

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

**Kinematische Untersuchung von Schreib- und Zeichenbewegungen
bei Patienten mit Chorea Huntington**

Salvatore Heinrich Saracino

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender

Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. A. Weindl, Ph. D.

2. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad

Die Dissertation wurde am 18.09.2003 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 04.02.2004 angenommen.

**Für Monika,
meine Eltern,
Stefano und Lilia.**

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	1
1.1 Huntingtonsche Erkrankung (Chorea Huntington)	1
1.1.1 Medizinhistorische Aspekte.....	1
1.1.2 Epidemiologie	1
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese	2
1.1.4 Klinische Symptomatik.....	4
1.1.5 Diagnostik	5
1.1.6 Therapie.....	6
1.2 Schreib- und Zeichenbewegungen.....	6
1.2.1 Kinematik von Schreib- und Zeichenbewegungen	6
1.2.2 Störung der Schreib- und Zeichenbewegungen bei Patienten mit Chorea Huntington .	9
2 FRAGESTELLUNG	10
3 PATIENTEN UND KONTROLLPERSONEN	11
4 MATERIAL UND METHODIK.....	13
4.1 Klinische Untersuchungen	13
4.2 Versuchsablauf	13
4.3 Datenakquisition.....	14
4.4 Schreib- und Zeichenaufgaben.....	15
4.5 Filterung und Auswertung der Schriftspur	17
4.6 Statistische Methoden.....	19
5 ERGEBNISSE	21
5.1 Klinische Untersuchungsbefunde	21
5.2 Schreibbewegungen.....	21
5.2.1 Schreiben eines Satzes (Aufgabe 1)	21

5.2.2 Wiederholtes Schreiben der Buchstabenkombination „ll“ (Aufgabe 2)	25
5.2.3 Wiederholtes Schreiben der Buchstabenkombination „el“ (Aufgabe 3).....	29
5.3 Zeichenbewegungen	33
5.3.1 Übereinanderzeichnen von Schrägstrichen (Aufgaben 4 und 5).....	33
5.3.2 Übereinanderzeichnen von Ellipsen (Aufgabe 6)	36
5.4 Korrelationsanalyse	39
5.5 Phasenanalyse	45
6 DISKUSSION	48
6.1 Methodische Aspekte	49
6.2 Kinematische Befundmuster beim Schreiben und Zeichnen	50
6.3 Zeichenbewegungen	53
6.4 Korrelationsanalyse	54
7 ZUSAMMENFASSUNG.....	56
8 LITERATURVERZEICHNIS	58
9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	65
10 TABELLENVERZEICHNIS.....	66
11 DANKSAGUNG.....	69

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN TERMINI, ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE

CAG	Cytosin-Adenin-Guanidin
CCT	Cerebrale Computertomografie
GABA	Gammaaminobuttersäure
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PC	Personal Computer
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
SKAUB	Skala für abnormale unwillkürliche Bewegungen (Lane et al. 1985)
Stroke	Auf- bzw. Abstrich
UHDRS	Unified Huntington's Disease Rating Scale (Huntington Study Group 1996)
VK	Variationskoeffizient
„/“	Übereinanderzeichnen von Schrägstrichen durch alternierende Handgelenksbewegungen
„\“	Übereinanderzeichnen von Schrägstrichen durch wiederholtes Vor- und Zurückfahren der Finger

1 EINLEITUNG

1.1 Huntingtonsche Erkrankung (Chorea Huntington)

1.1.1 Medizinhistorische Aspekte

Es gibt bereits Überlieferungen aus dem antiken Ägypten, die den Verlust willkürlicher Bewegungen einer Fehlfunktion des Gehirns zuschrieben (Edwin Smith Papyrus, Kasus 31, 3000 vor Chr.). Erst 4500 Jahre später postulierte Paracelsus (1493-1541) erstmals, dass auch überschießende Bewegungen auf das zentrale Nervensystem zurückzuführen sind (Hayden 1981, S. 1). Die ersten Zeugnisse unwillkürlicher Bewegungen belaufen sich auf die im Mittelalter auftretende sogenannte „tanzende Manie“. Dieses vermutlich auf Suggestion beruhende Massenphänomen verbreitete sich nach den verheerenden Folgen der großen Pest 1374 von Aix-la-Chapelle (Aachen) ausgehend epidemisch über Nordwesteuropa. Scharen von „Chorisantes oder Chorisatores“ zogen tanzend und springend, zum Teil von Musikanten begleitet, oft tagelang bis zur völligen Erschöpfung durch Straßen und Kirchen. Die Tanzkrankheit, auch als Veitstanz oder Tarantismus beschrieben, galt allgemein als dämonisch verursacht. Umzüge, Messen, das Aufsuchen von St. Veits- bzw. Johannes-Kapellen und Exorzismus wurden als Heilungsversuche angewandt (Schmitt 1997, Spalten 1447-1448). Der medizinische Fachbegriff „Chorea“ (lateinisch chorea, griechisch χορεία: Reigentanz, Georges 1962, Spalte 1119) wurde im 16. Jahrhundert von Paracelsus eingeführt. Er unterschied drei Arten des Veitstanzes: Chorea imaginativa aestimative (aus Einbildung), Chorea lasciva (aus sinnlicher Begierde), Chorea naturalis coatta (aus körperlichen Ursachen) (Hayden 1981, S. 3). Eine nicht hereditäre Chorea als Folge von rheumatischem Fieber wurde 1686 von Sydenham, die hereditäre Form der Chorea 1832 von Elliotson erstmals beschrieben. Weitere Veröffentlichungen folgten durch Waters (1841) und Lund (1860). Allgemein bekannt wurde die hereditäre Chorea durch die von George Huntington im Jahr 1872 publizierte Monografie, dessen Namen die Erkrankung heute trägt (Weindl et Conrad 1996, S. 155).

1.1.2 Epidemiologie

Epidemiologisch von Bedeutung sind vor allem die Chorea maior (hereditär) und die Chorea minor (infektiös / parainfektiös). Die Prävalenz der Chorea maior beträgt in Europa und Nordamerika 4 - 8 / 100 000, in Japan und Finnland ist die Erkrankung um den Faktor 10 seltener (Narabayashi 1973, S. 253, Palo et al. 1987, S.805-806). Das Haupterkrankungsalter liegt zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr. Die Chorea minor betrifft vor allem Kinder zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr (80 % der Fälle). Das weibliche Geschlecht ist zweimal

häufiger als das männliche Geschlecht betroffen. Sie ist assoziiert mit einer Infektion durch α - bzw. β -hämolisierenden Streptokokken. Seit der Einführung von Antibiotika tritt sie in größerem Ausmaß nur noch in Ländern mit sozioökonomisch niedrigem Status auf. Als Ursache der Sydenham-Chorea wird eine Autoimmunreaktion auf Streptokokkenantigene postuliert (Weindl et Conrad 1996, S. 177-178).

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Chorea Huntington ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit vollständiger Penetranz bei unterschiedlicher Expressivität. Der Gendefekt ist am terminalen Ende des kurzen Arms des Chromosoms 4 lokalisiert (Huntington's Disease Collaborative Research Group 1993, S. 971). Charakteristisch für das Gen ist eine Polymorphie der Trinukleotid-Sequenz Cytosin-Adenin-Guanidin (CAG), die in der Normalbevölkerung zwischen 11 und 34 liegt. Bei Trägern des Gendefekts ist die Anzahl der CAG-Wiederholungen auf 37 bis 121 erhöht (Schwarz 1999, S. 918). Ab einer Anzahl von 36 ist es üblich, die molekulargenetische Diagnose einer Huntingtonschen Krankheit zu stellen (Rubinsztein et al., 1996, S. 16-22, Ho et al. 2001, S. 5). Die CAG-Sequenzen in den Gameten sind instabil, bei der Übertragung auf die nächste Generation kommt es häufig zu ihrer Zunahme (Antezipation). Auffällig ist, dass Spontanmutationen vor allem bei Eltern mit grenzwertig erhöhten CAG-Wiederholungen vorkommen (Huntington's Disease Collaborative Research Group 1993, S. 978). Das Manifestationsalter korreliert mit der Anzahl der Wiederholungen. Je höher die Wiederholungsrate, umso jünger sind die Patienten bei Beginn der Erkrankung (Andrew et al. 1993, S. 398, Duyao et al. 1993, S. 387, Claes et al. 1995, S. 751).

Das Gen kodiert für das Protein Huntingtin, welches in Zellen des ZNS und verschiedener Organe nachgewiesen wurde. Zellartspezifische Interaktionen mit dem Protein scheinen eine pathophysiologische Rolle zu spielen. Die durch den Gendefekt vermehrt gebildeten Polyglutamine können die NMDA-Rezeptoraktivierung potenzieren und die Mitochondrienfunktion modulieren (Albin et Tagle 1995, S. 11-14, Verhagen Metman et al. 2002, S. 695). Eine allgemein akzeptierte Theorie ist, dass das mutierte Huntingtin durch den Zuwachs an CAG-Triplets eine Funktion hinzugewinnt („gain of function“), die zum Absterben von Neuronen führt (Mangiarini et al. 1996, S. 493, Ordway et al. 1997, S. 753). Neuere Untersuchungen weisen jedoch daraufhin, dass auch ein Funktionsverlust des mutierten Huntingtins bei der Chorea Huntington eine pathogenetische Rolle spielt. (Cattaneo et al. 2001, S. 182 und 187).

Das neuropathologische Korrelat der Erkrankung ist eine progrediente generalisierte Atrophie des Gehirns, vor allem des Nucleus caudatus und Putamen (Sanberg et Coyle 1984, S. 1). In unterschiedlichem Ausmaß kommt es zu Neuronenverlusten in Paleostriatum, Substantia nigra, Thalamus, Hypothalamus, Kleinhirn und in den meisten kortikalen Anteilen (Lange et al. 1976, S. 401-425). Bereits bei asymptomatischen Trägern der Genmutation sind durch MRT-Untersuchungen eine Abnahme der grauen Substanz im linken Striatum, den bilateralen Insulae, dem dorsalen Mittelhirn und den bilateralen intraparietalen Sulci und eine Reduktion der periventrikulären weißen Substanz festgestellt worden (Thieben et al. 2002, S. 1815). Ferner ist durch PET-Untersuchungen ein Verlust von striatalen D1 und D2 Dopamin-Rezeptoren im präklinischen Stadium der Huntingtonschen Krankheit nachgewiesen worden (Weeks et al. 1996, S. 49). Die für die Chorea Huntington charakteristischen Hyperkinesien schreibt man dem Untergang kleiner und mittelgroßer Neuronen im Striatum zu, die mit einer Astrogliose einhergehen. Die neuronale Degeneration im Neocortex wird mit der Huntington-Demenz in Verbindung gebracht. Die psychischen Veränderungen werden vermutlich durch Neuronenverluste im limbischen System verursacht. Am stärksten ausgeprägt ist die Atrophie sogenannter mittelgroßer bedornter (englisch „spiny“) Neuronen, die vom Neostriatum zu Pallidum und Substantia nigra projizieren. Es handelt sich um GABAerge Neurone, welche zum Teil mit Neuropeptiden wie Substanz P, Enkephalin oder Dynorphin koexistieren (Spargo et al. 1993, S. 487-491, Nieuwenhuys et al. 1991, S. 276, Wheeler et al. 2000, S. 503). Zudem kommt es zum Verlust großer cholinergischer Neuronen (Weindl et Conrad 1996, S. 163). Es ist bemerkenswert, dass die mittelgroßen unbedornten (englisch „aspiny“) Neuronen, die Somatostatin synthetisieren, von dem Degenerationsprozess nicht betroffen sind (Beal et al. 1988, S. 562-569, Nieuwenhuys et al. 1991, S.277).

Aktuelle Erklärungsansätze für die Pathophysiologie der choreatischen Hyperkinesien basieren auf einer durch die striatale Neurodegeneration hervorgerufenen Veränderung der Funktion in den Basalganglienschleifen. Die Basalganglienschleife besteht aus glutamatergen kortikostriatalen Projektionen, die GABAerge Neurone im Neostriatum aktivieren. Vom Neostriatum aus teilt sie sich in einen *direkten* und einen *indirekten* Pfad. Der selektive Untergang hemmender striataler GABA- und enkephalinerger Neuronen des indirekten Weges korreliert mit dem Auftreten von Hyperkinesen (Reiner et al. 1988, S. 5733, Hedreen et Folstein 1995, S. 105). Inhibitorische GABAerge Projektionsneuronen vom Globus pallidum externum zum Nucleus subthalamicus werden dadurch aktiviert. Die verminderte Stimulierung exzitatorischer subthalamischer Glutamatneurone führt zu einer Hemmung GABAerger Neurone im Pallidum internum. Durch die Abnahme der Inhibition des Thalamus über

GABAerge Bahnen, die Pallidum internum mit Thalamus verbinden, werden die glutamatergen thalamo-corticalen Neurone vermehrt aktiviert, was zu einer Disinhibition des prämotorischen und motorischen Kortex führt (Albin et al. 1989, S. 370-371).

Bei Patienten mit der juvenilen akinetisch-rigiden Verlaufsform (Westphal-Variante) betrifft nach diesem Modell der Zelluntergang unselektiv beide Pfade von Striatum zu Pallidum internum (Albin et al. 1990, S. 357-365). Die zunehmende Rigidität und Bradykinesie in fortgeschrittenen Stadien beim klassischen Verlauf erwachsener Chorea-Patienten ist vermutlich auf den Verlust GABAerger Neuronen des direkten Weges zurückzuführen, die Substanz-P bzw. Dynorphin enthalten und auf Substantia nigra pars compacta und Pallidum internum hemmend wirken (Berardelli et al. 1999, S. 399 und 402). Durch die Aktivierung zum Thalamus führender inhibitorischer GABAerger Neurone kommt es zu einer vermehrten Hemmung der glutamatergen Projektionsfasern zum prämotorischen und motorischen Kortex. Neuere Untersuchungen haben ergeben, dass die komplexe Konstellation motorischer, kognitiver und affektiver Symptome bei der Huntington-Krankheit vermutlich auf die Degeneration offener Verschaltungen verschiedener Schaltkreise zwischen den Basalganglien, Thalamus und kortikalen Strukturen zurückzuführen sind: ein motorischer (Hyperkinesen, Bradykinesie), ein assoziativer (abnorme Augenbewegungen, „frontale“ kognitive Defizite) und ein limbischer Schaltkreis (affektive und psychiatrische Symptome) (Joel 2001, S. 407).

1.1.4 Klinische Symptomatik

Das klinische Erscheinungsbild der Huntingtonschen Erkrankung besteht im wesentlichen aus zwei Symptomenkomplexen: Bewegungsstörungen und psychiatrische Veränderungen.

In der Regel liegt das Manifestationsalter zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr. Die Erkrankung kann sich jedoch bereits um das 5. Lebensjahr oder erst am Ende des 6. Lebensjahrzehntes manifestieren. Die Erkrankung beginnt schleichend mit diskreten Störungen der Motorik, des Verhaltens und der Kognition. Durch Zappeligkeit, Schludrigkeit, Pflichtnachlässigkeit und vermehrte Reizbarkeit werden die Patienten im sozialen Verhalten auffällig. Es treten gehäuft Depressionen, akute Psychosen sowie Fremd- und Autoaggressionen bis hin zu suizidalen Handlungen auf (Schoenfeld et al. 1984, S. 1283, Farrer 1986, S. 305, Naarding et al. 2001, S. 439 und 444). Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu einer progredienten Demenz und zunehmender Affektlabilität und Antriebsstörung (Brown et Marsden 1988, S. 363-387).

Unter den neurologischen Ausfallserscheinungen sind die choreatischen Hyperkinesien diagnostisch wegweisend. Dabei handelt es sich um plötzlich einschießende, unwillkürliche

Bewegungen, die regellos verschiedene Körperregionen betreffen. Im Anfangsstadium fallen die Patienten durch intermittierende Bewegungen von Kopf oder Gesicht, z.B. Grimassen, und durch ruckhafte Bewegungen der Schulterregion und der Extremitäten auf. Diese versuchen sie durch „sinnvoll“ anmutende Nebenbewegungen zu verdecken, sogenannte Parakinesien. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nimmt der Schweregrad der Hyperkinesien zu. Durch das Gehen werden diese in den Extremitäten verstärkt und führen zu dem für die Chorea charakteristischen tänzelnd, hüpfenden Gangbild. Ausgeprägte Kau- und Schmatzbewegungen sowie Artikulationsstörungen erschweren die ohnehin durch Verlangsamung beeinträchtigte Sprachfähigkeit. Nicht selten verstummen die Patienten (Casparly et al. 1990, S. 385-389). Mit zunehmender Bewegungskomplexität und bei emotionaler Erregung werden die Hyperkinesien verstärkt, im Schlaf sistieren sie (Shelton et Knopman 1991, S. 35-41).

In den Frühstadien ist der Muskeltonus meist vermindert, mit dem Fortschreiten des Leidens entwickeln die Patienten nicht selten eine muskuläre Rigidität. Patienten mit Chorea maior zeigen zudem in der Regel eine Bewegungsverlangsamung (Bradykinesie) (Thompson et al. 1988, S. 224). Auch Parkinsonismus, Athetosen, Myoklonien und Dystonien kommen vor. Okulomotorisch fallen eine gestörte Divergenz, ein abnormer optokinetischer Nystagmus und verlangsamte inakkurate Sakkaden auf. Nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 15 bis 20 Jahren versterben die Patienten mit klassischer Verlaufsform. Die häufigsten Todesursachen sind körperliche Auszehrung, Schluckstörungen, Lungenembolien und Aspirationspneumonien. Bei der selteneren Westphal-Variante (ca. 10% der Fälle) dominiert eine akinetisch-rigide Symptomatik ohne Hyperkinesien (Thompson et al. 1988, S. 224). Die Westphal-Variante manifestiert sich bereits im Kindesalter und nimmt mit durchschnittlich weniger als 10 Jahren Krankheitsdauer einen maligneren Verlauf (Weindl et Conrad 1996, S. 161).

1.1.5 Diagnostik

Diagnostisch wegweisend sind das klinische Erscheinungsbild und die positive Familienanamnese. Der molekularbiologische Nachweis einer erweiterten CAG-Repeat-Sequenz (>36 CAG-Repeats) sichert die Diagnose (Rubinsztein et al., 1996, S. 16-22, Ho et al. 2001, S. 5). Die genetische Testung ist auch pränatal über eine Chorionzottenbiopsie möglich. Wegen seiner weitreichenden Konsequenzen ist der Gentest bei gesunden Trägern des Gendefekts problematisch und erfordert eine engmaschige begleitende psychologische Betreuung (Evers-Kiebooms et al. 2002, S. 167). Mit der cerebralen Computertomografie (CCT) oder der Magnetresonanztomografie (MRT) lässt sich eine charakteristische Atrophie

der Caudatumköpfe nachweisen und durch den sogenannten Bicaudatum-Index (Quotient aus dem maximalen Abstand der Vorderhörner der Seitenventrikel und dem Abstand beider Caudatumtaillen) quantifizieren. Als pathologisch gilt ein Bicaudatum-Index kleiner 1,8 (Weindl et Conrad 1996, S. 168-169). Elektrophysiologisch sind die somatosensibel evozierten Potentiale und die sogenannten Long-Latency-Reflexe frühzeitig pathologisch verändert (Berardelli et al. 1999, S. 399-400 und S. 402).

1.1.6 Therapie

Derzeit ist noch keine kausale Therapie verfügbar. Nach Krankheitsbeginn kommen die Patienten mitunter für lange Zeit ohne Medikation gut zurecht. Wegen der möglichen Nebenwirkungen sollte die symptomatische Pharmakotherapie deshalb genau abgewogen werden. Gegen die Hyperkinesien sind Neuroleptika wie Tiaprid, Tetrabenazin oder Haloperidol geeignet (Schwarz 1999, S. 920). Clonazepam ist Mittel der Wahl bei tremorartigen Hyperkinesien, die durch Intentionsbewegungen verstärkt werden. Da tri- und tetrazyklische Antidepressiva die Überbeweglichkeit steigern, sollte bei depressiven Zuständen die Wahl auf Präparate wie Sulpirid oder Alprazolam fallen. Zur Verminderung von Affektlabilität oder aggressiven Verhaltens wird unter Beachtung der Agranulozytosegefahr Clozapin eingesetzt (Weindl et Conrad 1996, S. 171). Dopaminerge Substanzen zeigen bei der Westphal-Variante leider nur einen geringen Erfolg (Braune et al. 1999, S. 470). Neuere Therapieansätze beruhen auf der Hemmung der Glutamatexzitotoxizität durch NMDA-Rezeptorantagonisten (Schulz et al. 1996, S. 1043, Verhagen Metman et al. 2002, S. 698). Supportive Maßnahmen schließen Krankengymnastik, Ergotherapie, Logopädie sowie die psychologische Betreuung der Betroffenen und Angehörigen ein.

