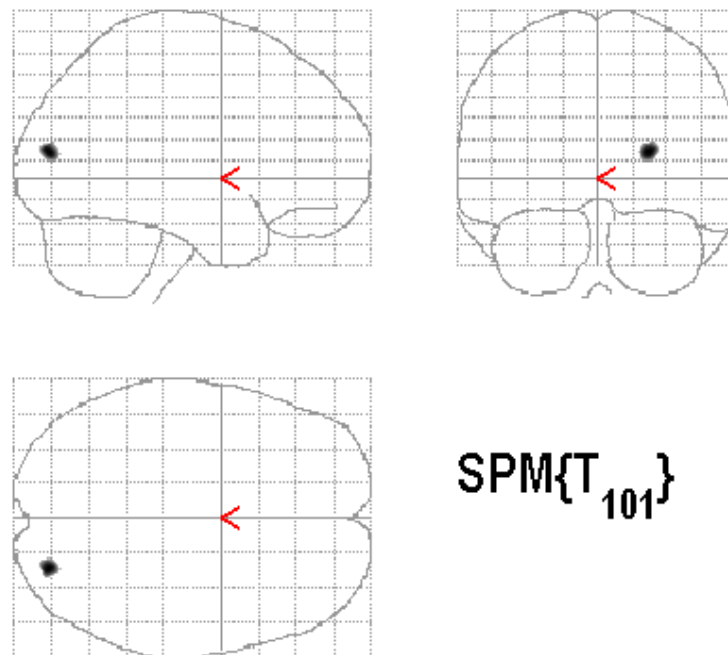


Abbildung 4.33 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination und WM-Volumen (SPM2-Glashirn)

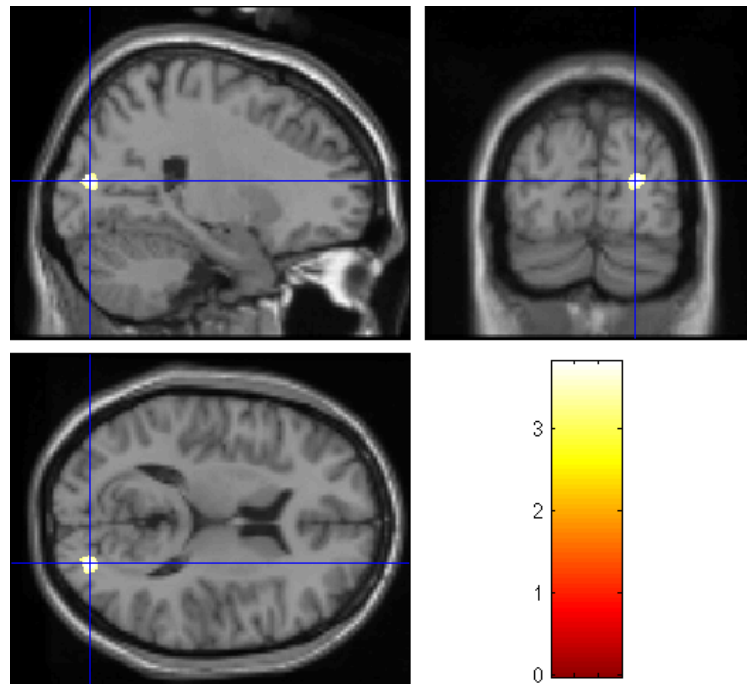


Abbildung 4.34 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

#### Daumen-Finger-Opposition

Es ergaben sich signifikante Assoziationen zwischen hohen Itemwerten und einem verringerten WM-Volumen im linken Parietallappen, im Bereich um den Kopf des rechten Nucleus Caudatus (Capsula interna) sowie im rechten lingualen Gyrus (vgl. Tabelle 4.21 sowie Abbildungen 4.35 und 4.36).

Tabelle 4.21

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition und WM-Volumen*

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
Linker Parietallappen, sub-gyral (BA 40)	152	3,68	-27, -40, 53
Bereich um den Kopf des rechten Nucleus Caudatus (Capsula interna)	157	3,58	9, 4, 2
Rechter lingualer Gyrus (BA 19)	106	3,56	26, -73, -6

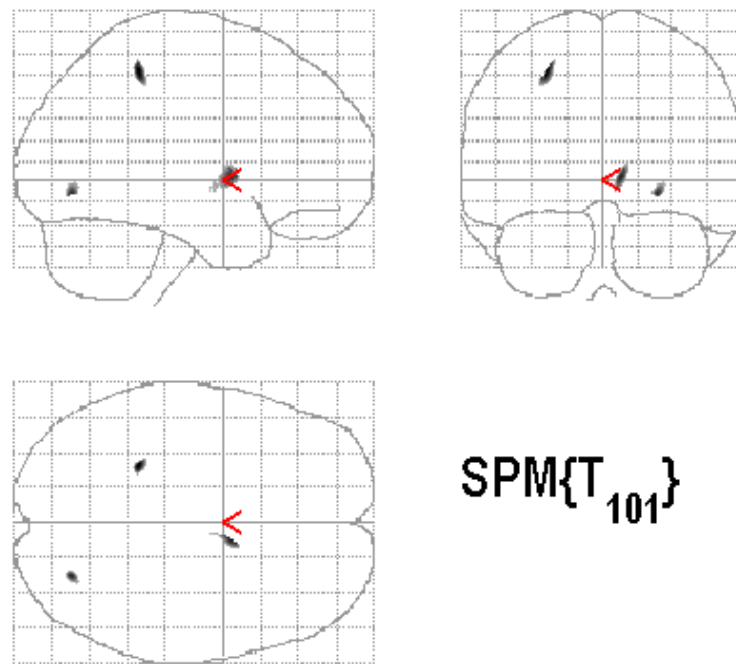


Abbildung 4.35 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition und WM-Volumen (SPM2-Glashirn)

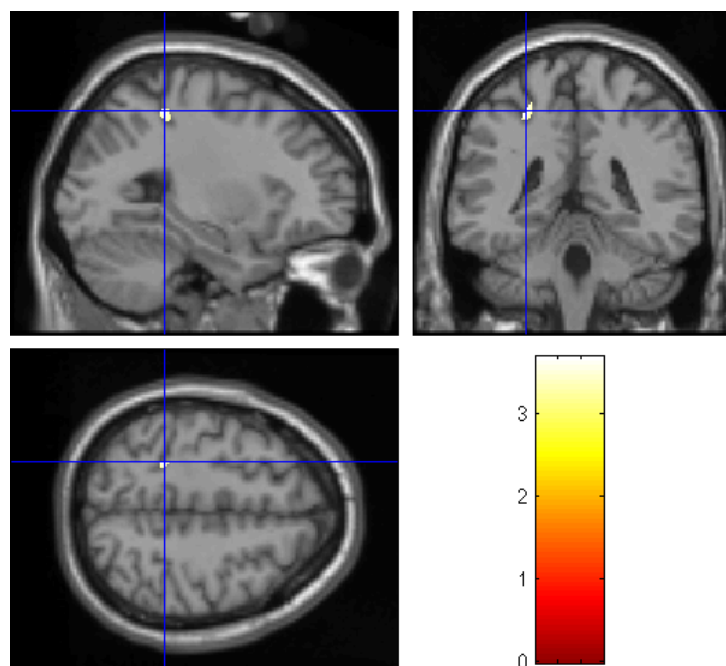


Abbildung 4.36 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)



*Hand-Gesichts-Test*

Die Analysen ergaben signifikante Korrelationen zwischen hohen Itemwerten und einem verringerten Volumen der WM im mittleren okzipitalen Gyrus (bilateral) sowie im linken superioren parietalen Lobulus (vgl. Tabelle 4.22 sowie Abbildungen 4.37 und 4.38).

Tabelle 4.22

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition und WM-Volumen*

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
Linker mittlerer okzipitaler Gyrus (BA19)	884	4,51	-29, -76, 16
Rechter mittlerer okzipitaler Gyrus (BA 19)	592	4,33	31, -76, 14
Linker superiorer parietaler Lobulus (BA 7)	316	3,74	-27, -51, 39

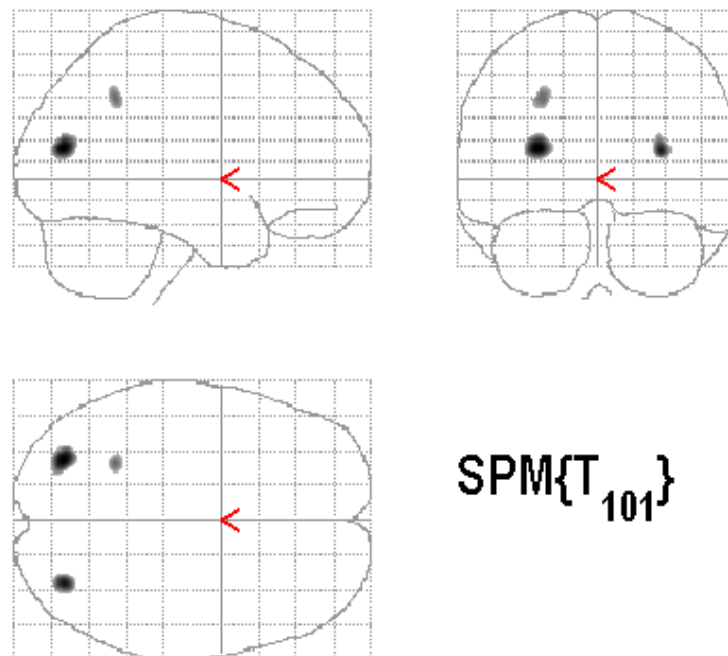


Abbildung 4.37 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test und WM-Volumen (SPM2-Glaskirn)

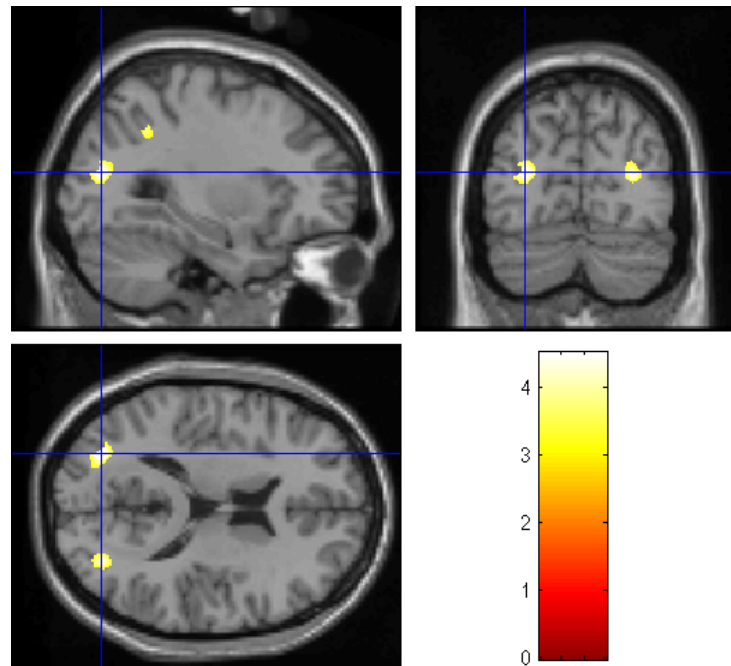


Abbildung 4.38 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

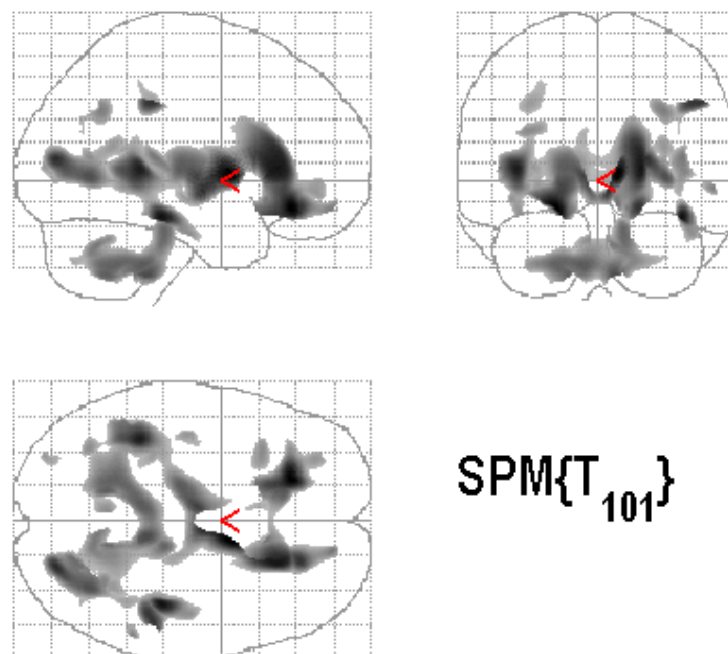
#### *Fist-Edge-Palm-Test*

Es ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen hohen Werten und einem verringerten Volumen der WM in der rechten Capsula interna, dem rechten fusiformen Gyrus, dem rechten Cuneus, dem rechten inferioren parietalen Lobulus, den rechten zerebellären Tonsillen, dem rechten transversalen temporalen Gyrus, dem rechten mittleren temporalen Gyrus, dem rechten angularen Gyrus, dem mittleren frontalen Gyrus sowie einem sub-gyralen Areal im linken Temporallappen. Tabelle 4.23 liefert eine detaillierte Übersicht der signifikanten Resultate. In Abbildungen 4.39 und 4.40 sind die Ergebnisse grafisch dargestellt.

Tabelle 4.23

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test und WM-Volumen*

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
<b>Bereich um den Kopf des rechten Nucleus Caudatus (Capsula interna)</b>	<b>29.243 (139)</b>	<b>4,89</b>	<b>10, 5, 3</b>
Rechter fusiformer Gyrus (BA 20)	1.180	4,65	41, -29, -17
Rechter Cuneus (BA 17)	4.963	4,42	23, -79, 11
Rechter inferiorer parietaler Lobulus (BA 40)	697	4,35	49, -33, 38
Rechte zerebelläre Tonsillen	13.969	4,14	7, -37, -46
Rechter transversaler temporaler Gyrus (BA 41)	772	3,77	41, -31, 11
Rechter mittlerer temporaler Gyrus	115	3,71	56, -43, -3
Rechter angularer Gyrus (BA 39)	526	3,70	32, -58, 34
Linker mittlerer frontaler Gyrus (BA 9)	530	3,61	-33, 19, 24
Linker Temporallappen (sub-gyral)	169	3,54	-42, -15, -9



**Abbildung 4.39** Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test und WM-Volumen (SPM2-Glashirn)

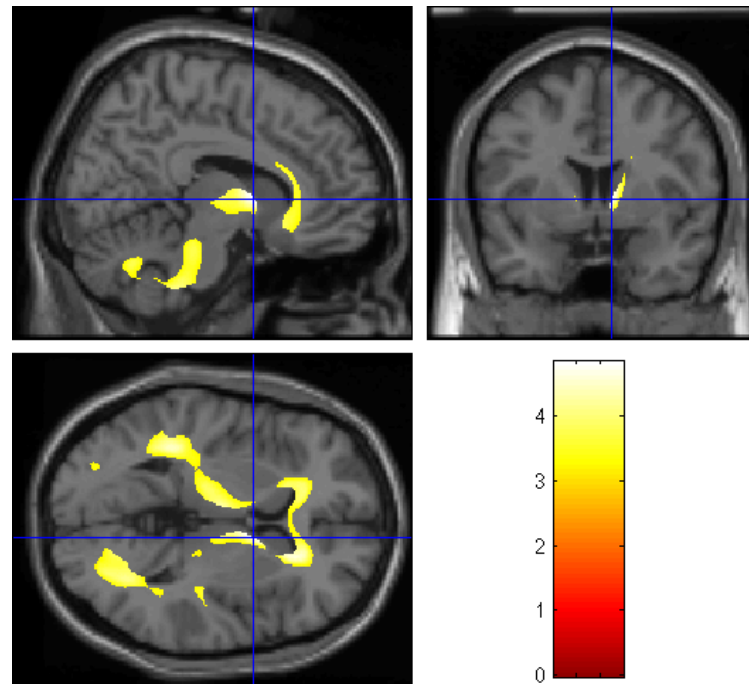


Abbildung 4.40 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

#### 4.2.4 Rechts-/Linksvergleich der Einzelitems der Heidelberger NSS-Skala

In einem nächsten Schritt wurden bei den bereits aufgeführten Items, die getrennt nach rechter und linker Hemisphäre bewertet werden können, weitere VBM-Analysen durchgeführt, um mögliche Lateralisierungseffekte zu identifizieren. Dabei wurden die Items *Pronation-Supination*, *Daumen-Finger-Opposition*, *Hand-Gesichts-Test* sowie *Fist-Edge-Palm-Test* weiter untersucht. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden signifikante Korrelationen zwischen Punktwerten und GM sowie WM getrennt für jedes Item dargestellt.

##### Pronation-Supination

###### *Graue Substanz, rechts*

Die optimierte VBM-Analyse ergab signifikante inverse Korrelationen zwischen den Werten für die rechte Hemisphäre und einem verringerten Volumen der GM im superioren frontalen Gyrus (bilateral), dem rechten präzentralen Gyrus, dem rechten medialen frontalen Gyrus, dem linken mittleren temporalen Gyrus,

dem roten Kern im linken Hirnstamm, dem inferioren parietalen Lobulus, dem rechten Präcuneus, dem linken Putamen sowie dem rechten Thalamus (vgl. Tabelle 4.24 sowie Abbildungen 4.41 und 4.42).

Tabelle 4.24

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination (rechts) und GM-Volumen*

<b>Anatomische Struktur</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>T-Wert</b>	<b>Koordinaten (x,y,z)</b>
Linker superiorer frontaler Gyrus (BA 6)	20.259	5,58	-21, 28, 59
Rechter präzentraler Gyrus (BA 4)	21.175	5,07	41, -14, 50
Rechter superiorer frontaler Gyrus (BA 6)	399	4,44	17, 19, 66
Rechter medialer frontaler Gyrus (BA 8)	602	4,31	5, 50, 44
Linker mittlerer temporaler Gyrus (BA 39)	2.369	4,30	-50, -73, 29
Linker Hirnstamm, roter Kern	455	4,20	0, -26, -1
Linker inferiorer parietaler Lobulus (BA 40)	1.104	4,17	-54, -36, 27
Rechter Präcuneus (BA 31)	279	4,16	13, -57, 28
Linker lentiformer Nucleus, Putamen	434	4,04	-30, -16, -5
Rechter Thalamus	1.320	3,95	3, -6, 15

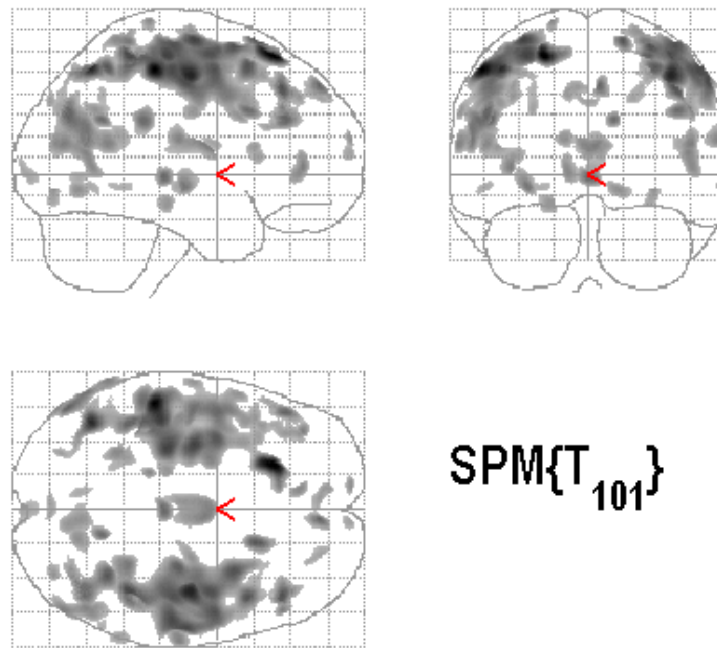


Abbildung 4.41 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination (rechts) und GM-Volumen (SPM2-Glashirn)

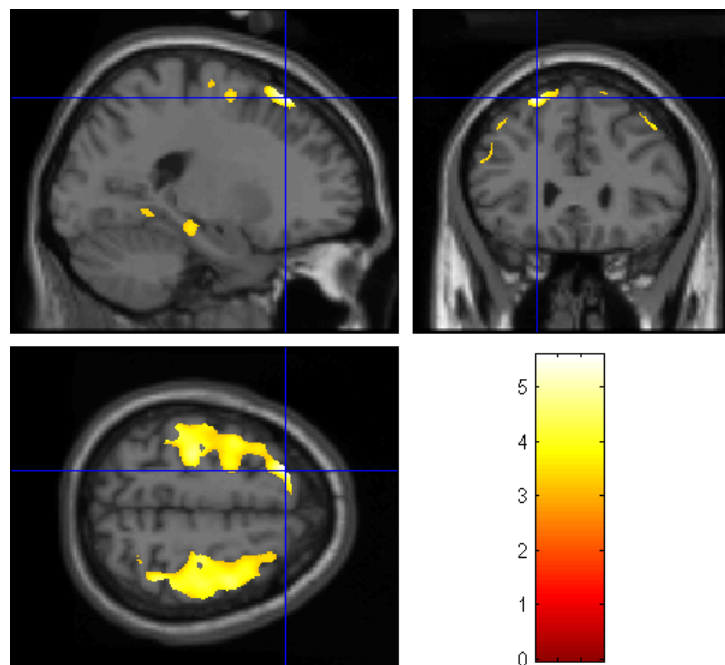


Abbildung 4.42 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination (rechts) und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

*Graue Substanz, links*

Es zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen hohen Itemwerten und einem verringerten Volumen der GM im linken inferioren parietalen Lobulus, im linken postzentralen Gyrus, im rechten superioren parietalen Lobulus, im rechten fusiformen Gyrus, in der linken Insula, im linken mittleren frontalen Gyrus, im rechten präzentralen Gyrus sowie im rechten superioren frontalen Gyrus (vgl. Tabelle 4.25 sowie Abbildungen 4.43 und 4.44).

Tabelle 4.25

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination (rechts) und GM-Volumen*

<b>Anatomische Struktur</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>T-Wert</b>	<b>Koordinaten (x,y,z)</b>
Linker inferiorer parietaler Lobulus (BA 40)	1.146	4,66	-42, -45, 54
Linker postzentraler Gyrus (BA 40)	663	4,29	-52, -31, 53
Rechter superiorer parietaler Lobulus (BA 7)	5.903	4,29	37, -64, 54
Linker postzentraler Gyrus (BA 3)	1.343	3,90	-50, -11, 53
Rechter fusiformer Gyrus (BA 19)	281	3,86	32, -80, -10
Linke Insula (BA 13)	677	3,83	-33, 16, 13
Linker mittlerer frontaler Gyrus (BA 6)	174	3,83	-24, 24, 60
Rechter präzentraler Gyrus (BA 6)	561	3,75	27, -20, 59
Rechter superiorer frontaler Gyrus (BA 8)	120	3,74	4, 47, 44
Linker mittlerer frontaler Gyrus (BA 9)	198	3,71	-46, 34, 31

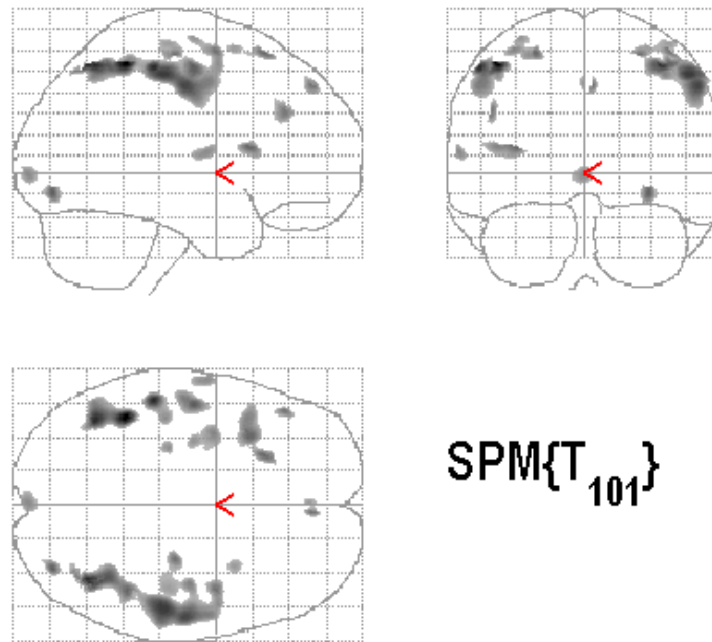


Abbildung 4.43 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination (links) und GM-Volumen (SPM2-Glashirn)

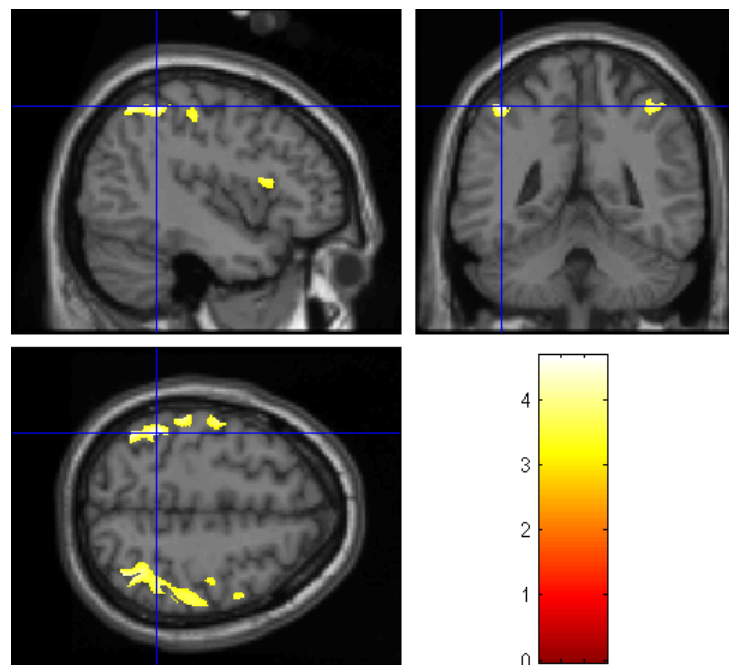


Abbildung 4.44 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination (links) und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)



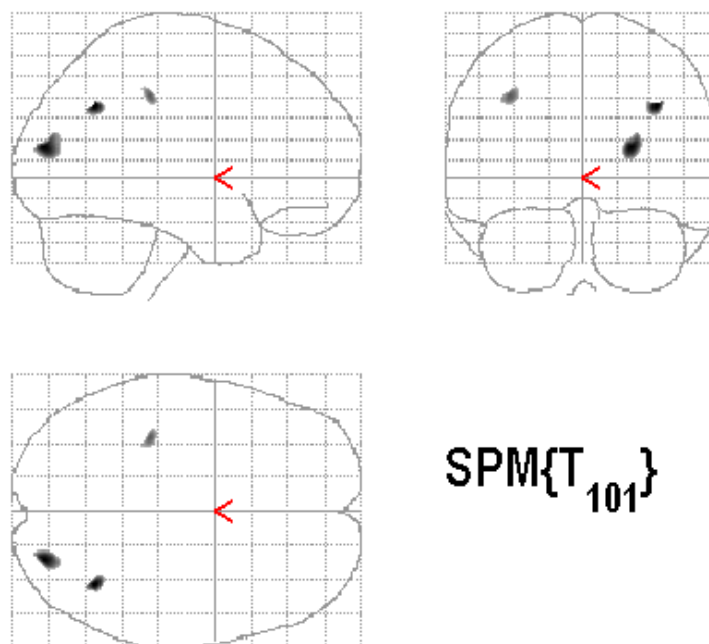
*Weißer Substanz, rechts*

Hinsichtlich der WM konnten signifikante Assoziationen zwischen hohen Itemwerten und einem verringerten Volumen im rechten angularen Gyrus, im rechten mittleren okzipitalen Gyrus sowie im linken inferioren parietalen Lobulus festgestellt werden (vgl. Tabelle 4.26, Abbildungen 4.45 und 4.46).