1.2 Schreib- und Zeichenbewegungen

1.2.1 Kinematik von Schreib- und Zeichenbewegungen

Schreib- und stereotype Zeichenbewegungen sind hochgradig überlernte, komplexe und sequentielle Bewegungen, die eine genaue Koordination einer Vielzahl von Hand- und Fingermuskeln erfordern (Mai et Marquardt 1995, S. 20-27). Schreibbewegungen lassen sich in drei Komponenten aufschlüsseln: Der Stift wird mit den Fingern in einer schreibtauglichen Position gehalten (*Stift halten*). Die Hand übt mit der Stiftspitze einen ausreichenden Druck auf das Blatt aus (*Produktion des Auflagedrucks*). Die Stiftspitze wird kontinuierlich nach vorgegebenen Regeln auf dem Blatt (in der Horizontalebene) verschoben, um die gewünschte Buchstabenfolge zu produzieren (*Produktion der Schreibspur*).

Das Schreiben ist von erheblicher Alltagsrelevanz und ein leserliches Schriftbild bildet eine Basisqualifikation für viele Berufe. Aufgrund des komplexen Bewegungsmusters ist die Ausführung von Schreibbewegungen bei einer Vielzahl von neurologischen Erkrankungen frühzeitig beeinträchtigt (Phillips et al. 1994, S. 521, Phillips et al. 1995, S. 365, Eichhorn et al. 1996, S. 289, Siebner et al. 1999a, S. 964, Siebner et al. 1999b, S. 529, Schenk et al. 2000, S. 269). Dennoch war die Physiologie von Schreibbewegungen innerhalb der Motorikforschung bis in die achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts ein wenig beachtetes Thema. In der klinischen Forschung standen „kognitive“ Schreibstörungen, die sprachliche Aspekte des Schreibprozesses betreffen, wie die richtige Auswahl eines Wortes und die Generierung einer korrekten Buchstabenfolge, im Mittelpunkt des Interesses (Friedman et Alexander 1989, S. 503-517, Roeltgen et Heilman 1984, S. 811-827). Dagegen fanden „exekutive“ Dysgrafien, welche die Ausführung der Schreibbewegungen bei intakter Schriftsprache betreffen, wenig Beachtung. In den letzten fünfzehn Jahren hat die Erforschung der Physiologie und Pathophysiologie von Schreibbewegungen durch die Verfügbarkeit grafischer Tablettts zur Registrierung der Schreibspur (s. Kapitel 4.2 und 4.3) einen deutlichen Aufschwung erlebt (s. Abbildung 1.1).

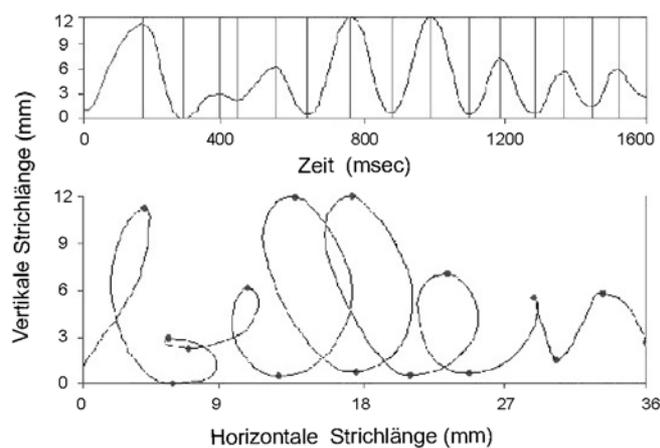


Abbildung 1.1: *Schreibspur des Wortes „bellen“ (unten), sowie die Segmentierung der Schreibspur in konsekutive Auf- und Abstriche (oben) durch die CS-Software.*

Parallel zur Einführung grafischer Tablettts wurden kinematische Modelle entwickelt, welche eine Operationalisierung von Schreibbewegungen erlaubten. Nach einem von Hollerbach vorgeschlagenen Modell resultieren Schreibbewegungen aus dem Zusammenwirken dreier voneinander unabhängiger zentraler Oszillatoren, die jeweils die Auf- und Abbewegungen (y-Achse in der Schreibebeine), die Vor- und Rückbewegungen (x-Achse in der Schreibebeine) und dem Auflagedruck (vertikal zur Schreibebeine ausgerichtete z-Achse) generieren (Hollerbach 1981, S. 139-156). Basierend auf diesen Modellen wurden computergestützte Programme zur

standardisierten kinematischen Analyse von Schreibbewegungen entwickelt (s. Abbildung 1.1). Da für das Schreiben im lateinischen Buchstabensystem Auf- und Abbewegungen die wesentlichen Bewegungskomponenten bilden, lassen sich Schreibbewegungen vereinfacht als Abfolge von Auf- und Abstrichen auffassen (Teulings et Schomaker 1993, S. 80-84, Marquardt et Mai 1994, S. 39-45).

Schreibbewegungen von routinierten Schreibern sind hochgradig überlernte Bewegungen, die einen stark automatisierten Bewegungsablauf aufweisen. Betrachtet man das kinematische Profil von einzelnen Auf- und Abstrichen, so zeigt jeder vertikale Strich (im folgenden mit der englischen Übersetzung „Stroke“ bezeichnet) ein glattes, symmetrisches Geschwindigkeitsprofil auf mit genau einem Maximum in der Mitte der Bewegung. Das zugehörige Beschleunigungsprofil besteht genau aus einem Maximum vor und einem Minimum nach dem Geschwindigkeitsmaximum (Flash et Hogan 1985, S. 1688-1698). Dieses Geschwindigkeitsprofil kennzeichnet automatisierte Bewegungen und hat typischerweise eine Geschwindigkeitsinversion pro Bewegung. Zudem weisen die kinematischen Kennwerte automatisierter Schreibbewegungen eine hohe Wiederholungsgenauigkeit auf (Mai et Marquardt 1995, S. 23). Das Bewegungsmuster ist im Wesentlichen vor Bewegungsbeginn vorprogrammiert (engl. feed forward control). Der Modus der sensomotorischen Kontrolle funktioniert im Sinne einer offenen Schleife und die Schreibbewegungen unterliegen lediglich einer globalen Ganzfeldkontrolle (Freund 1986, S. 292-293). Deshalb werden automatisierte Schreibbewegungen in ihrem Automatisierungsgrad und das Schriftbild in seiner Leserlichkeit durch den Entzug der visuellen Rückkopplung nicht wesentlich beeinträchtigt (Marquardt et al. 1999, S. 227). Die relative Unabhängigkeit des routinierten Schreibens vom sensorischen Feedback ist eine Grundvoraussetzung für die schnelle Durchführung sequentieller Schreibbewegungen, da so die sensomotorische Verarbeitungszeit auf ein Minimum reduziert werden kann (Freund 1986, S. 292-293).

Der automatisierte Schreibmodus schlägt immer dann in einen „kontrollierten“, vom sensiblen Feedback bestimmten, Schreibmodus um, wenn sich die schreibende Person auf einen bestimmten Aspekt des Schreibens konzentrieren muss, etwa um eine konstante Schreibgeschwindigkeit oder eine exakte Schreibgröße einzuhalten. Das motorische System arbeitet nun wie eine geschlossene Schleife, da die Feedbackinformation die Bewegungsplanung bestimmt (engl. feedback control). Die Geschwindigkeitskurven werden irregulär und weisen eine höhere Zahl von Geschwindigkeitswechseln pro Stroke auf. Die Bewegungen werden wegen der zusätzlich erforderlichen sensomotorischen Verarbeitungszeit langsamer, das Geschwindigkeitsprofil flacht ab.

Für schnelle automatisierte Bewegungen gilt zudem, dass die Dauer von Auf- bzw. Abstrichen unabhängig von der Amplitude ist (Freund et Büdingen 1978, S. 1-11). Das Prinzip, die Beschleunigung und damit die Geschwindigkeit schneller Bewegungen an die Amplitude anzupassen, bezeichnet man als „Isochronie“ und wurde auch für hochüberlernte, automatisierte Bewegungsabläufe wie dem Schreiben nachgewiesen (Viviani et Terzuolo 1980, S. 528-533).

1.2.2 Störung der Schreib- und Zeichenbewegungen bei Patienten mit Chorea Huntington

Die Feinmotorik der Hand ist bei Patienten mit Chorea Huntington beeinträchtigt (Hefter et al. 1987, S. 585, Georgiou et al. 1995, S. 472, Georgiou et al. 1997, S. 386, Agostino et al. 1992, S. 1491). Willkürliche Fingerbewegungen (schnelle isometrische bzw. alternierende Zeigefingerbewegungen) sind bei Huntington-Patienten verlangsamt bei vergleichsweise geringer Zunahme der Reaktionszeit (Hefter et al. 1987, S. 590 und 599-604).

Zudem zeigen viele Risikopersonen ohne jegliche kognitive Auffälligkeit (in der Hefter-Studie ca. 40 % der untersuchten Risikopersonen) eine Verlangsamung der motorischen Aktivität im Sinne einer Bradykinesie (Hefter et al. 1987, S. 607). Die Patienten setzen vermehrt eine visuelle und kognitive Kontrolle der Hand ein, um das motorische Defizit zu kompensieren. So werden durch eine Reduktion des visuellen Feedbacks oder durch das gleichzeitige Durchführen einer anderen Aufgabe die Bewegungsinitiierung und der Bewegungsablauf deutlich beeinträchtigt (Georgiou et al. 1995, S. 478-479, Georgiou et al. 1997, S. 393-395). Mit zunehmendem Schweregrad der Huntington-Erkrankung kommt es zu deutlichen Störungen der Isochronie: mit der Amplitude von Bewegungen nimmt deren Dauer zu, statt konstant zu bleiben (Hefter et al. 1987, S. 604).

Kinematische Aspekte von Schreibstörungen wurden bei Chorea Huntington bislang nur von Phillips et al. (1994, 1995) untersucht. Diese Untersuchungen konzentrierten sich auf kinematische Auffälligkeiten beim Schreiben einfacher stereotyper Buchstabenfolgen. Die Probanden wurden angewiesen, mit einer vorgegebenen Schriftgröße, in kursiver Schrift und mit einem tintenlosen Stift eine Folge von vier aneinandergereihten Buchstaben „l“ zu schreiben. Getrennt nach willkürlichen und unwillkürlichen Bewegungen (Hyperkinesien) wurde eine PC-gestützte kinematische Analyse durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Schreibbewegungen bei Chorea Huntington nicht nur verlangsamt (Phillips et al. 1995, S. 368), sondern auch die Wiederholungsgenauigkeit der Schreibbewegungen früh beeinträchtigt sind. Einfache Zeichenbewegungen oder alltagsrelevante Schreibbewegungen (z.B. das Schreiben eines Wortes oder Satzes) wurden bislang nicht untersucht.

2 FRAGESTELLUNG

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Kinematik alltagsrelevanter Schreib- und Zeichenbewegungen bei Patienten mit Chorea Huntington. Folgende Fragen sollten in der vorliegenden Untersuchung beantwortet werden:

Welche kinematischen Auffälligkeiten bestehen bei Chorea Huntington?

Welche kinematischen Kennwerte sind bereits im Frühstadium der Erkrankung verändert?

Welche kinematischen Kennwerte korrelieren mit dem Schweregrad der Erkrankung und lassen sich daher als objektive Kennwerte für den Verlauf der Erkrankung heranziehen?

Lässt sich ein einfacher klinischer „Bedside“-Test validieren, der die Beeinträchtigung der Schreibfunktion zuverlässig widerspiegelt?

3 PATIENTEN UND KONTROLLPERSONEN

Von Februar 1997 bis Juni 1999 wurden 33 Patienten mit Chorea Huntington und 33 Kontrollpersonen untersucht. Bis auf drei Patienten, die in der Kindheit für das Schreiben auf die rechte Hand umgelernt worden waren, waren alle Teilnehmer konsistente Rechtshänder mit einem Lateralisationsquotient von ≥ 80 im Edinburgh-Händigkeitstest (Oldfield 1971, S. 97-113).

16 männliche und 17 weibliche Personen mit heterozygoter CAG-Repeat-Expansion im Huntingtin-Gen nahmen an der Untersuchung teil. Der jüngste Teilnehmer war 19, der älteste 64 Jahre alt (Durchschnittsalter: 46 ± 12 Jahre; Median: 48 Jahre). Die klinischen Daten der Patienten sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst. Die Huntingtonsche Erkrankung war bei 30 Personen klinisch manifest, das Alter bei Erstmanifestation reichte vom 18. bis zum 61. Lebensjahr (Mittelwert: 44 ± 12 Jahre; Median: 44 Jahre), die Erkrankungsdauer variierte zwischen 1 und 11 Jahren (Mittelwert: $4,0 \pm 2,9$ Jahre; Median: 3 Jahre). Bei 13 Patienten überwogen motorische Symptome; bei fünf Patienten standen psychiatrische Symptome im Vordergrund; bei 12 Patienten waren motorische und psychiatrische Störungen gleich stark ausgeprägt. Alle Patienten hatten eine Punktezahl von ≥ 25 im Mini-Mental-Status nach Folstein et al. (1975). Drei Patienten wurden im präsymptomatischen Stadium untersucht bei nachgewiesener CAG-Repeat-Extension. 31 Personen hatten eine positive Familienanamnese, 18 mit maternaler und 13 mit paternaler Vererbung. Zwei Patienten konnten zur Familienanamnese keine sicheren Angaben machen.

Die Ergebnisse einer MRT-Untersuchung zur Bestimmung des Bicaudatum-Index lagen in den klinischen Akten (der Neurologischen Klinik der Technischen Universität München) bei 27 Patienten vor. 18 Patienten hatten einen pathologisch erniedrigten Index von < 1.8 . Ebenso lagen in den klinischen Akten die Ergebnisse der molekulargenetischen Untersuchung vor: sie ergab bei allen 33 Personen eine heterozygote Mutation im Huntingtin-Gen, mit einer Expansion der Anzahl an CAG-Tripletts auf > 37 . 19 Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung zentralwirksame Medikamente ein (s. Tabelle 3.1). 12 Personen erhielten Memantin (Memantine®), sieben Patienten erhielten Tiaprid (Tiapridex®).

33 gesunde Kontrollpersonen wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Die Kontrollgruppe entsprach bzgl. Alter und Geschlecht dem Patientenkollektiv. Das Durchschnittsalter der 16 männlichen und 17 weiblichen Kontrollpersonen betrug 45 ± 16 Jahre (Median 51 Jahre), der jüngste Teilnehmer war 23 der älteste 77 Jahre alt.

Tabelle 3.1.: *Klinische Parameter der 33 Patienten mit Huntingtonscher Erkrankung*

Patient (Nr.)	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Händigkeits-Index*	Krankheitsdauer (Jahre)	Gentest (Anzahl der CAG-Triplets)	MRT (Bicaudatum-Index**)	Medikation (mg/Tag)
1	m	59	-70 ^u	4	42	1,25	keine
2	m	52	90	1	43	2,10	Memantin (20)
3	w	38	100	2	43	2,50	Memantin (20)
4	m	48	100	6	47	1,60	Memantin (20) Tiaprid (150) Paroxetin (30)
5	w	36	100	4	47	1,60	keine
6	w	47	100	4	43	2,20	keine
7	w	62	100	11	42	fehlt	Sulpirid (600)
8	w	20	90	2	61	1,60	Memantin (20) Perazin (50)
9	w	49	100	2	45	fehlt	keine
10	m	59	100	5	45	1,50	Memantin (20)
11	m	57	100	2	43	1,75	keine
12	m	36	100	9	46	fehlt	Sulpirid (300)
13	m	63	90	3	42	1,90	keine
14	w	33	100	2	45	2,50	Memantin (20)
15	m	49	100	5	>37	1,64	Memantin (20) Tiaprid (200)
16	w	54	100	10	>37	fehlt	Tiaprid (600) Haloperidol (3)
17	m	60	100	1	42	1,48	keine
18	m	63	100	5	43	1,20	Tiaprid (200)
19	m	38	100	3	>37	1,70	Memantin (20)
20	w	33	100	2	48	1,50	keine
21	w	57	100	5	48	1,40	Memantin (20)
22	w	37	100	1	48	2,58	Memantin (20)
23	m	38	100	8	47	1,66	Memantin (20) Tiaprid (200)
24	w	38	100	1	50	1,45	Tiaprid (200)
25	w	34	70	10	46	2,00	Memantin (20) Opipramol (200)
26	m	58	100	4	42	1,55	keine
27	w	59	-11	3	42	1,40	Haloperidol (1)
28	m	64	100	3	43	1,67	Tiaprid (300)
29	w	40	100	a	40	3,00	keine
30	m	48	-78 ^u	2	44	1,65	keine
31	w	34	90	a	43	fehlt	keine
32	m	41	-68 ^u	1	>37	fehlt	keine
33	w	19	90	a	>37	3,10	keine

*Edinburgh-Händigkeitstest. **Pathologische Bicaudatum-Index-Werte <1,80 sind **fett** gedruckt. ^u Bezüglich Schreiben umgelernte Linkshänder. a: asymptotisch.

4 MATERIAL UND METHODIK

4.1 Klinische Untersuchungen

Bei 27 Patienten erfolgte eine standardisierte klinische Untersuchung nach publizierten Beurteilungsskalen. Um den Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung bei Huntingtonscher Erkrankung zu erfassen, wurden 27 Patienten unter Verwendung der Skala für abnormale unwillkürliche Bewegungen (SKAUB) nach Lane et al. (1985) und des motorischen Teils der „Unified Huntington’s Disease Rating Scale“ (UHDRS) der Huntington Study Group (1996) untersucht.

Die SKAUB ist ein Prüfungsschema zur Erfassung des Schweregrads von Hyperkinesen. Hierbei wird für sieben verschiedene Körperregionen eine Beurteilung der Hyperkinese vorgenommen. Die Schweregrade sind jeweils wie folgt definiert: 0 = nicht vorhanden, 1 = minimal bis normal, 2 = leicht, 3 = mäßig, 4 = schwer. Aus diesen Einzelbeurteilungen wird ein Gesamt-„Score“, resultierend aus der Summe der sieben Items, ermittelt.

Mit dem motorischen Teil der UHDRS wurden über die Hyperkinesie hinausgehende motorische Symptome evaluiert. Der Schweregrad der einzelnen Symptome wird in der UHDRS nach definierten Kriterien von 0 (normal) bis 4 (schwer pathologisch) bewertet. Aus der Summe aller Einzelsymptome wurde ein Gesamt-„Score“ ermittelt, um das gesamte Ausmaß motorischer Symptome zu quantifizieren (genaue Beschreibung s. Huntington Study Group 1996, S. 136-142). Aus den Ziffern für die Symptome der rechten oberen Extremität (Items 9 bis 12) wurde ein Sub-„Score“ für den rechten Arm gebildet (s. Tabelle 5.1). Die Symptome, die in diesen Sub-„Score“ eingehen, sind vorwiegend „parkinsonoider“ Natur und eignen sich sehr gut zur Charakterisierung der Bradykinesie.

Die allgemeine Behinderung im sozialen Alltag wurde zusätzlich mithilfe der Unabhängigkeits-Skala des UHDRS erfasst. Sie ist in Zehnerschritten skaliert und reicht von 100 (keine spezielle Pflege notwendig) bis 10 (extrem pflegebedürftig).

4.2 Versuchsablauf

Die Probanden wurden aufgefordert, definierte Schreib- und Zeichenaufgaben unter Verwendung eines kabellosen kugelschreiberähnlichen Stifts auf einem drucksensitiven grafischen Tablett durchzuführen (s. Abbildung 4.1). Um möglichst natürliche Schreibbedingungen zu gewährleisten, wurde auf das Tablett ein weißes unliniertes Blatt gelegt, und das Schreibgerät enthielt eine Kugelschreibermine. Die Höhe des Stuhls und die

Schreibhaltung konnten die Probanden selber bestimmen. Weder Schreibgröße noch Schreibgeschwindigkeit wurden vorgegeben. Die Teilnehmer wurden lediglich instruiert flüssig mit ihrem normalen Tempo (komfortable Geschwindigkeit) zu schreiben. Die Aufzeichnung und Auswertung der Schriftspur erfolgte computergestützt mithilfe des digitalisierten Tablett und einer eigens dafür entwickelten Software.

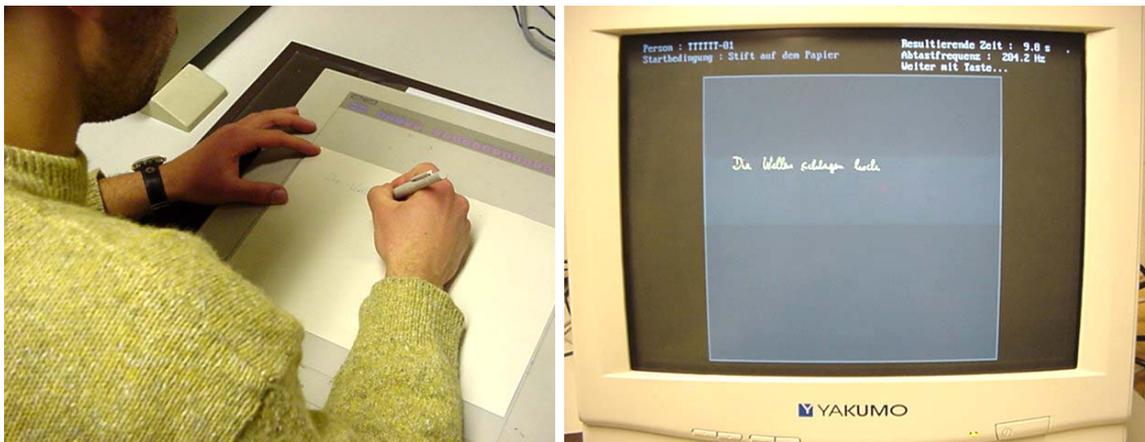


Abbildung 4.1: Versuchsaufbau. Der Proband schrieb in normaler Schreibhaltung mithilfe eines kugelschreiberähnlichen Stifts auf einem digitalisierten Tablett (links). Die Schriftspur wurde unmittelbar während des Schreibens auf dem Bildschirm dargestellt (rechts). Die x/y -Koordinaten der Schriftspur wurden zusammen mit der zugehörigen Zeit im PC als binäre Datei abgespeichert.

4.3 Datenakquisition

Durch das Aufsetzen des Stiftes auf das digitalisierte Grafiktablett (Modell UD-1212 der Firma WACOM Europe GmbH, Neuss) wurde die Aufzeichnung der Schriftspur gestartet. Unter der Schreiboberfläche des Tablett ist ein enges Netz aus Drähten eingearbeitet, an das der Stift durch ein induktives Verfahren ein Signal übermittelt. Ein im Schreibtablett eingebauter Prozessor berechnet aus den vom Netz empfangenen Signalen durch Interpolation die genaue Position des Stifts, die bis zu einer Höhe von 1,5 cm über der Schreibfläche erfasst werden kann. Ein im Stift befindlicher Schalter unterscheidet dabei zwischen abgesetztem und aufgedrücktem Stift. Ein im Stift eingebauter Druckaufnehmer ermöglichte die kontinuierliche Aufzeichnung des axialen Schreibdrucks während des Schreibens in 32 Druckstufen bis zu einem maximalen Wert von 5 N. Um den tatsächlichen Wert des Druckes zu ermitteln, der mit dem Stift auf das Tablett ausgeübt wurde, wurde der gemessene Druck mit dem Sinus des

Schreibwinkels multipliziert. Die Bestimmung des Schreibwinkels erfolgte mittels eines Winkelmessers in der Ausgangshaltung vor Beginn des Schreibens.

Die Datenakquisition erfolgte mit dem Grafiktablett. Die Positionsdaten (x / y-Koordinaten) der Schreibspitze des kugelschreiberähnlichen Stiftes wurden mit einer Abtastrate von 166 Hz, einer räumlichen Auflösung von 0,05 mm und einer räumlichen Genauigkeit von 0,025 mm registriert. Sie wurden über eine serielle Leitung an den Personal Computer übermittelt und zusammen mit der zugehörigen Zeit mithilfe der CS-Software der Firma Med Com in München in Form binärer Dateien (*.bin) abgespeichert. Die kinematischen Variablen der Schriftspur wurden dann mit demselben Programm zu einem späteren Zeitpunkt „offline“ analysiert.

4.4 Schreib- und Zeichenaufgaben

Folgende Schreib- und Zeichenaufgaben wurden in das Untersuchungsprotokoll aufgenommen (s. Abbildung 4.2):

Aufgabe 1: Schreiben eines Satzes.

Es wurde der Satz „*Die Wellen schlagen hoch*“ ausgewählt, weil die darin vorkommende Buchstabenabfolge ein flüssiges Schreiben favorisiert und der Satzaufbau und die Orthographie einen geringen kognitiven Aufwand erfordern. Ferner gewährleistete er eine bessere Vergleichbarkeit mit der publizierten Literatur, da dieser Satz bereits zuvor im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen verwendet wurde (Mai et Marquardt 1995, S. 10; Siebner et al. 1999a, S. 965).

Aufgabe 2: Wiederholtes Schreiben der Buchstabenkombination „ll“ (kursiv) für 10 Sekunden. Die Produktion von Schleifen in der kursiven Schrift, wie beim Schreiben der Buchstaben „ll“, erfordert die Kombination zweier Grundkomponenten der Schreibbewegungen:

- a) alternierende Bewegungen der Fingergelenke und
- b) kontinuierliche Positionsänderung der Hand in Schreibrichtung.

Diese stereotypen gleichförmigen Schleifenbewegungen sind zur Bestimmung der Wiederholungsgenauigkeit von Schreibbewegungen besonders geeignet (Mai et Marquardt, 1995, S.26-27). Zudem sind die kognitiven (sprachlichen) Anforderungen geringer als beim Schreiben eines Satzes, so dass kognitive Beeinträchtigungen bei dieser Aufgabe weniger zum Tragen kommen.

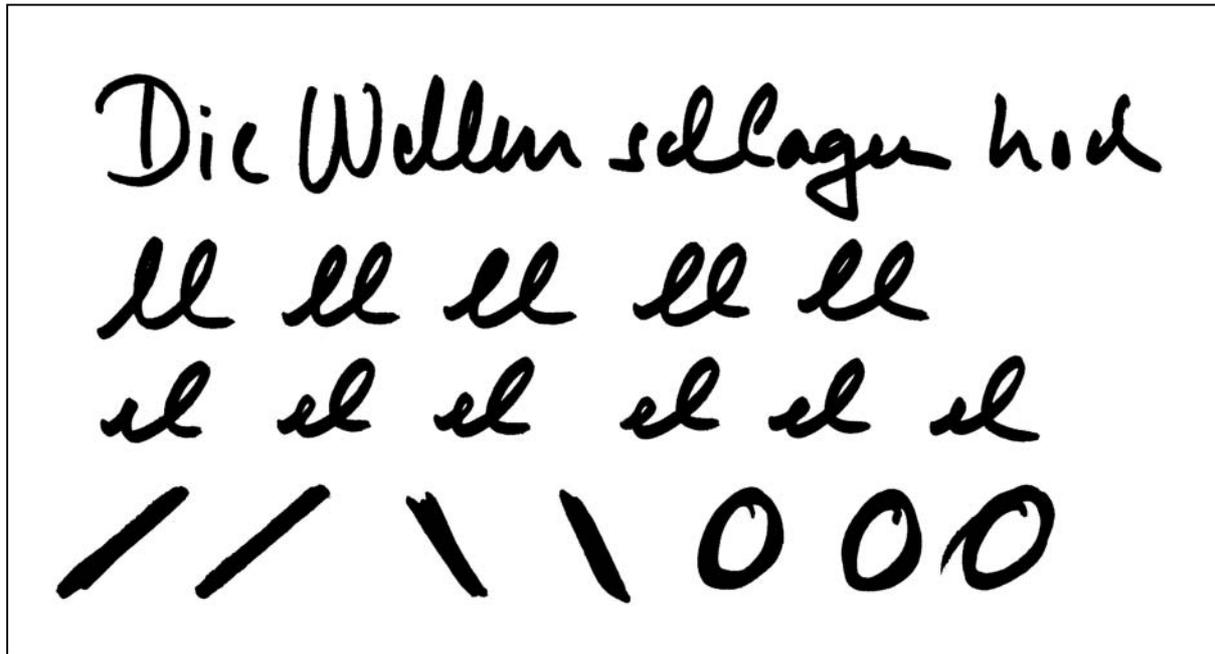


Abbildung 4.2: Übersicht der verwendeten Schreib- und Zeichenaufgaben.

Aufgabe 3: Wiederholtes Schreiben der Buchstabenkombination „el“ (kursiv) für 10 Sekunden. Im Gegensatz zu Aufgabe 2 ist hier eine zusätzliche Variation der Schriftgröße erforderlich. Diese Aufgabe erlaubt es, die Kinematik kleiner Buchstaben (e) mit der Kinematik großer Buchstaben (l) systematisch zu vergleichen.

Aufgabe 4: Wiederholtes Übereinanderzeichnen von Schrägstrichen „/“ für 3 Sekunden. Diese Aufgabe eignet sich zur Erfassung isolierter Störungen im Handgelenk, da diese Striche vorwiegend durch alternierende Bewegungen des Handgelenks generiert werden.

Aufgabe 5: Wiederholtes Übereinanderzeichnen von Schrägstrichen „\“ für 3 Sekunden. Diese Aufgabe erfasst isolierte Störungen in den Fingergelenken, da sie ein wiederholtes Vor- und Zurückfahren der Finger erfordert.

Aufgabe 6: Wiederholtes Zeichnen von übereinanderliegenden Ellipsen („Kringel“) für 3 Sekunden.

Ähnlich wie beim Schreiben der Buchstaben „ll“ erfordert das Zeichnen von Ellipsen schnelle kombinierte Hand-Fingerbewegungen, jedoch ohne Positionsänderung der Hand.

Patienten und Kontrollpersonen wurden instruiert flüssig mit komfortabler Geschwindigkeit in ihrer gewohnten Alltagsschrift zu schreiben. Schreibgröße und Schreibgeschwindigkeit waren nicht vorgegeben. Lediglich während der Zeichenaufgaben sollten die Teilnehmer die Zeichenbewegungen möglichst schnell ausführen.

Die Schreib- und Zeichenaufgaben erfolgten in der oben angegebenen Reihenfolge, wobei die Aufgaben 4 und 5 zweimal und die Aufgabe 6 dreimal ausgeführt wurden. Wiederholte Versuchsdurchgänge fanden statt, um die Probanden mit den Aufgaben vertraut zu machen. Nur der jeweils letzte Durchgang wurde zur Auswertung herangezogen.

4.5 Filterung und Auswertung der Schriftspur

Die Datenauswertung erfolgte mit der Software CS (Med Com, Version 4.3, München). Zur Fehlerminimierung und zur Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses wurden die Daten vor der Auswertung mit einer Kernschätzung der Ordnung ($v+4$) gefiltert (Mai et Marquardt 1994, S. 7). Eine nonparametrische Kernschätzung ist eine Art gleitender Mittelung der Daten mit einer vorgegebenen und statistisch optimierten Schätzfunktion (Müller 1985, S. 88-108). Die Ortskoordinaten wurden mit einer Kernfunktion der Ordnung (0,4) geglättet, die Geschwindigkeit und die Beschleunigung direkt aus den ungefilterten Originaldaten mit Kernschätzungen der Ordnung (1,5) bzw. (2,6) berechnet. Die Filterbandbreiten betragen jeweils für den Weg 30 ms, die Geschwindigkeit 50 ms und die Beschleunigung 70 ms. Die resultierenden Restfehler nach der Kernschätzung betragen bei einer Genauigkeit des Tablettts von $\pm 0,25$ mm jeweils ungefähr $\pm 0,12$ mm, ± 4 mm/s, und ± 120 mm/s² (Mai et Marquardt, 1994, S. 8).

Zur Auswertung wurden die Schriftspur und die vertikalen Schreibbewegungen zunächst grafisch auf dem PC-Monitor dargestellt. Mit Markern (vertikalen Linien) wurde dann der Abschnitt der Schriftspur markiert, der für die nachfolgende kinematische Auswertung verwendet wurde.

Zur allgemeinen Beschreibung der Schreibleistung berechnete das Programm für den ausgewählten Teil der Schriftspur folgende Schriftkennwerte: mittlerer Schreibdruck, mittlere Anzahl der Auf- und Abstriche pro Sekunde. Getrennt für die Bewegungen bei aufgesetztem Stift und bei abgehobenem Stift ermittelte es jeweils die Länge der Schriftspur, die gesamte Schreibdauer, die mittlere vertikale Geschwindigkeit und den relativen Zeitanteil der Bewegungen bei aufgesetztem Stift. Der mittlere Schreibdruck ist ein Parameter für die vertikale Kraftentwicklung während des Schreibens. Die mittlere vertikale Geschwindigkeit ist ein aufgrund der Isochronie von der Schreibgröße abhängiges Maß für die Schnelligkeit von Schreibbewegungen (Freund et Büdingen 1978, S. 1-11, Viviani et Terzuolo 1980, S. 525-533).

Die zusätzliche Charakterisierung der einzelnen Schreibbewegungen erfolgte durch die automatische Segmentierung der Schreibprobe in aufeinanderfolgende Auf- und Abstriche

(englischer Ausdruck: „strokes“). Ein Auf- oder Abstrich wurde definiert als vertikale Schreibbewegung mit einer Amplitude von $> 0,5$ mm und einer Zeit von > 50 ms festgelegt. Einzelne Auf- und Abstriche konnten z.B. bei fehlerhafter Aufzeichnung per Mouseklick von der Auswertung ausgeschlossen werden. Das Programm ermittelte getrennt für Auf- und Abstriche Mittelwert und Standardabweichung für folgende stroke-basierte Schriftkennwerte: die mittlere vertikale Stokelänge, die mittlere vertikale Strokedauer, die relative Beschleunigungsphase und die auf die Stokelänge normierten Geschwindigkeitsgipfel. Ferner wurde die mittlere Anzahl von Geschwindigkeitswechseln pro Auf- und Abstrich berechnet.

Diese Kennwerte dienen der Charakterisierung von Schriftmerkmalen wie Schreibgröße (vertikale Stokelänge), Schreibgeschwindigkeit (Strokedauer, normierte Geschwindigkeitsgipfel) sowie Automatisierungsgrad (Anzahl der Geschwindigkeitswechsel). Die auf die Stokelänge normierten Geschwindigkeitsgipfel sind ein von der Schreibgröße unabhängiges Maß für die Schreibgeschwindigkeit. Der relative Anteil der Beschleunigungsphase an der Gesamtdauer des Auf- bzw. Abstrichs gibt an, wie lange der Proband zur Beschleunigung oder zur Abbremsung der Bewegung im jeweiligen Auf- bzw. Abstrich benötigt hat. Da Schreibgeschwindigkeit und Automatisierungsgrad eng miteinander korrelieren, stellen mittlere Strokedauer, normierte Geschwindigkeitsgipfel und Anzahl der Geschwindigkeitswechsel keine unabhängigen kinematischen Variablen dar, sondern beschreiben lediglich verschiedene Aspekte der Geschwindigkeitskontrolle von Schreibbewegungen.

Bei allen Aufgaben wurden nur die Bewegungen bei aufgesetztem Stift ausgewertet. Für Aufgabe 2 wurden auch die Bewegungen bei abgehobenem Stift analysiert. Für Aufgabe 3 erfolgte die Auswertung jeweils getrennt für die Buchstaben „e“ und „l“, um die Kinematik für große und kleine Buchstaben zu vergleichen. Bei den Aufgaben 4 bis 6 wurden jeweils die ersten vier Auf- und Abstriche von der Auswertung ausgeschlossen, da die Probanden meist eine kurze Anlaufphase (< 4 Auf- und Abstriche) benötigten, um eine maximale Zeichengeschwindigkeit zu erreichen.

Um die Wiederholungsgenauigkeit der Zeichenbewegungen für jeden Versuchsteilnehmer zu erfassen, wurde für die Schriftspur der Aufgaben 4, 5 und 6 Phasendiagramme erstellt. In den Phasendiagrammen wurde die vertikale Beschleunigung gegen die vertikale Geschwindigkeit der Zeichenbewegungen in einem x/y-Diagramm aufgetragen. Ferner wurden in getrennten Diagrammen jeweils die vertikale und die horizontale Geschwindigkeit in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt (s. Abbildung 5.12). Die Patienten wurden je nach Ausmaß der

Wiederholungsgenauigkeit bei der jeweiligen Zeichenaufgabe in Untergruppen unterteilt. Kriterium für eine hohe Wiederholungsgenauigkeit war ein kreisförmiges Phasendiagramm, bei dem sich die Phasendiagramme der einzelnen Bewegungszyklen (ein Auf- und Abstrich) hochgradig überlagerten (vergleiche die Abbildungen 5.12 und 5.13).

Für die Aufgabe 2 wurde die Anzahl der in 10 Sekunden geschriebenen „ll“-Paare ermittelt (s. Abbildung 5.11). Für alle Patienten wurde sie mit ausgewählten Schriftkennwerten korreliert (s. unten) und so als vergleichsweise einfache Untersuchungsmethode auf ihre Aussagefähigkeit für Schreibstörungen überprüft.

Die Daten der Schrift-Kennwerte und der Segmentanalyse wurden im dBase-Format (*.dbf) als Tabellen abgespeichert. Die dBase-Tabellen wurden dann in ein Excel-Format übertragen (*.xls), um mithilfe des Programms Microsoft-Excel (Microsoft Corporation, Version 7.0) für alle stroke-korrelierten Variablen außer den Geschwindigkeitswechselln den Variationskoeffizienten zu berechnen. Der Variationskoeffizient ist ein Maß für die Wiederholungsgenauigkeit von Schreibbewegungen. Er ist definiert als Quotient aus Standardabweichung und Mittelwert und eignet sich zur Charakterisierung der Streuung der untersuchten Variablen. Mit diesem Programm wurde zudem für die Aufgabe 4 der Quotient aus der mittleren vertikalen Stroke-Länge der Buchstaben „e“ und derjenigen der Buchstaben „l“ ermittelt.

4.6 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung wurden die Excel-Tabellen in das SPSS-Statistik-Programm (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA; Version 9.0) eingelesen.

Der Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov (Signifikanzniveau 5 %, Signifikanzkorrektur nach Lilliefors) ergab, dass die Anzahl der Geschwindigkeitswechsel und die vertikale Stroke-Länge weder im Patienten- noch im Kontrollkollektiv normalverteilt waren. Außerdem waren folgende Variablen nicht in allen Aufgaben für beide Personengruppen normalverteilt: die mittlere Stroke-Dauer, die Variationskoeffizienten und jeweils bei aufgesetztem Stift die Länge der Schriftspur und die mittlere vertikale Geschwindigkeit. Deshalb wurde die statistische Auswertung mittels nicht-parametrischer Tests durchgeführt.

Für die Patienten- und die Kontrollpersonengruppe wurden getrennt Median, Minimum und Maximum ermittelt. Zum Vergleich der Patienten- mit der Kontrollpersonengruppe erfolgte ein Mann-Whitney-U-Test (Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben). Ferner wurden bei

Aufgabe 3, für die Patienten und die Kontrollpersonen getrennt, durch einen Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben die Auf- bzw. Abstrich-korrelierten Schriftkennwerte der Buchstaben „e“ mit denen der Buchstaben „l“ verglichen. Ebenso wurden bei den Aufgaben 4, 5 und 6, für die Patienten und Kontrollpersonen getrennt, durch einen Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben jeweils die relativen Beschleunigungsphasen der Aufstriche mit denen der Abstriche verglichen. Zum Vergleich der mittleren vertikalen Geschwindigkeiten in den Aufgaben 4, 5 und 6 wurde für Patienten und Kontrollpersonen getrennt ein Friedman-Test durchgeführt. Im Falle eines signifikanten Unterschiedes zwischen den drei Aufgaben erfolgte post-hoc ein paarweiser Vergleich der einzelnen Aufgaben mit einem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben.

Die Korrelation zwischen den Mittelwerten und Variationskoeffizienten ausgewählter Schriftkennwerte (vertikale Stroke-Länge, Stroke-Dauer und auf Stroke-Länge normierte Geschwindigkeitsgipfel) und klinischen Variablen wurde mit dem Spearman-Korrelationskoeffizienten evaluiert. Es wurde zweiseitig getestet und das Signifikanzniveau betrug 5% ($p = 0,05$).

5 ERGEBNISSE

5.1 Klinische Untersuchungsbefunde

Die klinischen Untersuchungsbefunde sind in Tabelle 5.1 zusammengefasst. Die Patientendaten sind im folgenden als Mittelwert \pm einfache Standardabweichung angegeben. Die mit der SKAUB untersuchten 27 Patienten zeigten an den oberen Extremitäten einen Hyperkinese-„Score“ von $1,6 \pm 1,1$ (Spannweite: 0 bis 3) und einen Gesamt-„Score“ für Hyperkinesen von $8,9 \pm 6,1$ (Spannweite: 0 bis 18). Im motorischen Teil der UHDRS erreichten die 27 untersuchten Patienten eine durchschnittliche Gesamtpunktzahl von $36,2 \pm 20,3$ (Spannbreite: 4 bis 75). Der Sub-„Score“ für die motorischen Symptome des rechten Armes lag bei $4,4 \pm 3,2$ (Spannbreite: 0 bis 10). Der Unabhängigkeitsgrad im Alltag nach der Unabhängigkeits-Skala der UHDRS reichte von 60 bis 100 (Mittelwert: $92,2 \pm 14,8$). Die überwiegende Mehrzahl der Patienten ($n = 23$) war im Alltag entweder völlig autonom entsprechend einem Wert auf der Unabhängigkeitsskala von 100 oder nur unwesentlich eingeschränkt.