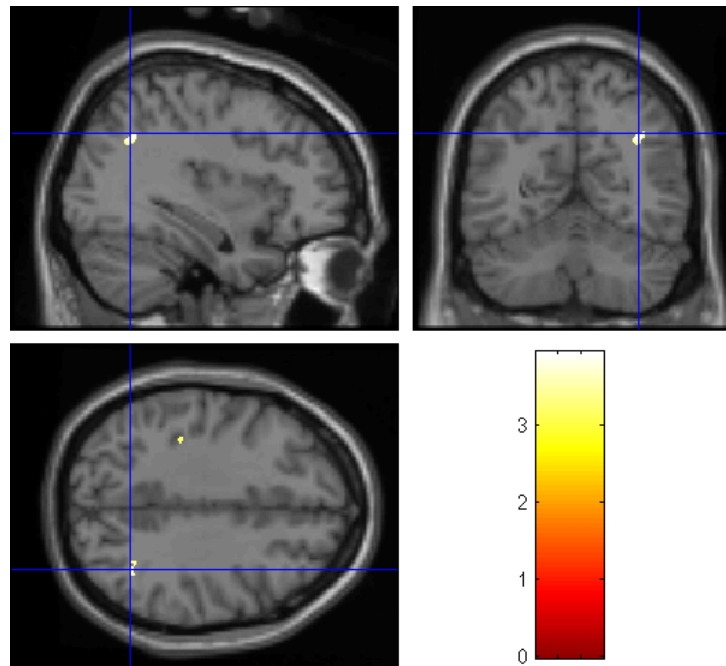
Tabelle 4.26

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination (rechts) und WM-Volumen*

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
Rechter angularer Gyrus (BA 39)	186	3,95	36, -59, 37
Rechter mittlerer okzipitaler Gyrus (BA 18)	595	3,79	24, -85, 16
Linker inferiorer parietaler Lobulus (BA 40)	174	3,56	-36, -32, 41



**Abbildung 4.45** Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination (links) und WM-Volumen (SPM2-Glashirn)



*Abbildung 4.46* Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Pronation-Supination (links) und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

#### *Weißer Substanz, links*

Für die linke Hemisphäre ergaben sich keine Korrelationen zwischen Itemwerten und WM-Volumen.

### **Daumen-Finger-Opposition**

#### *Graue Substanz, rechts*

Es konnten signifikante Korrelationen zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten Volumen der GM in der rechten Kleinhirnhemisphäre, dem linken mittleren frontalen Gyrus, dem rechten postzentralen Gyrus, dem linken fusiformen Gyrus, dem rechten superioren frontalen Gyrus, dem linken inferioren Gyrus, dem rechten mittleren temporalen Gyrus, dem rechten mittleren frontalen Gyrus sowie dem rechten superioren parietalen Lobulus nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 4.27, Abbildungen 4.47 und 4.48).

Tabelle 4.27

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition (rechts) und GM-Volumen*

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
Rechte Kleinhirnhemisphäre	46.690	4,75	9, -57, -57
Linker mittlerer frontaler Gyrus (BA 6)	25.820	4,74	-34, 20, 57
Rechter postzentraler Gyrus (BA 1)	18.035	4,62	50, -25, 57
Linker fusiformer Gyrus (BA 37)	865	4,48	-43, -55, -9
Rechter superiorer frontaler Gyrus (BA 9)	770	4,29	2, 55, 24
Rechter postzentraler Gyrus (BA 7)	337	4,28	6, -52, 68
Linker inferiorer frontaler Gyrus (BA 13)	1.326	4,27	-34, 24, 7
Rechter mittlerer temporaler Gyrus (BA 39)	722	4,22	50, -60, 8
Rechter mittlerer frontaler Gyrus (BA 8)	3.122	4,20	47, 10, 37
Rechter superiorer parietaler Lobulus (BA 7)	6.627	4,20	31, -68, 54

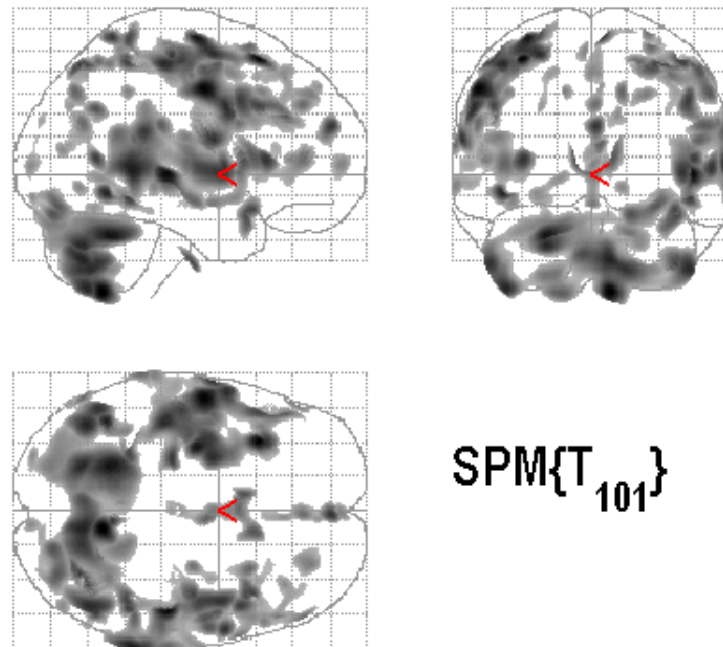


Abbildung 4.47 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition (rechts) und GM-Volumen (SPM2-Glashirn)

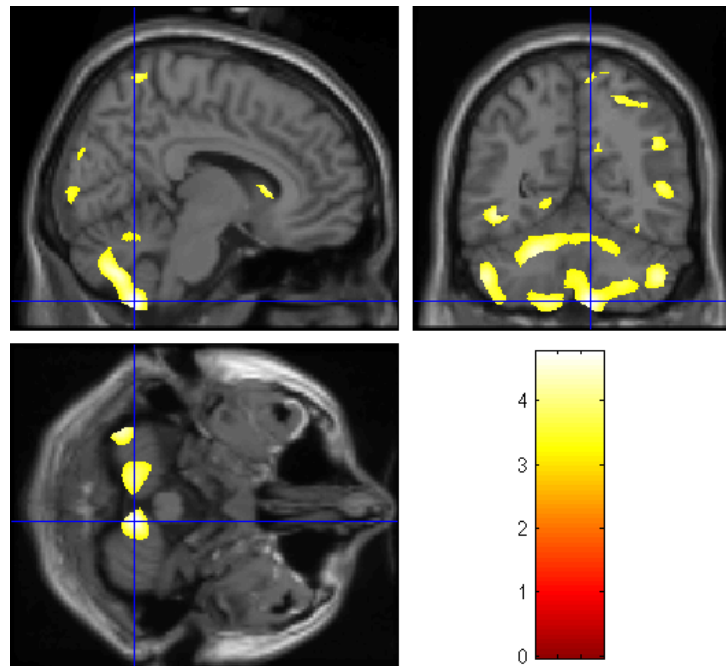


Abbildung 4.48: Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition (rechts) und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

#### *Graue Substanz, links*

Die optimierte VBM-Analyse ergab signifikante Korrelationen zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten Volumen der GM im rechten superioren temporalen Gyrus, im postzentralen Gyrus (bilateral), im linken präzentralen Gyrus, im rechten mittleren frontalen Gyrus, im rechten inferioren okzipitalen Gyrus sowie der rechten Kleinhirnhemisphäre. Tabelle 4.28 liefert eine detaillierte Übersicht der signifikanten Resultate. In Abbildungen 4.49 und 4.50 sind die Ergebnisse grafisch dargestellt.

Tabelle 4.28

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition (links) und GM-Volumen*

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
Rechter superiorer temporaler Gyrus (BA 21)	953	4,44	49, -23, -1
Rechter postzentraler Gyrus (BA 7)	305	4,28	6, -52, 68
Linker präzentraler Gyrus (BA 4)	489	4,23	-63, -2, 17
Rechter mittlerer frontaler Gyrus (BA 9)	957	4,02	46, 9, 36
Linker präzentraler Gyrus (BA 4)	1.383	4,00	-56, -7, 43
Linker postzentraler Gyrus (BA 3)	4.830	3,99	-42, -26, 64
Rechter inferiorer okzipitaler Gyrus (BA 18)	272	3,96	34, -84, -9
Rechte Kleinhirnhemisphäre	533	3,95	9, -57, -57
Rechter superiorer temporaler Gyrus (BA 22)	1.113	3,93	69, -31, 8
Rechter postzentraler Gyrus (BA 5)	191	3,81	23, -37, 61

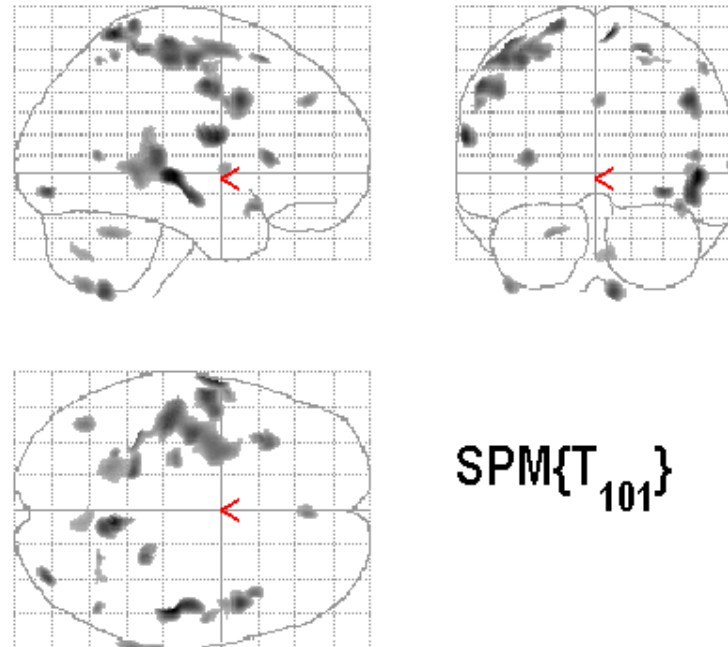


Abbildung 4.49 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition (links) und GM-Volumen (SPM2-Glashirn)

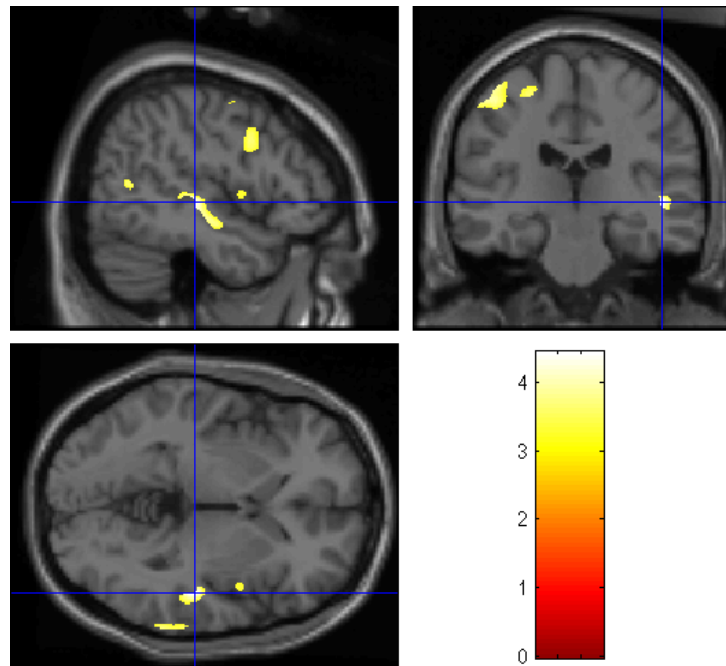


Abbildung 4.50 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition (links) und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

#### *Weißer Substanz, rechts*

Es konnten signifikante Assoziationen zwischen hohen Itemwerten und einem verringerten Volumen der WM im Bereich um den Nucleus Caudatus (Capsula interna, bilateral), im linken Parietallappen, im linken mittleren frontalen Gyrus, im rechten superioren frontalen Gyrus sowie im Kleinhirn (bilateral) nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 4.29 sowie Abbildungen 4.51 und 4.52).

Tabelle 4.29

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition (rechts) und WM-Volumen*

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
Bereich um den Kopf des rechten Nucleus Caudatus (Capsula Interna)	378	3,94	9, 4, 2
Linker Parietallappen (sub-gyral)	206	3,85	-26, -41, 54
Linker mittlerer frontaler Gyrus (BA 11)	453	3,65	-19, 37, -14
Rechter superiorer frontaler Gyrus (BA 10)	298	3,63	26, 72, -6
Rechte Kleinhirnhemisphäre	198	3,62	7, -35, -46
Bereich um den linken Nucleus Caudatus (Capsula Interna)	101	3,38	-18, 21, 8
Rechte Kleinhirnhemisphäre	172	3,32	13, -59, -34
Linke Kleinhirnhemisphäre	152	3,26	-16, -55, -41

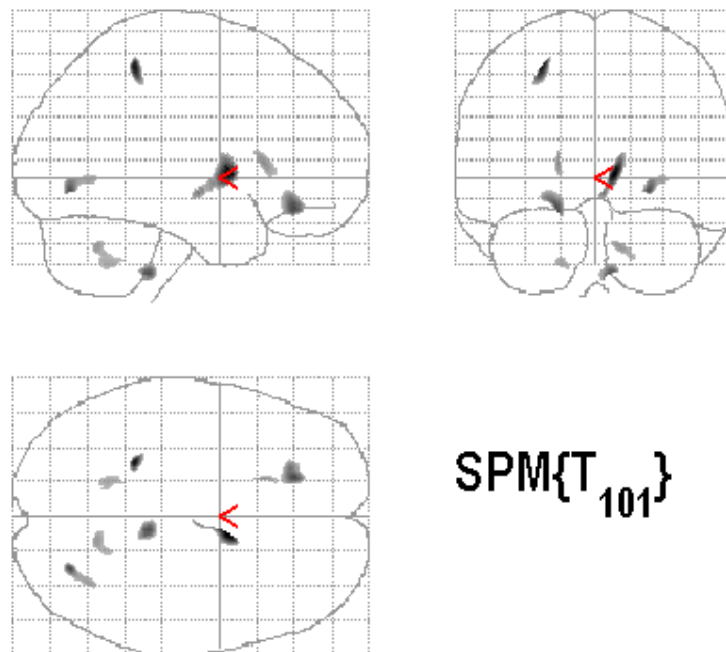


Abbildung 4.51 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition (rechts) und WM-Volumen (SPM2-Glashirn)

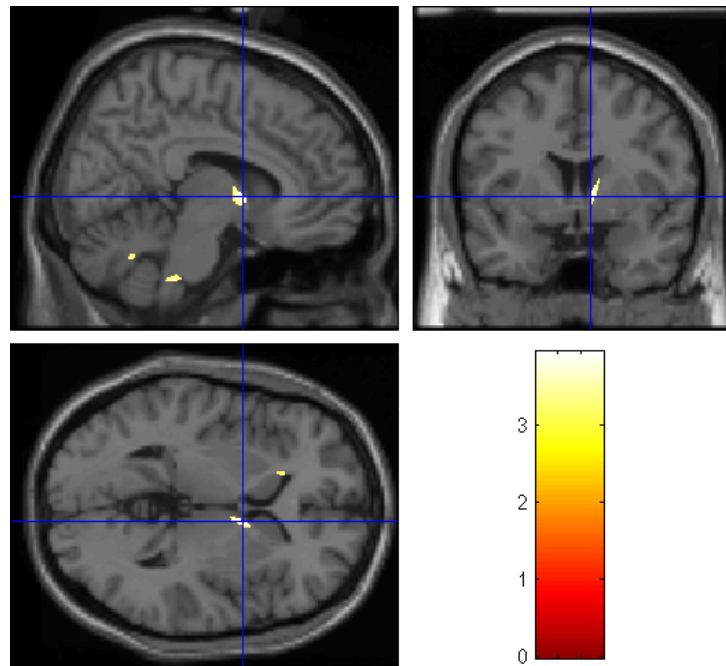


Abbildung 4.52 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Daumen-Finger-Opposition (rechts) und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

#### *Weißer Substanz, links*

Die optimierten VBM-Analysen ergaben keinerlei signifikanten Korrelationen zwischen Itemscore und einem verringerten Volumen der WM.

#### **Hand-Gesichts-Test**

#### *Graue Substanz, rechts*

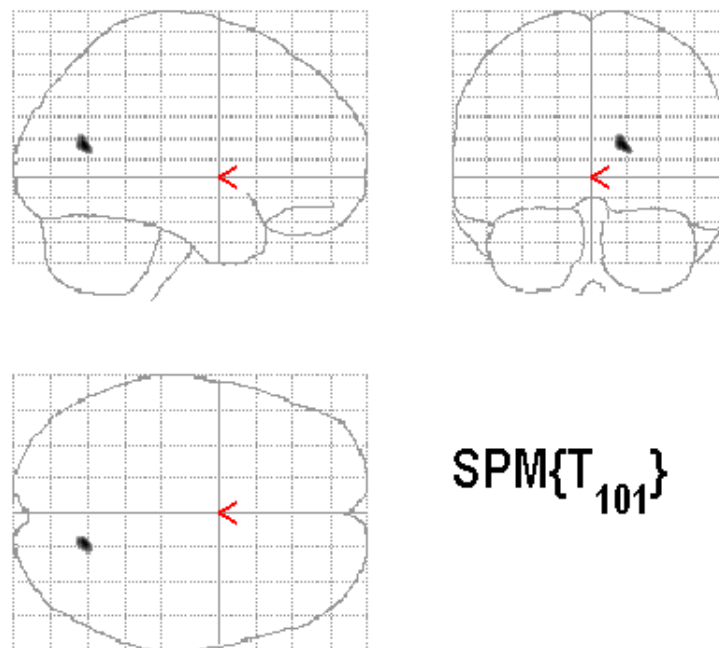
Es zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten GM-Volumen im rechten posterioren Cingulum (vgl. Tabelle 4.30, sowie Abbildungen 4.53 und 4.54).



Tabelle 4.30

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (rechts) und GM-Volumen*

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
Rechtes posteriores Cingulum (BA 31)	252	3,49	15, -66, 17



**Abbildung 4.53** Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (rechts) und GM-Volumen (SPM2-Glashirn)

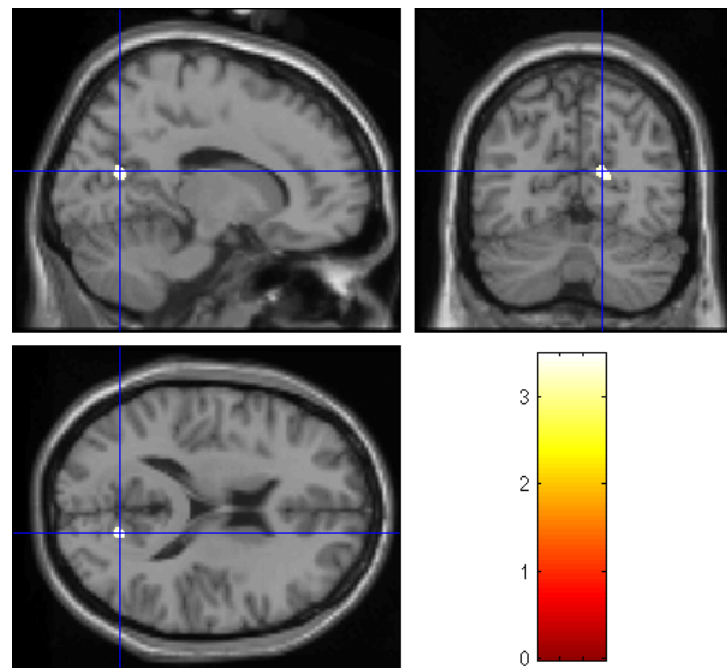


Abbildung 4.54 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (rechts) und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

#### Graue Substanz, links

Die optimierte VBM ergab signifikante Korrelationen zwischen hohen Itemwerten und einem verringerten Volumen der GM in der linken Kleinhirnhemisphäre (zerebelläre Tonsillen und Tuber), dem rechten Hypothalamus sowie dem rechten Thalamus (vgl. Tabelle 4.31 sowie Abbildungen 4.55 und 4.56).

Tabelle 4.31

Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (links) und GM-Volumen

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
Linke Kleinhirnhemisphäre (zerebelläre Tonsillen)	426	4,09	-33, -40, -36
Rechter Hypothalamus	637	4,05	1, -6, -6
Linke Kleinhirnhemisphäre (Tuber)	368	3,70	-51, -62, -30
Rechter Thalamus	534	3,55	3, -16, 16

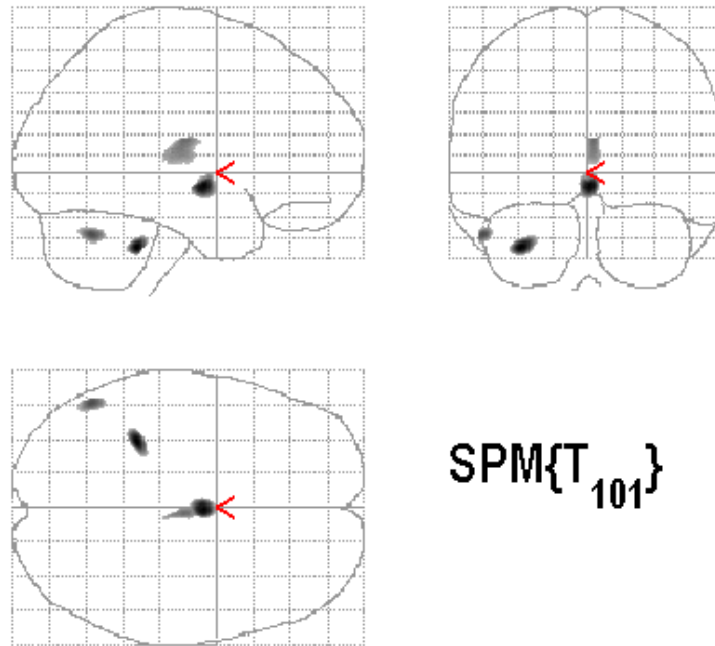


Abbildung 4.55 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (links) und GM-Volumen (SPM2-Glashirn)

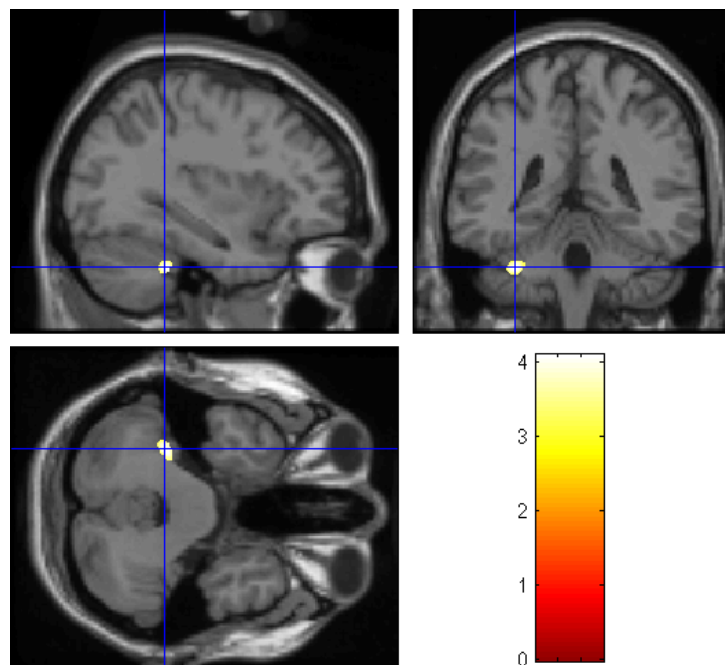


Abbildung 4.56 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (links) und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

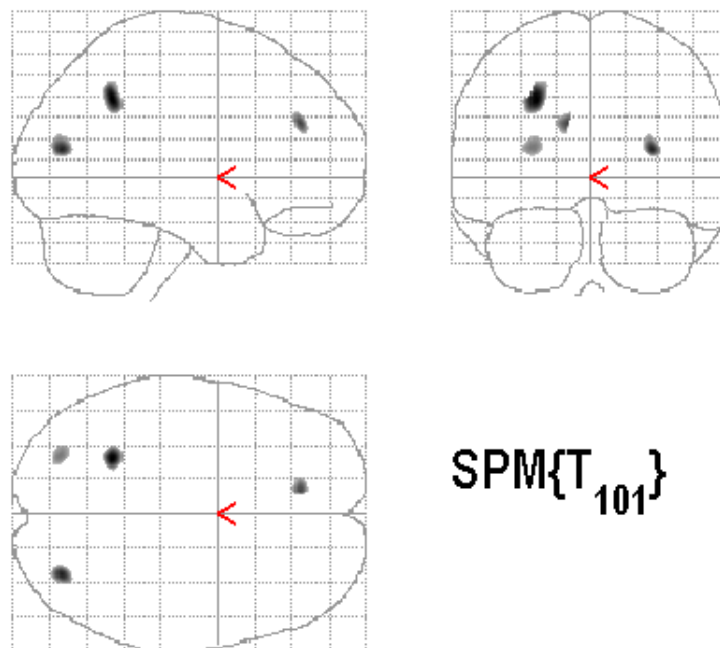
*Weißer Substanz, rechts*

Es zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen hohen Itemwerten und einem verringerten Volumen der WM im linken superioren parietalen Lobulus, im mittleren okzipitalen Gyrus (bilateral) sowie dem linken medialen frontalen Gyrus (siehe Tabelle 4.32 sowie Abbildungen 4.57 und 4.58).

Tabelle 4.32

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (rechts) und WM-Volumen*

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
Linker superiorer parietaler Lobulus (BA 7)	776	4,27	-27, -52, 40
Rechter mittlerer okzipitaler Gyrus (BA 19)	446	4,05	30, -76, 14
Linker medialer frontaler Gyrus (BA 9)	224	3,87	-11, 40, 27
Linker mittlerer okzipitaler Gyrus (BA 19)	327	3,55	-28, -77, 16



*Abbildung 4.57* Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (rechts) und WM-Volumen (SPM2-Glashirn)

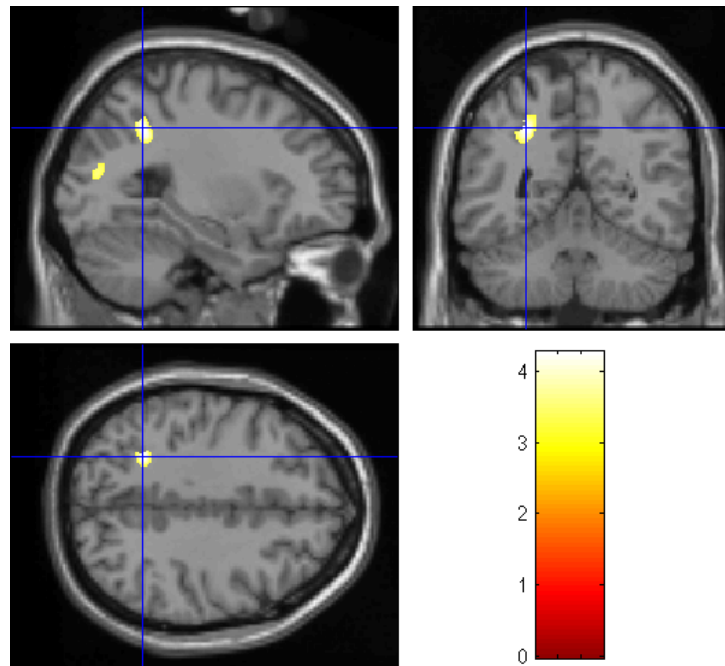


Abbildung 4.58 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (rechts) und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

#### Weißer Substanz, links

Die optimierte VBM-Analyse zeigte lediglich einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem hohen Punktwert und einem verringerten Volumen der WM im linken mittleren okzipitalen Gyrus (vgl. Tabelle 4.33 sowie Abbildungen 4.59 und 4.60).

Tabelle 4.33

Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (links) und WM-Volumen

Anatomische Struktur	Clustergröße (Voxel)	T-Wert	Koordinaten (x,y,z)
Linker mittlerer okzipitaler Gyrus (BA 19)	382	4,04	-29, -76, 16

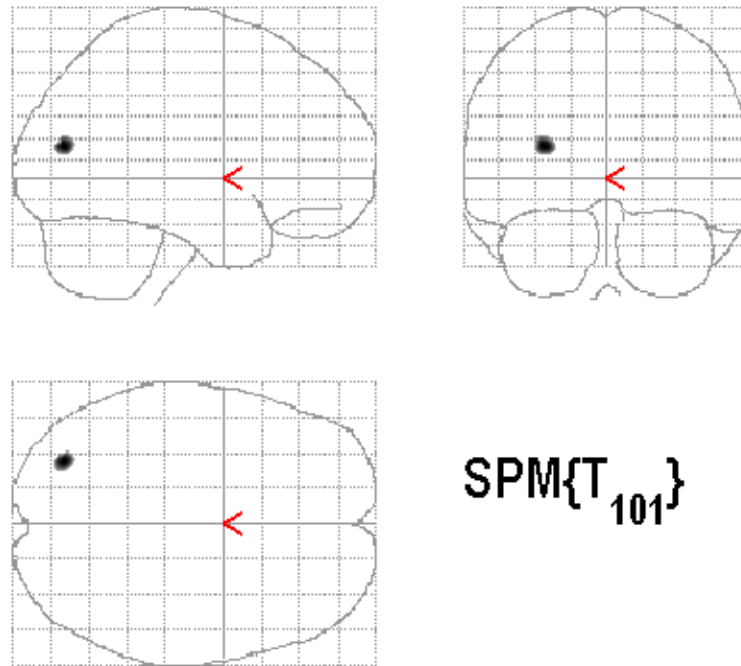


Abbildung 4.59 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (links) und WM-Volumen (SPM2-Glashirn)

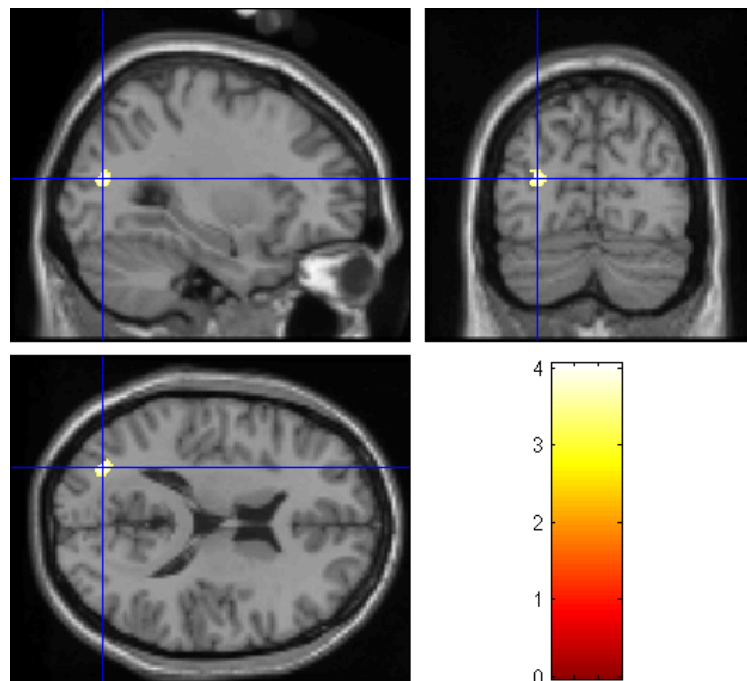


Abbildung 4.60 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Hand-Gesichts-Test (links) und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

## Fist-Edge-Palm-Test

### *Graue Substanz, rechts*

Es zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen hohen Itemwerten und einem verringerten Volumen der GM im linken fusiformen Gyrus, im mittleren temporalen Gyrus (bilateral), im superioren parietalen Lobulus (bilateral), im rechten postzentralen Gyrus, im mittleren frontalen Gyrus (bilateral) sowie im rechten präzentralen Gyrus. Tabelle 4.34 liefert einen detaillierten Überblick der Resultate. In Abbildungen 4.61 und 4.62 sind die Ergebnisse grafisch dargestellt.

Tabelle 4.34

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge Palm-Test (rechts) und GM-Volumen*

<b>Anatomische Struktur</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>T-Wert</b>	<b>Koordinaten (x,y,z)</b>
Linker fusiformer Gyrus (BA 37)	42.016	4,67	-45, -54, -8
Rechter mittlerer temporaler Gyrus (BA 21)	9.002	4,42	49, -13, -13
Rechter superiorer parietaler Lobulus (BA 7)	386	4,30	23, -58, 55
Rechter postzentraler Gyrus (BA 7)	257	4,29	4, -53, 66
Linker mittlerer frontaler Gyrus (BA 9)	14.558	4,26	-49, 19, 35
Rechter präzentraler Gyrus (BA 6)	11.222	4,18	56, -4, 43
Linker mittlerer temporaler Gyrus (BA 39)	267	4,11	-52, -76, 13
Linker superiorer parietaler Lobulus (BA 7)	198	4,10	-41, -60, 54
Linker mittlerer temporaler Gyrus (BA 21)	618	4,03	-68, -32, -8
Rechter mittlerer frontaler Gyrus (BA 8)	479	4,00	38, 32, 47

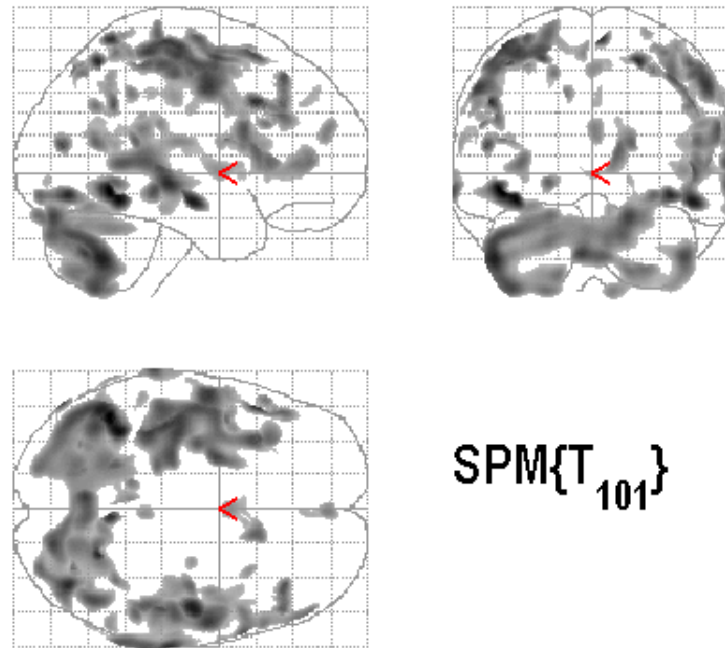


Abbildung 4.61 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (rechts) und GM-Volumen (SPM2-Glashirn)

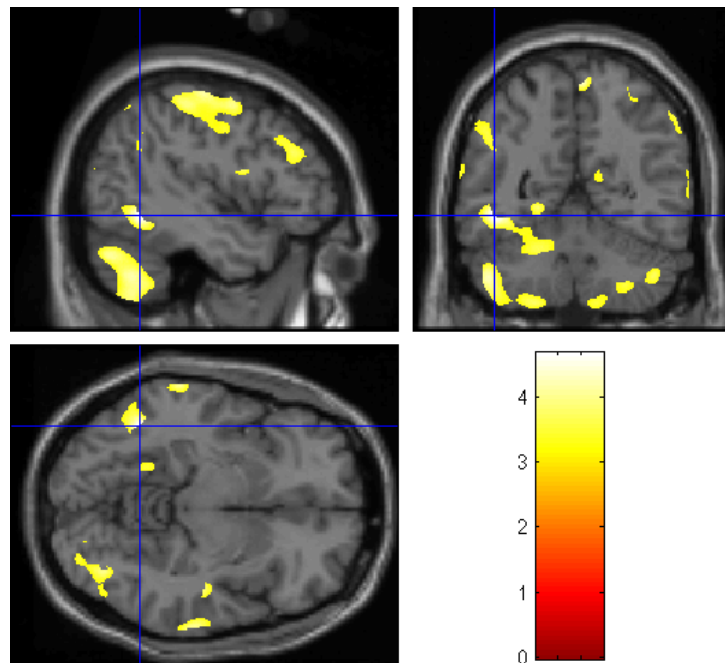


Abbildung 4.62 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (rechts) und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)



*Graue Substanz, links*

Die optimierte VBM-Analyse ergab signifikante Assoziationen zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten GM-Volumen im superioren temporalen Gyrus (bilateral), im linken präzentralen Gyrus, im linken anterioren Cingulum, im rechten Präcuneus, im rechten superioren parietalen Lobulus, im rechten superioren frontalen Gyrus, im rechten medialen frontalen Gyrus, im rechten mittleren temporalen Gyrus sowie im linken parazentralen Lobulus (vgl. Tabelle 4.35 sowie Abbildungen 4.63 und 4.64).

Tabelle 4.35

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (rechts) und GM-Volumen*

<b>Anatomische Struktur</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>T-Wert</b>	<b>Koordinaten (x,y,z)</b>
Linker superiorer temporaler Gyrus (BA 22)	60.214	5,74	-65, -51, 14
Linker präzentraler Gyrus (BA 6)	139.434	5,37	-58, -5, 40
Linkes anteriores Cingulum (BA 25)	3.311	4,54	0, 12, -3
Rechter Präcuneus (BA 7)	329	4,01	27, -71, 53
Rechter superiorer parietaler Lobulus (BA 7)	238	3,99	23, -58, 55
Rechter superiorer frontaler Gyrus (BA 6)	229	3,93	9, -9, 73
Rechter medialer frontaler Gyrus (BA 6)	520	3,93	11, -13, 55
Rechter mittlerer temporaler Gyrus (BA 39)	1.039	3,91	48, -60, 8
Rechter superiorer temporaler Gyrus (BA 38)	421	3,90	56, 10, -22
Linker parazentraler Lobulus (BA 5)	398	3,85	-4, -45, 60

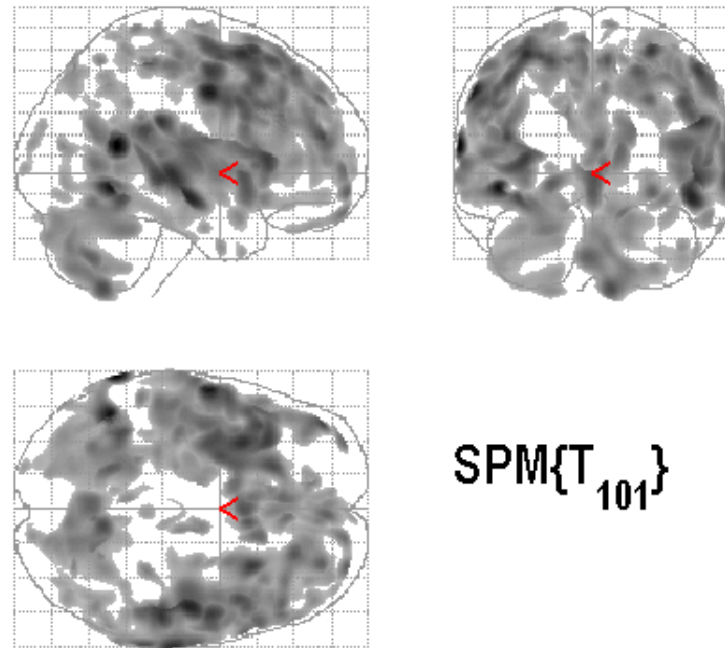


Abbildung 4.63 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (links) und GM-Volumen (SPM2-Glashirn)

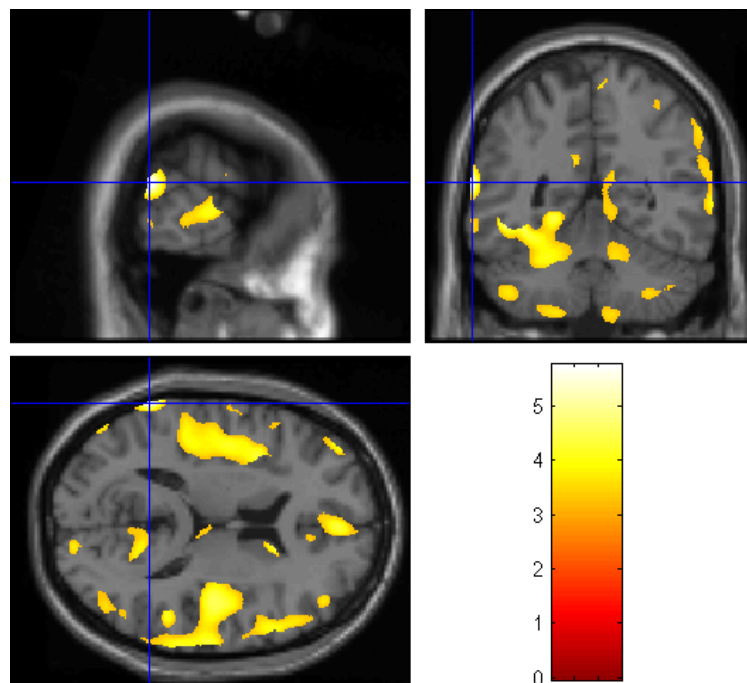


Abbildung 4.64 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (links) und GM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

*Weißer Substanz, rechts*

Es zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten Volumen der WM in den rechten zerebellaren Tonsillen, im mittleren frontalen Gyrus (bilateral), in der rechten Capsula interna, im linken superioren temporalen Gyrus, im rechten Cuneus, im rechten inferioren parietalen Lobulus, im rechten fusiformen Gyrus sowie im rechten lingualen Gyrus (vgl. Tabelle 4.36 sowie Abbildungen 4.65 und 4.66).

Tabelle 4.36

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (rechts) und WM-Volumen*

<b>Anatomische Struktur</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>T-Wert</b>	<b>Koordinaten (x,y,z)</b>
Rechte zerebellare Tonsillen	3.791	4,20	7, -37, -46
Linker mittlerer frontaler Gyrus (BA 11)	1.459	4,06	-20, 33, -13
Bereich um den Kopf des rechten Nucleus Caudatus (Capsula interna)	838	4,00	10, 6, 2
Linker superiorer temporaler Gyrus (BA 41)	653	3,88	-40, -39, 8
Rechter Cuneus (BA 17)	568	3,87	23, -81, 11
Bereich um den rechten Nucleus Caudatus (Capsula interna)	1.728	3,80	20, 27, 12
Rechter mittlerer frontaler Gyrus (BA 11)	337	3,68	20, 38, -13
Rechter inferiorer parietaler Lobulus (BA 40)	122	3,46	50, -34, 38
Rechter fusiformer Gyrus (BA 20)	112	3,43	40, -28, -17
Rechter lingualer Gyrus (BA 19)	112	3,35	33, -63, 1

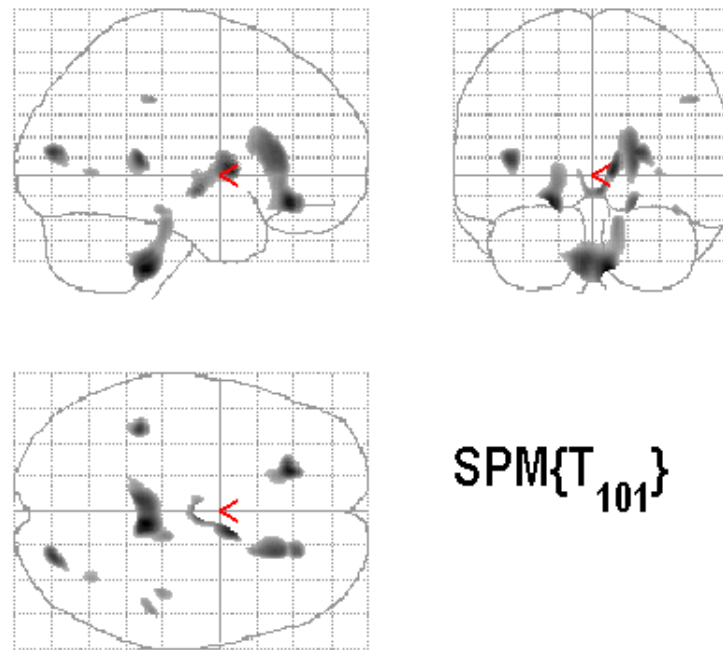


Abbildung 4.65 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (rechts) und WM-Volumen (SPM2-Glashirn)

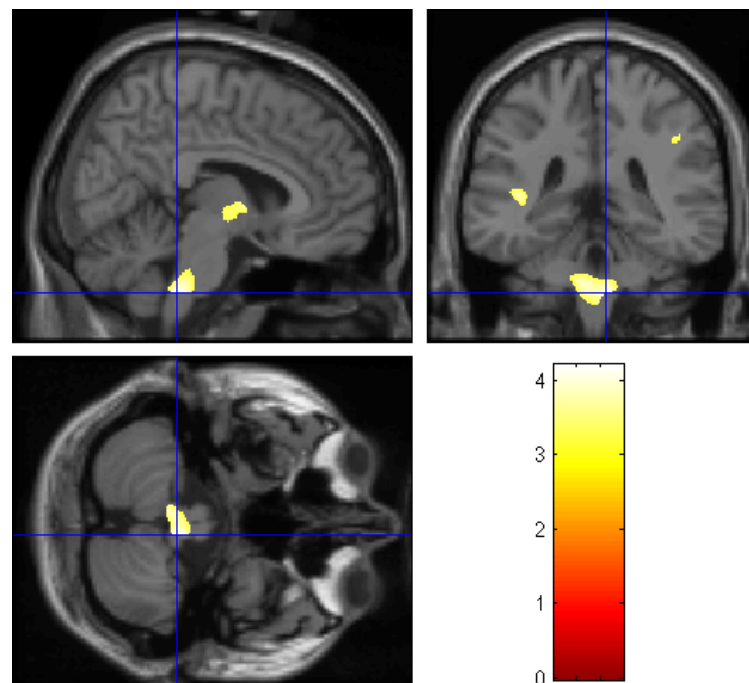


Abbildung 4.66 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (rechts) und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

*Weißer Substanz, links*

Die optimierten VBM-Analysen ergaben signifikante Korrelationen zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten Volumen der WM im rechten fusiformen Gyrus, in der rechten Capsula interna, im rechten inferioren parietalen Lobulus, in den rechten zerebellaren Tonsillen, im rechten mittleren temporalen Gyrus, im rechten parazentralen Gyrus, im rechten präzentralen Gyrus, im rechten mittleren temporalen Gyrus, im linken Cuneus sowie in einem sub-gyralen Areal des linken Frontallappens (vgl. Tabelle 4.37 sowie Abbildungen 4.67 und 4.68).

Tabelle 4.37

*Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (links) und WM-Volumen*

<b>Anatomische Struktur</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>T-Wert</b>	<b>Koordinaten (x,y,z)</b>
Rechter fusiformer Gyrus (BA 20)	14.069	5,23	41, -29, -17
Bereich um den Kopf des rechten Nucleus Caudatus (Capsula interna)	53.352	4,98	9, 2, 4
Rechter inferiorer parietaler Lobulus (BA 40)	1.086	4,77	45, -35, 39
Rechte zerebellare Tonsillen	16.417	4,51	12, -55, -44
Rechter mittlerer temporaler Gyrus (BA 21)	176	3,97	56, -44, -4
Rechter parazentraler Lobulus (BA 7)	227	3,84	16, -40, 51
Rechter präzentraler Gyrus (BA 6)	158	3,82	54, -1, 20
Rechter mittlerer temporaler Gyrus (BA 39)	124	3,80	39, -68, 24
Linker Cuneus (BA 17)	119	3,79	-13, -83, 8
Linker Frontallappen (sub-gyral)	1.259	3,70	-34, 19, 23

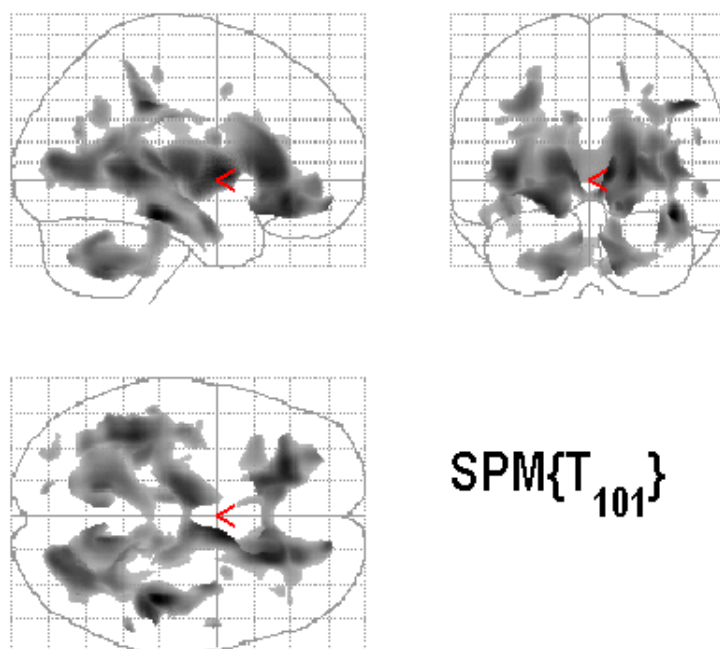


Abbildung 4.67 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (links) und WM-Volumen (SPM2-Glashirn)

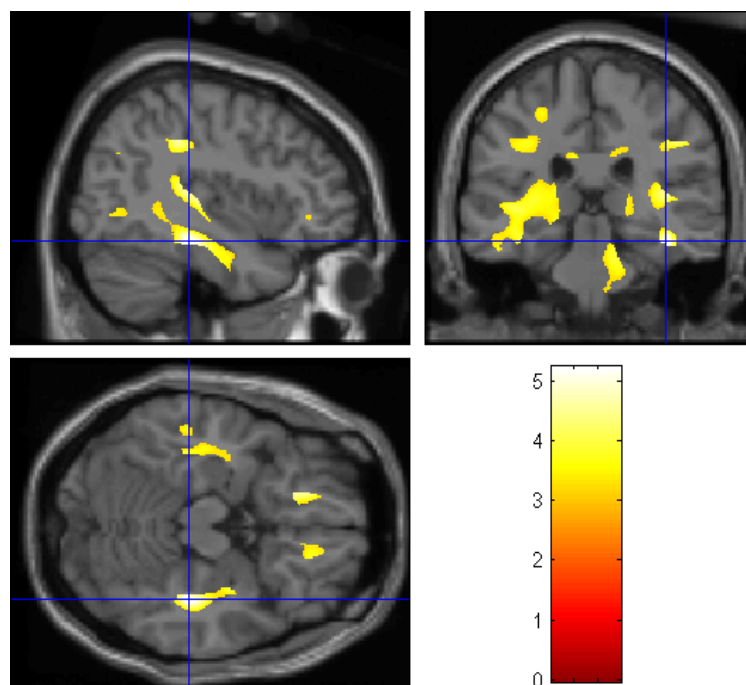


Abbildung 4.68 Signifikante inverse Korrelationen zwischen NSS-Item Fist-Edge-Palm-Test (links) und WM-Volumen (T1-gewichtetes Standardhirn)

### 4.3 Itemanalyse der Heidelberger NSS-Skala

Im Anschluss an die VBM-Analysen wurden zur weiteren Interpretation der strukturellen Untersuchungsergebnisse Trennschärfe und Itemschwierigkeit der Heidelberger NSS-Items ermittelt. Darüber hinaus sollten diese Kennwerte Aufschluss darüber geben, inwiefern ein Zusammenhang zwischen den VBM-Ergebnissen und der Güte der Items besteht.

#### Itemschwierigkeit ( $p_i$ )

Die Itemschwierigkeit variierte zwischen  $p_i = 0,67$  und  $p_i = 0,96$ . Mit Ausnahme des Items *Hand-Gesichts-Test* ( $p_i = 0,96$ ) gehören Items für die signifikante strukturelle Veränderungen nachgewiesen werden konnten zu den schwierigeren Items. Die Schwierigkeitsindizes der weiteren Items mit signifikanten strukturellen Korrelaten betragen: *Seiltänzerengang*  $p_i = 0,73$ , *Artikulation*  $p_i = 0,78$ , *Ozeretzki's Test*  $p_i = 0,67$ , *Pronation-Supination*  $p_i = 0,77$ , *Daumen-Finger-Opposition*  $p_i = 0,76$ , *Fist-Edge-Palm-Test*  $p_i = 0,68$ . In Tabelle 4.38 sind die Schwierigkeitsindizes sämtlicher Heidelberger NSS-Items aufgeführt.

#### Trennschärfe ( $r_{it}$ )

Mit Ausnahme der Items *Spiegelbewegungen* und *Hand-Gesichts-Test* konnten für alle Items signifikante Korrelationen mit dem Gesamtwert der Skala nachgewiesen werden, die sich überwiegend im mittleren bis hohen Bereich befinden. Auch bezüglich der Trennschärfe weisen die Items für die strukturelle Korrelate nachgewiesen werden konnten die höchsten Koeffizienten auf. Wie bereits erwähnt, bildet das Item *Hand-Gesichts-Test* die Ausnahme. Darüber hinaus gehört auch das Item *Stereognosis* ( $r_{it} = .46$ ,  $p < .01$ ), für welches keine strukturellen Zusammenhänge ermittelt werden konnten, zu den Items, die den Gesamtwert am besten repräsentieren. Die Trennschärfekoeffizienten der Items mit strukturellen Korrelaten betragen im Einzelnen: *Seiltänzerengang* ( $r_{it} = .45$ ,  $p < .01$ ), *Artikulation* ( $r_{it} = .44$ ,  $p < .01$ ), *Ozeretzki's Test* ( $r_{it} = .63$ ,  $p < .01$ ), *Pronation-Supination* ( $r_{it} = .61$ ,  $p < .01$ ), *Daumen-Finger-Opposition* ( $r_{it} = .69$ ,

$p < .01$ ), *Hand-Gesichts-Test* ( $r_{it} = .10$ ,  $p > .05$ ), *Fist-Edge-Palm-Test* ( $r_{it} = .63$ ,  $p < .01$ ). Tabelle 4.38 liefert einen Überblick sämtlicher Trennschärfekoeffizienten.

Tabelle 4.38

*Schwierigkeitsindizes und Trennschärfe-Koeffizienten der HNS-Items*

Heidelberger NSS-Items	Schwierigkeits- Index ( $p_i$ )	Trennschärfe- koeffizient ( $r_{it}$ )	VBM signifikant
1 Gangbild	0,84	.24*	
2 Seiltänzerengang	0,73	.45**	✓
3 Rechts-Links-Orientierung	0,84	.18	
4 Artikulation	0,78	.44**	✓
5 Ozeretzki's Test	0,67	.63**	✓
6 Armhalteversuch	0,75	.34**	
7 Finger-Nase-Versuch	0,83	.22*	
8 Pronation-Supination	0,77	.61**	✓
9 Diadochokinese	0,74	.41*	
10 Daumen-Finger-Opposition	0,76	.69**	✓
11 Spiegelbewegungen	0,84	.15	
12 2-Punkte-Diskrimination	0,93	.21*	
13 Graphästhesie	0,92	.40**	
14 Hand-Gesichts-Test	0,96	.10	✓
15 Stereognosis	0,86	.46**	
16 Fist-Edge-Palm-Test	0,68	.63**	✓

\*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$



## 5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die morphologischen zerebralen Korrelate von NSS mittels einer optimierten VBM an einer Stichprobe von Patienten mit einer psychotischen Erstepisode zu untersuchen und dabei bereits bestehende Ergebnisse zu erweitern. Darüber hinaus wurden Zusammenhänge zwischen der Ausprägung dieser neurologischen Auffälligkeiten und der psychopathologischen Symptomatik sowie prognostischer Faktoren untersucht. Die VBM hat gegenüber bisherigen Analysemethoden den Vorteil, dass sie eine Analyse des gesamten Hirns erlaubt und nicht auf a priori definierte, klar abgrenzbare Areale beschränkt ist. Zudem ist sie aufgrund der Automatisierung weniger anfällig für Verzerrungen durch Untersucherfehler. Bislang gibt es allerdings nur vier Studien, die dieses Verfahren verwendeten, um strukturelle Hirnveränderungen in Abhängigkeit von der Ausprägung neurologischer Soft Signs zu untersuchen (Dazzan et al., 2004; Mouchet-Mages et al., 2007; Thomann et al., 2009; Venkatasubramanian et al., 2008). Die vorliegende Arbeit untersuchte die strukturellen Zusammenhänge mittels dieser Analysemethode an der bislang größten Patientenstichprobe. Darüber hinaus wurden die Untersuchungen erstmals auch auf die einzelnen Items einer NSS-Skala erweitert.

In Abschnitt 5.1 werden die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen HNS, den psychopathologischen Skalen sowie den soziodemografischen Variablen diskutiert. Im Anschluss folgt die Überprüfung der Befunde der morphometrischen Analysen hinsichtlich der Plausibilität der beteiligten Hirnregionen und der Übereinstimmung mit bisherigen Analysen (Abschnitt 5.2). Nach den Schlussfolgerungen, die aufgrund der Ergebnisse getroffen werden können (Abschnitt 5.3), bildet eine kritische Auseinandersetzung mit den Befunden sowie ein Ausblick auf zukünftige Untersuchungen den Abschluss der Diskussion (Abschnitt 5.4).