5.2 Schreibbewegungen

5.2.1 Schreiben eines Satzes (Aufgabe 1)

Die kinematische Analyse der einzelnen Aufstriche (s. Tabelle 5.2) erbrachte keinen Gruppenunterschied bezüglich der Schreibgröße – angezeigt durch die vertikale Strokelänge – zwischen Patienten und Kontrollpersonen. Für die Abstriche war ein deutlicher Trend hin zu einer Zunahme der Strokelänge bei den Patienten feststellbar ($p = 0,05$). Die Abbildungen 5.1 und 5.3 zeigen, dass die Patientengruppe bzgl. der mittleren Schriftgröße eine größere Spannbreite aufwies. Bei fünf Patienten war die Schrift im Sinne einer Makrographie vergrößert (mittlere vertikale Aufstrichlänge oberhalb der 95. Perzentile) und drei Patienten zeigten eine Mikrographie mit einer mittleren vertikalen Aufstrichlänge unterhalb der 5. Perzentile der Kontrollgruppe.

Die Schreibbewegungen der Patienten waren signifikant verlangsamt mit einer Zunahme der mittleren Strokedauer und einer Abnahme der normierten Geschwindigkeitsgipfel. Einhergehend mit der Verlangsamung zeigten die Patienten auch eine Abnahme im Automatisierungsgrad mit einer signifikant höheren Anzahl von Geschwindigkeitswechselln pro Auf- bzw. Abstrich (s. Abbildung 5.2). Die Zunahme der jeweiligen Variationskoeffizienten belegt, dass die Schreibbewegungen der Patienten vor allem bei den Aufstrichen variabler waren. Die relative Dauer der Beschleunigungsphase war in beiden Gruppen gleich lang.

Tabelle 5.1: Skala für abnormale unwillkürliche Bewegungen, motorischer Teil der UHDRS und Unabhängigkeits-Skala der UHDRS bei 27 Patienten mit Huntingtonscher Erkrankung

Patient (Nr.)	Motorischer Teil der UHDRS								
	SKAUB		Sub-"Score" für die rechte obere Extremität						Unabhän- gigkeits- Skala der UHDRS
	Hyper- kinese der oberen Extremitäten (Item 5)	Gesamt- "Score"* (Summe der Items 1 bis 7)	Finger- klopfen (Item 9)	Pro- / Su- pination (Item 10)	Sequentielle Bewegung (Item 11)	Rigidität (Item 12)	Sub- "Score"*** (Summe der Items 9 bis 12)	Gesamt- "Score"*** (Summe der Items 1 bis 15)	
1	2	12	1	1	1	0	3	26	
2	0	0	1	1	0	0	2	13	100
4	2	16	3	2	4	1	10	73	90
5	2	11	0	2	1	0	3	28	100
6	2	10	2	2	1	0	5	50	100
10	3	16	1	2	1	0	4	44	100
11	2	12	3	3	3	0	9	53	100
12	1	3	1	1	1	0	3	21	100
15	2	18	1	0	1	0	2	41	60
16	1	10	1	1	1	1	4	49	60
17	2	11	3	3	4	0	10	52	100
18	2	10	2	2	1	2	7	52	60
19	1	2	0	1	1	0	2	18	100
20	1	9	1	1	1	0	3	36	100
21	3	15	2	3	4	0	9	54	60
22	0	0	0	0	1	0	1	4	100
23	3	15	3	3	3	1	10	75	80
24	3	17	2	1	1	0	4	45	100
25	0	0	1	1	1	0	3	19	100
26	2	9	3	2	3	1	9	58	80
27	1	6	1	1	3	0	5	32	100
28	3	17	1	1	2	1	5	50	100
29	0	1	0	0	0	0	0	5	100
30	2	12	1	2	1	0	4	33	100
31	0	0	0	0	0	0	0	5	100
32	2	9	1	1	1	0	3	38	100
33	0	0	0	0	0	0	0	4	100

SKAUB: Skala für abnormale unwillkürliche Bewegungen (Schweregrade: 0 = keine, 1 = minimale, 2 = leichte, 3 = mäßige, 4 = schwere Hyperkinesen). UHDRS: "Unified Huntington's Disease Rating Scale", a) motorischer Teil (Schweregrade: 0 = keine, 1 = leichte, 2 = mäßige, 3 = schwere, 4 = extreme Symptomatik), b) Unabhängigkeits-Skala (Schweregrade in Zehnerheiten von 100 = keine spezielle Pflege notwendig, bis 10 = extrem pflegebedürftig).

*Maximal erreichbare Punktzahl: 28. **Maximal erreichbare Punktzahl: 16. ***Maximal erreichbare Punktzahl: 124.

Tabelle 5.2 Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte in Aufgabe 1 ("Die Wellen schlagen hoch")

Kinematische Kennwerte	Patienten (n = 33)		Kontrollpersonen (n = 33)		p-Wert*
	Median	(Min. / Max.)	Median	(Min. / Max.)	
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)					
Aufstriche	4,00	(1,86 / 13,43)	3,86	(2,24 / 6,61)	> 0,1
Abstriche	4,76	(1,78 / 12,59)	3,81	(2,72 / 6,73)	0,05
VK für Aufstriche	0,64	(0,15 / 1,04)	0,62	(0,37 / 0,97)	> 0,1
VK für Abstriche	0,52	(0,32 / 0,83)	0,54	(0,33 / 0,83)	> 0,1
Mittlere Dauer eines "Strokes" (ms)					
Aufstriche	127	(76 / 326)	107	(69 / 162)	0,005
Abstriche	142	(77 / 346)	105	(77 / 167)	0,002
VK für Aufstriche	0,37	(0,19 / 0,64)	0,29	(0,15 / 0,46)	< 0,001
VK für Abstriche	0,33	(0,18 / 0,60)	0,27	(0,14 / 0,49)	0,1
Mittlere Anzahl der Auf- und Abstriche pro Sekunde	3,80	(1,56 / 6,26)	4,65	(3,04 / 6,42)	0,003
Relative Beschleunigungsphase (%)					
Aufstriche	44,0	(36,4 / 60,4)	44,1	(36,1 / 51,3)	> 0,1
Abstriche	44,9	(39,0 / 57,0)	44,4	(36,0 / 52,2)	> 0,1
VK für Aufstriche	0,30	(0,15 / 0,55)	0,26	(0,14 / 0,39)	0,004
VK für Abstriche	0,27	(0,09 / 0,65)	0,23	(0,12 / 0,40)	> 0,1
Normierte Geschwindigkeitsgipfel** (1/s)					
Aufstriche	15,2	(7,1 / 22,3)	16,9	(12,3 / 24,1)	0,03
Abstriche	-13,9	(-21,9 / -6,2)	-16,9	(-23,2 / -11,1)	0,006
VK für Aufstriche	0,32	(0,17 / 0,47)	0,25	(0,12 / 0,36)	< 0,001
VK für Abstriche	-0,26	(-0,58 / -0,16)	-0,22	(-0,36 / -0,11)	0,004
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich					
Aufstriche	1,50	(1,00 / 6,25)	1,15	(1,00 / 2,15)	< 0,001
Abstriche	1,56	(1,00 / 6,56)	1,21	(1,00 / 2,38)	0,005

Min.: Minimum; Max.: Maximum; VK: Variationskoeffizient. *Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben: p-Werte <0,05 sind **fett** gedruckt. **Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel

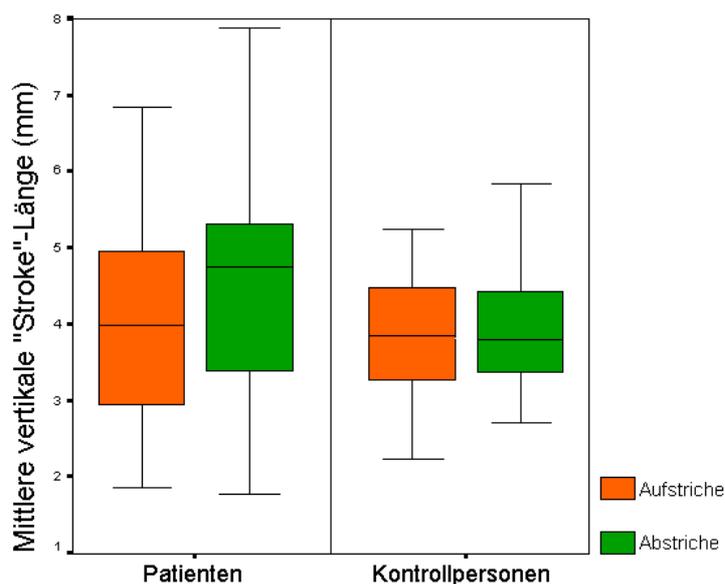


Abbildung 5.1: Mittlere vertikale „Stroke“-Länge in Aufgabe 1 („Die Wellen schlagen hoch“). Bezüglich der Schreibgröße bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten und den Kontrollpersonen, lediglich bei den Abstrichen war ein deutlicher Trend feststellbar ($p = 0,05$).

Die Analyse der allgemeinen Schriftkennwerte (s. Tabelle 5.3) erbrachte keinen Gruppenunterschied bezüglich des vertikalen Schreibdrucks zwischen Patienten und Kontrollpersonen. Die Patienten legten jedoch während des Schreibens eine signifikant größere Strecke in der Luft zurück, was die Verlängerung der Gesamtschriftspur bei den Patienten erklärt. Bezogen auf die gesamte Schreibdauer war der relative Zeitanteil des Schreibens mit aufgesetztem Stift bei den Patienten reduziert, d.h. der Stift verbrachte während der Schreibaufgabe eine längere Zeit in der Luft.

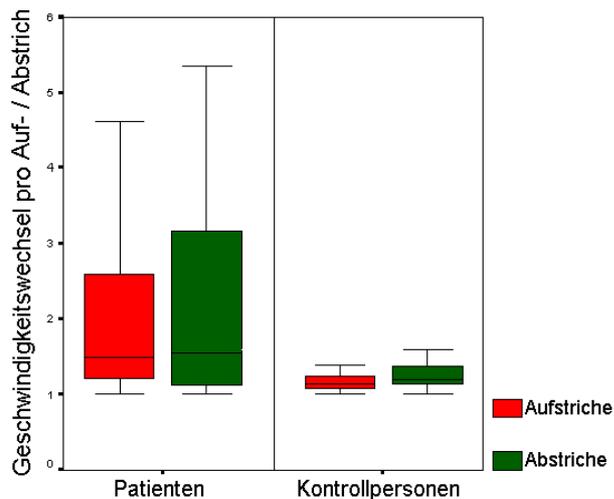


Abbildung 5.2: Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich in Aufgabe 1 („Die Wellen schlagen hoch“). Die meisten Patienten zeigten eine reduzierte Automatisierung – mit einer höheren Anzahl an Geschwindigkeitswechseln pro Auf- / Abstrich.

Tabelle 5.3 Allgemeine Schriftkennwerte in Aufgabe 1 („Die Wellen schlagen hoch“)

Kinematische Kennwerte	Patienten (n = 33)		Kontrollpersonen (n = 33)		p-Wert*	
	Median	(Min. / Max.)	Median	(Min. / Max.)		
Mittlerer Schreibdruck (N)	1,91	(0,87 / 3,40)	1,88	(0,89 / 2,94)	> 0,1	
Länge der Schriftspur (mm)	Stift aufgesetzt	282	(172 / 750)	300	(198 / 496)	> 0,1
	Stift abgehoben	178	(86 / 324)	107	(62 / 208)	< 0,001
Zeit (ms)	Stift aufgesetzt	7321	(4281 / 12113)	6383	(4177 / 11163)	0,02
	Stift abgehoben	4554	(2253 / 8043)	2287	(1094 / 5761)	< 0,001
Relativer Zeitanteil (% der Gesamtzeit)						
Stift aufgesetzt	63,0	(45,0 / 73,0)	74,0	(50,0 / 85,0)	< 0,001	
Mittlere vertikale Geschwindigkeit (mm/s)						
Stift aufgesetzt	42,2	(17,6 / 88,4)	46,0	(28,7 / 78,2)	> 0,1	
Stift abgehoben	40,7	(22,0 / 89,8)	47,8	(24,0 / 88,9)	0,06	

Min.: Minimum; Max.: Maximum. *Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben: p-Werte <0,05 sind **fett** gedruckt.

5.2.2 Wiederholtes Schreiben der Buchstabenkombination „ll“ (Aufgabe 2)

Die Segmentanalyse der Schreibebewegungen bei aufgesetztem Stift ergab folgendes Befundmuster (s. Tabelle 5.4): bezüglich der mittleren Schreibgröße bestand kein Gruppenunterschied, genauso wie beim Schreiben des Satzes ließ sich bei einzelnen Patienten eine Makrographie (n = 3) oder eine Mikrographie (n = 3) nachweisen (s. Abbildungen 5.3 und 5.4)

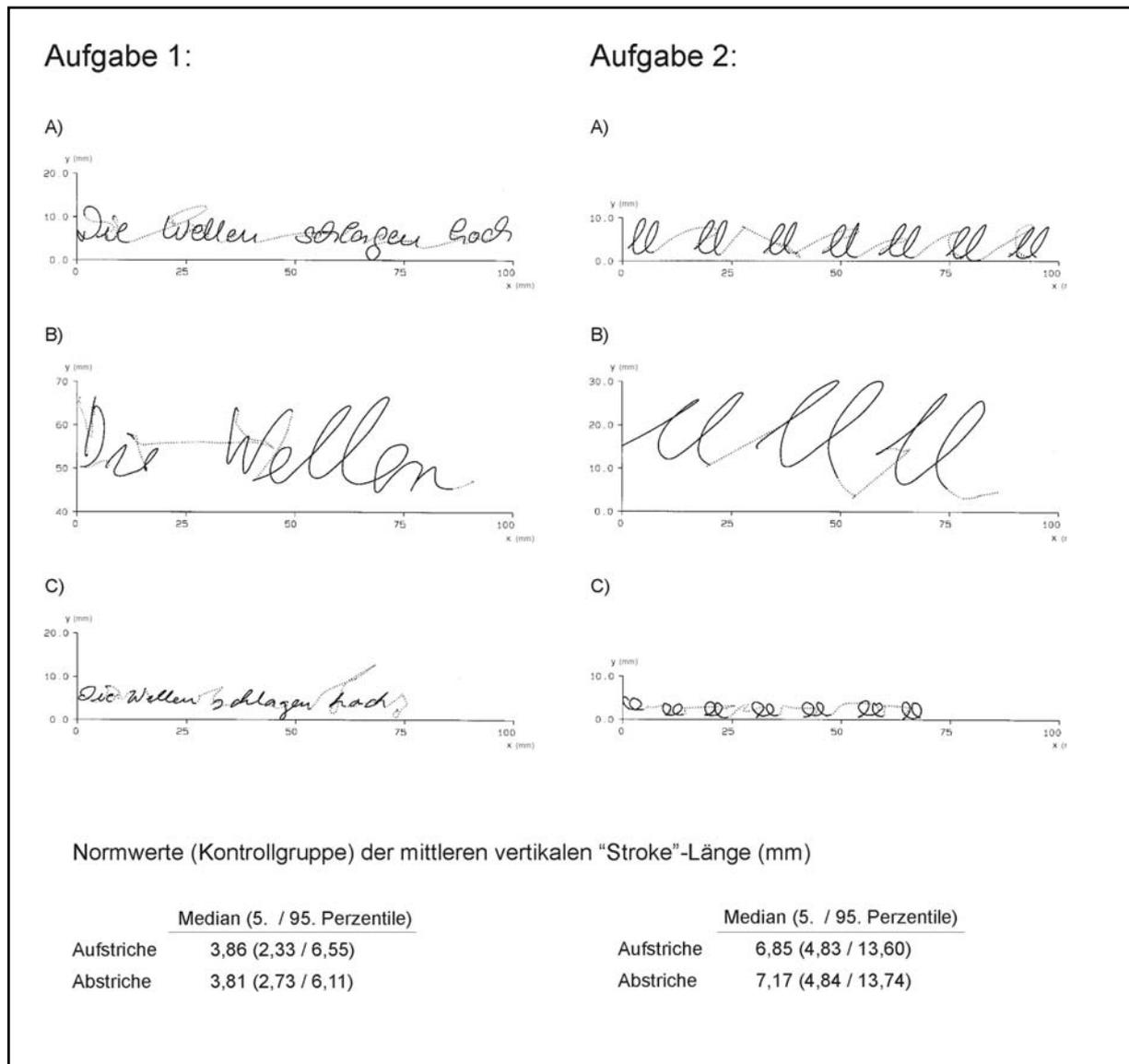


Abbildung 5.3: Repräsentative Schriftproben von drei Patienten mit Chorea Huntington: Die Mehrzahl der Patienten zeigten eine normale Schriftgröße (A) für beide Schreibaufgaben. Beim Schreiben des Satzes lag bei fünf Patienten die mittlere vertikale Stroke-Länge über der 95. Perzentile der Kontrollpersonen (Makrographie, B), bei drei Patienten unter der 5. Perzentile der Kontrollpersonen (Mikrographie, C). Beim Schreiben der Buchstaben „ll“ wurde bei drei Patienten eine Makrographie (B) und bei drei Patienten eine Mikrographie (C) nachgewiesen.

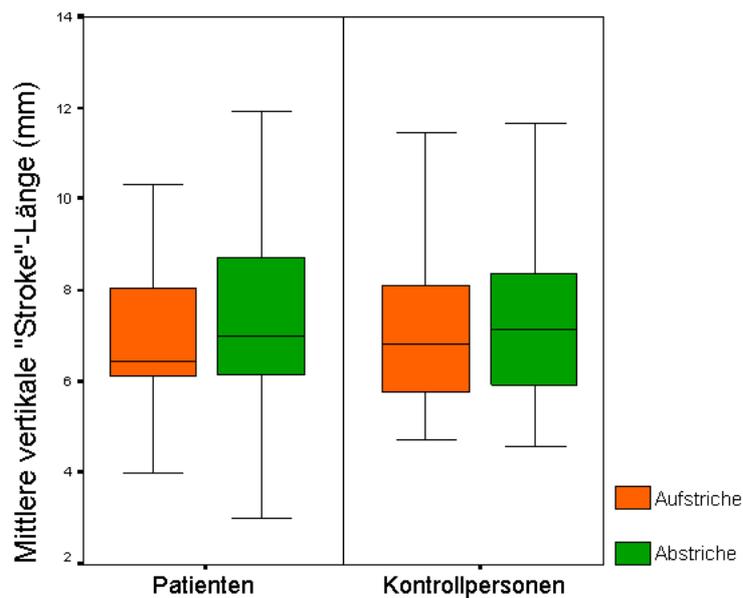


Abbildung 5.4: Mittlere vertikale „Stroke“-Länge in Aufgabe 2 (Buchstaben „ll“, Bewegungen bei aufgesetztem Stift). Zwischen Patienten und Kontrollpersonen wurde kein Gruppenunterschied festgestellt. Es ließ sich jedoch bei den Patienten eine Untergruppe mit Makrographie ($n = 3$) und eine mit Mikrographie ($n = 3$) abgrenzen (s. Abbildung 5.3).

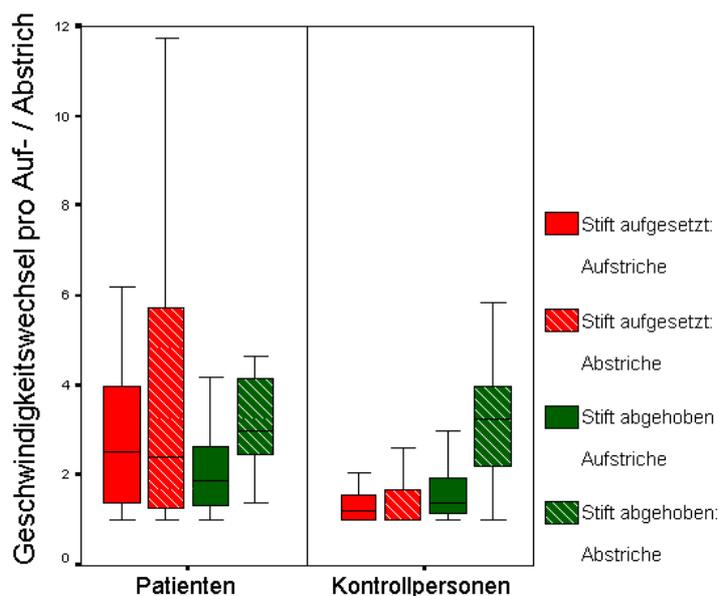


Abbildung 5.5: Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich in Aufgabe 2 (Buchstaben „ll“). Im Vergleich zu den Kontrollpersonen zeigten die Patienten bei den Bewegungen mit aufgesetztem Stift eine Abnahme des Automatisierungsgrades. Bei den Bewegungen mit abgehobenem Stift bestand dagegen kein konsistenter Unterschied bezüglich der Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich.