## 5.1 Korrelationsanalysen

### Korrelationen zwischen HNS und BPRS

Entsprechend der *Hypothese 1a* konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen dem HNS-Gesamtwert sowie dem BPRS-Gesamtwert festgestellt werden. Entgegen der Erwartungen zeigten sich nur zwischen dem HNS-Gesamtwert und den BPRS-Subskalen *Anergie* und *Feindseligkeit/Misstrauen* signifikante Zusammenhänge. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Schröder et al. (1993), die bis auf die BPRS-Subskalen *Angst/Depression* und *Feindseligkeit/Misstrauen* zwischen dem Gesamtwert der HNS und dem Gesamtwert sowie den Subskalen der BPRS signifikante Zusammenhänge nachweisen konnten. Auch hinsichtlich der HNS-Subskalen konnte die *Hypothese 1a* nur teilweise bestätigt werden. In der vorliegenden Arbeit zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen der HNS-Subskala *integrative Funktionen* und dem BPRS-Gesamtwert sowie den Subskalen *Angst/Depression*, *Anergie* und *Feindseligkeit/Misstrauen*. Die HNS-Subskala *komplexe Bewegungen* korrelierte lediglich mit der BPRS-Subskala *Feindseligkeit/Misstrauen*. Im Gegensatz dazu korrelierte der Gesamtwert der HNS-Subskala *Orientierung* mit allen BPRS-Werten. Zwischen den HNS-Subskalen *motorische Koordination* und *Hard Signs* sowie den BPRS-Werten konnten keine signifikanten Korrelationen festgestellt werden. Aufgrund der bisherigen Untersuchungsergebnisse wäre allerdings zu erwarten gewesen, dass sich deutlichere Zusammenhänge zwischen den HNS-Werten und der BPRS-Subskala *Denkstörungen* zeigen (Schröder et al., 1992, 1993). Die beobachteten signifikanten Zusammenhänge zwischen der HNS und der BPRS-Subskala *Feindseligkeit/Misstrauen* wurden nach Kenntnis des Verfassers bisher noch nicht berichtet. Diese Korrelationen sind jedoch nicht überraschend, wenn man berücksichtigt, dass in dieser Subskala Produktivsymptome zusammengefasst sind und deren Assoziation mit NSS bereits nachgewiesen werden konnte (Bombin et al., 2005; Mittal et al., 2007a; Tosato & Dazzan, 2005; Whitty et al., 2006). Die Tatsache, dass sich zwischen den motorischen NSS bzw. Subskalen und den Werten der BPRS nahezu keine Zusammenhänge fanden, widerspricht den Erwartungen. Gerade die motorischen Soft Signs stehen mit der psychopathologischen Symptomatik (Jahn et al., 2006b; Manschreck & Ames,

1984; Schröder et al., 1992), dem Krankheitsverlauf (Bachmann et al., 2005; Whitty et al., 2003) sowie der Endophänotypendiskussion (Chan & Gottesman, 2008) in Verbindung. Darüber hinaus sprechen Ergebnisse einer aktuellen Untersuchung von Mittal und Kollegen (2008) dafür, dass psychotischen Symptomen und Bewegungsauffälligkeiten ein gemeinsamer überlappender neurologischer Kreislauf zugrunde liegt. Es ist daher anzunehmen, dass sich dies auch in Assoziationen zwischen beiden Skalenwerten wiederfinden müsste. Ein möglicher Grund, wieso es in der vorliegenden Arbeit nicht gelungen ist, Assoziationen zwischen den motorischen Soft Signs und der psychopathologischen Symptomatik nachzuweisen, obwohl beide scheinbar eine gemeinsame neuronale Basis haben, liegt daran, dass Mittal et al. (2008) Bewegungsauffälligkeiten mit der *Dyskinesia Identification System Condensed User Scale* (DISCUS; Kalachnik, Young & Offerman, 1984) einschätzten. Dabei handelt es sich um ein Instrument das Bewegungsauffälligkeiten erfasst, die sich von NSS unterscheiden, und somit nicht von den selben Beeinträchtigungen ausgegangen werden kann. Unabhängig davon finden sich in der Literatur jedoch Hinweise, welche die herausragende Stellung der motorischen Soft Signs auch im Hinblick auf die Verbindung mit psychopathologischen Symptomen belegen (Manschreck & Ames, 1984; Jahn et al., 2006b; Schröder et al., 1992). Wieso es nicht gelang, diese Zusammenhänge auch in der vorliegende Untersuchung nachzuweisen, könnte auf die Heterogenität der großen Stichprobe zurückzuführen sein. Die Patienten wurden über einen längeren Zeitraum rekrutiert, so dass unterschiedliche Ärzte die Patienten der Stichprobe behandelten. Daher ist es möglich, dass auch unterschiedliche Kriterien für den Entlasstermin und damit verbunden die Dauer der Behandlung herangezogen wurden. So kann trotz des jeweils gleich gewählten Untersuchungstermins (unmittelbar vor Entlassung) der Grad der Remission bei den einzelnen Patienten variieren. Darüber hinaus kann die Chronizität der Erkrankung unterschiedlich sein. Auch wenn alle Patienten erstmals stationär behandelt wurden, können sie bereits unterschiedlich lange erkrankt gewesen sein. Hierfür spricht die große Standardabweichung der Erkrankungsdauer (siehe Abschnitt 3.1).

### **Korrelationen zwischen HNS und SCS**

In Übereinstimmung mit *Hypothese 1b* konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen dem HNS-Gesamtwert und dem SCS-Gesamtwert nachgewiesen werden. Allerdings ist diese, wie auch die Korrelationen zwischen HNS und BPRS, relativ gering. Weiter zeigte sich eine signifikante geringe negative Korrelation zwischen dem HNS-Gesamtwert und der SCS-Subskala *soziale Funktionsfähigkeit im letzten Jahr*. Weitere signifikante Kovariationen konnten nicht nachgewiesen werden. Aufgrund der engen Verbindung zwischen Psychopathologie und NSS wäre zu erwarten gewesen, dass sich auch signifikante negative Assoziationen zwischen dem HNS-Gesamtwert und der SCS-Subskala *Beeinträchtigung aufgrund psychiatrischer Symptome* zeigen. Diese Subskala umfasst Items, die Krankheitsdauer und den bisherigen Krankheitsverlauf erfassen.

### **Korrelationen zwischen HNS und soziodemografischen Variablen**

Die Analysen ergaben lediglich für Alter und Bildung signifikante leichte Zusammenhänge mit der Ausprägung von NSS. Medikation und Krankheitsdauer scheinen demnach nicht mit NSS assoziiert zu sein. Diese Ergebnisse bestätigen die in Abschnitt 1.2.5 zitierten Befunde hinsichtlich der Unabhängigkeit der Ausprägung Neurologischer Soft Signs von der antipsychotischen Medikation und liefern einen weiteren Nachweis dafür, dass NSS der Krankheit inhärent sind.

Die Ausprägung von NSS ist in erster Linie auf Akuität und Verlauf der Erkrankung zurückzuführen (vgl. Abschnitt 1.2.6). Obwohl ein chronifizierter Verlauf eine längere Krankheitsdauer impliziert, widerspricht dies nicht unbedingt den vorliegenden Ergebnissen. Bei den eingeschlossenen Patienten handelt es sich ausnahmslos um Ersterkrankte, so dass sich hier in erster Linie die Akuität und nicht die Chronizität auf die Ausprägung der NSS auswirkt. Demnach erscheint es plausibel, dass in der zugrundeliegenden Stichprobe die Krankheitsdauer keinen Einfluss auf das Ausmaß der neurologischen Auffälligkeiten hat. Darüber hinaus zeigte sich auch in Untersuchungen an unbehandelten (Venkatasubramanian et al., 2003) und chronischen Patienten (Chen, Kwok, Au, Chen & Lau, 2000), dass NSS nicht mit der Krankheitsdauer assoziiert zu sein scheinen.

In ihrer Übersichtsarbeit berichten Bombin und Kollegen (2005), dass 15 von 20 aufgeführten Studien keine Zusammenhänge zwischen der Ausprägung Neurologischer Soft Signs und dem Alter feststellen konnten. Die restlichen fünf Untersuchungen, die positive Korrelationen zwischen Alter und Ausmaß der neurologischen Beeinträchtigungen berichteten, wurden an älteren Kohorten durchgeführt. Demnach scheint erst im höheren Lebensalter ein Zusammenhang zwischen Alter und NSS zu bestehen. Vor diesem Hintergrund weicht das vorliegende Ergebnis von den bisherigen Befunden ab, da der Untersuchung mit einem Durchschnittsalter von 27,4 Jahren eine relativ junge Stichprobe zugrunde lag.

Die Korrelation zwischen hohen NSS-Werten und einer geringeren Bildung erscheint in der vorliegenden Stichprobe nachvollziehbar. Bei einem frühen Krankheitsausbruch bzw. während der Prodromalphase ist die schulische Ausbildung aufgrund der krankheitsbedingten kognitiven Einschränkungen oftmals beeinträchtigt. Die negative Assoziation zwischen hohen NSS-Werten und geringerer Schulbildung scheint somit den Zusammenhang zwischen Krankheitsverlauf und Ausprägung der NSS widerzuspiegeln.

## 5.2 Optimierte VBM

### HNS-Gesamtwert

Wie in *Hypothese 2a* erwartet, zeigten sich mit Thomann et al. (2009) weitestgehend korrespondierende Ergebnisse hinsichtlich der Assoziation zwischen HNS-Gesamtwert und GM. Die signifikanten Korrelationen betreffen Areale, die für die Koordination und Ausführung von Willkürbewegungen, aber auch die Verarbeitung sensorischer Informationen, relevant sind. Die ausgeprägtesten Zusammenhänge konnten im postzentralen Gyrus (bilateral) nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich um eine Region, die dem primären somatosensorischen Kortex entspricht und für die Verarbeitung taktiler und propriozeptiver Informationen zuständig ist (Nolte, 2002). Weitere Zusammenhänge betreffen die linke Kleinhirnhemisphäre. Das Zerebellum besitzt trotz seiner geringen Größe ebenso viele Neuronen wie der restliche Teil des zentralen Nervensystems (ZNS). Es ist für die Verarbeitung sensorischer

Informationen zuständig und darüber hinaus Teil des motorischen Systems. In dieser Funktion spielt das Zerebellum eine wichtige Rolle bei der Koordination und Kontrolle von Willkürbewegungen sowie dem Erlernen von Bewegungsabläufen. Im Gegensatz zum Kortex beeinflusst das Zerebellum die Bewegungen der ipsilateralen Gliedmaßen (Nolte, 2002). Zwischen dem GM-Volumen der linken Insula und dem HNS-Gesamtwert zeigten sich ebenfalls signifikante negative Korrelationen. Die Insula, als Teil des limbischen Systems, besitzt facettenreiche Aufgaben in der sensorischen Integration. Darüber hinaus spielt sie u.a. eine wichtige Rolle als sprachliches und vestibuläres Areal sowie als motorisches Assoziationsgebiet (für einen Überblick: Augustine, 1996). Weiter zeigte sich in einer Untersuchung von Banati, Goerres, Tjoa, Aggleton & Grasby (2000) eine erhöhte Aktivierung der linken Insula bei einer Aufgabe, in der zusammengehörende taktile und visuelle Reize simultan dargeboten und erkannt werden mussten. Korrelationen zwischen einem verringerten Volumen der GM und dem Gesamtwert der HNS waren auch im rechten inferioren okzipitalen Gyrus festzustellen. Diese Struktur gehört zum sekundären visuellen Kortex der eingehende Informationen an die visuellen Assoziations- und Integrationsregionen weiterleitet (Birbaumer & Schmidt, 1999). Ebenso zeigten sich negative Assoziationen zwischen dem HNS-Gesamtwert und dem GM-Volumen in verschiedenen Regionen des rechten präfrontalen Kortex (medialer und inferiorer frontaler Gyrus), die in Verbindung mit dem visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis stehen (Chase, Clark, Sahakian, Bullmore & Robbins, 2008; Hempel et al., 2004). Das Areal im medialen frontalen Gyrus (BA 8) ist darüber hinaus für Abruf und Koordination von motorischen Programmen, die an den primären motorischen Kortex weitergeleitet werden, zuständig (Luhmann, 2008). Auch auf der subkortikalen Ebene waren Zusammenhänge zwischen der Ausprägung von NSS und strukturellen Veränderungen der GM festzustellen. Hiervon betroffen waren der rechte Nucleus Caudatus sowie der rechte Thalamus. Beim Nucleus Caudatus handelt es sich um eine subkortikale Struktur, die den Basalganglien angehört. Beeinträchtigungen der Basalganglien führen zu einer Reihe von Störungen, die u.a. durch Bewegungsanomalien gekennzeichnet sind (Nolte, 2002; Ring & Serra-Mestres, 2002). Sie spielen demnach eine wichtige Rolle in der Psychomotorik und sind beim Erlernen motorischer Bewegungen und Abläufe involviert. Darüber hinaus haben sie auch eine wichtige Funktion im Zusammenhang mit der Filterung

von Aufmerksamkeit, dem Arbeitsgedächtnis, dem impliziten Lernen sowie dem Gedächtnis (Ring & Serra-Mestres, 2002). Der Thalamus kann als Schaltzentrale angesehen werden, in der sämtliche sensorische Informationen ankommen und weitergeleitet werden. Darüber hinaus ist der Thalamus Bestandteil vieler anatomischer Kreisläufe, die vom Zerebellum, den Basalganglien oder dem limbischen System genutzt werden (Andreasen, et al., 1998; Nolte, 2002).

Bezüglich der WM konnten signifikante Zusammenhänge zwischen hohen Punktwerten der HNS und einem verringerten Volumen in der rechten Capsula interna nachgewiesen werden. Hierbei handelt es sich um eine Struktur, welche die meisten Faserverbindungen enthält, die den Kortex mit tiefer liegenden Strukturen, wie Thalamus oder Basalganglien, verbinden (Nolte, 2002). In Anbetracht dieser Ergebnisse kann *Hypothese 2b* als erfüllt angesehen werden.

Die optimierte VBM-Analyse des HNS-Gesamtwertes ergab signifikante Zusammenhänge zwischen der Ausprägung von NSS und strukturellen Veränderungen in zahlreichen Gebieten, die eine entscheidende Funktion in der sensorischen und motorischen Verarbeitung inne haben bzw. für den Austausch dieser Information eine wichtige Rolle spielen. Darüber hinaus scheinen auch Strukturen betroffen zu sein, die mit dem visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis in Verbindung stehen. Dies erscheint plausibel, da es gerade für Aufgaben, die eine Sequenzierung von Bewegungsfolgen beinhalten (z.B. *Fist-Edge-Palm-Test*), wichtig ist, einzelne Zwischenschritte präsent zu halten, um die Sequenz in der richtigen Reihenfolge absolvieren zu können. Die betroffenen Areale korrespondieren größtenteils mit den Ergebnissen bisheriger VBM-Analysen (Dazzan et al., 2004; Mouchet-Mages et al., 2007; Thomann et al., 2009). Zudem sprechen sie für die Validität des verwendeten Instruments, da hohe Punktwerte der HNS als Indikator für zugrundeliegende Veränderungen sensorischer und motorischer Strukturen angesehen werden können. Dabei spiegelt die Heterogenität der Areale die Heterogenität der diskreten neurologischen Auffälligkeiten wider, welche sowohl motorische als auch sensorische Beeinträchtigungen betreffen.

## HNS-Subskalen

Im Gegensatz zu Thomann et al. (2009) konnten lediglich für die HNS-Subskalen *motorische Koordination* und *komplexe Bewegungen* morphologische zerebrale Korrelate nachgewiesen werden. In diesem Punkt konnte *Hypothese 2c* nicht bestätigt werden.

### *Motorische Koordination*

Im Vergleich mit Thomann et al. (2009) sind auch beim Faktor *motorische Koordination* deutliche Überschneidungen gemäß *Hypothese 2c* festzustellen. Während bei der zitierten Arbeit jedoch lediglich Assoziationen zwischen NSS-Werten und den prä- und postzentralen Gyri sowie der linken Kleinhirnhemisphäre nachgewiesen werden konnten, zeigten sich in der vorliegenden Arbeit weitere Areale, die mit den Subskalen in Verbindung stehen. Die deutlichsten Assoziationen zwischen hohem Subskalenwert und verringertem GM-Volumen waren im prämotorischen Kortex (bilateral) festzustellen. Dabei handelt es sich um ein Gebiet, das bei der zentralen Generierung der Abfolge von komplexen Bewegungsprogrammen beteiligt ist (Birbaumer & Schmidt, 1999). Weitere Korrelationen betrafen ein Areal, das sich über den Grenzbereich zwischen rechtem Cuneus und rechtem retrosplenialen Kortex ausdehnt. Der Cuneus beinhaltet den primären visuellen Kortex, der für die Verarbeitung visueller Informationen zuständig ist (Nolte, 2002). Der retrospleniale Kortex hingegen gehört zum posterioren Zingulum (Maguire, 2001; Mitelman, Shihabuddin, Brickman, Hazlett & Buchsbaum, 2005; Vogt, Finch & Olson, 1992) und ist bei der Kontrolle der Augenbewegungen, der räumlichen Orientierung (Maguire et al., 2001; Vogt et al., 1992) sowie dem räumlichen Arbeitsgedächtnis (Vogt et al., 1992) involviert. Im linken parazentralen Lobulus, einer Region, die teilweise zum Frontal- und teilweise zum Parietallappen gehört (Nolte, 2002), sowie einem Bereich des Präcuneus zeigten sich ebenfalls signifikante strukturelle morphologische Korrelate der HNS-Subskala. Diese betroffenen Areale sind für die Initiierung und Planung von Handlungen zuständig (Diehl, 1999). Das Areal im linken parazentralen Lobulus konnte darüber hinaus in einer Untersuchung von Buneo, Jarvis, Batista & Andersen (2002) mit der sensomotorischen Transformation im Rahmen der Auge-Hand-Koordination in Verbindung gebracht



werden. Das Gebiet im Präcuneus spielt bei der räumlichen Orientierung (Nolte, 2002) bzw. der Repräsentation räumlicher Beziehungen (Chaffee, Averbek & Crowe, 2007) eine wichtige Rolle. Weitere signifikante negative Assoziationen zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten Volumen der GM waren im superioren Temporallappen, der bei der Selektion visueller und akustischer Reize beteiligt ist (Birbaumer & Schmidt, 1999), sowie im linken fusiformen Gyrus zu beobachten. Der fusiforme Gyrus bzw. BA 37 wird oft mit der Erkennung und Verarbeitung von Gesichtern (Blonder et al., 2004; Vuilleumier & Pourtois, 2007) in Verbindung gebracht. Zudem scheint der linke fusiforme Gyrus eine wichtige Rolle bei der geistigen Vorstellung (D'Esposito et al., 1997) sowie dem Lesen und Aussprechen von Wörtern bzw. Pseudowörtern zu spielen (Philipose et al., 2007). Darüber hinaus bestanden wie auch beim HNS-Gesamtwert signifikante negative Assoziationen zwischen hohen Subskalenwerten und einer verringerten Dichte der GM im rechten Thalamus, in der linken Kleinhirnhemisphäre sowie im linken Nucleus Caudatus.

Bei der WM waren signifikante negative Assoziationen zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten Volumen in der Capsula Interna (bilateral) sowie dem rechten inferioren parietalen Lobulus festzustellen. Der rechte inferiore parietale Lobulus ist als Teil des motorischen Systems bei der Wahrnehmung räumlicher Beziehungen beteiligt (Fogassi & Luppino, 2005). Zudem spielen die inferioren parietalen Lobuli eine wichtige Rolle bei verschiedenen Aspekten der Handlungsplanung wie zum Beispiel Enkodierung, Ausführung, Überwachung usw. (für einen Überblick: Jubault, Ody & Koechlin, 2007). Weitere negative Assoziationen zwischen WM-Volumen und Skalenwert waren in der rechten Kleinhirnhemisphäre sowie dem linken postzentralen Gyrus festzustellen. Diese Ergebnisse korrespondieren mit *Hypothese 2c*.

Insgesamt ergab die optimierte VBM signifikante Zusammenhänge zwischen hohen Subskalenwerten und strukturellen Veränderungen in für die motorische Koordination relevanten Gebieten. Somit kann in diesem Punkt *Hypothese 2c* als erfüllt angesehen werden. Es waren Areale betroffen, die bei der Planung, Koordination und Ausführung von Handlungen beteiligt sind. Weiter zeigten sich Zusammenhänge zwischen der NSS-Subskala und Arealen, die für die Auge-Hand-Koordination, das visuelle Arbeitsgedächtnis, die Selektion

visueller Reize, der Kontrolle der Augenbewegungen sowie der Wahrnehmung räumlicher Beziehungen zuständig sind. Damit sind insgesamt Bereiche betroffen, die für die Ausführung der einzelnen Items der Subskala eine wichtige Rolle spielen. Neben den vier Items, die eine Koordination von Bewegungsabfolgen der Hände und Finger erfordern, umfasst die Subskala auch das Item *Artikulation*. Hierbei muss der Proband zwei Zungenbrecher möglichst schnell und fehlerfrei aufsagen. Die Assoziation zwischen dem Subskalenwert und der strukturellen Veränderung des fusiformen Gyrus könnte in Zusammenhang mit diesem Item stehen, da diese Hirnstruktur neben der Gesichtererkennung auch beim Lesen und Sprechen von Wörtern beteiligt zu sein scheint (Philipose et al., 2007).

Eine Beteiligung der Capsula interna wird von Thomann et al. (2009) nicht berichtet. Dazzan und Kollegen (2004) fanden hingegen in ihrer VBM-Analyse einen Zusammenhang zwischen dem Faktor *motorische Koordination* und strukturellen Veränderungen der linken Capsula interna. Allerdings besteht ein deutlicher Unterschied zu den hier diskutierten Analyseergebnissen. Während in der vorliegenden Arbeit eine Assoziation zwischen hohen Subskalenwerten und einem verringerten Volumen der Capsula interna nachgewiesen werden konnte, fanden Dazzan et al. (2004) eine Zunahme der WM in diesem Bereich. Die Autoren diskutieren die Möglichkeit, dass es sich hierbei um eine kompensatorische Reaktion auf ein reduziertes striatales Volumen oder eine neurologische Abnormität handeln könnte. Weiter geben sie an, dass die Zunahme der WM auch ein Artefakt im Zusammenhang mit der Normalisierung der Bilder sein könnte. Die vorliegende negative Assoziation zwischen der Ausprägung der NSS und der WM-Volumen erscheint jedoch durchaus plausibel, da eine Reduktion der Faserverbindungen zwischen motorisch relevanten kortikalen und subkortikalen Arealen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit die motorische Koordinationsleistung beeinträchtigt.

### *Komplexe Bewegungen*

Die Ergebnisse der optimierten VBM überlappen teilweise mit den strukturellen Korrelaten, die Thomann und Kollegen (2009) berichten. Die Analysen ergaben Zusammenhänge zwischen dem Subskalenwert und einem verringerten Volumen der GM in Arealen, die auch beim Gesamtwert bzw. der

Subskala *motorische Koordination* bereits involviert waren. Hierzu gehören die linke Insula, der rechte inferiore parietale Lobulus, der linke postzentrale Gyrus sowie der rechte Nucleus Caudatus. Damit bestehen Verbindungen zwischen NSS und Hirnregionen, die für die sensorische Integration, die Wahrnehmung räumlicher Beziehungen, die Verarbeitung taktiler und propriozeptiver Informationen, Psychomotorik sowie das Erlernen motorischer Bewegungen und Abläufe zuständig sind (vgl. oben). Zudem ergaben sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem Subskalenwert und dem rechten superioren parietalen Lobulus und dem rechten mittleren temporalen Gyrus. Der superiore parietale Lobulus ist bei der räumlichen Orientierung (Nolte, 2002), der Repräsentation räumlicher Beziehungen (Chaffee et al., 2007) sowie der Korrektur von Greifbewegungen (Tunik, Ortigue, Adamovich & Grafton, 2008) beteiligt. Der mittlere temporale Gyrus beinhaltet hingegen Teile des visuellen Assoziationskortex sowie des multimodalen oder heteromodalen Assoziationskortex (Nolte, 2002). Darüber hinaus scheint er für das Erlernen motorischer Sequenzen von Bedeutung zu sein (Strangman, Heindel, Anderson & Sutton, 2005). Weitere Assoziationen bestanden zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten GM-Volumen im mittleren frontalen Kortex (bilateral). Die betroffenen Areale sind Teil des tertiären motorischen Kortex (Witt, 2007) und gehören somit zu den motorischen Assoziationsfeldern bzw. dem motorischen Assoziationskortex, der in Verbindung mit dem limbischen System, den Basalganglien sowie dem Kleinhirn steht. Der motorische Assoziationskortex formt Konzepte von geplanten Bewegungen und leitet gespeicherte Bewegungsmuster an Basalganglien und Kleinhirn weiter (Appell & Stang-Voss, 2008). Weitere Korrelationen bestanden zwischen hohen Subskalenwerten und einem verringerten GM-Volumen im linken mittleren okzipitalen Gyrus, einem Teil des visuellen Assoziationskortex (Nolte, 2002), sowie einem Areal im rechten superioren frontalen bzw. orbitofrontalen Gyrus. Diese Region scheint u.a. eine bedeutende Rolle bei der Anpassung von Verhalten an sich ändernde Umgebungsbedingungen (für einen Überblick: Ragozzino, 2007) bzw. beim assoziativen Lernen zu spielen (für einen Überblick: Delamater, 2007). In einer Untersuchung von Frey und Petrides (2000) zeigte sich eine gesteigerte Aktivität des rechten orbitofrontalen Gyrus (BA 11) im Zusammenhang mit der Enkodierung neuer abstrakter visueller Stimuli.

Bezüglich der WM bestand wie auch beim Gesamtwert und der Subskala *motorische Koordination* eine negative Korrelation zwischen Skalenwert und Volumen in der rechten Capsula interna. Dies entspricht den Erwartungen gemäß *Hypothese 2c*.

Die betroffenen Areale stimmen zum Teil mit den Ergebnissen der Subskala *motorische Koordination* überein. Dies erscheint nachvollziehbar, da die beiden faktorenanalytisch abgeleiteten Subskalen auf der Itemebene deutliche Überlappungsbereiche aufweisen. So sind die beiden Items *Finger-Nase-Versuch* und *Fist-Edge-Palm-Test* hinsichtlich der Anforderungen durchaus mit einzelnen Items der Subskala *motorische Koordination* vergleichbar. Die Ergebnisse der strukturellen Analysen umfassen auch bei dieser Skala Hirnregionen, die für die Ausführung komplexer Bewegungsfolgen relevant sind. Die Beteiligung des orbitofrontalen Gyrus scheint hiervon zunächst abzuweichen. Aufgrund seiner ausgeprägten Verbindungen mit dem limbischen System spielt er eine wichtige Rolle bei emotionalen Verhaltensaspekten (Fuster, 2001) und ist daher u.a. auch beim assoziativen Lernen beteiligt (Delamater, 2007). Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, dass gerade beim Erlernen komplexer Bewegungsfolgen emotionale sowie motivationale Faktoren eine wichtige Rolle spielen. Ein verringertes Volumen der GM im orbitofrontalen Gyrus könnte sich somit negativ auf die Ausführung der Aufgaben auswirken. Der orbitofrontale Kortex gehört jedoch auch wie andere Areale, für die strukturelle Veränderungen im Hinblick auf die Ausprägung von NSS nachgewiesen werden konnten, zum präfrontalen Kortex. Diese Hirnregion ist insgesamt entscheidend für die Erinnerung, Planung und Ausführung von Handlungen (Fuster, 2001). Kesner, Hopkins und Fineman (1994) untersuchten 11 Patienten mit Schädigungen des präfrontalen Kortex. Dabei zeigte sich bei diesen Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen deutliche Beeinträchtigungen hinsichtlich des Wiedererkennens von Handpositionen sowie deren Reihenfolge. Dies ist jedoch gerade beim *Fist-Edge-Palm-Test* entscheidend für eine fehlerfreie Bewältigung der Aufgabe.