Die Patienten schrieben langsamer als die Kontrollpersonen (s. mittlere Stroke-Dauer und normierte Geschwindigkeitsgipfel) und ihre Bewegungen wiesen einen geringeren Automatisierungsgrad auf (s. Geschwindigkeitswechsel pro Auf- bzw. Abstrich, s. Abbildung 5.5). Die Schreibebewegungen der Patienten waren allgemein variabler (s. jeweilige Variationskoeffizienten). An der Abnahme der relativen Beschleunigungsphase ist ersichtlich, dass die Patienten bei den Aufstrichbewegungen mehr Zeit für das Abbremsen der Schreibebewegung aufwendeten.

Tabelle 5.4 Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte in Aufgabe 2 (Buchstaben "ll")

Kinematische Kennwerte		Patienten (n = 33)		Kontrollpersonen (n = 33)		p-Wert*
		Median	(Min. / Max.)	Median	(Min. / Max.)	
1. Bewegungen bei aufgesetztem Stift						
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)	Aufstriche	6,46	(3,08 / 22,31)	6,85	(4,77 / 16,51)	> 0,1
	Abstriche	7,02	(3,02 / 29,75)	7,17	(4,61 / 15,95)	> 0,1
	VK für Aufstriche	0,17	(0,06 / 0,65)	0,10	(0,05 / 0,31)	0,009
	VK für Abstriche	0,13	(0,05 / 0,31)	0,10	(0,05 / 0,35)	0,09
Mittlere Dauer eines "Strokes" (ms)	Aufstriche	214	(114 / 544)	148	(96 / 320)	0,004
	Abstriche	190	(101 / 592)	142	(81 / 318)	0,001
	VK für Aufstriche	0,19	(0,07 / 0,66)	0,13	(0,05 / 0,50)	0,005
	VK für Abstriche	0,18	(0,07 / 0,51)	0,10	(0,06 / 0,41)	0,003
Anzahl der Auf- und Abstriche pro Sekunde		2,45	(1,05 / 4,52)	3,53	(1,57 / 5,64)	0,001
Relative Beschleunigungsphase (%)	Aufstriche	45,1	(30,5 / 62,4)	50,8	(38,9 / 60,4)	0,005
	Abstriche	45,9	(32,9 / 56,0)	44,2	(28,8 / 57,8)	> 0,1
	VK für Aufstriche	0,25	(0,06 / 0,57)	0,16	(0,05 / 0,38)	< 0,001
	VK für Abstriche	0,24	(0,08 / 0,60)	0,14	(0,05 / 0,40)	0,002
Normierte Geschwindigkeitsgipfel** (1/s)	Aufstriche	9,7	(3,4 / 16,4)	11,9	(6,1 / 17,5)	0,03
	Abstriche	-9,1	(-17,4 / -4,6)	-12,4	(-21,0 / -6,5)	0,001
	VK für Aufstriche	0,18	(0,03 / 0,89)	0,11	(0,06 / 0,28)	0,001
	VK für Abstriche	-0,19	(-0,36 / -0,07)	-0,11	(-0,36 / -0,04)	< 0,001
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich						
	Aufstriche	2,56	(1,00 / 12,00)	1,22	(1,00 / 5,50)	0,001
	Abstriche	2,43	(1,00 / 11,75)	1,00	(1,00 / 4,40)	< 0,001
2. Bewegungen bei abgehobenem Stift						
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)	Aufstriche	2,24	(0,52 / 7,24)	2,26	(0,65 / 12,06)	> 0,1
	Abstriche	2,52	(0,58 / 9,62)	2,67	(0,87 / 9,79)	> 0,1
	VK für Aufstriche	0,66	(0,41 / 1,19)	0,65	(0,07 / 1,52)	> 0,1
	VK für Abstriche	0,66	(0,22 / 1,32)	0,52	(0,14 / 0,90)	0,02
Mittlere Dauer eines "Strokes" (ms)	Aufstriche	122	(69 / 242)	106	(60 / 246)	0,03
	Abstriche	165	(91 / 383)	174	(79 / 311)	> 0,1
	VK für Aufstriche	0,37	(0,00 / 1,07)	0,30	(0,03 / 0,93)	0,1
	VK für Abstriche	0,43	(0,22 / 0,70)	0,31	(0,07 / 0,56)	0,008
Anzahl der Auf- und Abstriche pro Sekunde		3,37	(1,63 / 5,17)	3,44	(1,86 / 6,14)	> 0,1
Relative Beschleunigungsphase (%)	Aufstriche	45,6	(17,9 / 69,7)	43,1	(18,1 / 59,3)	> 0,1
	Abstriche	43,2	(14,7 / 63,7)	48,2	(26,7 / 68,6)	> 0,1
	VK für Aufstriche	0,32	(0,11 / 0,89)	0,29	(0,04 / 0,76)	> 0,1
	VK für Abstriche	0,47	(0,13 / 1,10)	0,38	(0,13 / 1,10)	> 0,1
Normierte Geschwindigkeitsgipfel** (1/s)	Aufstriche	17,0	(9,0 / 28,4)	17,8	(8,7 / 30,4)	> 0,1
	Abstriche	-14,0	(-24,1 / -8,4)	-14,4	(-22,3 / -7,5)	> 0,1
	VK für Aufstriche	0,30	(0,03 / 0,94)	0,29	(0,07 / 0,53)	> 0,1
	VK für Abstriche	-0,39	(-0,71 / -0,15)	-0,28	(-0,72 / -0,09)	0,05
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich						
	Aufstriche	1,88	(1,00 / 4,20)	1,40	(1,00 / 5,00)	0,05
	Abstriche	3,00	(1,40 / 7,33)	3,27	(1,00 / 7,67)	> 0,1

Min.: Minimum; Max.: Maximum; VK: Variationskoeffizient. *Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben: p-Werte <0,05 sind **fett** gedruckt. **Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel

Tabelle 5.5 Allgemeine Schriftkennwerte in Aufgabe 2 (Buchstaben "ll")

Kinematische Kennwerte	Patienten (n = 33)		Kontrollpersonen (n = 33)		p-Wert*	
	Median	(Min. / Max.)	Median	(Min. / Max.)		
Mittlerer Schreibdruck (N)	1,98	(0,74 / 3,28)	1,85	(0,85 / 2,95)	> 0,1	
Länge der Schriftspur (mm)	Stift aufgesetzt	281	(121 / 634)	385	(209 / 651)	0,002
	Stift abgehoben	148	(44 / 271)	157	(91 / 288)	> 0,1
Zeit (ms)	Stift aufgesetzt	5885	(2883 / 7505)	5952	(4117 / 7349)	> 0,1
	Stift abgehoben	3568	(1911 / 5825)	3399	(1436 / 5365)	> 0,1
Relativer Zeitanteil (% der Gesamtzeit)						
	Stift aufgesetzt	61,0	(40,0 / 75,0)	65,0	(46,0 / 77,0)	> 0,1
Mittlere vertikale Geschwindigkeit (mm/s)						
	Stift aufgesetzt	46,0	(22,2 / 149,5)	65,9	(31,0 / 138,2)	0,01
	Stift abgehoben	37,1	(14,9 / 86,6)	46,0	(29,7 / 92,0)	0,01
Anzahl geschriebener Buchstaben "ll" in 10 Sekunden						
		7	(2 / 11)	10	(5 / 19)	< 0,001

Min.: Minimum; Max.: Maximum. *Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben: p-Werte <0,05 sind **fett** gedruckt.

Demgegenüber zeigten sich bezüglich der Schreibbewegungen bei abgehobenem Stift bis auf wenige Ausnahmen keine Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv. Die Patienten waren lediglich bei den Abstrichbewegungen bezüglich Schreibgröße (s. mittlere Stroke-Länge) und Schreibgeschwindigkeit (s. mittlere Stroke-Dauer) weniger wiederholungsgenau.

Bezüglich der allgemeinen Schriftkennwerte (s. Tabelle 5.5) ist festzuhalten, dass die Patienten bei den Bewegungen bei aufgesetztem Stift eine geringere Strecke zurücklegten (s. Länge der Schriftspur). Zudem waren sie sowohl bei den Schreibbewegungen mit aufgesetztem Stift als auch bei denjenigen mit abgehobenem Stift im Vergleich zu den Kontrollpersonen verlangsamt (s. mittlere vertikale Geschwindigkeit und Anzahl geschriebener Buchstaben „ll“ in 10 Sekunden).

5.2.3 Wiederholtes Schreiben der Buchstabenkombination „el“ (Aufgabe 3)

In der Segmentanalyse (s. Tabelle 5.6) zeigte sich sowohl für die Buchstaben „e“ als auch für die Buchstaben „l“ die gleiche Schreibgröße in beiden Personengruppen. Auch beim Quotienten aus der mittleren vertikalen Strokelänge der Buchstaben „e“ und derjenigen der Buchstaben „l“ war kein Gruppenunterschied feststellbar. Insgesamt traten die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen beim Schreiben des Buchstaben „e“ weniger deutlich hervor. Beim Schreiben der Buchstaben „e“ zeigten die Patienten eine Verlangsamung der Schreibbewegungen (erhöhte mittlere Strokedauer) und eine Abnahme des Automatisierungsgrads (s. Abbildung 5.6). Die zeitliche Organisation der Schreibbewegungen war für den Buchstaben „e“ in der Patientengruppe variabler mit einer Zunahme des Variationskoeffizienten für die mittlere Strokedauer und für die normierten Geschwindigkeitsgipfel der Abstriche.

Die Ergebnisse der Segmentanalyse für die Buchstaben „l“ entsprechen denen der Schreibbewegungen bei aufgesetztem Stift für die Buchstabenkombination „ll“ in Aufgabe 2.

Bezüglich der allgemeinen Schrift-Kennwerte ist kein wesentlicher Unterschied im Befundmuster zu denen für die Buchstaben „ll“ in Aufgabe 2 feststellbar (vergleiche Tabelle 5.5 und 5.7).

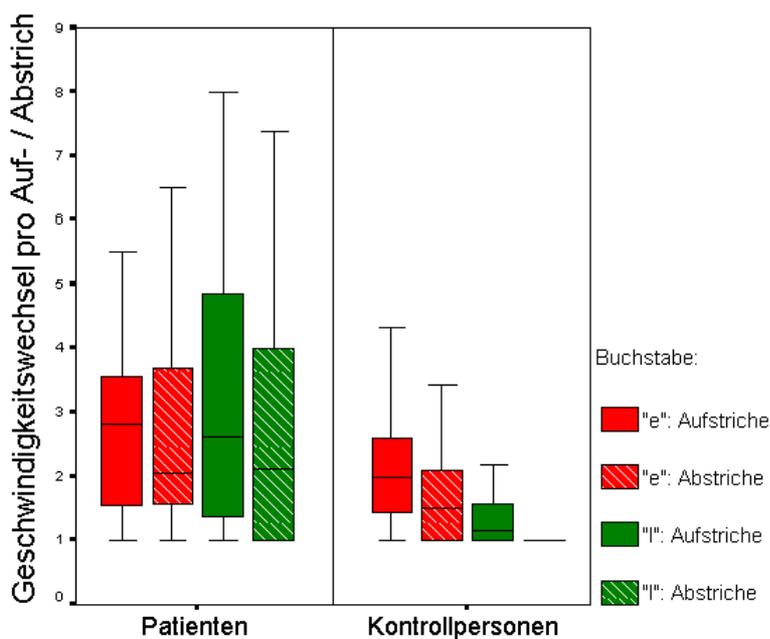


Abbildung 5.6: Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich in Aufgabe 3 („Buchstaben el“). Die Patienten zeigten im Vergleich zu den Kontrollpersonen sowohl bei den Buchstaben „e“ als auch bei den Buchstaben „l“ eine Abnahme des Automatisierungsgrades mit einer signifikant höheren Anzahl von Geschwindigkeitswechseln pro Auf- / Abstrich.

Tabelle 5.6 Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte in Aufgabe 3 (Buchstaben "el"), Auswertung erfolgte für die Buchstaben "e" und "l" getrennt

Kinematische Kennwerte	Patienten (n = 33)		Kontrollpersonen (n = 33)		p-Wert*
	Median	(Min. / Max.)	Median	(Min. / Max.)	
1. Buchstabe "e"					
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)	Aufstriche	2,86 (1,39 / 8,60)	3,00 (1,62 / 7,26)	> 0,1	
	Abstriche	3,85 (1,83 / 7,28)	3,49 (2,39 / 7,03)	> 0,1	
	VK für Aufstriche	0,21 (0,02 / 0,66)	0,16 (0,03 / 0,49)	> 0,1	
	VK für Abstriche	0,14 (0,05 / 0,59)	0,11 (0,04 / 0,40)	> 0,1	
Mittlere Dauer eines "Strokes" (ms)	Aufstriche	159 (90 / 408)	132 (90 / 381)	0,009	
	Abstriche	156 (83 / 476)	119 (67 / 324)	0,005	
	VK für Aufstriche	0,22 (0,03 / 0,45)	0,13 (0,04 / 0,28)	0,02	
	VK für Abstriche	0,19 (0,05 / 0,62)	0,12 (0,03 / 0,43)	0,004	
Mittlere Anzahl der Auf- und Abstriche pro Sekunde	3,25 (1,13 / 5,57)	4,14 (1,43 / 6,38)	0,005		
Relative Beschleunigungsphase (%)	Aufstriche	45,9 (28,2 / 72,5)	46,1 (31,6 / 63,3)	> 0,1	
	Abstriche	45,5 (19,7 / 62,5)	46,1 (30,7 / 57,3)	> 0,1	
	VK für Aufstriche	0,23 (0,02 / 0,85)	0,19 (0,06 / 0,58)	> 0,1	
	VK für Abstriche	0,22 (0,06 / 0,44)	0,25 (0,05 / 0,45)	> 0,1	
Normierte Geschwindigkeitsgipfel** (1/s)	Aufstriche	11,6 (4,9 / 18,9)	12,7 (8,9 / 18,0)	> 0,1	
	Abstriche	-11,5 (-18,6 / -4,3)	-13,4 (-24,1 / -6,4)	0,05	
	VK für Aufstriche	0,14 (0,01 / 0,43)	0,12 (0,03 / 0,24)	> 0,1	
	VK für Abstriche	-0,16 (-0,57 / -0,07)	-0,10 (-0,47 / -0,04)	0,003	
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich	Aufstriche	2,82 (1,00 / 10,33)	2,00 (1,00 / 7,00)	0,04	
	Abstriche	2,07 (1,00 / 11,67)	1,50 (1,00 / 8,20)	0,007	
2. Buchstabe "l"					
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)	Aufstriche	7,52 (3,42 / 15,53)	7,25 (5,05 / 14,33)	> 0,1	
	Abstriche	7,77 (3,28 / 18,04)	6,94 (5,08 / 14,27)	> 0,1	
	VK für Aufstriche	0,10 (0,03 / 0,42)	0,07 (0,03 / 0,17)	0,04	
	VK für Abstriche	0,10 (0,03 / 0,45)	0,08 (0,03 / 0,18)	> 0,1	
Mittlere Dauer eines "Strokes" (ms)	Aufstriche	228 (115 / 629)	155 (93 / 387)	< 0,001	
	Abstriche	196 (90 / 525)	128 (90 / 348)	< 0,001	
	VK für Aufstriche	0,14 (0,04 / 0,74)	0,08 (0,03 / 0,42)	0,01	
	VK für Abstriche	0,14 (0,03 / 0,43)	0,07 (0,03 / 0,17)	0,001	
Mittlere Anzahl der Auf- und Abstriche pro Sekunde	2,38 (0,87 / 4,73)	3,52 (1,36 / 5,49)	< 0,001		
Relative Beschleunigungsphase (%)	Aufstriche	47,5 (27,8 / 61,0)	51,2 (35,4 / 65,1)	0,01	
	Abstriche	47,0 (30,6 / 59,7)	45,4 (27,5 / 59,6)	> 0,1	
	VK für Aufstriche	0,21 (0,03 / 0,47)	0,12 (0,01 / 0,39)	< 0,001	
	VK für Abstriche	0,19 (0,04 / 1,02)	0,10 (0,03 / 0,30)	0,01	
Normierte Geschwindigkeitsgipfel** (1/s)	Aufstriche	8,8 (3,3 / 14,6)	11,8 (4,5 / 17,3)	< 0,001	
	Abstriche	-9,7 (-21,2 / -3,1)	-13,1 (-19,3 / -6,2)	< 0,001	
	VK für Aufstriche	0,16 (0,05 / 0,51)	0,09 (0,02 / 0,22)	< 0,001	
	VK für Abstriche	-0,17 (-0,56 / -0,05)	-0,08 (-0,17 / -0,02)	< 0,001	
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich	Aufstriche	2,64 (1,00 / 13,00)	1,15 (1,00 / 6,00)	< 0,001	
	Abstriche	2,13 (1,00 / 16,00)	1,00 (1,00 / 7,50)	< 0,001	
3. e/l-Ratio:					
Quotient aus der mittleren vertikalen "Stroke"-Länge der Buchstaben "e" und derjenigen der Buchstaben "l"					
	Aufstriche	0,43 (0,19 / 0,62)	0,44 (0,22 / 0,73)	> 0,1	
	Abstriche	0,49 (0,25 / 0,72)	0,50 (0,34 / 0,80)	> 0,1	

Min.: Minimum; Max.: Maximum; VK: Variationskoeffizient. *Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben: p-Werte <0,05 sind **fett** gedruckt. **Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel

Tabelle 5.7 Allgemeine Schriftkennwerte in Aufgabe 3 (Buchstaben "el")

Kinematische Kennwerte	Patienten (n = 33)		Kontrollpersonen (n = 33)		p-Wert*	
	Median	(Min. / Max.)	Median	(Min. / Max.)		
Mittlerer Schreibdruck (N)	1,89	(0,55 / 3,42)	1,63	(0,81 / 2,77)	> 0,1	
Länge der Schriftspur (mm)	Stift aufgesetzt	239	(112 / 499)	316	(178 / 650)	0,001
	Stift abgehoben	134	(40 / 263)	155	(83 / 272)	> 0,1
Zeit (ms)	Stift aufgesetzt	5674	(2905 / 8543)	5937	(3820 / 7611)	> 0,1
	Stift abgehoben	3835	(1455 / 5441)	3627	(2015 / 5826)	> 0,1
Relativer Zeitanteil (% der Gesamtzeit)						
	Stift aufgesetzt	59,0	(46,0 / 85,0)	62,0	(42,0 / 76,0)	> 0,1
Mittlere vertikale Geschwindigkeit (mm/s)						
	Stift aufgesetzt	39,6	(15,4 / 135,0)	58,8	(23,4 / 121,5)	0,002
	Stift abgehoben	36,4	(20,5 / 82,2)	43,7	(26,1 / 97,5)	0,06

Min.: Minimum; Max.: Maximum. *Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben: p-Werte <0,05 sind **fett** gedruckt.

Der direkte Vergleich der Auf- bzw. Abstrich-korrelierten Schriftkennwerte für die Buchstaben „e“ mit denjenigen der Buchstaben „l“ zeigt für beide Gruppen signifikante Unterschiede (s. Tabelle 5.8). In der Patientengruppe war die mittlere Strokedauer für die Buchstaben „e“ deutlich kürzer als für die Buchstaben „l“. Auch die normierten Geschwindigkeitsgipfel waren unterschiedlich: sie waren für die Buchstaben „e“ größer als für die Buchstaben „l“. In der Kontrollgruppe waren nur bei den Aufstrichen die mittlere Strokedauer niedriger und die normierten Geschwindigkeitsgipfel höher für die Buchstaben „e“ als für die Buchstaben „l“. Zudem waren die Schreibbewegungen für den Buchstaben „e“ variabler und weniger automatisiert im Vergleich zum Buchstaben „l“.

Tabelle 5.8 Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte in Aufgabe 3 (Buchstaben "el"), Vergleich der Schriftspur der Buchstaben "e" mit derjenigen der Buchstaben "l".