Die Ergebnisse der optimierten VBM Analyse korrespondieren zu einem großen Teil mit den Resultaten von Thomann und Kollegen (2009). Im Vergleich mit der Arbeit von Venkatasubramanian und Mitarbeitern (2008) zeigte sich jedoch nur bezüglich der Beteiligung des linken mittleren temporalen Gyrus (BA 21) eine

genaue Übereinstimmung. Es konnte jedoch bei beiden Untersuchungen eine Beteiligung des präfrontalen Kortex nachgewiesen werden, wenn die Areale nach Brodmann auch differierten. Die Autoren der weiteren VBM-Analysen (Dazzan et al., 2004; Mouchet-Mages et al., 2007) berichteten hingegen keine zerebralen Korrelate komplexer Bewegungsfolgen.

Auch wenn nicht für alle Subskalen strukturelle Korrelate nachgewiesen werden konnten, so kann doch hinsichtlich der beteiligten Strukturen *Hypothese 2c* als erfüllt angesehen werden.

### **Einzelitems**

Die VBM-Analysen ergaben lediglich bei sieben Einzelitems morphologische zerebrale Korrelate in relevanten Arealen, so dass *Hypothese 2d* nur teilweise bestätigt werden konnte. Im Hinblick auf die Analyseergebnisse der Subskalen ist es jedoch nicht überraschend, dass es sich hierbei bis auf zwei Ausnahmen (*Seiltänzerengang*, *Hand-Gesichts-Test*) in erster Linie um Items der motorischen Skalen handelt. Bis auf das Item *Diadochokinese* konnten für sämtliche Items der Subskala *motorische Koordination* in für die motorische Koordination relevanten Arealen strukturelle Zusammenhänge nachgewiesen werden. Dies spricht für die Validität dieser faktorenanalytisch abgeleiteten Skala. Es zeigten sich zwischen den Items der Subskala *motorische Koordination* deutliche Überschneidungen hinsichtlich der beteiligten Hirnstrukturen, allerdings unterscheidet sich das Item *Ozeretzki's Test* deutlich in Bezug auf die Komplexität der Zusammenhänge von den restlichen Subskalenitems. Es korrespondiert eher mit dem Item *Fist-Edge-Palm-Test*, welches der Subskala *komplexe Bewegungen* zugeordnet wird. Beide Items scheinen vielmehr eine eigenständige Gruppe zu bilden. *Hypothese 2e* kann daher ebenfalls nur als teilweise erfüllt angesehen werden.

Die Ergebnisse der Itemanalysen geben auch Aufschluss darüber, dass es sich bei den „signifikanten“ Items um diejenigen handelt, die auch die größte Trennschärfe und höchste Schwierigkeit aufweisen. Eine Ausnahme bildete das Item *Hand-Gesichts-Test*, das eher zu den leichteren Items gehört und für das keine signifikante Korrelation mit der Gesamtskala gefunden werden konnte.

Darüber hinaus ergaben sich beim Item *Stereognosis*, das eine hohe Trennschärfe aufweist, keine strukturellen Korrelate. Nachfolgend werden die Ergebnisse der einzelnen Items u.a. auch hinsichtlich ihrer Plausibilität ausführlich diskutiert.

### *Seiltänzerengang*

Bei diesem Item ergaben sich strukturelle morphologische Korrelate, die den primären somatosensorischen Kortex, den prämotorischen Kortex sowie die linke Kleinhirnheimsphäre umfassen. Darüber hinaus zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen hohen Itemwerten und einem verringerten GM-Volumen in einem Areal des rechten mittleren temporalen Gyrus, welches Teil des tertiären somatosensorischen Kortex ist (Witt, 2007) sowie dem rechten superioren frontalen Gyrus. Letzterer beinhaltet das frontale Augenfeld, das bei der Planung von Blickbewegungen (ten Bruggencate & Dieringer, 2005) bzw. der Initiierung von Sakkaden (Nolte, 2002) beteiligt ist. Außerdem ist es als Teil des prämotorischen Kortex für Abruf und Koordination motorischer Programme zuständig (Luhmann, 2008).

Die VBM-Analysen bezüglich des Zusammenhangs zwischen Itemwerten und strukturellen Korrelaten der WM ergaben ein verringertes Volumen im linken posterioren Zingulum, einem Teil eines fast kreisförmigen Bündels von Fasern, die limbische kortikale Areale verbinden (Nolte, 2002). Weitere Assoziationen zwischen NSS und verringertem WM-Volumen betrafen den rechten transversalen temporalen Gyrus, der den primären auditorischen Kortex beinhaltet (Nolte, 2002) sowie den linken inferioren parietalen Lobulus der u.a. für die Handlungsplanung und Ausführung zuständig ist (Jubault et al., 2007).

Beim *Seiltänzerengang* handelt es sich um eine neurologische Untersuchung des Gehens. Dabei wird die Ferse jeweils an die Zehen des anderen Fußes gesetzt und so eine Strecke von wenigen Metern zurückgelegt (vgl. Anhang B). Diese Aufgabe erfordert eine motorische Koordinationsleistung. Die beteiligten Hirnregionen korrespondieren somit überwiegend mit den Anforderungen der Aufgabenstellung. Neben der motorischen Koordination erfordert dieses Item auch eine Gleichgewichtsleistung. In einer Untersuchung von Glasauer, Schneider,

Jahn, Strupp und Brandt (2005) konnte nachgewiesen werden, dass Bewegungen der Augen sich auf die Kontrolle der Körperhaltung auswirken und die Balance negativ beeinflussen. In diesem Zusammenhang ist nach Angaben der Autoren auch das Schwanken des Körpers bei Patienten mit Nystagmus zu erklären. Bezüglich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit könnte die Beteiligung des frontalen Augenfeldes ein Indiz dafür sein, dass sich u.a. eine Dysfunktion der Koordination von Augenbewegungen auf die Testleistung ausgewirkt haben könnte. Unklar bleibt hingegen, inwiefern ein verringertes Volumen der WM im primären auditorischen Kortex mit dem Item *Seiltänzer* in Verbindung steht. Es ist anzunehmen, dass es sich dabei eher um ein Artefakt handelt, da zwischen der Verarbeitung auditiver Informationen und den Testanforderungen keinerlei Zusammenhang zu bestehen scheint.

### *Artikulation*

Die optimierten VBM-Analysen ergaben Zusammenhänge zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten GM-Volumen in verschiedenen Bereichen des bilateralen prämotorischen Kortex, dem sekundären visuellen Kortex, dem motorischen Assoziationskortex sowie dem linken fusiformen Gyrus bzw. okzipito-temporalen Übergangsgebiet.

Bei der WM zeigte sich lediglich ein verringertes Volumen im rechten mittleren frontalen Gyrus bzw. im rechten motorischen Assoziationskortex.

Das Item *Artikulation* umfasst das Nachsprechen von zwei so genannten Zungenbrechern, die eine Koordination der Sprechmotorik erfordern (vgl. Anhang B). Daher ist es plausibel, dass eine Verbindung zwischen einer schlechten Leistung und strukturellen Veränderungen in einer Reihe motorisch relevanter Areale besteht. Das betroffene Areal im Präcuneus zählt zum somatosensorischen Assoziationskortex und ist an der Synthese taktiler und visueller Informationen beteiligt (Witt, 2007). Dies überrascht im Hinblick auf die Anforderungen des Items, da zumindest eine Verarbeitung visueller Informationen nicht erforderlich ist. Die Beteiligung des linken fusiformen Gyrus hingegen ist eher mit dem Item in Verbindung zu bringen, da er aufgrund einer Untersuchung von Philipose und Kollegen (2007) beim Lesen und Aussprechen von Wörtern bzw. Pseudowörtern

eine Rolle zu spielen scheint. Aufgrund der sprachlichen Aufgabenstellung wären auch durchaus strukturelle Veränderungen des Broca-Zentrums denkbar gewesen, das für die Sprachproduktion entscheidend ist (Nolte, 2002). Angesichts der vorliegenden Ergebnisse scheint eine schlechte Testleistung somit nicht per se auf eine eingeschränkte Sprachproduktion, sondern vielmehr auf eine beeinträchtigte motorische Koordinationsleistung zurückführbar zu sein.

### *Ozeretzki's Test*

Bei diesem HNS-Item ergaben sich die ausgeprägtesten strukturellen zerebralen Korrelate. Beteiligt waren mit der linken Insula, der rechten Kleinhirnhemisphäre, dem Kopf des linken Nucleus Caudatus sowie dem linken postzentralen Gyrus Strukturen, die, wie oben beschrieben, für die sensorische Integration, die Koordination und Kontrolle von Willkürbewegungen, das Erlernen von Bewegungsabläufen sowie die Verarbeitung taktiler und propriozeptiver Informationen zuständig sind. Weitere Assoziationen zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten Volumen der GM betreffen das frontale Augenfeld, den motorischen Assoziationskortex sowie Areale im rechten inferioren temporalen Gyrus (BA 20) und linken Präcuneus (BA 19), die zum sekundären visuellen Kortex zählen (Witt, 2007). Zudem bestanden auch negative Korrelation zwischen Itemwerten und strukturellen Veränderungen in einem Areal des linken Präcuneus (BA 7), das für die Synthese taktiler und visueller Informationen bzw. das Körper-Raum-Gefühl (Witt, 2007) zuständig ist, sowie einem Areal im linken mittleren temporalen Gyrus, das dem auditiven Assoziationsgebiet entspricht (Nolte, 2002).

Ausgeprägte strukturelle Korrelate der Itemwerte sind auch bei der WM zu beobachten. Das SPM2-Glaskirn verdeutlicht, dass ein Vielzahl an Regionen, die Zerebellum, kortikale und subkortikale Areale verbinden, betroffen sind. Besonders betont sind die Zusammenhänge zwischen Punktwerten und verringertem WM-Volumen in der Capsula interna (bilateral), im rechten inferioren parietalen Lobulus sowie den linken zerebellaren Tonsillen.

Die Ergebnisse der optimierten VBM-Analyse zeigen, dass eine Vielzahl unterschiedlicher Hirnregionen mit der Testleistung in Verbindung zu stehen scheinen und letztere nicht auf klar abgrenzbare Regionen zu reduzieren ist.



Betrachtet man die Anforderungen, die diese Aufgabe an Koordination und Verarbeitung sensorischer Informationen stellt, ist es nachvollziehbar, dass gerade bei Hirnarealen, die für diese Funktionen zuständig sind, die deutlichsten Assoziationen nachgewiesen werden konnten. Die Heterogenität der Areale spiegelt insgesamt die Komplexität der erforderlichen Informationsverarbeitung bzw. der einzubeziehenden Regelkreisläufe dieser Aufgabe wider. Überraschend ist hingegen die Beteiligung des auditiven Assoziationskortex, da bei dieser Aufgabe, wie auch beim *Seiltänzerengang*, zwischen Testleistung und Verarbeitung auditiver Informationen vordergründig kein Zusammenhang zu bestehen scheint.

### *Pronation-Supination*

Die strukturelle Analyse ergab Zusammenhänge zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten GM-Volumen im somatosensorischen Kortex, im primären und sekundären motorischen Kortex, im frontalen Augenfeld, im somatosensorischen und motorischen Assoziationskortex sowie im sekundären visuellen Kortex.

Bezüglich der WM zeigte sich eine Assoziation zwischen hohem Itemwert und verringertem Volumen in einem Gebiet des rechten Cuneus, das Teil des primären visuellen Kortex ist (Witt, 2007).

Auch bei diesem Item erscheinen die strukturellen Korrelate im Hinblick auf die Anforderungen der Aufgabenstellung (vgl. Anhang B) nachvollziehbar und schlüssig, da bis auf das Kleinhirn die wesentlichen motorischen und sensorischen Areale betroffen sind. Bei der Testauswertung können sowohl ein Gesamtwert für das Item als auch getrennte Werte für die rechte und linke Hand ermittelt werden. Die zusätzlichen optimierten VBM-Analysen zeigten, dass bezüglich der GM die zerebralen Korrelate der Punktwerte für die rechte Hand hinsichtlich Region und Clustergröße nahezu identisch mit denen des Item-Gesamtwertes sind. Die Assoziationen zwischen den Punktwerten für die linke Hand und dem GM-Volumen betrifft zwar ebenfalls überwiegend korrespondierende Areale, die Größe der betroffenen Cluster ist hingegen deutlich kleiner als beim Gesamtwert und dem Wert für die rechte Hand. Bei der WM zeigten sich bei den Leistungen der rechten Hand im Gegensatz zum Item-Gesamtwert neben einer Beteiligung des sekundären visuellen Kortex noch Zusammenhänge mit dem somatosensorischen

Assoziationskortex. Zwischen WM-Volumen und Testleistungen der linken Hand konnten keine Assoziationen nachgewiesen werden. Dies zeigt insgesamt, dass die strukturellen Zusammenhänge für die linke Hand weniger stark ausgeprägt sind. Die Patienten, die an der Untersuchung teilgenommen haben, waren Rechtshänder. Somit müssten ihnen motorische Aufgaben, welche die rechte Hand betreffen, im Allgemeinen leichter fallen. Dadurch ist auch eine bessere Leistung zu erwarten. Die Tatsache, dass die strukturellen Korrelate der rechten Hand ausgeprägter sind, könnte dadurch bedingt sein, dass eine schlechte Leistung der geübten, dominanten Hand eher auf strukturelle Hirnveränderungen zurückzuführen ist als vergleichbar schlechte Leistungen der nicht dominanten Hand. Bei letzterer könnte ein schlechtes Abschneiden zu einem größeren Teil durch eine mangelnde Übung bedingt sein.

#### *Daumen-Finger-Opposition*

Es zeigten sich Korrelationen zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten Volumen der GM im sekundären visuellen Kortex, im Kleinhirn (bilateral), im primären motorischen Kortex, im sekundären und tertiären somatosensorischen Kortex, im frontalen Augenfeld bzw. prämotorischen Kortex sowie in der Insula. Darüber hinaus bestand ein Zusammenhang zwischen Testleistung und strukturellen Veränderungen in einem Areal des inferioren frontalen Gyrus, das Teil des motorischen Assoziationskortex ist (Witt, 2007).

Assoziationen zwischen hohen Itemwerten und einem verringerten WM-Volumen bestanden im somatosensorischen Assoziationskortex, in der Capsula interna sowie dem sekundären visuellen Assoziationskortex.

Die Aufgabe beinhaltet die Finger nacheinander zum Daumen und wieder zurückzuführen. Dabei soll jeder Finger nur einmal berührt werden (vgl. Anhang B). Hierzu ist neben einer motorischen Koordinationsleistung auch die Verarbeitung taktiler und visueller Stimuli erforderlich. Im Hinblick auf die Anforderungen der Aufgabenstellung erscheinen die nachgewiesenen strukturellen Assoziationen auch bei diesem Item durchaus plausibel, da zentrale sensorische und motorische Areale betroffen sind. Bei diesem Item ist ebenfalls eine getrennte Analyse der Leistung für die rechte und linke Hand möglich. Wie beim Item

*Pronation-Supination* zeigten sich hierbei ausgeprägtere strukturelle Veränderungen der GM in Zusammenhang mit der Testleistung der rechten Hand. Die Assoziationen betreffen korrespondierend zum Itemgesamtwert sensorische und motorische Regionen, allerdings sind die Cluster deutlich größer. Auch die optimierte VBM-Analysen der WM ergaben bei der rechten Hand im Vergleich mit dem Itemgesamtwert ausgeprägtere strukturelle Korrelate. Für die linke Hand konnten keine Assoziationen zwischen Testleistung und WM-Volumen nachgewiesen werden. Wie beim Item *Pronation-Supination* bereits diskutiert, könnte die Ursache für die ausgeprägteren strukturellen Korrelate der Testleistung der rechten Hand darauf zurückzuführen sein, dass eine schlechte Leistung der dominanten Hand eher auf strukturelle Veränderungen zurückzuführen ist als eine vergleichbar schlechte Leistung der nicht-dominanten Hand. Bei letzterer ist vermutlich der Anteil von Übungsdefiziten an der Testleistung ausgeprägter.

#### *Hand-Gesichts-Test*

Die strukturellen Analysen ergaben lediglich einen Zusammenhang zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten GM-Volumen im linken Hypothalamus.

Bezüglich der WM zeigten sich negative Assoziationen zwischen Punktwert und Volumen im visuellen Assoziationskortex sowie im somatosensorischen Assoziationskortex.

Beim *Hand-Gesichts-Test* wird der Proband, der die Augen geschlossen hat, an einer oder zwei Stellen an der Hand und/oder dem Gesicht gleichzeitig berührt. Im Anschluss soll er sowohl Ort als auch Körperseite der Berührungsstelle nennen (vgl. Anhang B). Diese Aufgabe erfordert die Verarbeitung sensorischer Informationen. Daher steht das reduzierte WM-Volumen im somatosensorischen Kortex in Einklang mit den zu erwartenden strukturellen Korrelaten. Die Beteiligung des Hypothalamus entspricht hingegen nicht den Erwartungen. Der Hypothalamus ist eine nur ca. 4 g schwere Struktur, die für autonome, endokrine, emotionale und somatische Funktionen zuständig ist. Eine wichtige Hauptaufgabe liegt dabei in der Aufrechterhaltung der Homöostase des inneren Milieus (Nolte, 2002). Im Hinblick auf die sensorische Verarbeitung käme eher eine Beteiligung

des benachbarten Thalamus in betracht, der als Schaltzentrale sensorischer Informationen dient. Es ist denkbar, dass sich das betroffene Cluster im Grenzbereich beider Strukturen befindet. Da sich die Areale nicht millimetergenau zuordnen lassen, könnte durchaus auch der Thalamus betroffen sein und sich lediglich der Peak im Hypothalamus befinden. Auch die Zusammenhänge zwischen Testleistung und visuellem Assoziationskortex weichen von den Erwartungen ab, da die Aufgabe mit geschlossenen Augen zu lösen und demnach vordergründig keine visuellen Reize zu verarbeiten waren. In einer Untersuchung von D'Esposito und Kollegen (1997) zeigte sich eine Aktivierung des linken visuellen Assoziationskortex (BA 19) während einer Aufgabe, bei der sich Probanden konkrete und abstrakte Wörter vorstellen sollten. Im Hinblick darauf, dass eine visuelle Vorstellung mit einer Aktivierung des visuellen Kortex einhergeht, könnte die Assoziation zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten Volumen der WM im bilateralen visuellen Assoziationskortex darauf hindeuten, dass die Bewältigung der Aufgabe u.a. eine mentale bildliche Vorstellung der Berührungsstellen umfasst und diese quasi vor dem „geistigen Auge“ repräsentiert werden. Einschränkend ist jedoch zu berücksichtigen, dass die vorliegenden strukturellen Analysen nur korrelative und keine kausalen Zusammenhänge abbilden. Zudem sind direkte Aussagen über funktionelle Zusammenhänge nicht möglich. Tatsächlich gibt es jedoch aufgrund einiger Untersuchungen Hinweise, dass visuelle kortikale Gebiete während der taktilen Wahrnehmung aktiv sind (Sathian, 2005; Sathian & Zangaladze, 2002). Als mögliche Erklärung für dieses Phänomen dient auch die visuelle Vorstellung, mit deren Hilfe zum Beispiel geometrische Eigenschaften von Objekten analysiert werden (Sathian, 2005).

Die weiteren Analysen der Testleistungen der rechten und linken Körperseite ergaben im Gegensatz zu den vorherigen Items keine eindeutig ausgeprägteren Assoziationen zugunsten einer Seite. Während bei der GM Korrelationen zwischen Punktwerten und strukturellen Veränderungen der linken Körperseite ausgeprägter waren, zeigte sich bei der WM ein umgekehrtes Bild.

### *Fist-Edge-Palm-Test*

Bei diesem Untertest ergaben sich ähnlich wie beim Item *Ozeretzki's Test* ausgeprägte strukturelle zerebrale Korrelate. Bezüglich der GM zeigten sich negative Assoziationen zwischen Testleistung und Volumen im visuellen Assoziationskortex, im sekundären motorischen Kortex, im motorischen Assoziationskortex, im somatosensorischen Assoziationskortex, im Nucleus Caudatus sowie im posterioren Zingulum, einem Teil des limbischen Systems (Nolte, 2002). Der Gyrus Cinguli nimmt u.a. Einfluss auf den psychomotorischen und lokomotorischen Antrieb (Trepel, 2004).

Korrelationen zwischen hohen Itemwerten und einem verringerten WM-Volumen waren in der Capsula interna, im primären visuellen und auditiven Kortex, im visuellen, somatosensorischen und motorischen Assoziationskortex sowie im Kleinhirn festzustellen.

Der *Fist-Edge-Palm-Test* wurde von dem russischen Neuropsychologen Alexander Luria (1966) zur Untersuchung von Beeinträchtigungen von Willkürbewegungen eingeführt. Dabei soll der Proband mit der pronierten Faust auf den Tisch schlagen, dann mit der Handkante und schließlich mit der pronierten Handfläche. Diese Sequenz muss dann fortlaufend mit zunehmendem Tempo wiederholt werden (vgl. Anhang B). Diese Aufgabe erfordert neben einer motorischen Sequenzierung die Integration verschiedener sensorischer Informationen. Im Hinblick auf die Aufgabenstellung erscheinen die nachgewiesenen strukturellen Korrelate auch bei diesem Item als nachvollziehbar. Eine Ausnahme bildet jedoch die Assoziation zwischen hohen Punktwerten und einem verringerten Volumen der WM im primären auditiven Kortex.

Die Ergebnisse der getrennten Analysen der rechten und linken Hand unterscheiden sich von denen der Items *Pronation-Supination* und *Daumen-Finger-Opposition*. Während bei diesen Items die strukturellen Korrelate der rechten Hand ausgeprägter waren, zeigte sich beim *Fist-Edge-Palm-Test* ein umgekehrtes Bild. Die strukturellen Zusammenhänge der Leistung der linken Hand umfassen wie der Itemgesamtwert sowie die Testleistung der rechten Hand den somatosensorischen Assoziationskortex, den sekundären somatosensorischen und motorischen Kortex sowie Teile des limbischen Systems. Allerdings sind die betroffenen Areale deutlich größer. Bei den o.g.

Vergleichsitems wurden als mögliche Erklärung Vorteile aufgrund eines häufigeren Gebrauchs der dominanten Hand diskutiert, die bei vergleichbar schlechten Leistungen durch ausgeprägtere strukturelle Veränderungen der rechten Hand zunichte gemacht wurden. Während diese Items eher eine motorische Koordinationsleistung erfordern, umfasst der *Fist-Edge-Palm-Test* eine komplexe Sequenzierung von Bewegungen. Daher sind die Items nicht unbedingt direkt vergleichbar. Eine abschließende Klärung dieses Sachverhaltes ist jedoch aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht möglich. Hierzu müssten weitere Untersuchungen unter anderem überprüfen, inwiefern sich die vorgefundenen Ergebnisse bestätigen lassen und welche möglichen Ursachen für die unterschiedlichen strukturellen Zusammenhänge der Testleistungen von dominanter und nicht-dominanter Hand in Frage kommen.

Für den *Fist-Edge-Palm-Test* wurden bereits funktionelle Zusammenhänge mit Hilfe von fMRT-Analysen untersucht. Dabei zeigte sich, dass der Frontallappen für die Aufgabe eine wichtige, vermutlich regulative, Rolle spielt (Rao et al., 2008). Die vorliegenden Resultate bezüglich der strukturellen Korrelate der rechten Hand korrespondieren mit den Ergebnissen von Rao und Kollegen (2008) hinsichtlich der Beteiligung des rechten mittleren frontalen Gyrus. Umetsu und Mitarbeiter (2002) konnten nachweisen, dass der *Fist-Edge-Palm-Test* unabhängig von der Handseite mit einer Aktivierung des bilateralen prämotorischen Kortex, linken parietalen Arealen, der ipsilateralen Kleinhirnhemisphäre sowie kontralateralen sensomotorischen und supplementärmotorischen Arealen einhergeht. Auch hier korrespondieren die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich der Beteiligung des bilateralen prämotorischen Kortex.

Wenn auch nicht für alle Items strukturelle Korrelate nachgewiesen werden konnten, so kann doch im Bezug auf die beteiligten Hirnregionen die *Hypothese 2d* als erfüllt angesehen werden.

### 5.3 Schlussfolgerungen

Aufgrund methodischer Unterschiede ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse mit den Befunden bisheriger VBM-Untersuchungen nur schwer möglich. Einige Autoren unterteilten ihre Stichprobe in eine Gruppe von Patienten, welche hohe NSS-Werte aufwiesen, und eine Gruppe von Patienten mit niedriger Ausprägung. Beide Gruppen wurden anschließend hinsichtlich struktureller Hirnunterschiede verglichen (Dazzan et al., 2004; Mouchet-Mages et al., 2007). In den beiden anderen Untersuchungen wurden hingegen die neurologischen Korrelate von NSS untersucht (Thomann et al., 2009; Venkatasubramanian et al., 2008). Darüber hinaus kamen unterschiedliche NSS-Skalen zum Einsatz, die sich hinsichtlich der eingeschlossenen Items und der Zusammensetzung etwaiger Subskalen unterscheiden (vgl. Abschnitt 1.2.3). So verwendeten Dazzan et al. (2004) und Venkatasubramanian et al. (2008) jeweils modifizierte Versionen der NES (Buchanan und Heinrichs, 1989). Mouchet-Mages und Mitarbeiter (2007) legten ihrer Studie eine standardisierte neurologische Untersuchung (Krebs et al., 2000) zugrunde. Lediglich Thomann und Kollegen (2009) verwendeten die HNS (Schröder et al., 1992), die auch als Grundlage der vorliegenden Untersuchung dient. Trotz dieser Unterschiede stehen die Ergebnisse der hier vorgestellten optimierten VBM-Analyse in Einklang mit den Befunden bisheriger Arbeiten, die strukturelle zerebrale Korrelate von NSS mittels der VBM untersuchten (Dazzan et al., 2004; Mouchet-Mages et al., 2007; Thomann et al., 2009; Venkatasubramanian et al., 2008).

Die berichteten Korrelationen stehen für die Zusammenhänge zwischen NSS und Strukturen, die für die jeweilige Funktionen wichtig und/oder bei schizophrenen Patienten verändert sind. Es konnte in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit einer psychotischen Erstepisode NSS in Verbindung mit strukturellen Veränderungen in zahlreichen kortikalen und subkortikalen Arealen stehen, die für die Motorik und sensorische Verarbeitung eine wichtige Rolle spielen. Darüber hinaus liefern die Ergebnisse auch einen weiteren Hinweis für den Zusammenhang zwischen der Ausprägung von NSS und zerebellarer Atrophie, der bereits von anderen Autoren berichtet wird (Bottmer et al., 2005; Keshavan et al., 2003; Mouchet-Mages et al., 2007; Thomann et al.,

2009; Venkatasubramanian et al., 2008; sowie für einen Überblick: Picard, Amado, Mouchet-Mages, Olié & Krebs, 2008). Im Hinblick auf die beteiligten Strukturen sprechen die Ergebnisse für das neuroanatomische Modell der „kognitiven Dysmetrie“, welches Andreasen und Kollegen (1998) vorschlugen. In diesem Modell gehen die Autoren davon aus, dass sich einzelne Symptome der Schizophrenie nicht klar abgrenzbaren Hirnarealen zuordnen lassen. Vielmehr reflektieren die diversen Symptome eine Beeinträchtigung eines kortikal-subkortikal-zerebellaren Kreislauf, welche schließlich zur „kognitiven Dysmetrie“ führt. Dabei handelt es sich um ein grundlegendes kognitives Defizit schizophrener Patienten, welches Schwierigkeiten mit der Verarbeitung und Koordination von Informationen sowie den daraus folgenden Reaktionen umfasst. NSS und Symptomatik haben somit eine gemeinsame hirnmorphologische Grundlage. Dies spricht dafür, dass NSS mehr als nur Begleiterscheinungen der Erkrankung sind. Daraus lässt sich die Frage ableiten, inwiefern es sich bei NSS um eine eigenständige Symptomgruppe der Erkrankung handeln könnte. Berücksichtigt man die in Abschnitt 1.2 dargestellten Ergebnisse hinsichtlich der deutlichen Ausprägung im Vergleich mit anderen psychiatrischen Erkrankungen sowie der Endophänotypendiskussion und den Ergebnissen struktureller Analysen erscheint diese Frage durchaus berechtigt. NSS könnten zukünftig im Rahmen der Diagnostik eine zunehmend wichtigere Rolle spielen und bisherige Verfahren ergänzen.