Kinematische Kennwerte	Buchstabe "e"		Buchstabe "l"		p-Wert*	
	Median	(Min. / Max.)	Median	(Min. / Max.)		
1. Patienten (n = 33)						
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)	Aufstriche	2,86	(1,39 / 8,60)	7,52	(3,42 / 15,53)	< 0,001
	Abstriche	3,85	(1,83 / 7,28)	7,77	(3,28 / 18,04)	< 0,001
	VK für Aufstriche	0,21	(0,02 / 0,66)	0,10	(0,03 / 0,42)	0,03
	VK für Abstriche	0,14	(0,05 / 0,59)	0,10	(0,03 / 0,45)	0,002
Mittlere Dauer eines "Strokes" (ms)	Aufstriche	159	(90 / 408)	228	(115 / 629)	< 0,001
	Abstriche	156	(83 / 476)	196	(90 / 525)	0,004
	VK für Aufstriche	0,22	(0,03 / 0,45)	0,14	(0,04 / 0,74)	> 0,1
	VK für Abstriche	0,19	(0,05 / 0,62)	0,14	(0,03 / 0,43)	0,1
Mittlere Anzahl der Auf- und Abstriche pro Sekunde		3,25	(1,13 / 5,57)	2,38	(0,87 / 4,73)	< 0,001
Relative Beschleunigungsphase (%)	Aufstriche	45,9	(28,2 / 72,5)	47,5	(27,8 / 61,0)	> 0,1
	Abstriche	45,5	(19,7 / 62,5)	47,0	(30,6 / 59,7)	> 0,1
	VK für Aufstriche	0,23	(0,02 / 0,85)	0,21	(0,03 / 0,47)	> 0,1
	VK für Abstriche	0,22	(0,06 / 0,44)	0,19	(0,04 / 1,02)	0,09
Normierte Geschwindigkeitsgipfel** (1/s)	Aufstriche	11,6	(4,9 / 18,9)	8,8	(3,3 / 14,6)	< 0,001
	Abstriche	-11,5	(-18,6 / -4,3)	-9,7	(-21,2 / -3,1)	0,007
	VK für Aufstriche	0,14	(0,01 / 0,43)	0,16	(0,05 / 0,51)	0,1
	VK für Abstriche	-0,16	(-0,57 / -0,07)	-0,17	(-0,56 / -0,05)	> 0,1
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich	Aufstriche	2,82	(1,00 / 10,33)	2,64	(1,00 / 13,00)	> 0,1
	Abstriche	2,07	(1,00 / 11,67)	2,13	(1,00 / 16,00)	> 0,1
2. Kontrollpersonen (n = 33)						
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)	Aufstriche	3,00	(1,62 / 7,26)	7,25	(5,05 / 14,33)	< 0,001
	Abstriche	3,49	(2,39 / 7,03)	6,94	(5,08 / 14,27)	< 0,001
	VK für Aufstriche	0,16	(0,03 / 0,49)	0,07	(0,03 / 0,17)	< 0,001
	VK für Abstriche	0,11	(0,04 / 0,40)	0,08	(0,03 / 0,18)	< 0,001
Mittlere Dauer eines "Strokes" (ms)	Aufstriche	132	(90 / 381)	155	(93 / 387)	0,001
	Abstriche	119	(67 / 324)	128	(90 / 348)	0,08
	VK für Aufstriche	0,13	(0,04 / 0,28)	0,08	(0,03 / 0,42)	0,03
	VK für Abstriche	0,12	(0,03 / 0,43)	0,07	(0,03 / 0,17)	0,01
Mittlere Anzahl der Auf- und Abstriche pro Sekunde		4,14	(1,43 / 6,38)	3,52	(1,36 / 5,49)	< 0,001
Relative Beschleunigungsphase (%)	Aufstriche	46,1	(31,6 / 63,3)	51,2	(35,4 / 65,1)	0,01
	Abstriche	46,1	(30,7 / 57,3)	45,4	(27,5 / 59,6)	> 0,1
	VK für Aufstriche	0,19	(0,06 / 0,58)	0,12	(0,01 / 0,39)	0,001
	VK für Abstriche	0,25	(0,05 / 0,45)	0,10	(0,03 / 0,30)	< 0,001
Normierte Geschwindigkeitsgipfel** (1/s)	Aufstriche	12,7	(8,9 / 18,0)	11,8	(4,5 / 17,3)	0,006
	Abstriche	-13,4	(-24,1 / -6,4)	-13,1	(-19,3 / -6,2)	> 0,1
	VK für Aufstriche	0,12	(0,03 / 0,24)	0,09	(0,02 / 0,22)	0,02
	VK für Abstriche	-0,10	(-0,47 / -0,04)	-0,08	(-0,17 / -0,02)	> 0,1
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich	Aufstriche	2,00	(1,00 / 7,00)	1,15	(1,00 / 6,00)	< 0,001
	Abstriche	1,50	(1,00 / 8,20)	1,00	(1,00 / 7,50)	< 0,001

Min.: Minimum; Max.: Maximum; VK: Variationskoeffizient. *Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben: p-Werte <0,05 sind **fett** gedruckt. **Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel

5.3 Zeichenbewegungen

5.3.1 Übereinanderzeichnen von Schrägstrichen (Aufgaben 4 und 5):

In allen Bewegungsvariablen waren die Patienten sowohl bei Aufgabe 4 als auch bei Aufgabe 5 weniger wiederholungsgenau (s. jeweilige Variationskoeffizienten, s. Abbildung 5.7) und sie waren in der Kinematik weniger automatisiert (s. Anzahl der Geschwindigkeitswechsel pro Auf- bzw. Abstrich, s. Abbildung 5.8).

Die Segmentanalyse (s. Tabelle 5.9) zeigte zudem, dass die Patienten in Aufgabe 4 bezüglich der Schreibgröße (s. mittlere vertikale Stroke-Länge), der Schreibgeschwindigkeit (s. mittlere Strokedauer und normierte Geschwindigkeitsgipfel) und der Symmetrie des Geschwindigkeitsprofils (s. relativer Anteil der Beschleunigungsphase an der Gesamtdauer eines Stroke) keine Unterschiede zu den Kontrollpersonen aufwiesen. Auch bei den isolierten wiederholten Fingergelenksbewegungen (Aufgabe 5) zeigten die Patienten keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der kinematischen Kennwerte, lediglich bezüglich der mittleren Dauer der Aufstrichbewegungen war in der Patientengruppe eine geringere Schreibgeschwindigkeit festzustellen.

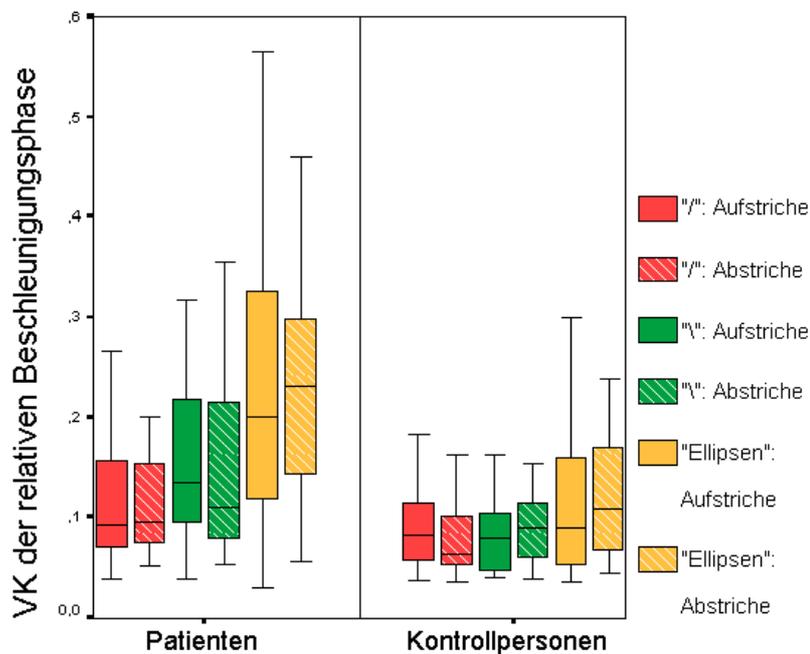


Abbildung 5.7: Variationskoeffizienten (VK) der relativen Beschleunigungsphase in den Aufgaben 4 und 5 („Schrägstriche“) und Aufgabe 6 („Ellipsen“). Mit Ausnahme der Aufstriche in Aufgabe 4 („/“) waren die Auf- und Abstrichbewegungen der Patienten bezüglich der relativen Beschleunigungsphase in allen Aufgaben weniger wiederholungsgenau.

Ebenso zeigte sich bezüglich der relativen Beschleunigungsphase nur bei den Aufstrichen ein Unterschied zu den Kontrollpersonen. Der durchgeführte Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ergab, dass bei den Patienten in keiner der beiden Aufgaben ein Unterschied der relativen Beschleunigungsphase zwischen Auf- und Abstrichen bestand. Bei den Kontrollpersonen dagegen waren bei den alternierenden Fingergelenksbewegungen (Aufgabe 5) die relativen Beschleunigungsphasen der Aufstriche im Vergleich zu den Abstrichen verlängert (s. Abbildung 5.9).

Die Analyse der allgemeinen Schriftkennwerte erbrachte keinen Gruppenunterschied in Aufgabe 4 (s. Tabelle 5.11). In Aufgabe 5 dagegen schrieben die Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen langsamer (s. mittlere vertikale Geschwindigkeit, s. Abbildung 5.10) und übten während des Schreibens einen größeren axialen Druck auf die Stiftspitze aus (s. mittleren Schreibdruck).

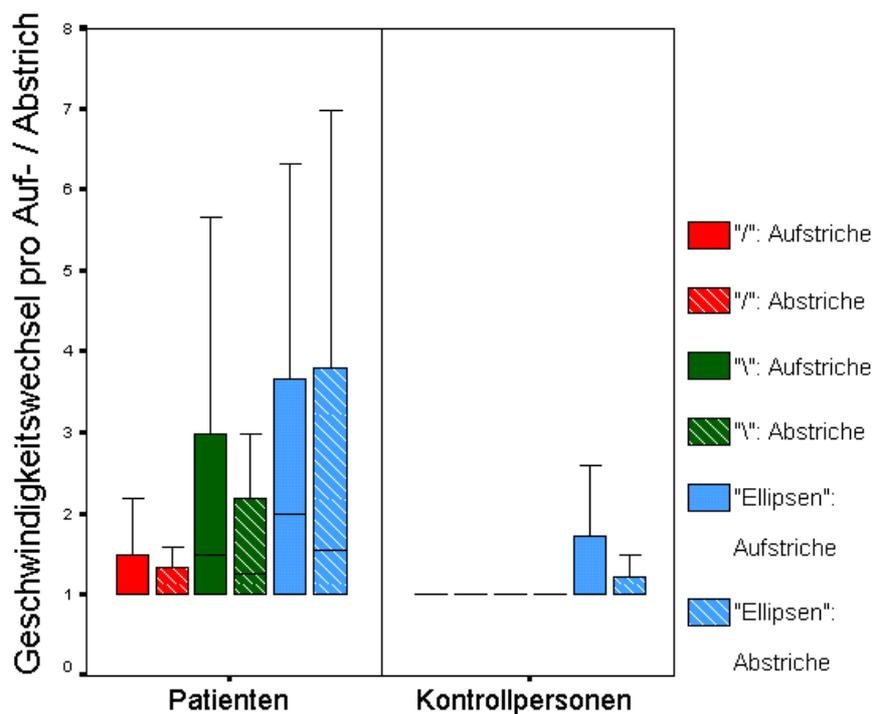


Abbildung 5.8: Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich in den Aufgaben 4 und 5 („Schrägstriche“) und Aufgabe 6 („Ellipsen“). Die Patienten zeigten in allen Zeichenaufgaben einen geringeren Automatisierungsgrad als die Kontrollpersonen mit einer signifikant höheren Anzahl von Geschwindigkeitswechseln pro Auf- / Abstrich. Mehr als 75% der Kontrollpersonen in Aufgabe 4 und mehr als 87% der Kontrollpersonen in Aufgabe 5 zeigten mit einem Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich eine maximale Automatisierung.

Tabelle 5.9 Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte in Aufgaben 4 und 5 ("Schrägstriche")

Kinematische Kennwerte	Patienten (n = 33)		Kontrollpersonen (n = 33)		p-Wert*
	Median	(Min. / Max.)	Median	(Min. / Max.)	
Aufgabe 4: Alternierende Bewegungen des Handgelenks (" / ")					
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)	Aufstriche	6,75 (3,11 / 59,73)	6,55 (2,94 / 17,06)	> 0,1	
	Abstriche	6,71 (3,14 / 48,08)	6,59 (3,03 / 17,05)	> 0,1	
	VK für Aufstriche	0,12 (0,05 / 0,46)	0,07 (0,03 / 0,14)	< 0,001	
	VK für Abstriche	0,10 (0,06 / 0,51)	0,08 (0,03 / 0,12)	< 0,001	
Mittlere Dauer eines "Strokes" (ms)	Aufstriche	116 (81 / 502)	124 (84 / 187)	> 0,1	
	Abstriche	112 (81 / 488)	120 (84 / 205)	> 0,1	
	VK für Aufstriche	0,10 (0,04 / 0,34)	0,05 (0,02 / 0,12)	< 0,001	
	VK für Abstriche	0,08 (0,03 / 0,34)	0,04 (0,02 / 0,12)	< 0,001	
Mittlere Anzahl der Auf- und Abstriche pro Sekunde	4,37 (1,09 / 5,98)	4,09 (2,55 / 5,93)	> 0,1		
Relative Beschleunigungsphase (%)	Aufstriche	40,7 (29,4 / 62,5)	46,2 (33,5 / 57,3)	> 0,1	
	Abstriche	41,1 (30,6 / 75,8)	44,0 (30,1 / 56,0)	> 0,1	
	VK für Aufstriche	0,09 (0,04 / 0,27)	0,08 (0,04 / 0,18)	> 0,1	
	VK für Abstriche	0,10 (0,05 / 0,31)	0,06 (0,04 / 0,16)	0,001	
Normierte Geschwindigkeitsgipfel** (1/s)	Aufstriche	16,5 (6,4 / 21,1)	14,4 (9,4 / 20,0)	0,07	
	Abstriche	-16,4 (-22,0 / -6,1)	-15,3 (-19,5 / -9,1)	> 0,1	
	VK für Aufstriche	0,08 (0,03 / 0,28)	0,06 (0,02 / 0,16)	0,007	
	VK für Abstriche	-0,08 (-0,21 / -0,03)	-0,05 (-0,11 / -0,02)	0,003	
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich	Aufstriche	1,00 (1,00 / 7,00)	1,00 (1,00 / 1,33)	0,003	
	Abstriche	1,00 (1,00 / 11,00)	1,00 (1,00 / 1,75)	0,01	
Aufgabe 5: Wiederholtes Vor- und Zurückfahren der Finger (" \ ")					
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)	Aufstriche	6,91 (2,18 / 30,29)	7,03 (3,60 / 19,52)	> 0,1	
	Abstriche	7,06 (2,38 / 28,07)	7,01 (3,57 / 19,60)	> 0,1	
	VK für Aufstriche	0,13 (0,04 / 0,48)	0,09 (0,03 / 0,17)	0,008	
	VK für Abstriche	0,15 (0,01 / 0,53)	0,09 (0,04 / 0,19)	< 0,001	
Mittlere Dauer eines "Strokes" (ms)	Aufstriche	157 (95 / 807)	123 (87 / 247)	0,04	
	Abstriche	149 (93 / 893)	129 (84 / 249)	0,09	
	VK für Aufstriche	0,12 (0,03 / 0,52)	0,05 (0,02 / 0,19)	< 0,001	
	VK für Abstriche	0,12 (0,02 / 0,51)	0,04 (0,03 / 0,14)	< 0,001	
Mittlere Anzahl der Auf- und Abstriche pro Sekunde	3,19 (0,73 / 5,30)	3,96 (2,02 / 5,86)	0,07		
Relative Beschleunigungsphase (%)	Aufstriche	40,8 (29,3 / 68,3)	46,9 (31,3 / 58,3)	0,04	
	Abstriche	40,9 (8,2 / 66,1)	39,3 (26,5 / 54,7)	> 0,1	
	VK für Aufstriche	0,14 (0,04 / 0,51)	0,08 (0,04 / 0,19)	< 0,001	
	VK für Abstriche	0,11 (0,05 / 0,35)	0,09 (0,04 / 0,32)	0,03	
Normierte Geschwindigkeitsgipfel** (1/s)	Aufstriche	14,9 (3,6 / 21,4)	14,9 (8,7 / 18,5)	> 0,1	
	Abstriche	-13,4 (-19,5 / -4,6)	-14,6 (-21,0 / -8,7)	> 0,1	
	VK für Aufstriche	0,12 (0,03 / 0,33)	0,06 (0,03 / 0,17)	< 0,001	
	VK für Abstriche	-0,09 (-0,46 / -0,04)	-0,04 (-0,15 / -0,01)	< 0,001	
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich	Aufstriche	1,50 (1,00 / 18,00)	1,00 (1,00 / 3,40)	< 0,001	
	Abstriche	1,25 (1,00 / 17,50)	1,00 (1,00 / 3,80)	0,001	

Min.: Minimum; Max.: Maximum; VK: Variationskoeffizient. *Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben: p-Werte <0,05 sind **fett** gedruckt. **Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel

5.3.2 Übereinanderzeichnen von Ellipsen (Aufgabe 6)

Im Gegensatz zu Aufgabe 4 und 5 zeigten sich in der Segmentanalyse, mit Ausnahme der mittleren vertikalen Stroke-Länge, bezüglich aller Schriftkennwerte Unterschiede zwischen dem Patienten- und dem Kontrollkollektiv (s. Tabelle 5.10). Die Patienten schrieben langsamer (Zunahme der mittleren Strokedauer und Abnahme der normierten Geschwindigkeitsgipfel). Ihre Schreibbewegungen waren weniger automatisiert (Zunahme der Geschwindigkeitswechsel pro Auf- bzw. Abstrich, s. Abbildung 5.8). In allen kinematischen Variablen waren sie weniger wiederholungsgenau (Zunahme der jeweiligen Variationskoeffizienten, s. Abbildung 5.7). Bezüglich der relativen Beschleunigungsphase benötigten die Patienten länger als die Kontrollpersonen zum Abbremsen der Aufstrichbewegungen.

Tabelle 5.10 Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte in Aufgabe 6 ("Ellipsen")

Kinematische Kennwerte	Patienten (n = 33)		Kontrollpersonen (n = 33)		p-Wert*
	Median	(Min. / Max.)	Median	(Min. / Max.)	
Mittlere vertikale "Stroke"-Länge (mm)					
Aufstriche	7,11	(3,36 / 38,99)	8,01	(3,60 / 24,52)	> 0,1
Abstriche	7,06	(3,14 / 38,6)	8,00	(3,59 / 24,65)	> 0,1
VK für Aufstriche	0,08	(0,03 / 0,42)	0,07	(0,02 / 0,17)	0,05
VK für Abstriche	0,10	(0,02 / 0,46)	0,06	(0,02 / 0,12)	< 0,001
Mittlere Dauer eines "Strokes" (ms)					
Aufstriche	187	(90 / 390)	129	(88 / 297)	0,005
Abstriche	179	(92 / 525)	122	(88 / 294)	0,001
VK für Aufstriche	0,11	(0,02 / 0,42)	0,05	(0,02 / 0,27)	< 0,001
VK für Abstriche	0,13	(0,02 / 0,35)	0,06	(0,02 / 0,21)	< 0,001
Mittlere Anzahl der Auf- und Abstriche pro Sekunde	2,67	(1,06 / 5,50)	4,01	(1,77 / 5,71)	0,003
Relative Beschleunigungsphase (%)					
Aufstriche	46,2	(19,5 / 63,2)	55,8	(38,3 / 65,7)	0,001
Abstriche	47,6	(30,9 / 59,9)	48,6	(36,7 / 57,2)	> 0,1
VK für Aufstriche	0,20	(0,03 / 0,64)	0,09	(0,04 / 0,39)	0,001
VK für Abstriche	0,23	(0,06 / 0,46)	0,11	(0,05 / 0,44)	< 0,001
Normierte Geschwindigkeitsgipfel** (1/s)					
Aufstriche	9,6	(5,2 / 17,2)	11,8	(6,6 / 18,6)	0,002
Abstriche	-9,6	(-16,9 / -4,0)	-13,0	(-18,3 / -5,9)	0,001
VK für Aufstriche	0,10	(0,03 / 0,39)	0,07	(0,03 / 0,21)	0,02
VK für Abstriche	-0,12	(-0,54 / -0,03)	-0,07	(-0,18 / -0,03)	< 0,001
Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich					
Aufstriche	2,00	(1,00 / 6,33)	1,00	(1,00 / 4,60)	0,01
Abstriche	1,57	(1,00 / 10,33)	1,00	(1,00 / 4,50)	0,001

Min.: Minimum; Max.: Maximum; VK: Variationskoeffizient. *Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben: p-Werte <0,05 sind **fett** gedruckt. **Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel

Wie der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ergab, dauerte in der Gruppe der Kontrollpersonen die relative Beschleunigungsphase der Aufstrichbewegungen länger als die der Abstrichbewegungen. In der Patientengruppe dagegen war sie für die Auf- und Abstrichbewegungen gleich (s. Abbildung 5.9).

Die statistischen Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen bezüglich der allgemeinen Schriftkennwerte entsprechen denen von Aufgabe 5 (s. Tabelle 5.11). Der Friedman-Test ergab sowohl für Patienten als auch für Kontrollpersonen einen Unterschied der mittleren vertikalen Geschwindigkeiten zwischen den Zeichenaufgaben (p-Werte <0,001). Der post-hoc durchgeführte Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zeigte bei den Patienten, dass die Zeichenbewegungen in der Abstufung a) alternierende Handgelenksbewegungen, b) Kringelbewegungen ($p(a,b) = 0,003$), c) alternierende Fingergelenksbewegungen ($p(b,c) = 0,03$; $p(a,c) < 0,001$) zunehmend langsamer wurden. In der Kontrollgruppe fand sich ein anderes Profil, da Kreisbewegungen schneller ausgeführt wurden als Strichbewegungen (s. Abbildung 5.10).

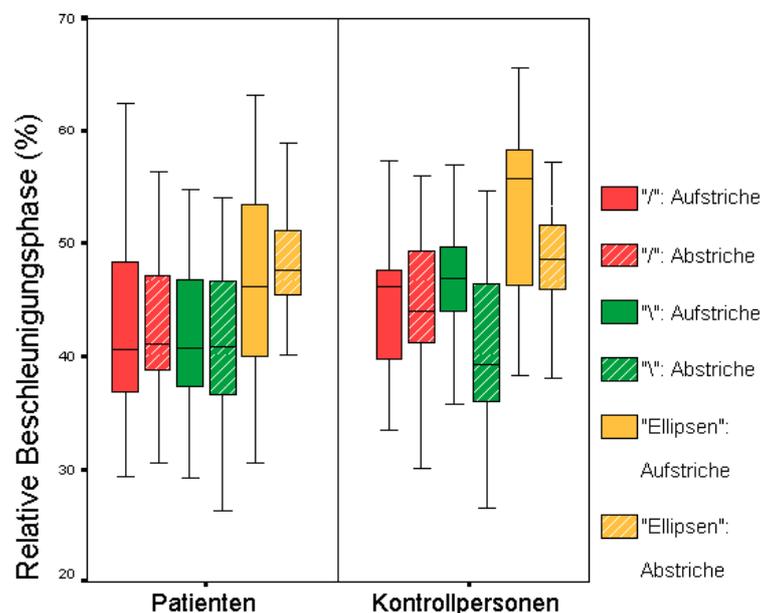


Abbildung 5.9: Relative Beschleunigungsphasen in den Aufgaben 4 und 5 („Schrägstriche“) und Aufgabe 6 („Ellipsen“). Nur bei den Aufstrichbewegungen bestand ein Gruppenunterschied. In der Gruppe der Kontrollpersonen dauerte bei den alternierenden Fingergelenksbewegungen („\“) und den Kreisbewegungen die relative Beschleunigungsphase der Aufstrichbewegungen länger als die der Abstrichbewegungen. In der Patientengruppe dagegen war sie für die Auf- und Abstrichbewegungen gleich.

Tabelle 5.11 Allgemeine Schriftkennwerte in Aufgaben 4 und 5 ("Schrägstriche") und Aufgabe 6 ("Ellipsen")

Kinematische Kennwerte	Patienten (n = 33)		Kontrollpersonen (n = 33)		p-Wert*
	Median	(Min. / Max.)	Median	(Min. / Max.)	
Aufgabe 4: Alternierende Bewegungen des Handgelenks (" / ")					
Mittlerer Schreibdruck (N)	2,42	(1,13 / 3,46)	2,08	(0,64 / 3,46)	> 0,1
Länge der Schriftspur (mm)	186	(65 / 573)	191	(95 / 601)	> 0,1
Mittlere vertikale Geschwindigkeit (mm/s)	69,0	(27,0 / 224,8)	66,9	(33,7 / 200,3)	> 0,1
Aufgabe 5: Wiederholtes Vor- und Zurückfahren der Finger (" \ ")					
Mittlerer Schreibdruck (N)	2,83	(1,13 / 3,47)	2,41	(0,87 / 3,46)	0,02
Länge der Schriftspur (mm)	137	(42 / 419)	198	(34 / 562)	0,03
Mittlere vertikale Geschwindigkeit (mm/s)	53,2	(14,1 / 146,7)	68,5	(28,2 / 187,6)	0,04
Aufgabe 6: Kombination der Bewegungen in Aufgabe 4 und 5 ("Ellipsen")					
Mittlerer Schreibdruck (N)	2,63	(1,78 / 3,46)	2,30	(1,04 / 3,40)	0,03
Länge der Schriftspur (mm)	168	(53 / 566)	245	(117 / 736)	0,003
Mittlere vertikale Geschwindigkeit (mm/s)	59,1	(22,7 / 217,0)	81,6	(38,9 / 245,3)	0,02

Min.: Minimum; Max.: Maximum. *Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben: p-Werte <0,05 sind **fett** gedruckt.

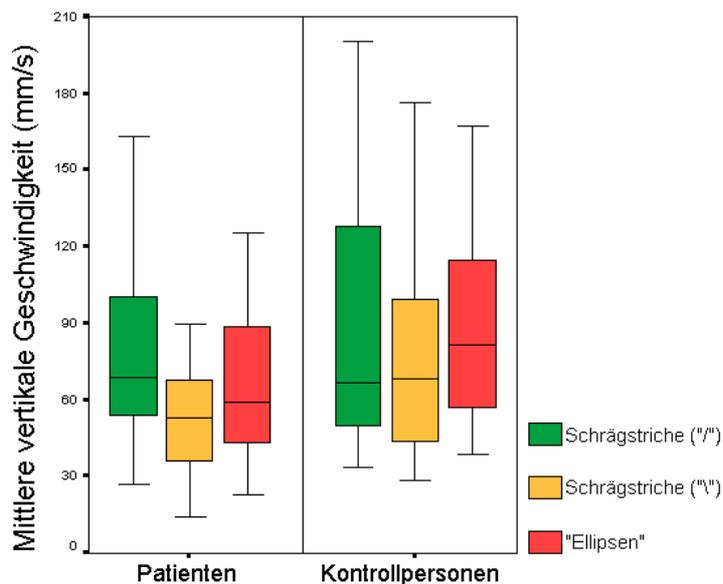


Abbildung 5.10: Mittlere vertikale Geschwindigkeit in den Aufgaben 4 und 5 („Schrägstriche“) und Aufgabe 6 („Ellipsen“). Im Vergleich zu den Kontrollpersonen waren die alternierenden Fingergelenksbewegungen „\“ und die Kreisbewegungen der Patienten langsamer. In der Patientengruppe nahm die mittlere vertikale Geschwindigkeit in der Reihenfolge „/“, „Ellipsen“, „\“ sukzessive ab. In der Kontrollgruppe waren dagegen die Kreisbewegungen schneller als die Strichbewegungen.

5.4 Korrelationsanalyse

Bei der Aufgabe 1 (Schreiben eines Satzes) wies die Schriftgröße (s. mittlere vertikale Stroke-Länge) eine positive lineare Beziehung sowohl mit der Hyperkinese der oberen Extremitäten (s. SKAUB, Item 5) als auch mit der Bewegungsverlangsamung des rechten Arms (s. Sub-„Score“ des motorischen Teils der UHDRS) auf (s. Tabelle 5.12), obwohl im Gruppenvergleich zu den Kontrollpersonen kein Unterschied vorhanden war (s. Tabelle 5.2). Zudem korrelierte die Schreibgeschwindigkeit gut mit dem über die UHDRS quantifizierten motorischen Defizit (s. mittlere Stroke-Dauer und normierte Geschwindigkeitsgipfel). Die Variabilität der Schreibbewegungen (s. jeweilige Variationskoeffizienten) zeigte dagegen allenfalls eine schwache Korrelation mit der motorischen Symptomatik. Die Anzahl geschriebener Buchstaben „ll“ in 10 Sekunden korrelierte nicht nur positiv mit der Schreibgeschwindigkeit (s. mittlere Stroke-Dauer und normierte Geschwindigkeitsgipfel), sondern auch negativ mit der Schriftgröße (s. mittlere vertikale Stroke-Länge).

Tabelle 5.12 Bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen Schriftkennwerten und klinischen Variablen in Aufgabe 1 ("Die Wellen schlagen hoch")

Klinische Variablen	Mittlere vertikale "Stroke"-Länge		Mittlere Dauer eines "Strokes"		Normierte Geschwindigkeitsgipfel ^a	
	Aufstriche	VK für Aufstriche	Aufstriche	VK für Aufstriche	Aufstriche	VK für Aufstriche
Dauer seit klinischer Manifestation (<i>n</i> = 33)	0,369 *	0,061	0,377 *	0,331	-0,194	0,322
Bicaudatum-Index (<i>n</i> = 27)	-0,181	0,228	-0,534 **	-0,042	0,527 *	-0,339
SKAUB (<i>n</i> = 27)						
Hyperkinese der oberen Extremitäten (Item 5)	0,511 *	-0,032	0,491 *	0,199	-0,366	0,300
Gesamt-"Score" (Summe der Items 1 bis 7)	0,325	0,025	0,467 *	0,308	-0,314	0,291
Motorischer Teil der UHDRS (<i>n</i> = 27)						
Sub-"Score" (Summe der Items 9 bis 12)	0,446 *	-0,149	0,627 **	0,079	-0,534 **	0,285
Gesamt-"Score" (Summe der Items 1 bis 15)	0,414 *	-0,145	0,746 **	0,236	-0,586 **	0,400 *
Anzahl geschriebener Buchstaben "ll" in 10 Sekunden (<i>n</i> = 33)	-0,399 *	0,200	-0,773 **	-0,247	0,679 **	-0,535 **

^a Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel. VK: Variationskoeffizient; SKAUB: Skala für abnormale unwillkürliche Bewegungen; UHDRS: "Unified Huntington's Disease Rating Scale". Korrelationskoeffizienten mit $p < 0,05$ sind durch (*) markiert, mit $p < 0,005$ durch (**) markiert und **fett** gedruckt.

Bei der Aufgabe 2 (Buchstaben „ll“) korrelierten die Schreibbewegungen bei aufgesetztem Stift im Vergleich zu den Bewegungen mit abgehobenem Stift deutlich besser mit der motorischen Symptomatik (s. Tabelle 5.14). Im Gegensatz zum Schreiben eines Satzes bestand zwischen der Schriftgröße (s. mittlere vertikale Stroke-Länge) und der Hyperkinese der oberen Extremitäten keine signifikante Korrelation. Die Anzahl geschriebener Buchstabenpaare „ll“ in 10 Sekunden (s. Abbildung 5.11) zeigte nicht nur eine enge Korrelation mit der Schreibgeschwindigkeit (s. mittlere Dauer eines Strokes und normierte Geschwindigkeitsgipfel), sondern auch mit der Variabilität der Schreibgeschwindigkeit (s. jeweilige Variationskoeffizienten). Die Anzahl geschriebener Buchstaben „ll“ in 10 Sekunden (als klinisch bestimmbares kinematisches Maß der Schreibgeschwindigkeit) korrelierte hochgradig mit allen klinischen „Scores“ (s. Tabelle 5.13).

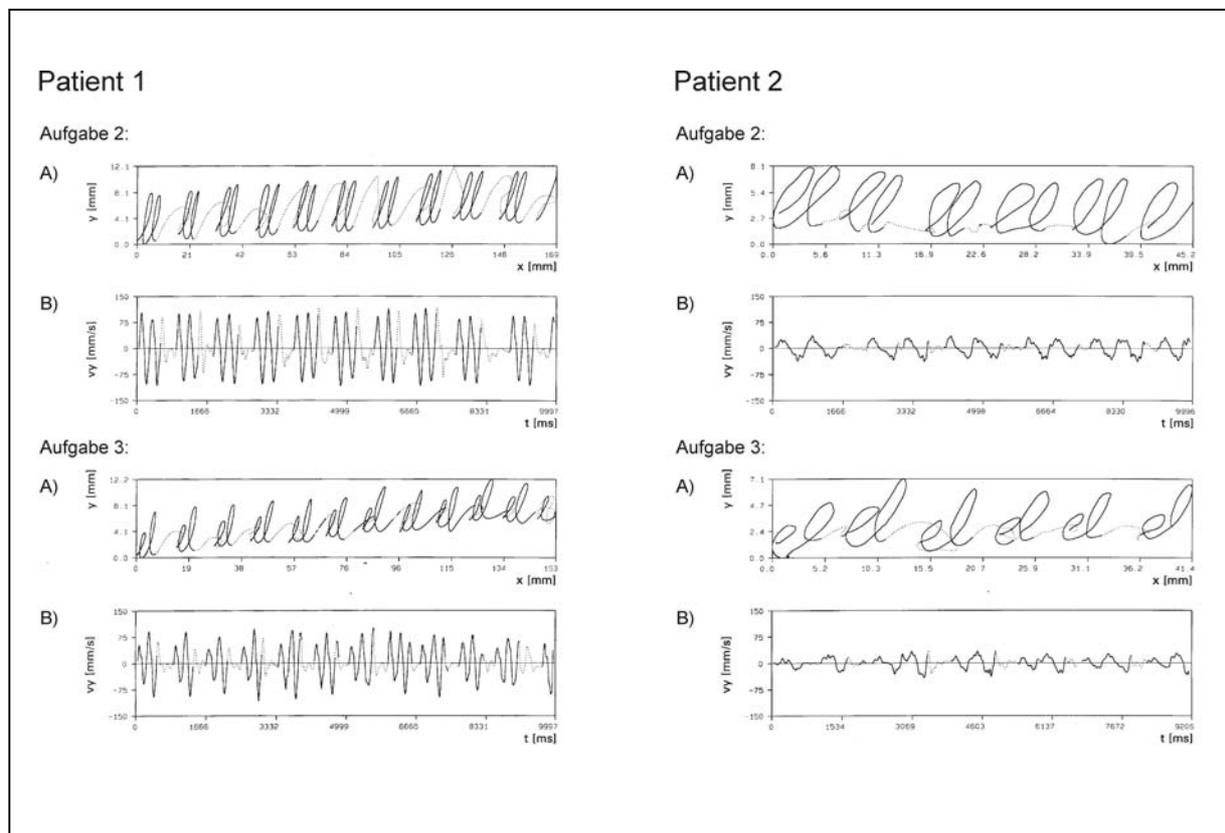


Abbildung 5.11: Vergleich der Anzahl geschriebener Buchstaben „ll“ (Aufgabe 2, Graphik A) mit dem Geschwindigkeitsprofil (Graphik B) am Beispiel von zwei Patienten mit Chorea Huntington. Patient 1 schrieb 10 „ll“-Paare in 10 Sekunden (vergleiche Tabelle 5.4) und wies keinerlei Auffälligkeiten bezüglich des Geschwindigkeitsprofils auf. Patient 2 schrieb 5 „ll“-Paare in 10 Sekunden und zeigte ein unregelmäßiges Geschwindigkeitsprofil. Zum Vergleich sind die entsprechenden Graphiken für das Schreiben der Buchstaben „el“ aufgeführt (Aufgabe 3).

Die Schriftkennwerte zeigten in Aufgabe 3 (Buchstaben „el“) für den Buchstaben „l“ eine stärkere Korrelation zu den klinischen Befunden als für den Buchstaben „e“ (s. Tabelle 5.15). Eine Ausnahme bildete die Schriftgröße. Diese wies für den Buchstaben „e“ einen Zusammenhang mit der Hyperkinese der oberen Extremitäten auf, aber nicht für den Buchstaben „l“.

Im Gegensatz zum Schreiben von Buchstabenpaaren („ll“ bzw. „el“; Aufgaben 2 und 3) bestand für die Zeichenbewegungen (Aufgaben 4, 5 und 6) eine signifikante positive Korrelation zwischen der Schriftgröße (s. mittlere vertikale Stroke-Länge) und dem Schweregrad der motorischen Symptomatik (s. Tabellen 5.16 und 5.17). Die mittlere Strokedauer korrelierte ebenfalls positiv mit der motorischen Symptomatik. Diese Korrelation war für die alternierenden Handgelenksbewegungen und die Kreisbewegungen (Aufgaben 4 und 6) stärker ausgeprägt als für die alternierenden Fingergelenksbewegungen (Aufgabe 5). Die normierten Geschwindigkeitsgipfel zeigten dagegen nur bei den alternierenden Handgelenksbewegungen eine signifikante positive Korrelation mit den klinischen Parametern. Die Korrelation zwischen den Variationskoeffizienten für die Strokedauer und die normierten Geschwindigkeitsgipfel mit der motorischen Symptomatik nahm von Aufgabe 4 bis 6 graduell zu.

Tabelle 5.13 *Bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen pro Zeiteinheit geschriebener Buchstaben "ll" und klinischen Variablen*

Klinische Variablen	Anzahl geschriebener Buchstaben "ll" in 10 Sekunden ($n = 33$)
Dauer seit klinischer Manifestation ($n=33$)	-0,412 *
Bicaudatum-Index ($n = 27$)	0,583 **
SKAUB ($n = 27$)	
Hyperkinese der oberen Extremitäten (Item 5)	-0,550 **
Gesamt-"Score" (Summe der Items 1 bis 7)	-0,533 **
Motorischer Teil der UHDRS ($n = 27$)	
Sub-"Score" (Summe der Items 9 bis 12)	-0,615 **
Gesamt-"Score" (Summe der Items 1 bis 15)	-0,692 **

SKAUB: Skala für abnormale unwillkürliche Bewegungen; UHDRS: "Unified Huntington's Disease Rating Scale". Korrelationskoeffizienten mit $p < 0,05$ sind durch (*) markiert, mit $p < 0,005$ durch (**) markiert und **fett** gedruckt.

Tabelle 5.14 Bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen Schriftkennwerten und klinischen Variablen in Aufgabe 2 (Buchstaben "ll")

Klinische Variablen	Mittlere vertikale "Stroke"-Länge		Mittlere Dauer eines "Strokes"		Normierte Geschwindigkeitsgipfel ^a	
	Aufstriche	VK für Aufstriche	Aufstriche	VK für Aufstriche	Aufstriche	VK für Aufstriche
1. Bewegungen bei aufgesetztem Stift						
Dauer seit klinischer Manifestation (<i>n</i> = 33)	0,218	0,359 *	0,291	0,411 *	-0,023	0,230
Bicaudatum-Index (<i>n</i> = 27)	0,012	-0,182	-0,618 **	-0,378	0,572 **	-0,422 *
SKAUB (<i>n</i> = 27)						
Hyperkinese der oberen Extremitäten (Item 5)	0,269	0,434 *	0,495 *	0,480 *	-0,274	0,422 *
Gesamt-"Score" (Summe der Items 1 bis 7)	0,088	0,472 *	0,459 *	0,568 **	-0,216	0,537 **
Motorischer Teil der UHDRS (<i>n</i> = 27)						
Sub-"Score" (Summe der Items 9 bis 12)	0,213	0,489 *	0,411 *	0,471 *	-0,162	0,240
Gesamt-"Score" (Summe der Items 1 bis 15)	0,193	0,619 **	0,492 *	0,648 **	-0,206	0,436 *
Anzahl geschriebener Buchstaben "ll" in 10 Sekunden (<i>n</i> = 33)	0,006	-0,305	-0,809 **	-0,548 **	0,545 **	-0,427 *
2. Bewegungen bei abgehobenem Stift						
Dauer seit klinischer Manifestation (<i>n</i> = 33)	0,121	-0,039	0,247	0,342	0,123	0,336
Bicaudatum-Index (<i>n</i> = 27)	0,094	-0,118	-0,341	-0,208	0,116	-0,097
SKAUB (<i>n</i> = 27)						
Hyperkinese der oberen Extremitäten (Item 5)	-0,071	0,067	0,274	0,366	-0,092	0,243
Gesamt-"Score" (Summe der Items 1 bis 7)	-0,070	0,117	0,350	0,435 *	-0,172	0,281
Motorischer Teil der UHDRS (<i>n</i> = 27)						
Sub-"Score" (Summe der Items 9 bis 12)	-0,338	0,095	0,243	0,284	-0,178	0,329
Gesamt-"Score" (Summe der Items 1 bis 15)	-0,259	0,137	0,282	0,430 *	-0,141	0,393 *
Anzahl geschriebener Buchstaben "ll" in 10 Sekunden (<i>n</i> = 33)	0,109	-0,133	-0,490 **	-0,233	0,169	-0,175

^a Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel. VK: Variationskoeffizient; SKAUB: Skala für abnormale unwillkürliche Bewegungen; UHDRS: "Unified Huntington's Disease Rating Scale". Korrelationskoeffizienten mit $p < 0,05$ sind durch (*) markiert, mit $p < 0,005$ durch (**) markiert und **fett** gedruckt.