Die Analysen, besonders der Einzelitems, legen auch nahe, dass nicht nur komplexe Netzwerke oder Kreisläufe im Zusammenhang mit NSS beeinträchtigt sind. Vielmehr scheinen auch strukturelle Veränderungen aufgabenspezifischer sensorischer und motorischer Areale mit der Ausprägung von NSS einherzugehen. NSS sind somit sowohl auf allgemeine Veränderungen, die unterschiedliche Strukturen betreffen, als auch auf Defizite diskreter Areale zurückzuführen.

In einigen Untersuchungen zeigte sich bereits die besondere Stellung der motorischen Soft Signs im Hinblick auf Psychopathologie (Manschreck & Ames, 1984; Schröder et al., 1992), Verlauf der Erkrankung (Bachmann et al., 2005; Whitty et al., 2003) sowie als potentieller Endophänotyp (Chan & Gottesman, 2008). Auch die Ergebnisse der vorliegenden optimierten VBM-Analysen



unterstreichen die herausragende Stellung der motorischen NSS. So konnten nur für die beiden motorischen Subskalen *motorische Koordination* und *komplexe Bewegungen* strukturelle zerebrale bzw. zerebellare Korrelate nachgewiesen werden. Darüber hinaus ergaben die VBM-Analysen der Einzelitems ebenfalls fast ausschließlich für die motorischen Items, darunter bis auf das Item *Diadochokinese* alle Items der Subskala *motorische Koordination*, signifikante Assoziationen zwischen Gewebedichte und Ausprägung der neurologischen Auffälligkeiten. Dies spricht einerseits für die Validität dieser Subskala und ergänzt andererseits die bisherigen Befunde bezüglich der herausragenden Bedeutung dieses NSS-Faktors im Zusammenhang mit psychotischen Erkrankungen. Bereits in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts zeigte sich bei einer Untersuchung von Manschreck und Ames (1984), dass im Vergleich mit Patienten mit affektiven Störungen und gesunden Kontrollen bei den schizophrenen Patienten die motorischen NSS besonders ausgeprägt waren. Auch andere Autoren berichteten, dass eher die motorischen NSS zwischen psychotischen Patienten und psychiatrischen Kontrollen differenzieren (Bombin et al., 2005; Jahn et al., 2006a). Diese Befunde zeigen insgesamt, dass besonders die motorischen NSS spezifisch für schizophrene Patienten sind. Im Hinblick auf die Ergebnisse der vorliegenden strukturellen Analysen ist anzunehmen, dass dies u.a. darauf zurückzuführen ist, dass sowohl psychopathologische Symptome schizophrener Psychosen als auch motorische NSS auf der Beeinträchtigung gemeinsamer Hirnstrukturen basieren. Über mögliche Ursachen dieser strukturellen Veränderungen geben die hier vorgestellten Ergebnisse jedoch keinen Aufschluss. Aus ökonomischen Gesichtspunkten ist zu überlegen, inwiefern eine auf die motorischen Items reduzierte NSS-Skala zur Ergänzung der Differentialdiagnostik eingesetzt werden könnte. Jahn und Kollegen (2006a) konnten für ihre aus zehn motorischen Items bestehende BMS bereits eine hohe Sensitivität und Spezifität nachweisen.

Bezüglich der Validierung der HNS-Faktorenstruktur zeigte sich einerseits, dass nahezu alle Items des Faktors *motorische Koordination* mit strukturellen Veränderungen in relevanten Arealen assoziiert sind. Im Hinblick auf die beteiligten Hirnstrukturen wären jedoch auch andere Zusammensetzungen denkbar. So könnten die Items *Ozeretzki's Test* und *Fist-Edge-Palm-Test* zusammengefasst werden. Ebenso die Items *Pronation-Supination*, *Artikulation*,

und *Daumen-Finger-Opposition*. Die Items *Hand-Gesichts-Test* und *Seiltänzerengang* bilden eher eigenständige Gruppen, wobei letzteres auch der Gruppe um das Item *Pronation-Supination* zugeordnet werden könnte. Da auch bei den Items die betroffenen Areale heterogen sind, lässt sich eine Gruppierung lediglich anhand der strukturellen Veränderungen nur schwer zufriedenstellend realisieren.

#### **5.4 Kritik und Ausblick**

Die vorliegende Untersuchung umfasst die bislang größte Stichprobe von Patienten mit einer psychotischen Erstepisode, an der mit Hilfe der optimierten VBM strukturelle Korrelate von NSS untersucht wurden. Darüber hinaus wurden die Analysen erstmals auch auf einzelne Items der HNS ausgeweitet. Bestehende Erkenntnisse konnten bestätigt und erweitert werden. Die Stichprobengröße hat den Vorteil, dass vorhandene, weniger stark ausgeprägte Zusammenhänge auch tatsächlich signifikant werden. Andererseits weist die große Stichprobe auch eine größere Heterogenität auf. Als Marker für die Remission der Symptomatik wurde die Entlassung aus der Klinik gewählt. Daher erfolgte die Untersuchung unmittelbar vor dem Entlasstermin. Die Rekrutierung der Patienten erstreckte sich über einen längeren Zeitraum, so dass unterschiedliche Ärzte an der Behandlung beteiligt waren, welche mit großer Wahrscheinlichkeit der Behandlungsdauer unterschiedliche Kriterien zugrundelegten. Dies bedeutet, dass trotz eines jeweils gleich gewählten Untersuchungstermins der Grad der Remission variieren kann. Bei einer klinischen Studie ist eine Objektivierung der Entlasskriterien jedoch kaum realisierbar, da sich neben Arztwechseln auch weitere, nicht beeinflussbare Faktoren (z.B. Belegungszahl, Krankenkassen) auf den stationären Aufenthalt auswirken. Denkbar wäre daher gewesen, nur Patienten mit bestimmten BPRS-Werten einzuschließen. Dies würde jedoch nicht den klinischen Gegebenheiten entsprechen bzw. nicht die Population der Patienten mit einer schizophrenen Erstepisode widerspiegeln und somit eine künstliche Selektion darstellen. Trotz der erwähnten Einschränkungen stellt der Zeitpunkt der Entlassung in der vorliegenden Untersuchung den geeignetsten Marker für eine Remission dar.

Die vorliegenden Ergebnisse sind hinsichtlich der multiplen voxelweisen Vergleiche unkorrigiert, so dass falsch positive Ergebnisse nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden können. Trotz der Stichproben- und Clustergröße hatten die Ergebnisse nur zu einem relativ geringen Teil nach einer erfolgten FWE-Korrektur bestand. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass auch bei den unkorrigierten Ergebnissen bereits strenge Kriterien angelegt wurden. So müssen mindestens 100 benachbarte Voxel betroffen sein, um nicht von einem Zufallsbefund auszugehen. Zudem wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < .001$  für den t-Test der Regressionskoeffizienten ein sehr strenges Signifikanzniveau gewählt. Darüber hinaus entspricht die Darstellung unkorrigierter Ergebnisse durchaus der gängigen Praxis.

Es wurde darauf verzichtet mögliche Einflussgrößen wie Bildung, Krankheitsdauer und Medikation als Kovariaten in die Analysen mit aufzunehmen, da diese als Indikatoren für den Schweregrad der Erkrankung angesehen werden können. Bricht die Erkrankung bereits in jungen Jahren aus, hat dies bis zum Untersuchungszeitpunkt nicht nur eine längere Krankheitsdauer zur Folge, sondern beeinträchtigt auch aufgrund der beteiligten kognitiven Einschränkungen die schulische Ausbildung. Die Höhe der Medikation spiegelt ebenfalls die Schwere der Erkrankung wider. Eine Korrektur dieser Variablen würde somit systematische, krankheitsbedingte Effekte zunichte machen. Ähnliches gilt auch für eine Korrektur des Alters. Die Korrelationsanalysen zeigten, dass zwischen dem HNS-Gesamtwert eine, wenn auch geringe, signifikante Korrelation besteht und sich somit das Alter, ebenso wie der Schweregrad, auf die Ausprägung der HNS-Scores auswirkt. Da das Geschlechtsverhältnis nicht vollständig ausgeglichen ist, könnte als Kritikpunkt angebracht werden, dass zumindest diese Variable als Kovariate hätte eingeführt werden können. Mit einem Verhältnis von ungefähr 60:40 zugunsten der Männer ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die Analysen durch einen systematischen Geschlechtseinfluss verfälscht sind. Insgesamt erscheint es, auch im Hinblick auf Vergleichsstudien und beteiligte Regionen, unwahrscheinlich, dass die Ergebnisse lediglich auf den Einfluss von Störgrößen zurückzuführen sind. Geringfügige konfundierende Einflüsse können jedoch mangels Kontrolle letztlich nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Ein weiterer Kritikpunkt liegt in der Methode selbst. Trotz komplexer Algorithmen kann die stereotaktische Normalisierung im Gegensatz zu den

manuellen ROI-basierten Verfahren zu Verzerrungen verschiedener Hirnstrukturen führen. ROI-Verfahren haben hier gegenüber der VBM den entscheidenden Vorteil, dass durch die manuelle Segmentierung einzelner Strukturen individuelle anatomische Unterschiede berücksichtigt werden. Durch die Erstellung eines stichprobenspezifischen Templates im Rahmen einer optimierten VBM können jedoch potentielle Verzerrung minimiert werden. Darüber hinaus eignet sich eine ROI-Analyse für die vorliegende Fragestellung nicht, da hierfür eine Untersuchung des gesamten Gehirns und nicht nur einzelner klar abgrenzbarer Areale erforderlich ist. Die automatisierte Vorgehensweise hat zudem den Vorteil, dass Anwenderfehler aufgrund von zum Beispiel mangelnden anatomischen Kenntnissen reduziert werden können.

Als mögliche Einschränkung könnte auch angebracht werden, dass typische Antipsychotika, welche den Patienten initial verabreicht wurden, zu Volumenänderungen der Basalganglien führen können (Lang et al., 2001; Kornhuber, Wiltfang, Riederer & Bleich, 2006; Scherk & Falkai, 2006). Daher könnten die Befunde aufgrund der Medikation verfälscht sein. Dies erscheint im Hinblick auf die vorliegenden Ergebnisse jedoch unwahrscheinlich, da typische Antipsychotika gemäß den oben zitierten Studien eher zu einer Zunahme des Volumens der Basalganglien führen, in der vorliegenden Arbeit jedoch ein Zusammenhang zwischen hohen NSS-Werten und einem verringerten Gewebenvolumen festgestellt werden konnte. Es gibt allerdings auch Nachweise dafür, dass sich selbst atypische Antipsychotika auf das Volumen bestimmter Hirnstrukturen auswirken können. So berichten Massana und Kollegen (2005) von einer Zunahme des GM Volumens des Nucleus Caudatus und des Nucleus accumbens unter einer 3-monatigen Gabe von Risperidon. Auch Glenthøj und Mitarbeiter (2007) konnten innerhalb der selben Zeitspanne eine Zunahme des Putamenvolumens unter der Verabreichung von Risperidon nachweisen. Im Gegensatz dazu fanden Lang et al. (2001) über einen Zeitraum von einem Jahr keine Veränderungen der Basalganglien ihrer mit Risperidon behandelten Patientengruppe. Wie bei den typischen Antipsychotika betreffen die Veränderungen eher eine Zunahme des Gewebenvolumens, während in der vorliegenden Untersuchung ein verringertes Volumen mit NSS assoziiert war. Scherk und Falkai (2006) liefern in ihrer Arbeit einen Überblick bezüglich Volumenänderungen aufgrund der antipsychotischen Medikation. Die Autoren

berichten basierend auf ihrer Literaturrecherche, dass typische Antipsychotika mit einer Zunahme des Volumens der Basalganglien in Verbindung stehen, eine Abnahme des Volumens betrifft eher frontale Areale. Atypische Antipsychotika gleichen hingegen nach einer Umstellung der Medikation die Veränderungen der typischen Präparate wieder aus. Lediglich eine Zunahme des Thalamusvolumens sowie des Volumens einzelner kortikaler Areale ist auf die atypischen Wirkstoffe zurückzuführen. Insgesamt belegen die Ergebnisse, dass die Befunde der vorliegenden optimierten VBM mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch die antipsychotische Medikation bedingt sind. Ginge man von einem Einfluss der pharmakologischen Behandlung der Patientengruppe aus, so würde dies eher die vorliegenden Resultate unterstreichen, da diese ein reduziertes Volumen einzelner Strukturen mit ausgeprägten NSS in Verbindung bringen.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die herausragende Bedeutung der motorischen NSS bei psychotischen Erkrankungen. Sie liefern zudem einen weiteren Hinweis darauf, dass der psychopathologischen Symptomatik und NSS gemeinsame strukturelle Veränderungen zugrunde liegen. Hinsichtlich der Ätiologie dieser strukturellen Veränderungen kann jedoch keine Aussage getroffen werden. Hierzu sind weitere Studien erforderlich, die Aufschluss über zum Beispiel molekularbiologische Zusammenhänge liefern können. In einer aktuellen Arbeit von Schröder und Mitarbeitern (zur Publikation eingereicht) zeigte sich, dass Patienten, bei denen das Humane endogene Retrovirus W (HERV-W) nachgewiesen werden konnte, im Vergleich mit Patienten ohne solche Gag-Protein Transkriptionen weniger GM in verschiedenen Hirnregionen aufwiesen. Außerdem war in ihrer CSF signifikant weniger Kynureninsäure (KYNA) festzustellen, welcher u.a. eine neuroprotektive Funktion zugeschrieben wird. Insgesamt ist jedoch noch wenig über die komplexen genetischen und molekularbiologischen Zusammenhänge bekannt, die zur Entstehung der psychopathologischen Symptomatik bzw. den strukturellen Hirnveränderungen schizophrener Patienten führen. Weiter gibt es bisher keine Studien, welche die zeitliche Stabilität struktureller zerebraler Veränderungen in Abhängigkeit der Ausprägung von NSS untersuchten. Auch hier besteht weiterer Forschungsbedarf um die Zusammenhänge zwischen NSS und strukturellen Hirnveränderungen zu vertiefen.

NSS haben sich in den letzten Jahren als robuster Marker für die psychopathologische Forschung erwiesen. Darüber hinaus könnten sie auch in Zukunft im klinischen Alltag zunehmend an Relevanz gewinnen. Neben den o.g. Überlegungen hinsichtlich einer eigenständigen Symptomgruppe ist es auch vorstellbar, sie als Marker für Screeninguntersuchungen einzusetzen. NSS könnten helfen bereits vor der Manifestation psychotischer Symptome, Hinweise für die Erkrankung zu liefern. Dadurch wäre es möglich, frühzeitig therapeutische Maßnahmen einzuleiten und somit den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen. In diesem Zusammenhang ist es auch vorstellbar, einzelne NSS mit Hilfe von zum Beispiel Lage- und Beschleunigungssensoren apparativ zu erfassen, wodurch eine größere Durchführungs- und Auswertungsobjektivität sowie eine genauere Erfassung erreicht werden könnte.

## 6 Zusammenfassung

Seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts gibt es zahlreiche Nachweise, dass NSS bei psychotischen Patienten besonders stark ausgeprägt sind. Dank der Entwicklung moderner Bildgebungsverfahren wurde es möglich, Zusammenhänge zwischen NSS und Hirnveränderungen zu untersuchen. Dabei waren die Analysen zunächst auf a priori definierte Hirnareale beschränkt. Mit der optimierten VBM steht inzwischen eine Methode zur Verfügung, die eine standardisierte strukturelle Analyse des gesamten Hirns ermöglicht. Allerdings gibt es bisher nur wenige Studien, die entsprechende strukturelle Zusammenhänge mit Hilfe der optimierten VBM untersuchten. Darüber hinaus weisen diese Studien zum Teil methodische Einschränkungen auf. So wurden zum Beispiel Kleinhirn und WM teilweise nicht mit einbezogen oder der Stichprobenumfang war relativ gering. Zudem wurden bisher keine Analysen der NSS-Einzelitems durchgeführt.

Mit Hilfe der vorliegenden Untersuchung wurde versucht, die bisherigen Einschränkungen zu überwinden und bestehende Lücken zu schließen. An einer Stichprobe von 102 Patienten mit einer psychotischen Ersterkrankung wurden mit Hilfe optimierter VBM-Analysen Zusammenhänge zwischen der Ausprägung von NSS und strukturellen Hirnveränderungen untersucht. Als Grundlage diente hierbei die von Schröder und Kollegen (1992) entwickelte *Heidelberger NSS-Skala*. Die optimierten VBM-Analysen wurden für den NSS-Gesamtwert, die HNS-Subskalen sowie die HNS-Einzelitems durchgeführt. Dabei konnten lediglich für die beiden motorischen Subskalen *motorische Koordination* und *komplexe Bewegungen* morphologische zerebrale und zerebellare Korrelate nachgewiesen werden. Auch bezüglich der Einzelitems ergaben die optimierten VBM-Analysen in erster Linie signifikante Zusammenhänge zwischen hohen Itemwerten und verringerter Volumina der GM und WM bei den motorischen Items. Mit Ausnahme der *Diadochokinese* konnten für nahezu alle Items der Skala *motorische Koordination* strukturelle Veränderungen in relevanten Arealen nachgewiesen werden. Dies spricht für die Validität dieser HNS-Skala. Hinsichtlich der strukturellen Validierung der Faktorenstruktur sind auch andere Itemkombinationen möglich. So könnten 1. *Ozeretzki's Test* und *Fist-Edge-Palm-Test* sowie 2. *Pronation-Supination*, *Artikulation*, und *Daumen-Finger-Opposition* zusammengefasst werden. *Hand-Gesichts-Test* und *Seiltänzerengang* bilden eher

eigenständige Gruppen. Allerdings könnte das Item *Seiltänzergang* auch der zweiten Gruppe zugeordnet werden.

Insgesamt stehen die Ergebnisse in Einklang mit bisherigen Befunden. Es zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen der Ausprägung von NSS und verminderten Volumina kortikaler, subkortikaler und zerebellarer Strukturen, welche für die Motorik und sensorische Verarbeitung eine entscheidende Rolle spielen. Im Hinblick auf die beteiligten Strukturen stützen die vorliegenden Ergebnisse das von Andreasen und Kollegen (1998) vorgeschlagene Modell der kognitiven Dysmetrie, welches davon ausgeht, dass der Symptomatik psychotischer Erkrankungen ein gestörter kortikal-subkortikal-zerebellarer Kreislauf zugrunde liegt. Darüber hinaus sind NSS neben beeinträchtigter Netzwerke oder Kreisläufe aufgrund der vorliegenden Ergebnisse auch auf strukturelle Veränderungen diskreter, aufgabenspezifischer Areale zurückzuführen. Weiter liefern die Analysen einen Hinweis dafür, dass besonders die motorischen NSS mit strukturellen Hirnveränderungen in Verbindung stehen, welche auch die psychopathologische Symptomatik bedingen. Motorische NSS und Symptome einer schizophrenen Psychose scheinen somit auf einer Beeinträchtigung gemeinsamer Hirnstrukturen zu basieren. Vor diesem Hintergrund ist es vorstellbar, dass NSS eine eigenständige Symptomgruppe psychotischer Erkrankungen bilden und NSS-Skalen zukünftig bisherige diagnostische Verfahren ergänzen.



## 7 Literatur

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4<sup>th</sup> ed.). Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4<sup>th</sup> ed. Text Revision). Washington, DC: APA.
- Andreasen, N. C., Paradiso, S. & O'Leary, D. S. (1998). "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophrenia Bulletin*, 24, 203-218.
- Appell, H.-J. & Stang-Voss, C. (2008). *Funktionelle Anatomie – Grundlagen sportlicher Leistung und Bewegung* (4. Aufl.). Heidelberg: Springer.
- Arango, C., Bartko, J. J., Gold, J. M. & Buchanan, R. W. (1999). Prediction of neuropsychological performance by neurological signs in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1349-1357.
- Arango, C., Moreno, C., Martinez, S., Parellada, M., Desco, M., Moreno, D., Fraguas, D., Gogtay, N., James, A. & Rapoport, J. (2008). Longitudinal brain changes in early-onset psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 341-353.
- Ashburner, J. & Friston, K. (1997). Multimodal image coregistration and partitioning — A unified framework. *Neuroimage*, 6, 209-217.
- Ashburner, J. & Friston, K. (1999). Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Human Brain Mapping*, 7, 254-266.
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2000). Voxel-Based Morphometry – The Methods. *Neuroimage*, 11, 805-821.
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26, 839-851.
- Assadi, S. M., Noroozian, M., Shariat, S. V., Yahyazadeh, O., Pakravannejad, M. & Aghayan, S. (2007). Neurological soft signs in mentally disordered offenders. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 19, 420-427.
- Augustine, J. R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Reviews*, 22, 229-244.
- Aydemir, C., Goka, E., Kisa, C., Kurt, A. & Yuksel, F. V. (2005). Dyskinesia and soft neurological signs in schizophrenia: A comparative study. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 9, 238-243.

- Bachmann, S., Bottmer, C., Schröder, J. (2005). Neurological soft signs in first-episode schizophrenia: A follow-up study. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 2337-2343.
- Bachmann, S., Pantel, J., Flender, A., Bottmer, C., Essig, M. & Schröder, J. (2003). Corpus callosum in first-episode patients with schizophrenia a magnetic resonance imaging study. *Psychological Medicine*, 33, 1019-1027.
- Banati, R. B., Goerres, G. W., Tjoa, C., Aggleton, J. P. & Grasby, P. (2000). The functional anatomy of visual-tactile integration in man: A study using positron emission tomography. *Neuropsychologia*, 38, 115-124.
- Bender, S., Weisbrod, M. & Resch, F. (2007). Which perspectives can endophenotypes and biological markers offer in the early recognition of schizophrenia? *Journal of Neural Transmission*, 114, 1199-1215.
- Benkert, O. & Hippus, H. (2007). *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie* (6. Auflage). Heidelberg: Springer.
- Bersani, G., Paolemili, M., Quartini, A., Clemente, R., Gherardelli, S., Iannitelli, A., Di Biasi, C., Gualdi, G. & Pancheri, P. (2007). Neurological soft signs and cerebral measurements investigated by means of MRI in schizophrenic patients. *Neuroscience Letters*, 413, 82-87.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (1999). *Biologische Psychologie* (4. Aufl.). Heidelberg: Springer.
- Biswas, P., Malhotra, S., Malhotra, A. & Gupta, N. (2007). Comparative study of neurological soft signs in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115, 295-303.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. (Nachdruck der Ausgabe Leipzig, Wien, Deuticke, 1911). Tübingen: Ed. Diskord, 1988
- Blonder, L. X., Smith, C. D., Davis, C. E., Kesler/West, M. L., Garrity, T. F., Avison, M. J. & Andersen, A. H. (2004). Regional brain response to faces of humans and dogs. *Cognitive Brain Research*, 20, 384-394.
- Boks, M. P. M., Liddle, P. F., Burgerhof, J. G. M., Knegtering, R. & van den Bosch, R. J. (2004). Neurological soft signs discriminating mood disorders from first episode schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110, 29-35.
- Boks, M. P. M., Liddle, P. F., Russo, S., Knegtering, R. & van den Bosch, R. J. (2003). Influence of antipsychotic agents on neurological soft signs and dyskinesia in first episode psychosis. *Psychiatry Research*, 119, 167-170.
- Boks, M. P. M., Russo, S., Knegtering, R. & van den Bosch, R. J. (2000). The specificity of neurological signs in schizophrenia: A review. *Schizophrenia Research*, 43, 109-116.

- Boks, M. P. M., Seltén, J.-P., Leask, S. & van den Bosch, R. J. (2006). The 2-year stability of neurological soft signs after a first episode of non-affective psychosis. *European Psychiatry*, 21 (5), 288-290.
- Bolton, D., Gibb, W., Lees, A., Raven, P., Gray J. A., Chen, E. & Shafran, R. (1998/1999). Neurological soft signs in obsessive compulsive disorder: standardised assessment and comparison with schizophrenia. *Behavioural Neurology*, 11, 197-204.
- Bolton, D., Raven, P., Madronal-Luque, R. & Marks, I. M. (2000). Neurological and neuropsychological signs in obsessive compulsive disorder : Interaction with behavioural treatment. *Behaviour Research and Therapy*, 38, 695-708.
- Bombin, I., Arango, C. & Buchanan, R. W. (2005). Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: Two decades later. *Schizophrenia Bulletin*, 31 (4), 962-977.
- Bottmer, C., Bachmann, S., Pantel, J., Essig, M., Amann, M., Schad, L. R., Magnotta, V. & Schröder, J. (2005). Reduced cerebellar volume and neurological soft signs in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research*, 140, 239-250.
- Breslau, N., Chilcoat, H. D., Johnson, E. O., Andreski, P. & Lucia, V. C. (2000). Neurologic soft signs and low birthweight: Their association and neuropsychiatric implications. *Biological Psychiatry*, 47, 71-79.
- Browne, S., Clarke, M., Gervin, M., Lane, A., Waddington, J. L., Larkin, C. & O'Callaghan, E. (2000). Determinants of neurological dysfunction in first episode Schizophrenia. *Psychological Medicine*, 30, 1433-1441.
- Buchanan, R. W., Heinrichs, D. W. (1989). The neurological evaluation scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 27, 335-50.
- Buneo, C. A., Jarvis, M. R., Batista, A. P. & Andersen, R. A. (2002). Direct visuomotor transformations for reaching. *Nature*, 416, 632-636.
- Chafee, M. V., Averbeck, B. B. & Crowe, D. A. (2007). Representing spatial relationships in posterior parietal cortex: Single neurons code object-referenced position. *Cerebral Cortex*, 17, 2914-2932.
- Chan, R. C. K. & Gottesman, I. I. (2008). Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: A shooting star or a Northern star. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 957-971.
- Chase, H. W., Clark, L., Sahakian, B. J., Bullmore, E. T. & Robbins, T. W. (2008). Dissociable roles of prefrontal subregions in self-ordered working memory performance. *Neuropsychologia*, 46, 2650-2661.

- Chen, E. Y. H., Shapleske, J., Luque, R., McKenna, P. J., Hodges, J. R., Calloway, S. P., Hymas, N. F. S., Dening, T. R. & Berrios, G. E. (1995). The Cambridge Neurological Inventory: A clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. *Psychiatry Research*, *56*, 183-204.
- Chen, E. Y. H., Hui, C. L.-M., Chan, R. C.-K., Dunn, E. L.-W., Miao, M. Y.-K., Yeung, W.-S., Wong, C.-K., Chan, W.-F. & Tang, W.-N. (2005). A 3-year prospective study of neurological soft signs in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *75* (1), 45-54.
- Chen, E. Y. H., Kwok, C. L., Au, J. W. Y., Chen, R. Y. L. & Lau, B. S. T. (2000). Progressive deterioration of soft neurological signs in chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *102*, 342-349.
- Compton, M. T., Bollini, A. M., McKenzie Mack, L., Kryda, A. D., Rutland, J., Weiss, P. S., Bercu, Z., Esterberg, M. L. & Walker, E. F. (2007). Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophrenia Research*, *94*, 64-73.
- Cuesta, M. J., Peralta, V. & De Leon, J. (1996). Neurological frontal signs and neuropsychological deficits in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, *20*, 15-20.
- Das, M., Kumari, V., Soni, W., Ettinger, U., Binneman, B., Hughes, C., Mehrotra, R. & Sharma, T. (2004). Neurological soft signs and their relationship to cognitive and clinical efficacy of atypical antipsychotics in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *30*(2), 241-253.
- Dazzan, P., Morgan, K. D., Chitnis, X., Suckling, J., Morgan, C., Fearon, P., McGuire, P. K., Jones, P., Leff, J. & Murray, R. (2006). The structural brain correlates of neurological soft signs in healthy individuals. *Cerebral Cortex*, *16*, 1225-1231.
- Dazzan, P., Morgan, K. D., Orr, K. G., Hutchinson, G., Chitnis, X., Suckling, J., Fearon, P., Salvo, J., McGuire, P. K., Mallett, R. M., Jones, P., Leff, J. & Murray R. (2004). The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first-episode psychoses study. *Brain*, *127*, 143-153.
- Dazzan, P., Murray, R. M. (2002). Neurological soft signs in first-episode psychosis: A systematic review. *British Journal of Psychiatry*, *181* (suppl. 43), 50-57.
- De la Fuente, J. M., Bobes, J., Vizuete, C., Bascaran, M.-T., Morlán, I. & Mendlewicz, J. (2006). Neurologic soft signs in borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *67*, 541-546.
- Delamater, A. R. (2007). The role of the orbitofrontal cortex in sensory-specific encoding of associations in Pavlovian and instrumental conditioning. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1121*, 152-173.

- D'Esposito, M., Detre, J. A., Aguirre, G. K., Stallcup, M., Alsop, D. C., Tippet, L. J. & Farah, M. J. (1997). A functional MRI study of mental image generation. *Neuropsychologia*, 35, 725-730.
- Diel, R. R. (1999). *Funktion und Symptomatik einzelner Hirnregionen*. In: P. Berlit (Hrsg.). *Klinische Neurologie* (S. 571-590). Berlin: Springer.
- Egan, M. F., Hyde, T. M., Bonomo, J. B., Mattay, V. S., Bigelow, L. B., Goldberg, T. E. & Weinberger, D. R. (2001). Relative risk of neurological signs in siblings of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1827-1834.
- Emsley, R., Turner, H. J., Oosthuizen, P. P. & Carr, J. (2005). Neurological abnormalities in first-episode schizophrenia: Temporal stability and clinical outcome correlates. *Schizophrenia Research*, 75, 35-44.
- Ettinger, U., Chitnis, X. A., Kumari, V., Fannon, D. G., Sumich, A. L., O'Ceallaigh, S., Doku, V. C. & Sharma, T. (2001). Magnetic resonance imaging of the thalamus in first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 158, 116-118.
- Evans, A. C., Kamber, M., Collins, D. L. & MacDonald, D. (1994). *An MRI-based probabilistic atlas of neuroanatomy*. In: S. Shorvon, D. Fish, F. Andermann, G. M. Bydder & H. Stefan (Hrsg.) *Magnetic Resonance Scanning and Epilepsy*, NATO ASI Series A, Live Sciences, 264, 263-274.
- Faustman, W. O. & Overall, J. E. (1999). *Brief Psychiatric Rating Scale*. In: M. E. Maruish (Ed.) *The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcomes Assessment* (2<sup>nd</sup> ed., pp. 791-830). Hillsdale NY: Lawrence Erlbaum.
- Flindt, J. & Munafò, M. R. (2007). The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychological Medicine*, 37, 163-180.
- Flyckt, L., Sydow, O., Bjerkenstedt, L., Edman, G., Rydin, E. & Wiesel, F.-A. (1999). Neurological signs and psychomotor performance in patients with schizophrenia, their relatives and healthy controls. *Psychiatry Research*, 86, 113-129.
- Fogassi, L. & Luppino, G. (2005). Motor functions of the parietal lobe. *Current Opinion in Neurobiology*, 15, 626-631.
- Frey, S. & Petrides, M. (2000). Orbitofrontal cortex: A key prefrontal region for encoding information. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 97, 8723-8727.
- Friston, K. J., Ashburner, J., Frith, C. D., Poline, J. B., Heather, J. D. & Frackowiak, R. S. J. (1995). Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping* 3, 165-189.

- Fuster, J. M. (2001). The prefrontal cortex – an update: Time is of the essence. *Neuron*, 30, 319-333.
- Gardner, D., Lucas, P. B. & Cowdry, R. W. (1987). Soft sign neurological abnormalities in borderline personality disorder and normal control subjects. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 175, 177-180.
- Glasauer, S., Schneider, E., Jahn, K., Strupp, M. & Brandt, T. (2005). How the eyes move the body. *Neurology*, 65, 1291-1293.
- Glenthøj, A., Glenthøj, B. Y., Mackeprang, T., Pagsberg, A. K., Hemmingsen, R. P., Jernigan, T. L. & Baaré, W. F. C. (2007). Basal ganglia volumes in drug-naïve first-episode schizophrenia patients before and after short-term treatment with either a typical or an atypical antipsychotic drug. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 154, 199-208.
- Goldman, A. L., Pezawas, L., Mattay, V. S., Fisl, B., Verchinski, B. A., Zolnick, B., Weinberger, D. R. & Meyer-Lindenberg, A. (2008). Heritability of brain morphology related to schizophrenia: A large-scale automated magnetic resonance imaging segmentation study. *Biological Psychiatry*, 63, 475-483.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J. & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14, 21–36.
- Gottesman, I. I. & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160, 636-645.
- Gottesman, I. I. & Shields, J. (1973). Genetic theorizing and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 122, 15-30.
- Gourion, D., Goldberger, C., Olie, J. P., Lôo, H. & Krebs, M. O. (2004). Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: A composite phenotype. *Schizophrenia Research*, 67, 23-31.
- Gupta, S., Andreasen, N. C., Arndt, S., Flaum, M., Schultz, S. K., Hubbard, W. C. & Smith, M. (1995). Neurological soft signs in neuroleptic-naïve and neuroleptic-treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects. *American Journal of Psychiatry*, 152, 191-196.
- Gur, R. E., Keshavan, M. S. & Lawrie, S. M. (2007). Deconstructing psychosis with human brain imaging. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 921-931.
- Gurvits, T. V., Metzger, L. J., Lasko, N. B., Cannistraro, P. A., Tarhan, A. S., Gilbertson, M. W., Orr, S. P., Charbonneau, A. M., Wedig, M. M. & Pitman, R. K. (2006). Subtle neurologic compromise as a vulnerability factor for combat-related posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63, 571-576.

- Händel, M., Bailer, J., Bräuer, W., Laubenstein, D. & Rey, E. R. (1996). The prognostic scale by Strauss and Carpenter and its validity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 246, 203-208.
- Hamster, W., Langner, W. & Mayer, K. (1985). *TÜLUC. Neuropsychologische Testbatterie*. Weinheim: Beltz
- Hathaway, S. R. & McKinley, J. C. (1943). *The Minnesota Multiphasic Personality Inventory*. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press.
- Hawk, A. B., Carpenter, W. T. & Strauss, J. (1975). Diagnostic criteria and five-year outcome in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 32, 343-347.
- Heinrichs, D. W. & Buchanan, R. W. (1988). Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 145 (1), 11-18.
- Hempel, A., Giesel, F. L., Garcia Caraballo, N. M., Amann, M., Meyer, H., Wüstenberg, T., Essig, M. & Schröder, J. (2004). Plasticity of cortical activation related to working memory during training. *American Journal of Psychiatry*, 161, 745-747.
- Ho, B., Mola, C. & Andreasen, N. C. (2004). Cerebellar dysfunction in neuroleptic naive schizophrenia patients: Clinical, cognitive, and neuroanatomic correlates of cerebellar neurologic signs. *Biological Psychiatry*, 55, 1146-1153.
- Hollander, E., Weiller, F., Cohen, L., Kwon, J. H., Decaria, C. M., Liebowitz, M. R. & Stein, D. J. (1996). Neurological soft signs in social phobia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioural Neurology*, 9, 182-185.
- Hollingshead, A. B. & Redlich F. C. (1958). *Social Class and Mental Illness: A community sample*. New York: John Wiley and Sons.
- Ismail, B., Cantor-Graae, E. & McNeil, T. F. (1998). Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings. *American Journal of Psychiatry*, 155, 84-89.
- Jahn, T. (2005). Katatone Symptome und Soft Signs. *Psychoneuro*, 31, 365-373).
- Jahn, T., Cohen, R., Hubmann, W., Mohr, F., Köhler, I., Schlenker, R., Niethammer, R. & Schröder, J. (2006a). The Brief Motor Scale (BMS) for the assessment of motor soft signs in schizophrenic psychoses and other psychiatric disorders. *Psychiatry Research*, 142, 177-189.
- Jahn, T., Hubmann, W., Karr, M., Mohr, F., Schlenker, R., Heidenreich, T., Cohen, R. & Schröder, J. (2006b). Motoric neurological soft signs and psychopathological symptoms in schizophrenic psychoses. *Psychiatry Research*, 142, 191-199.

- Jayakumar, P., Venkatasubramanian, G., Gangadhar, B., Janakiramaiah, N. & Keshavan, M. (2005). Optimized voxel-based morphometry of gray matter volume in first-episode, antipsychotic-naïve schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29, 587-591.
- Job, D. E., Whalley, H. C., McConnell, S., Glabus, M., Johnstone, E. C. & Lawrie, S. M. (2002). Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 17, 880-889.
- John, J. P., Arunachalam, V., Ratnam, B. & Isaac, M. K. (2008). Expanding the schizophrenia phenotype: A composite evaluation of neurodevelopmental markers. *Comprehensive Psychiatry*, 49, 78-86.
- Jubault, T., Ody, C. & Koechlin, E. (2007). Serial organization of human behavior in the inferior parietal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 27, 11028-11036.
- Kalachnik, J. E., Young, R. C. & Offerman, O. (1984). A tardive dyskinesia evaluation and diagnosis form for applied facilities. *Psychopharmacological Bulletin*, 20, 303-309.
- Karp, B. I., Garvey, M., Jacobsen, L. K., Frazier, J. A., Hamburger, S. D., Bedwell, B. S. & Rapoport, J. L. (2001). Abnormal neurologic maturation in adolescents with early-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, 118-122.
- Kay, S., Fiszbein, A. & Opler, R. (1987). The positive and negative syndrome scale for schizophrenia (PANSS). *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-76.
- Keshavan, M. S., Sanders, R. D., Sweeney, J. A., Diwadkar, V. A., Goldstein, G., Pettegrew, J. W. & Schooler, N. R. (2003). Diagnostic specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first-episode psychoses. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1298-1304.
- Kesner, R. P., Hopkins, R. O. & Fineman, B. (1994). Item and order dissociation in humans with prefrontal cortex damage. *Neuropsychologia*, 32, 881-891.
- Kinney, D. K., Yurgelun-Todd, D. A. & Woods, B. T. (1999). Neurologic signs of cerebellar and cortical sensory dysfunction in schizophrenics and their relatives. *Schizophrenia Research*, 35, 99-104.
- Kokes, R. F., Strauss, J. S. & Klorman, R. (1977). Premorbid adjustment in schizophrenia. Part II. Measuring premorbid adjustment: The instruments and their development. *Schizophrenia Bulletin*, 3, 186-213.
- Kornhuber, J., Wiltfang, J., Riederer, P. & Bleich, S. (2006). Neuroleptic drugs in the human brain. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256, 274-280.



- Krebs, M.-O., Gut-Fayand, A., Bourdel, M.-C., Dischamp, J. & Olié, J.-P. (2000). Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 45, 245-260.
- Kröber, H. L., Scheurer, H. & Sass, H. (1994). Zerebrale Dysfunktion, neurologische Symptome und Rückfalldelinquenz – II. Ergebnisse des Heidelberger Delinquenzprojekts. *Fortschritte Neurologie Psychiatrie*, 62, 223-232.
- Lang, D. J., Kopala, L. C., Vidorpe, R. A., Rui, Q., Smith, G. N., Goghari, V. M. & Honer, W. G. (2001). An MRI study of basal ganglia volumes in first-episode schizophrenia patients treated with risperidone. *American Journal of Psychiatry*, 158, 625-631.
- Lawrie, S. M., Byrne, M., Miller, P., Hodges, A., Clafferty, R. A., Cunningham Owens, D. G. & Johnstone, E. C. (2001). Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 178, 524-530.
- Leask, S. J., Done, D. J. & Crow, T. J. (2002). Adult psychosis, common childhood infections and neurological soft signs in a national birth cohort. *British Journal of Psychiatry*, 181, 387-392.
- Ligon, J. & Thyer, B. A. (2000). Interrater reliability of the Brief Psychiatric Rating Scale used at a community-based inpatient crisis stabilization unit. *Journal of Clinical Psychology*, 56, 583-587.
- Lindberg, N., Tani, P., Stenberg, J.-H., Appelberg, B., Porkka-Heiskanen, T. & Virkkunen, M. (2004). Neurological soft signs in homicidal men with antisocial personality disorder. *European Psychiatry*, 19, 433-437.
- Luhmann, H. J. (2008). Integrative Funktionen des Kortex. In E.-J. Speckmann, J. Hescheler & R. Köhling (Hrsg.), *Physiologie* (5. Aufl., 281-294). München: Urban & Fischer Verlag.
- Luria, A.R. (1966). Higher cortical functions in man. New York: Basic Books.
- Madsen, A. L., Vorstrup, S., Rubin, P., Larsen, J. K. & Hemmingsen, R. (1999). Neurological abnormalities in schizophrenic patients: A prospective follow-up study 5 years after first admission. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100, 119-125.
- Maguire, E. A. (2001). The retrosplinal contribution to human navigation: A review of lesion and neuroimaging findings. *Scandinavian Journal of Psychology*, 42, 225-238.
- Manschreck, T. C. & Ames, D. (1984). Neurologic features and psychopathology in schizophrenic disorders. *Biological Psychiatry*, 19, 703-719.

- Manschreck, T. C., Maher, B. A. & Candela, S. F. (2004). Earlier age of first diagnosis in schizophrenia is related to impaired motor control. *Schizophrenia Bulletin*, 30, 351-360.
- Maß, R., Burmeister, J. & Krausz, M. (1997). Dimensionale Struktur der deutschen Version der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). *Nervenarzt*, 68, 239-244.
- Massana, G., Salgado-Pineda, P., Junqué, C., Pérez, M., Baeza, I., Pons, A., Massana, J., Navarro, V., Blanch, J., Morer, A., Mercader, J. M. & Bernardo, M. (2005). Volume changes in gray matter in first-episode neuroleptic-naive schizophrenic patients treated with risperidone. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25, 111-117.
- Mataix-Cols, D., Alonso, P., Hernández, R., Deckersbach, T., Savage, C. R., Menchón, J. M. & Vallejo, J. (2003). Relation of neurological soft signs to nonverbal memory performance in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25, 842-851.
- May, A. & Gaser, C. (2006). Magnetic resonance-based morphometry: A window into structural plasticity of the brain. *Current Opinion in Neurology*, 19, 407-411.
- Mechelli, A., Price, C. J., Friston, K. J. & Ashburner, J. (2005). Voxel-based morphometry of the human brain: Methods and applications. *Current Medical Imaging Reviews*, 1, 105-113.
- Meda, S. A., Giuliani, N. R., Calhoun, V. D., Jagannathan, K., Schretlen, D. J., Pulver, A., Cascella, N., Keshavan, M., Kates, W., Buchanan, R., Sharma, T. & Pearlson, G. D. (2008). A large scale (N=400) investigation of gray matter differences in schizophrenia using optimized voxel-based morphometry. *Schizophrenia Research*, 101, 95-105.
- Meehl, P. E. (1989). Schizotaxia revisited. *Archives of General Psychiatry*, 46, 935-944.
- Mitelman, S. A., Shihabuddin, L., Brickman, A. M., Hazlett, E. A. & Buchsbaum, M. S. (2005). Volume of the cingulate and outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72, 91-108.
- Mittal, V. A., Hasenkamp, W., Sanfilippo, M., Wieland, S., Angrist, B., Rotrosen, J. & Duncan, E. J. (2007a). Relation of neurological soft signs to psychiatric symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 94, 37-44.
- Mittal, V. A., Neumann, C., Saczawa, M. & Walker, E. F. (2008). Longitudinal progression of movement abnormalities in relation to psychotic symptoms in adolescents at high risk of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 65, 165-171.

- Mittal, V. A., Tessner, K. D., Trottman, H. D., Esterberg, M., Dhruv, S. H., Simeonova, D. I., McMillan, A. L., Murphy, E., Saczawa, M. E. & Walker, E. F. (2007b). Movement abnormalities and the progression of prodromal symptomatology in adolescents at risk for psychotic disorders. *Journal of Abnormal Psychology, 116*, 260-267.
- Möller, H.-J. (2007). *Standardisierte psychiatrische Befunddiagnostik*. In: H.-J. Möller, G. Laux & H.-P. Kapfhammer (Hrsg.) *Psychiatrie und Psychotherapie*, Band 1 (3. Aufl., S. 455-482). Berlin: Springer.
- Möller, H.-J., Laux, G. & Deister, A. (2001). *Psychiatrie und Psychotherapie* (2. Aufl.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Möller, H. J., Scharl, W. & von Zerssen, D. (1984). Strauss-Carpenter-Skala: Überprüfung ihres prognostischen Wertes für das 5-Jahres-"Outcome" schizophrener Patienten. *European Archives of Psychiatry and Neurological Science, 234*, 112-117.
- Möller, H. J., Scharl, W. & von Zerssen, D. (1985). Vorhersage des Therapieerfolges unter neuroleptischer Akutbehandlung: Ergebnisse einer empirischen Untersuchung an 243 stationär behandelten schizophrener Patienten. *Fortschritte Neurologie, Psychiatrie, 53*, 370-383.
- Mohr, F., Hubmann, W., Cohen, R., Bender, W., Haslacher, C., Hönicke, S., Schlenker, R., Wahlheim, Ch. & Werther, P. (1996). Neurological soft signs in schizophrenia: Assessment and correlates. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience, 246*, 240-248.
- Moore, H. & Keining, G. (1960). Das soziale Selbstbild der Gesellschaftsschichten in Deutschland. *Kölner Zeitschrift für Soziologie und Sozialpsychologie, 12*, 86-119.
- Mortimer, A. M. (2007). Symptom rating scales and outcome in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry, 191 (suppl. 50)*, 7-14.
- Mouchet-Mages, S., Canceil, O., Willard, O. & Krebs, M.-O. (2007). Sensory dysfunction is correlated to cerebellar volume reduction in early schizophrenia. *Schizophrenia Research, 91*, 266-269.
- Müller, P., Gaebel, W., Bandelow, B., Köpcke, W., Linden, M., Müller-Spahn, F., Pietzcker, A. & Tegeler, J. (1998). Zur sozialen Situation schizophrener Patienten. *Nervenarzt, 69*, 204-209.
- Mundt, Ch., Fiedler, P., Pracht, B. & Rettig, R. (1985). InSka (IntentionalitätsSkala) – ein neues psychopathometrisches Instrument zur quantitativen Erfassung der schizophrenen Residualsymptomatik. *Nervenarzt, 56*, 146-149.
- National Institute of Mental Health (1976). *Abnormal Involuntary Movement Scale*. In: W. Guy (Ed.) *Early Clinical Drug Evaluation Unit Assessment* (pp. 266–268). Department of Health and Human Services : Rockville, MD, USA.

- Niemi, L. T., Suvisaari, J. M., Tuulio-Henriksson, A. & Lönngqvist, J. K. (2003). Childhood development abnormalities in schizophrenia: Evidence from high-risk studies. *Schizophrenia Research*, 60, 239-258.
- Niethammer, R., Weisbrod, M., Schiesser, S., Grothe, J., Maier, S., Peter, U., Kaufmann, C., Schröder, J. & Sauer, H. (2000). Genetic influence on laterality in schizophrenia? A twin study of neurological soft signs. *American Journal of Psychiatry*, 157, 272-274.
- Nolte, J. (2002). *The human brain. An Introduction to its functional anatomy* (5<sup>th</sup> ed.). St. Louis, MO, USA: Mosby.
- Olbrich, H. M., Leucht, S., Fritze, J., Lanczik, M. H. & Vauth, R. (2003). Schizophrenien und andere psychotische Störungen. In M. Berger (Hrsg.), *Psychische Erkrankungen – Klinik und Therapie* (2. Aufl., 453-539). München, Jena: Urban & Fischer.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- Overall, J. E. & Gorham, D. R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Report*, 10, 799-812.
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D., Wood, S. J., Suckling, J., Phillips, L. J., Yung, A. R., Bullmore, E. T., Brewer, W., Soulsby, B., Desmond, P. & McGuire, P. K. (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: A cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, 361, 281-288.
- Philipose, L. E., Gottesman, R. F., Newhart, M., Kleinman, J. T., Herskovits, E. H., Pawlak, M. A., Marsh, E. B., Davis, C., Heidler-Gary, J. & Hillis, A. E. (2007). Neural regions essential for reading and spelling of words and pseudowords. *Annals of Neurology*, 62, 481-492.
- Picard, H., Amado, I., Mouchet-Mages, S., Olié, J.-P. & Krebs, M. O. (2008). The role of the cerebellum in schizophrenia: An update of clinical, cognitive, and functional evidences. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 155-172.
- Prikryl, R., Ceskova, E., Kasperek, T. & Kucerova, H. (2006). Neurological soft signs, clinical symptoms and treatment reactivity in patients suffering from first episode schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 40, 141-146.
- Prikryl, R., Ceskova, E., Kasperek, T. & Kucerova, H. (2007). Neurological soft signs and their relationship to 1-year outcome in first-episode schizophrenia. *European Psychiatry*, 22, 499-504.
- Quitkin, F., Rifkin, A. & Klein, D. F. (1976). Neurologic soft signs in schizophrenia and character disorders. *Archives of General Psychiatry*, 33, 845-853.

- Ragozzino, M. E. (2007). The contribution of the medial prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, and dorsomedial striatum to behavioral flexibility. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121, 355-375.
- Rao, H., Di, X., Chan, R. C. K., Ding, Y., Ye, B. & Gao, D. (2008). A regulation role of the prefrontal cortex in the fist-edge-palm task: Evidence from functional connectivity analysis. *Neuroimage*, 41, 1345-1351.
- Rapoport, J. L., Giedd, J., Kumra, S., Jacobsen, L., Smith, A., Lee, P., Nelson, J. & Hamburger, S. (1997). Childhood-onset schizophrenia. Progressive ventricular change during adolescence. *Archives of General Psychiatry*, 54, 897-903.
- Ridler, K., Veijola, J. M., Tanskanen, P., Miettunen, J., Chitnis, X., Suckling, J., Murray, G. K., Haapea, M., Jones, P. B., Isohanni, M. K. & Bullmore, E. T. (2006). Fronto-cerebellar systems are associated with infant motor and adult executive functions in healthy adults but not in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 103, 15651-15656.
- Ring, H. A. & Serra-Mestres, J. (2002). Neuropsychiatry of the basal ganglia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72, 12-21.
- Roelcke, V. (2004). Schizophrenie. In W. E. Gerabek, B. D. Haage, G. Keil, W. Wegner, (Hrsg.), *Enzyklopädie der Medizingeschichte* (S. 1297-1298). Berlin: De Gruyter.
- Rossi, A., De Cataldo, S., Di Michele, V., Manna, V., Ceccoli, S., Stratta, P. & Casacchia, M. (1990). Neurological soft signs in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 157, 735-739.
- Salmond, C. H., Ashburner, J., Vargha-Khadem, F., Connelly, A., Gadian, D. G. & Friston, K. J. (2002). Distributional assumptions in voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 17, 1027-1030.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Houben, I. (2003). Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – Textrevision- DSM-IV TR. Göttingen: Hogrefe.
- Sathian, K. (2005). Visual cortical activity during tactile perception in the sighted and the visually deprived. *Developmental Psychobiology*, 46, 279-286.
- Sathian, K. & Zangaladze, A. (2002). Feeling with the mind's eye: Contribution of visual cortex to tactile perception. *Behavioural Brain Research*, 135, 127-132.
- Scheffer, R., E. (2004). Abnormal neurological signs at the onset of psychosis. *Schizophrenia Research*, 70 (1), 19-26.
- Scherk, H. & Falkai, P. (2006). Effects of antipsychotics on brain structure. *Current Opinion in Psychiatry*, 19, 145-150.

- Schneider, K. (1962). *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart. Georg Thieme Verlag
- Schröder, J. (1993). Soft signs, neuroleptic side effects, and schizophrenia. *Psychiatric Annals*, 33, 1-6.
- Schröder, J. (1998). *Subsyndrome der chronischen Schizophrenie – Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren zur Heterogenität schizophrener Psychosen*. Berlin: Springer.
- Schröder, J. (2008). *Motorik - Bildgebung*. In: T. Kircher und S. Gauggel (Hrsg.) *Neuropsychologie der Schizophrenie – Symptome, Kognition, Gehirn* (S. 216-230). Heidelberg: Springer.
- Schröder, J., Essig, M., Baudendistel, K., Jahn, T., Gerdson, I., Stockert, A., Schad, L. R. & Knopp M. V. (1999). Motor dysfunction and sensorimotor cortex activation changes in schizophrenia: A study with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 9, 81-87.
- Schröder, J. & Heuser, M. (2008). Neurological soft signs in first-episode schizophrenia. *Directions in Psychiatry*, 28, 243-257.
- Schröder, J., Niethammer, R., Geider, F. J., Reitz, Ch., Binkert, M., Jauss, M. & Sauer, H. (1992). Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 6, 25-30.
- Schröder, J., Richter, P., Geider, F. J., Niethammer, R., Binkert, M., Reitz, Ch. & Sauer, H. (1993). Diskrete motorische und sensorische Störungen (neurologische soft signs) im Akutverlauf endogener Psychosen. *Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie*, 41, 190-206.
- Schröder, J., Silvestri, S., Bubeck, B., Karr, M., Demisch, S., Scherrer, S., Geider, F. J. & Sauer H. (1998). D2 Dopamine receptor up-regulation, treatment response, neurological soft signs, and extrapyramidal side effects in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 43, 660-665.
- Schröder, J., Tittel, A., Stockert, A. & Karr, M. (1996). Memory deficits in subsyndromes of chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 21, 19-26.
- Schröder, J., Yao, Y., Thomann, P. A., Dos Santos, V., Essig, M., Torrey, E. F., Engberg, G., Yolken, R. H. & Karlsson, H. (zur Publikation eingereicht). The presence of HERV-W related RNA in cerebrospinal fluid is associated with brain tissue loss in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorder – influence of *Toxoplasma gondii* exposure and kynurenic acid levels.
- Schröder, J. & Weisbrod, M. (2006). Schizophrene Psychosen. In: H. Hampel & R. Rupprecht (Hrsg.) *Psychiatrie und Psychotherapie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

- Schröder, J., Wenz, F., Schad, L. R., Baudendistel, K. & Knopp, M. V. (1995). Sensori-motor cortex and supplementary motor area changes in schizophrenia. A study with functional magnetic resonance imaging. *British Journal of Psychiatry*, 167, 197-201.
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M. & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49, 1-52.
- Shibre, T., Kebede, D., Alem, A., Kebreab, S., Melaku, Z., Deyassa, N., Negash, A., Fekadu, A., Fekadu, D., Medhin, G., Negeri, C., Jacobsson, L. & Kullgren, G. (2002). Neurological soft signs (NSS) in 200 treatment-naïve cases with schizophrenia: A community-based study in a rural setting. *Nordic Journal of Psychiatry*, 56, 425-431.
- Simpson, G. M. & Angus, J. W. S. (1970). A rating scale for extra-pyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 212, 11-19.
- Smith, R. C., Hussain, M. I., Chowdhury, S. A. & Stearns, A. (1999). Stability of neurological soft signs in chronically hospitalized schizophrenic patients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 11, 91-96.
- Strangman, G., Heindel, W. C., Anderson, J. A. & Sutton, J. P. (2005). Learning Motor Sequences with and without Knowledge of Governing Rules. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 19, 93-114.
- Strauss, J. S. & Carpenter, W. T. (1974). The prediction of outcome in schizophrenia II. Relationships between predictor and outcome variables: A report from the WHO international pilot study of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 31, 37-42.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system – an approach to cerebral imaging*. New York: Thieme Medical Publishers.
- Tani, P., Lindberg, N., Appelberg, B., Nieminen-von Wendt, T., von Wendt, L. & Porkka-Heiskanen, T. (2006). Clinical neurological abnormalities in young adults with Asperger syndrome. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 60, 253-255.
- Ten Bruggencate, G. & Dieringer, N. (2005). Sensomotorische Systeme: Körperhaltung, Bewegung und Blickmotorik. In R. Klinke, H.-C. Pape & Stefan Silbernagl (Hrsg.), *Physiologie* (5. Aufl., 735-784). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Thomann, P. A., Wüstenberg, T., Santos, V. D., Bachmann, S., Essig, M. & Schröder, J. (2009). Neurological soft signs and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, 39, 371-379.

- Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., Toga, A. W. & Rapoport, J. L. (2001.) Mapping adolescent brain change reveals Dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 98, 11650–11655.
- Torrey, E. F. (1980). Neurological abnormalities in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 15, 381-388.
- Torrey, E. F., Bowler, A. E., Taylor, E. H. & Gottesman, I. I. (1994). *Schizophrenia and manic-depressive disorder. The biological roots of mental illness as revealed by the landmark study of identical twins*. New York: Basic Books.
- Tosato, S., & Dazzan, P. (2005). The psychopathology of schizophrenia and the presence of neurological soft signs: A review. *Current Opinion in Psychiatry*, 18, 285-288.
- Trepel, M. (2004). *Neuroanatomie. Struktur und Funktion* (3. Aufl.). München: Urban & Fischer Verlag.
- Tunik, E., Ortigue, S., Adamovich, S. V. & Grafton, S. T. (2008). Differential recruitment of anterior intraparietal sulcus and superior parietal lobule during visually guided grasping revealed by electrical neuroimaging. *Journal of Neuroscience*, 28, 13615-13620.
- Umetsu, A., Okuda, J., Fujii, T., Tsukiura, T., Nagasaka, T., Yanagawa, I., et al. (2002). Brain activation during the fist-edge-palm test: A functional MRI study. *Neuroimage*, 17, 385-392.
- Van Haren, N. E., Pol, H. E., Schnack, H. G., Cahn, W., Brans, R., Carati, I., Rais, M. & Kahn, R. S. (2008). Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: Evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biological Psychiatry*, 63, 106-113.
- Varambally, S., Venkatasubramanian, G., Thirthalli, N., Janakiramaiah, N. & Gangadhar, B. N. (2006). Cerebellar and other neurological soft signs in antipsychotic-naïve Schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114, 352-356.
- Venkatasubramanian, G., Jayakumar, P. N., Gangadhar, B. N. & Keshavan, M. S. (2008). Neuroanatomical correlates of neurological soft signs in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 164, 215-222.
- Venkatasubramanian, G., Latha, V., Gangadhar, B. N., Janakiramaiah, N., Subbakrishna, D. K., Jayakumar, P. N. & Keshavan, M. S. (2003). Neurological soft signs in never-treated schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 144-146.



- Vogt, B. A., Finch, D. M. & Olson, C. R. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: The anterior executive and posterior evaluative regions. *Cerebral Cortex*, 2, 435-443.
- Vuilleumier, P. & Pourtois, G. (2007). Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: Evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, 45, 174-194.
- Whitty, P., Clarke, M., Browne, S., McTigue, O., Kamali, M., Feeney, L., Lane, A., Kinsella, A., Waddington, J. L., Larkin, C. & O'Callaghan, E. (2003). Prospective evaluation of neurological soft signs in first-episode schizophrenia in relation to psychopathology: State versus trait phenomena. *Psychological Medicine*, 33, 1479-1484.
- Whitty, P., Clarke, M., Mc Tigue, O., Browne, S., Gervin, M., Kamali, M., Lane, A., Kinsella, A., Waddington, J., Larkin, C., O'Callaghan, E. (2006). Diagnostic specificity and predictors of neurological soft signs in schizophrenia, bipolar disorder and other psychoses over the first 4 years of illness. *Schizophrenia Research*, 86, 110-117.
- Witt, M. (2007). *Das Erste – kompakt. Anatomie: GK1*. Heidelberg: Springer.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Fydrich, T. (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID-I und SKID-II)*. Göttingen: Hogrefe.
- Wolff, A.-L. & O'Driscoll, G. A. (1999). Motor deficits and schizophrenia: The evidence from neuroleptic-naïve patients and populations at risk. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 24, 304-314.
- Wright, I. C., McGuire, P. K., Poline, J. B., Travere, J. M., Murray, R. M., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. & Friston, K. J. (1995). A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *Neuroimage*, 2, 244-252.
- Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W. R., David, A. S., Murray, R. M. & Bullmore, E. T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 16-25.
- Yazici, A. H., Demir, B., Yazici, K. M. & Göğüş, A. (2002). Neurological Soft Signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings. *Schizophrenia Research*, 58, 241-246.
- Zabala, A., Robles, O., Parellada, M., Moreno, D. M., Ruiz-Sancho, A., Burdalo, M., Medina, O. & Arango, C. (2006). Neurological soft signs in adolescents with first episode psychosis. *European Psychiatry*, 21, 283-287.
- Zubin, J. & Spring, B. (1977). Vulnerability – A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86, 103-126.
- Zobel, A. & Maier, W. (2004). Endophänotypen – ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Der Nervenarzt*, 75, 205-214.

## **Veröffentlichungen mit eigener Beteiligung**

Schröder, J. & Heuser, M. (2008). Neurological soft signs in first-episode schizophrenia. *Directions in Psychiatry*, 28, 243-257.

## Anhang

### Anhang A: Diagnosekriterien der Schizophrenie nach DSM-IV TR

#### Diagnostische Kriterien für eine Schizophrenie (DSM-IV TR)

- A. *Charakteristische Symptome*: mindestens zwei der folgenden, jedes bestehend für einen erheblichen Teil einer Zeitspanne von 1 Monat (oder weniger, falls erfolgreich behandelt):
- (1) Wahn
  - (2) Halluzinationen
  - (3) desorganisierte Sprechweise (z.B. häufiges Entgleisen oder Zerfahrenheit)
  - (4) grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten
  - (5) negative Symptome, d.h. flacher Affekt, Alogie oder Willensschwäche.
- Beachte:** Nur ein Kriterium A-Symptom ist erforderlich, wenn der Wahn bizarr ist oder wenn die Halluzinationen aus einer Stimme bestehen, die einen fortlaufenden Kommentar über das Verhalten oder die Gedanken des Betroffenen abgibt oder wenn zwei oder mehrere Stimmen sich miteinander unterhalten.
- B. *Soziale/berufliche Leistungseinbußen*: Für eine bedeutende Zeitspanne seit dem Beginn der Störung sind einer oder mehrere Funktionsbereiche wie Arbeit, zwischenmenschliche Beziehungen oder Selbstfürsorge deutlich unter dem Niveau, das vor dem Beginn erreicht wurde (oder falls der Beginn in der Kindheit oder Adoleszenz liegt, wird das zu erwartende Niveau der zwischenmenschlichen, geistigen oder beruflichen Leistungen nicht erreicht).
- C. *Dauer*: Zeichen des Störungsbildes halten für mindestens 6 Monate an. Diese 6-monatige Periode muss mindestens 1 Monat mit Symptomen (oder weniger, falls erfolgreich behandelt) umfassen, die das Kriterium A (d.h. floride Symptome) erfüllen, und kann Perioden mit prodromalen oder residualen Symptomen einschließen. Während dieser prodromalen oder residualen Perioden können sich die Zeichen des Störungsbildes auch durch ausschließlich negative Symptome oder zwei oder mehrere Symptome manifestieren, die im Kriterium A aufgelistet und in einer abgeschwächten Form vorhanden sind (z.B. seltsame Überzeugungen, ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse).
- D. *Ausschluss von Schizoaffektiver und Affektiver Störung*: Eine Schizoaffektive Störung und eine Affektive Störung mit Psychotischen Merkmalen wurden ausgeschlossen, da entweder (1) keine Episode einer Major Depression, keine Manische oder Gemischte Episode gemeinsam mit den floriden Symptomen vorgekommen ist; oder (2) falls affektive Episoden während der floriden Symptome aufgetreten sind, war ihre Gesamtdauer im Vergleich zur Dauer der floriden und residualen Perioden kurz.
- E. *Ausschluss von Substanzeinfluss/medizinischem Krankheitsfaktor*: Das Störungsbild geht nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z.B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktor zurück.
- F. *Beziehung zu einer Tiefgreifenden Entwicklungsstörung*: Bei einer Vorgeschichte mit Autistischer Störung oder einer anderen Tiefgreifenden Entwicklungsstörung wird die zusätzliche Diagnose einer Schizophrenie nur dann gestellt, wenn mindestens einen Monat lang (oder weniger, falls erfolgreich behandelt) gleichzeitig ausgeprägte Wahnphänomene oder Halluzinationen vorhanden sind.

## Anhang B: Manual zur Durchführung der HNS

Die Untersuchung wird ohne Unterbrechungen in einem ruhigen Raum ohne Zuschauer durchgeführt. Die Auswertung der Tests wird im Allgemeinen anhand folgender Scores vorgenommen:

- 0 Unauffällig
- 1 Leicht ausgeprägte, gerade wahrnehmbare oder kurze intermittierende Veränderungen
- 2 Ausgeprägte Veränderungen
- 3 Stark ausgeprägte, ständig vorhandene Veränderungen oder völlig fehlerhafte Durchführung.

Bei deutlichen Seitendifferenzen muss eine Punktdifferenzierung beider Seiten ( $\geq 1$ ) erfolgen. Als Ausschlusskriterien gelten Beeinträchtigungen durch Läsionen des ZNS oder des peripheren Neurons. Die Tests 1.-8. werden im Stehen, die nachfolgenden im Sitzen durchgeführt.

### 1. Gangbild

Der Proband wird aufgefordert eine Strecke "normal abzugehen". Der Beurteilung muss eine ausreichend lange Gehstrecke zugrunde liegen, damit der Proband sein normales Tempo erreichen kann.

Zu achten ist auf Dynamik, Schrittlänge, Koordination, überschießende, reduzierte oder asymmetrische Mitbewegungen und abnorme Haltungen der Arme.

- 0 Unauffällig
- 1 Vermindert oder verstärktes Armschwingen, Gesamteindruck, etwas adynam, intermittierende, erst nach einigen Schritten zu beobachtende Auffälligkeiten.
- 2 Ein oder zwei Auffälligkeiten verändern das Gangbild deutlich, z. B. kleinschrittiger oder arhythmischer Gang, übertrieben große Schritte, kaum mitschwingende Arme.
- 3 Die Gehfähigkeit ist durch erhebliche Veränderungen eingeschränkt, z.B. trippelnder oder adynam-schlurfender Gang, starke Koordinationsschwierigkeiten.

## 2. Seiltänzergang

Instruktion: "Gehen Sie so, dass Sie einen Fuß direkt vor den anderen setzen. Versuchen Sie, möglichst geradeaus zu gehen". Die Übung wird bei Bedarf vom Untersucher vorgeführt. Die Gehstrecke soll mindestens 3 m betragen. Die Übung wird zuerst mit offenen, dann mit geschlossenen Augen durchgeführt.

Auf folgende Fehler ist zu achten: Gleichgewichtsstörungen, Abweichungen von der vorgegebenen Gangstrecke, Schlangenlinien, nicht direktes Voreinandersetzen der Füße.

- 0 Die Übung gelingt mit offenen Augen. problemlos, mit geschlossenen Augen werden Gleichgewichtsstörungen mühelos aufgefangen, aber das Bewegungsmuster bleibt.
- 1 Mit offenen Augen gelingt die Übung gut, mit geschlossenen Augen treten dagegen Gleichgewichtsprobleme und/oder eine deutliche Abweichung von der vorgegebenen, geraden Strecke auf, die durch seitliche Schritte aufgefangen werden.
- 2 Mit geschlossenen Augen verliert die Testperson das Gleichgewicht, zeigt aber bei -geöffneten Augen nur leichte Probleme.
- 3 Durch starke Gleichgewichtsstörungen, Seitenabweichungen und zu große Schritte gelingt die Übung auch mit offenen Augen nicht.

## 3. Rechts-Links-Orientierung

Die Testperson und der Untersucher stehen sich auf Armlänge gegenüber.

Wörtliche Instruktionen:

„Deuten Sie mit dem linken Zeigefinger auf ihren rechten Oberarm“.

„Deuten Sie mit dem linken Zeigefinger auf den rechten Daumen“.

„Deuten Sie auf meine rechte Hand“ (des Untersuchers).

„Deuten Sie auf meine linke Hand; und jetzt auf meine rechte Hand“ (dabei hält der Untersucher seine Anne vor der Brust verschränkt).

- 0 a und b ohne Zögern, bei c und d allenfalls kurzes Zögern.
- 1 Kurzes Zögern bei a oder b, spontane selbständige Korrektur bei a oder b, eine falsche Antwort bei c oder d.
- 2 Längere Unsicherheit bei a oder b; Fehler bei a oder b, die selbständig korrigiert werden; eine Falschantwort bei c oder d.
- 3 Einfache Fehldeutung bei a oder b oder mehrfache Fehldeutungen.

Fällt während der weiteren Untersuchung eine eingeschränkte Rechts-Links-Orientierung auf, so sollte die Bewertung entsprechend korrigiert werden.

#### 4. Armhalte-Versuch

Der Versuch wird vom Untersucher vorgeführt und erklärt: „Bitte stehen Sie mit geschlossenen Beinen, die Arme gerade nach vorn und im Ellbogengelenk gestreckt gehalten, Handflächen nach oben, Finger gespreizt, und schließen Sie bitte die Augen“ (Untersuchungsperiode ca. 1 min). Zu achten ist auf Absinkbewegungen, Verlust der Spreizung der Finger, Oppositionsbewegung des kleinen Fingers, Pronationsbewegungen, Seitenunterschiede.

- 0 Keine Auffälligkeiten.
- 1 Einer der folgenden Abweichungen: Bewegungen der Finger, leichte Pronation oder leichte Absinktendenz.
- 2 Wie 1., jedoch ausgeprägter oder in Kombination.
- 3 Grundhaltung wird im Laufe mehrerer Sekunden deutlich verändert, verschiedene Abweichungen in Kombination, z. B. deutliche Absinktendenz, Bewegungen der Finger und Pronation.

#### 5. Finger-Nase-Versuch

Direkt im Anschluss an den Armhalte-Versuch: „Halten Sie die Augen geschlossen und führen Sie Ihren rechten Zeigefinger zur Nasenspitze; und jetzt den linken“. Gelingt der Versuch bei geschlossenen Augen nicht, zwei Versuche mit offenen Augen durchführen.

- 0 Der Versuch wird prompt und sicher durchgeführt.
- 1 Leichte Korrekturbewegungen, oder geringfügiges Daneben zeigen, beispielsweise auf den Rand der Nasenspitze bei geschlossenen Augen.
- 2 Mit geschlossenen Augen Intentionstremor und/oder daneben zeigen; Versuch gelingt aber mit offenen Augen sicher.
- 3 Auch mit offenen Augen verfehlen der Nase und/oder Intentionstremor

#### 6. Ozeretzki's Test

Der Bewegungsablauf wird zuerst von dem Untersucher erklärt und vorgeführt, danach mit dem Patienten dreimal gemeinsam durchgeführt.

Anweisung: "Halten Sie Ihre Arme nach vorne, schließen Sie die rechte Hand zur Faust und strecken Sie die linke Hand aus. Ziehen Sie die Arme zur Brust zurück und ballen dabei zwei Fäuste, führen Sie die Arme wieder nach vorne und strecken Sie dabei die rechte Hand aus. Jetzt immer im Wechsel eine Hand strecken".

Durchführung zuerst mit offenen, danach mit geschlossenen Augen. Das Tempo sollte gesteigert werden. Zu achten ist auf Tempo, Rhythmus, Stocken, Neuanfang, vollständiges Strecken der Arme.

- 0 Die Übung gelingt nach kurzer Übungszeit.
- 1 Bei höherem Tempo gelingen nur kurze vollständige Abschnitte, die durch Handfehler, Rhythmusverluste oder Verlangsamung unterbrochen werden.
- 2 Auch bei geringem Tempo nur wenig richtige Bewegungsfolgen  
Koordinationsschwierigkeiten der Arme, das Grundmuster bleibt jedoch erhalten.
- 3 Auch bei langsamer Durchführung keine korrekten Abläufe. Nur noch geringer Zusammenhang mit der vorgeführten Bewegung erkennbar.

## 7. Diadochokinese

Der Bewegungsablauf wird erklärt und vorgeführt. Die Hände werden seitlich, in Kopfhöhe gehalten. Instruktion: „Stellen Sie sich vor, Sie drehen mit Ihren Händen zwei Glühbirnen gleichzeitig ein und aus“. Darauf achten, dass rechts und links gleichzeitig proniert und supiniert wird, gegebenenfalls korrigieren und nochmals voführen. Durchführung zuerst mit geöffneten, dann mit geschlossenen Augen unter Steigerung des Tempos.

Auf Rhythmus, Synchronität, Seitendifferenz, Fingerhaltung, Unterschiede im Ausschlag und Tempo achten.

- 0 Die Bewegungen werden prompt und flüssig durchgeführt. Allenfalls kommt eine leichte Asymmetrie zugunsten der dominanten Seite zur Beobachtung.
- 1 Leichte Auffälligkeiten, z.B. Rhythmusverlust, Fingerkrümmung, vor allem der Finger 4 und 5.
- 2 Mehrere kleine Fehler, z.B. Unterbrechungen, allmähliche Veränderungen der Handhaltung.
- 3 Bewegung wird nach wenigen Sekunden stark abgeschwächt, außerordentliche Koordinationsprobleme, selbst langsam gelingt die Übung nicht rhythmisch.

## 8. Pronation-Supination

Die Übung wird erklärt und vorgeführt. Der Patient soll im raschen Wechsel mit dem Handrücken und der Handfläche der rechten Hand in die linke, sich nicht bewegende Hand klatschen. Zunächst mit offenen Augen rechts, dann links, schließlich wird die Übung mit geschlossenen Augen nochmals durchgeführt. Ein möglichst hohes Tempo soll erreicht werden.

- 0 Zügige, sichere Bewegungsabläufe. Ein diskreter Tempoverlust auf der nicht-dominanten Seite wird nicht bewertet
- 1 Bei hohem Tempo gelegentliches Stolpern, Unterbrechen oder unvollständige Drehung der Hand, langsamer gelingt die Übung sicherer.
- 2 Schwierigkeiten und kleinere Fehler bei langsamem Tempo.
- 3 Grobe häufige Fehler.

## 9. Finger-Daumen-Opposition

Der Versuch wird sitzend vorgeführt und erklärt: "Legen Sie Ihre Hände, mit den Handrücken auf Ihre Oberschenkel. Führen Sie zuerst an der rechten Hand ihre Finger nacheinander zum Daumen und dann wieder zurück". Jeder Finger soll nur einmal berührt werden. Bei anfänglichen Fehlern soll die Übung noch einmal erklärt und vorgeführt werden. Zuerst rechts, danach links, mit offenen Augen, dann mit geschlossenen Augen. Ein hohes Tempo ist anzustreben.

- 0 Der Versuch gelingt sicher und flüssig.
- 1 Rhythmus wird unterbrochen, zu langsamer Ablauf, Seitendifferenzen.
- 2 Stocken und Neuanfang, Reihenfolge wird gewechselt.
- 3 Auch langsam gelingt kein vollständiger Durchgang.

## 10. Spiegelbewegungen

Bewegt sich (bei 9.) die nicht aktive Hand mit, so wird dies unter der geforderten aktiven Seite eingetragen; (treten z.B. bei Bewegung der rechten Hand links Spiegelbewegungen auf, so werden diese rechts eingetragen).

- 0 Spiegelbewegungen sind nicht nachweisbar.
- 1 Leichtes, aktives Zucken, intermittierend auftretend. Passiv übertragene Mitbewegungen oder Tremor werden nicht bewertet.
- 2 Häufige, deutliche Ausschläge einzelner Finger.
- 3 Es treten ähnliche Bewegungen wie auf der geforderten Seite auf.

## 11. Zweipunktgediskrimination

Die Untersuchung wird mit einer Schieblehre durchgeführt. Der Test wird dem Patienten erklärt und auf seinem Unterarm vorgeführt. Getestet wird auf dem Daumenballen und den Fingerkuppen. Die Schieblehre soll nur kurz, leicht, im Winkel von 90° zu den Fingern aufgesetzt werden. Entscheidend ist die Diskriminationsfähigkeit des Zeigefingers. Zuerst werden klar unterscheidbare Abstände getestet, danach Abstände von 3, 4, 5, 6 mm usw. vorgegeben, bis zwei Punkte wahrgenommen werden. Die Zuverlässigkeit der Angaben wird kontrolliert, indem der Untersucher wiederholt einen Abstand von 0 mm vorgibt.

- 0 3,5 mm und besser
- 1 6 mm und besser
- 2 10 mm und besser
- 3 schlechter als 10 mm

## 12. Graphaesthesie

Dem Patienten wird ein Blatt vorgelegt, auf dem ein X, ein Kreis, ein Rechteck und eine 3 aufgezeichnet sind. Für ihn sichtbar wird dann in seine Hand eine Figur gezeichnet. Er soll diese Figur benennen. Kann er dies trotz visueller Kontrolle nicht, kann der Test nicht bewertet werden. Danach wird, während die Testperson die Augen schließt, in folgender Reihenfolge zunächst ein Rechteck in die rechte Handfläche, dann ein X in die linke Handfläche, ein Kreis rechts, ein Rechteck links, ein X rechts, eine 3 links, ein Kreis rechts, eine 3 links mit einem Stift unter leichtem Druck "geschrieben". Die Zeichen sollen etwa 3 cm groß sein.

- 0 Alle Figuren werden rasch und sicher erkannt.
- 1 Unsicherheit, spontane Korrekturen von Fehlern, 1 Fehler
- 2 bis 3 Fehler
- 3 mehr als 3 Fehler



### 13. Hand-Gesichts-Test

Der Proband legt beide Hände auf seine Oberschenkel, Handrücken nach oben. Der ihm gegenüberstehende Untersucher erklärt, dass er ihn an einer Stelle oder an zwei Stellen gleichzeitig berühren wird und der Proband diese Stellen nach Seite und Ort benennen soll. Der Proband schließt die Augen, und der Untersucher berührt ihn mit einem Stift zunächst an der rechten Wange, dann an der linken Hand; als nächstes die linke Wange und gleichzeitig die rechte Hand. Dann die rechte Seite der Stirn und die rechte Hand, dann die linke Seite der Stirn und die linke Hand, nach einer Pause von ca. 5 Sek. beide Wangen, dann beide Hände. Die Berührungen sollen kurz und sanft ausfallen; die gleichzeitig erfolgenden Berührungen werden in gleicher Stärke durchgeführt.

Auffällig sind vor allem als nur einfache Berührungen bemerkte Doppelberührungen.

- 0 Alle Berührungen werden sicher lokalisiert. Bei der ersten falsch erkannten Doppelberührung soll nachgefragt werden: "Nur dort?" Korrigiert sich der Patient, erfolgt die Bewertung "nicht auffällig".
- 1 einmal wird eine Doppelberührung nicht erkannt. '
- 2 Zwei bis drei Fehldeutungen bei Doppelberührungen.
- 3 Vier oder mehr Fehldeutungen, insbesondere bei Einfachberührungen.

### 14. Stereognosis

Durchführung mit 3 Münzen: 1 Cent, 10 Cent, 50 Cent. Dem Patienten wird erklärt, dass er drei Münzen erst mit der rechten (dominanten), dann mit der linken (bzw. nicht-dominanten) Hand erkennen soll. Sie werden ihm jedoch vorher nicht gezeigt. Pro Hand werden 6 Versuche durchgeführt, in der Reihenfolge  
rechts: 1, 50, 10, 50, 1, 10,  
links: 10, 1, 50, 10, 50, 1

Entscheidend für die Beurteilung ist nicht das korrekte Erkennen einer Münze, sondern das konstante Wiedererkennen der Münzen, selbst, wenn sie falsch benannt wurden.

- 0 Alle Münzen werden wiedererkannt, pro Durchlauf entsteht 1 Fehler.
- 1 Verwechseln von Münzen ähnlicher Größe (z.B. 1 und 10 Cent).
- 2 Verwechseln von Münzen deutlich unterschiedlicher Größe (z.B. 1 und 50 Cent), aber teilweises Wiedererkennen.
- 3 Münzen werden nicht wiedererkannt.

### **15. Fist-edge-palm-Test**

Die Übung wird vorgeführt und erklärt: Zuerst wird mit der Faust proniert auf den Tisch geklopft, dann mit der Handkante, danach mit der Handfläche, dann wieder mit der pronierten Faust, usw. Die Übung wird zuerst rechts bei geöffneten Augen durchgeführt, danach mit links, dann mit geschlossenen Augen. Das Tempo soll möglichst hoch sein. Am Anfang wird bei Fehlern die Übung nach einmal gemeinsam durchgeführt.

- 0 Rasche, sichere Durchführung.
- 1 Langsam, Faust wird manchmal mit der Seite aufgeschlagen, Stocken.
- 2 Reihenfolge kommt manchmal durcheinander.
- 3 Kein vollständiger Durchgang.

### **16. Artikulation**

Zum einen werden Auffälligkeiten während des Gespräches beobachtet, zum anderen werden dem Patienten zwei "Zungenbrecher" vorgesprochen:

- Schuppige schleimige Schellfischflosse.
- Ein Kaplan klebt Pappplakate.

Jeder Satz wird vorgesprochen und vom Patienten zweimal wiederholt, gegebenenfalls wird der Satz nochmals vorgesprochen. Bei ausgeprägten Schwierigkeiten wird die Übung nach einer kurzen Pause wiederholt.

- 0 Nachsprechen gelingt bei Wiederholung problemlos und zügig.
- 1 Einzelne Versprecher, einzelne Silbenfehler, die auch bei Wiederholung nicht verschwinden.
- 2 Mehrere Silbenfehler, Wortumsetzungen.
- 3 Deutliche Satzveränderungen.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name		Mark Heuser
Geburtsdatum	05.12.1974	in Karlsruhe
Familienstand		verheiratet, 2 Kinder
Staatsangehörigkeit		Deutsch

### Ausbildung

Schulbildung	1981-1985	Grundschule in Linkenheim
	1985-1991	Realschule in Linkenheim Abschluss: Mittlere Reife
	1991-1994	Bertha-von-Suttner-Schule in Ettlingen. Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung	1995-1997	Ausbildung zum Finanzassistent (Schwerpunkt Banken) bei der Sparkasse Graben-Neudorf
------------------	-----------	--

Studium	1999-2005	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. Abschluss: Diplom-Psychologe
---------	-----------	---

Therapieausbildung	Seit 10/2005	Ausbildung zum Psychologischen Psychotherapeuten (VT) im IFKV Bad Dürkheim
--------------------	--------------	--

### Beruflicher Werdegang

1997-1999	Kreditsachbearbeiter bei der Sparkasse Graben-Neudorf
2006	PPiA im Psychiatrischen Zentrum Nordbaden (Wiesloch), Abteilung Suchttherapie
2007-06/2009	Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Sektion für Gerontopsychiatri- sche Forschung, Universitätsklini- kum Heidelberg
Seit 01/2008	Tätigkeit in zwei psychotherapeu- tischen Lehrpraxen im Rahmen der Ausbildung zum Psychologischen Psychotherapeuten
Seit 09/2009	Tätigkeit in der Ambulanz des Instituts für Klinische Verhaltens- therapie (IFKV) in Bad Dürkheim im Rahmen der Ausbildung zum Psychologischen Psychotherapeu- ten

## Danksagung

Ganz besonders danke ich an erster Stelle Herrn Prof. Dr. med. Johannes Schröder für die engagierte Betreuung, die konstruktiven Rückmeldungen und das fachliche Wissen, von dem ich sehr profitierte und das mein wissenschaftliches Denken entscheidend beeinflusste.

Dem Stanley Medical Research Institute (Chevy Chase, MD, USA) danke ich für die finanzielle Förderung, wodurch die Untersuchung ermöglicht wurde.

Besonders möchte ich auch PD Dr. med. Philipp Thomann und Dr. phil. Dipl.-Psych. Vasco Dos Santos Pedro danken, die mich in die Methodik der optimierten voxel-basierten Morphometrie einarbeiteten.

Bei Herrn PD Dr. phil. Dipl.-Psych. Matthias Backenstraß bedanke ich mich für seine spontane Bereitschaft, meine Dissertation als Zweitgutachter zu betreuen.

Weiterer Dank gilt meinen Kolleginnen und Kollegen aus der Sektion Gerontopsychiatrie, besonders Dipl.-Psych. Elfie Wiedemann, Dipl.-Psych. Romy Henze, Dr. phil. Dipl.-Psych. Elke Ahlsdorf und Dipl.-Psych. Christina Herold sowie Dipl.-Psych. Christian Roggenhofer aus der Klinik für Psychosomatische Medizin. Durch den gemeinsamen Austausch haben sie mich besonders in schwierigen Phasen stets unterstützt.

Meinen Freunden Dr. med. dent. Christine Haus und Dr. med. dent. Damian Wolnicki danke ich dafür, dass sie mir die Möglichkeit gaben Teile der Arbeit „in Ruhe“ in ihren Praxisräumen zu schreiben, und dass sie durch ihre „Kontrolle“ der Fortschritte und ihr offenes Ohr stets für einen neuen Motivationsschub sorgten. Gela Dos Santos Pedro, M.A. danke ich für ihre Bereitschaft, die Arbeit Korrektur zu lesen.

Vielen Dank allen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des DKFZ unter der Leitung von Prof. Dr. M. Essig, welche die MRT-Untersuchungen durchgeführt haben.

Meiner Frau Kerstin danke ich in besonderem Maße dafür, dass sie trotz eigener Entbehrungen mir immer wieder den Rücken frei gehalten hat, so dass die Fertigstellung dieser Arbeit erst möglich wurde.