Tabelle 5.15 Bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen Schriftkennwerten und klinischen Variablen in Aufgabe 3 (Buchstaben "el"), Auswertung erfolgte für die Buchstaben "e" und "l" getrennt.

Klinische Variablen	Mittlere vertikale "Stroke"-Länge		Mittlere Dauer eines "Strokes"		Normierte Geschwindigkeitsgipfel ^a	
	Aufstriche	VK für Aufstriche	Aufstriche	VK für Aufstriche	Aufstriche	VK für Aufstriche
1. Buchstabe "e"						
Dauer seit klinischer Manifestation (<i>n</i> = 33)	0,188	0,100	0,280	-0,016	-0,179	-0,150
Bicaudatum-Index (<i>n</i> = 27)	-0,078	-0,173	-0,445 *	-0,257	0,551 **	-0,237
SKAUB (<i>n</i> = 27)						
Hyperkinese der oberen Extremitäten (Item 5)	0,446 *	0,059	0,457 *	0,110	-0,412 *	0,058
Gesamt-"Score" (Summe der Items 1 bis 7)	0,352	0,076	0,387 *	0,103	-0,395 *	0,199
Motorischer Teil der UHDRS (<i>n</i> = 27)						
Sub-"Score" (Summe der Items 9 bis 12)	0,279	0,063	0,335	-0,001	-0,179	-0,122
Gesamt-"Score" (Summe der Items 1 bis 15)	0,363	0,114	0,479 *	0,135	-0,312	-0,029
Anzahl geschriebener Buchstaben "l" in 10 Sekunden (<i>n</i> = 33)	-0,164	0,220	-0,808 **	0,158	0,656 **	0,164
2. Buchstabe "l"						
Dauer seit klinischer Manifestation (<i>n</i> = 33)	0,303	0,029	0,245	-0,040	-0,104	-0,053
Bicaudatum-Index (<i>n</i> = 27)	-0,220	-0,026	-0,602 **	-0,247	0,577 **	0,103
SKAUB (<i>n</i> = 27)						
Hyperkinese der oberen Extremitäten (Item 5)	0,332	-0,046	0,657 **	0,334	-0,499 *	0,136
Gesamt-"Score" (Summe der Items 1 bis 7)	0,187	0,101	0,638 **	0,455 *	-0,425 *	0,302
Motorischer Teil der UHDRS (<i>n</i> = 27)						
Sub-"Score" (Summe der Items 9 bis 12)	0,307	0,067	0,561 **	0,304	-0,314	0,135
Gesamt-"Score" (Summe der Items 1 bis 15)	0,264	0,057	0,644 **	0,297	-0,401 *	0,133
Anzahl geschriebener Buchstaben "l" in 10 Sekunden (<i>n</i> = 33)	-0,244	0,081	-0,802 **	-0,113	0,712 **	-0,007

^a Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel. VK: Variationskoeffizient; SKAUB: Skala für abnormale unwillkürliche Bewegungen; UHDRS: "Unified Huntington's Disease Rating Scale". Korrelationskoeffizienten mit $p < 0,05$ sind durch (*) markiert, mit $p < 0,005$ durch (**) markiert und **fett** gedruckt.

Tabelle 5.16 Bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen Schriftkennwerten und klinischen Variablen in Aufgaben 4 und 5 ("Schrägstriche")

Klinische Variablen	Mittlere vertikale "Stroke"-Länge		Mittlere Dauer eines "Strokes"		Normierte Geschwindigkeitsgipfel ^a	
	Aufstriche	VK für Aufstriche	Aufstriche	VK für Aufstriche	Aufstriche	VK für Aufstriche
Aufgabe 4: Alternierende Bewegungen des Handgelenks ("l")						
Dauer seit klinischer Manifestation (<i>n</i> = 33)	0,253	0,110	0,325	0,043	-0,417 *	-0,131
Bicaudatum-Index (<i>n</i> = 27)	-0,172	-0,283	-0,402 *	-0,375	0,345	-0,315
SKAUB (<i>n</i> = 27)						
Hyperkinese der oberen Extremitäten (Item 5)	0,415 *	-0,013	0,474 *	0,319	-0,439 *	0,140
Gesamt-"Score" (Summe der Items 1 bis 7)	0,228	0,037	0,410 *	0,379 *	-0,349	0,211
Motorischer Teil der UHDRS (<i>n</i> = 27)						
Sub-"Score" (Summe der Items 9 bis 12)	0,418 *	0,083	0,527 *	0,171	-0,520 *	0,216
Gesamt-"Score" (Summe der Items 1 bis 15)	0,347	0,143	0,567 **	0,338	-0,493 *	0,260
Anzahl geschriebener Buchstaben "ll" in 10 Sekunden (<i>n</i> = 33)	-0,125	-0,023	-0,695 **	-0,224	0,489 **	-0,132
Aufgabe 5: Wiederholtes Vor- und Zurückfahren der Finger ("v")						
Dauer seit klinischer Manifestation (<i>n</i> = 33)	0,406 *	0,253	0,280	0,085	-0,157	0,174
Bicaudatum-Index (<i>n</i> = 27)	-0,286	-0,285	-0,489 *	-0,270	0,478 *	-0,541 **
SKAUB (<i>n</i> = 27)						
Hyperkinese der oberen Extremitäten (Item 5)	0,453 *	0,360	0,362	0,130	-0,278	0,278
Gesamt-"Score" (Summe der Items 1 bis 7)	0,272	0,487 *	0,291	0,119	-0,225	0,259
Motorischer Teil der UHDRS (<i>n</i> = 27)						
Sub-"Score" (Summe der Items 9 bis 12)	0,451 *	0,201	0,348	0,243	-0,192	0,395 *
Gesamt-"Score" (Summe der Items 1 bis 15)	0,400 *	0,374	0,380	0,269	-0,241	0,426 *
Anzahl geschriebener Buchstaben "ll" in 10 Sekunden (<i>n</i> = 33)	-0,221	-0,066	-0,739 **	-0,257	0,652 **	-0,495 **

^a Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel. VK: Variationskoeffizient; SKAUB: Skala für abnormale unwillkürliche Bewegungen; UHDRS: "Unified Huntington's Disease Rating Scale". Korrelationskoeffizienten mit $p < 0,05$ sind durch (*) markiert, mit $p < 0,005$ durch (**) markiert und **fett** gedruckt.

Tabelle 5.17 Bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen Schriftkennwerten und klinischen Variablen in Aufgabe 6 ("Ellipsen")

Klinische Variablen	Mittlere vertikale "Stroke"-Länge		Mittlere Dauer eines "Strokes"		Normierte Geschwindigkeitsgipfel ^a	
	Aufstriche	VK für Aufstriche	Aufstriche	VK für Aufstriche	Aufstriche	VK für Aufstriche
Dauer seit klinischer Manifestation (<i>n</i> = 33)	0,271	0,070	0,288	0,232	-0,224	0,186
Bicaudatum-Index (<i>n</i> = 27)	-0,123	0,007	-0,552 **	-0,450 *	0,590 **	-0,441 *
SKAUB (<i>n</i> = 27)						
Hyperkinese der oberen Extremitäten (Item 5)	0,581 **	0,011	0,391 *	0,356	-0,350	0,351
Gesamt-"Score" (Summe der Items 1 bis 7)	0,379 *	0,179	0,338	0,426 *	-0,306	0,509 *
Motorischer Teil der UHDRS (<i>n</i> = 27)						
Sub-"Score" (Summe der Items 9 bis 12)	0,524 *	0,019	0,497 *	0,332	-0,343	0,319
Gesamt-"Score" (Summe der Items 1 bis 15)	0,484 *	0,115	0,551 **	0,417 *	-0,374	0,402 *
Anzahl geschriebener Buchstaben "II" in 10 Sekunden (<i>n</i> = 33)	-0,103	-0,111	-0,828 **	-0,636 **	0,727 **	-0,586 **

^a Mittelwert der auf die "Stroke"-Länge normierten Geschwindigkeitsgipfel. VK: Variationskoeffizient; SKAUB: Skala für abnormale unwillkürliche Bewegungen; UHDRS: "Unified Huntington's Disease Rating Scale". Korrelationskoeffizienten mit $p < 0,05$ sind durch (*) markiert, mit $p < 0,005$ durch (**) markiert und **fett** gedruckt.

5.5 Phasenanalyse

23 Patienten zeigten eine Beeinträchtigung der Wiederholungsgenauigkeit des Geschwindigkeitsprofils beim Zeichnen der Ellipsen mit einem irregulären Phasendiagramm (s. Abbildungen 5.12 und 5.13). Bei 18 dieser Patienten war auch während des Zeichnens der Schrägstriche die Wiederholungsgenauigkeit beeinträchtigt.

Kein Patient zeigte eine isolierte Beeinträchtigung der Wiederholungsgenauigkeit beim Strichezeichnen ohne gleichzeitige Beeinträchtigung der Wiederholungsgenauigkeit beim Zeichnen von Kringeln. Insgesamt nahm die Häufigkeit einer eingeschränkten Wiederholungsgenauigkeit in der Patientengruppe in folgender Reihenfolge zu: Am seltensten waren alternierende Handgelenksbewegungen (,/'") beeinträchtigt, während die Mehrgelenksbewegungen beim Zeichnen von Kringeln am häufigsten eine reduzierte Wiederholungsgenauigkeit zeigten. Die Durchführung alternierender Zeichenbewegungen in

den Fingergelenken („\“) nahm eine Mittelstellung ein. Zehn Patienten wiesen keinerlei Auffälligkeiten bezüglich der Wiederholungsgenauigkeit in den drei Zeichenaufgaben auf.

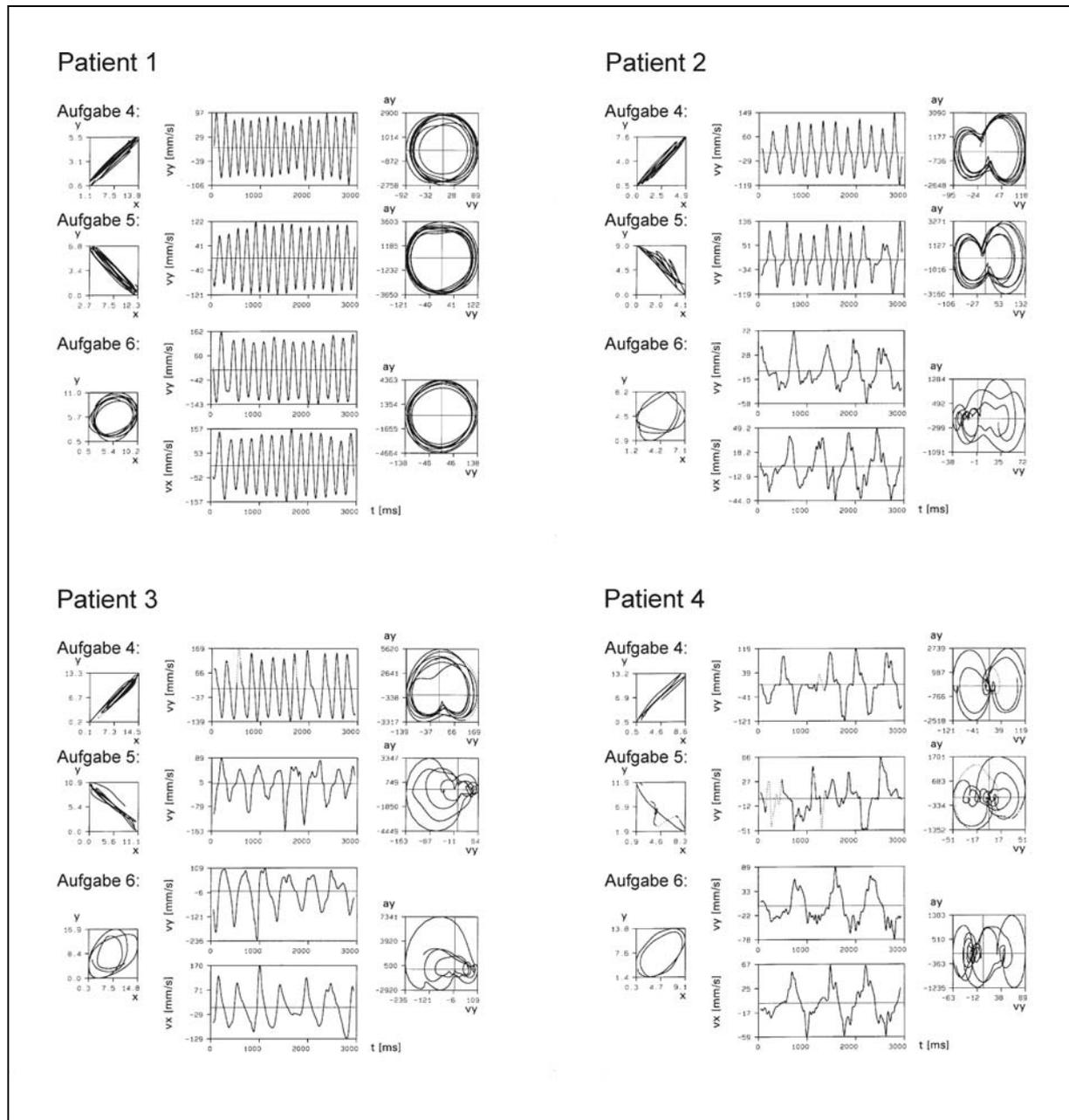


Abbildung 5.12: Veranschaulichung der Phasenanalyse anhand der Phasendiagramme von vier Patienten mit Chorea Huntington. Bei Patient 1 war keinerlei Auffälligkeit bezüglich der Wiederholungsgenauigkeit in den drei Zeichenaufgaben feststellbar. Bei Patient 2 waren die Kringelbewegungen (Aufgabe 6), bei Patient 3 zusätzlich die alternierenden Fingergelenkbewegungen (Aufgabe 5) und bei Patient 4 alle drei Zeichenbewegungen wiederholungsungenau (vergleiche Abbildung 5.13).

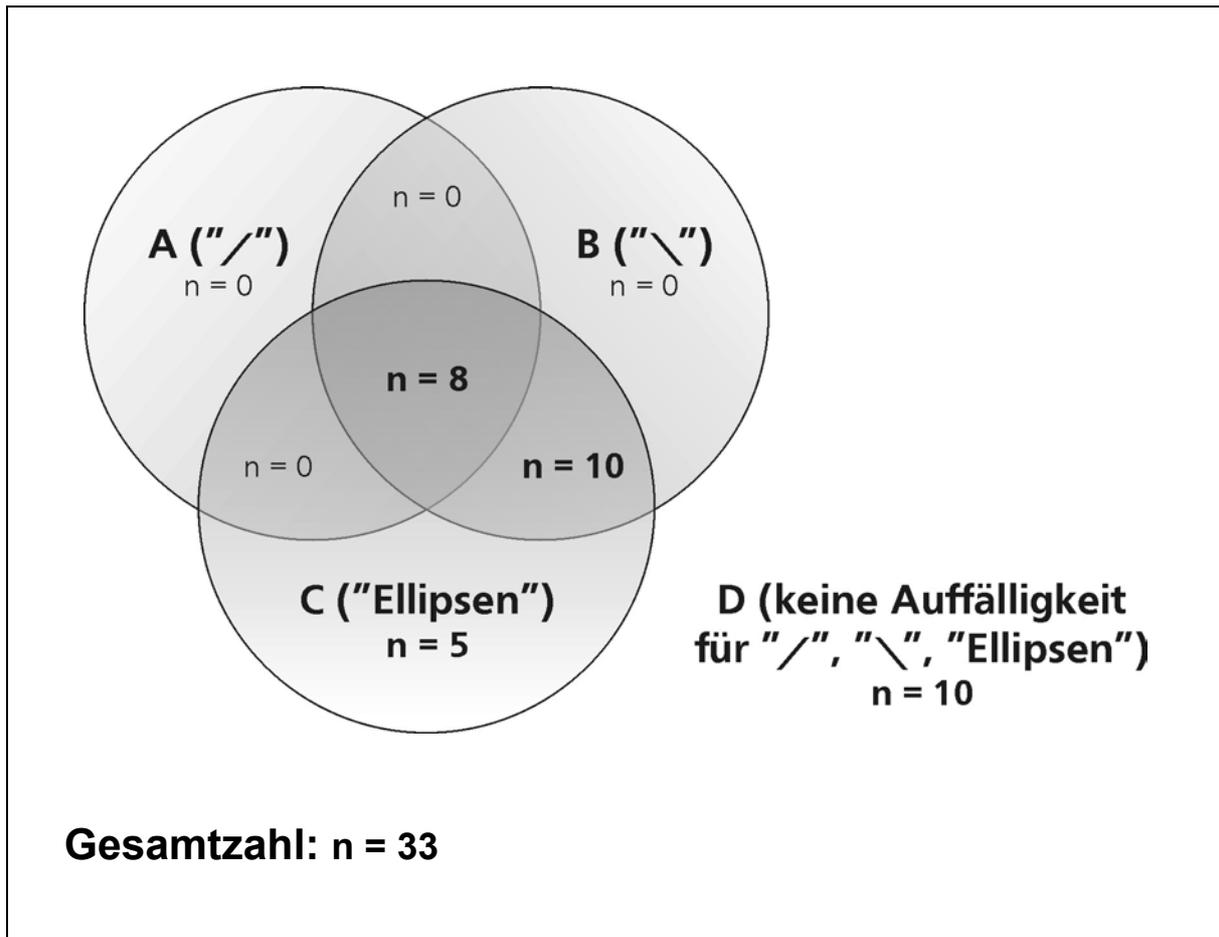


Abbildung 5.13: Diagramm zur Regelmäßigkeit elementarer Zeichenbewegungen bei 33 Patienten mit Huntingtonscher Erkrankung. Eingeschränkte Wiederholungsgenauigkeit bei alternierenden Handgelenksbewegungen „/“ (A), bei alternierenden Fingergelenksbewegungen „\\“ (B), bei Kombination der Bewegungen „/“ und „\\“ (C). Die Bewertung der Regelmäßigkeit erfolgte visuell anhand der Phasendiagramme (vy gegen ay). Zehn Patienten zeigten für alle Bewegungen eine hohe Wiederholungsgenauigkeit (D).

6 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde mithilfe einer PC-gestützten Analyse der Schriftspur eine umfassende kinematische Charakterisierung der Schreib- und Zeichenbewegungen bei Patienten mit Huntingtonscher Erkrankung vorgenommen und die kinematischen Befundmuster mit den klinischen Befunden in Beziehung gesetzt. Während sich Voruntersuchungen von Phillips et al. (1994 und 1995) nur mit dem wiederholten Schreiben des Buchstabens „l“ befassen, verwendete diese Untersuchung eine Palette von Schreib- und stereotypen Zeichenaufgaben, um verschiedene Aspekte des Schreibens und Zeichnens zu evaluieren. Neben dem Schreiben eines ganzen Satzes, was der alltäglichen Schreibsituation entspricht, wurde ebenfalls die Schreibleistung während des wiederholten Schreibens der Buchstabenpaare „ll“ und „e“ untersucht. Für die Buchstaben „ll“ wurden einzelne kinematische Parameter bei aufgesetztem Stift mit denen bei abgehobenem Stift verglichen. Ebenso wurden die Schreibbewegungen der Buchstaben „e“ mit denen der Buchstaben „l“ verglichen. In drei Zeichenaufgaben wurden elementare Zeichenbewegungen zunehmender Komplexität untersucht: alternierende Handgelenksbewegungen und alternierende Fingergelenksbewegungen (repetitives Zeichnen übereinanderliegender Striche) sowie kombinierte Hand-Fingergelenksbewegungen (repetitives Zeichnen übereinanderliegender Kringel).

Neben der kinematischen Charakterisierung von Schreib- und Zeichenbewegungen wurden in der vorliegenden Studie die kinematischen Kennwerte des Schreibens und Zeichnens mit der Dauer der Erkrankung, der Schwere der motorischen Symptomatik (SKAUB, UHDRS) und dem Ausmaß der Neurodegeneration im Caput nuclei caudati (Bicaudatum-Index) in Beziehung gesetzt.

Die Schreib- und Zeichenbewegungen waren bei Patienten mit Chorea Huntington durchgehend verlangsamt und zeigten eine Abnahme der Automatisierung und der Wiederholungsgenauigkeit. Zudem zeigten einige Schriftkennwerte eine gute Korrelation mit dem Schweregrad der klinisch fassbaren motorischen Auffälligkeiten, so dass die Beurteilung der Schreib- und Zeichenleistung gut zur Verlaufskontrolle der Erkrankung herangezogen werden kann.

Im ersten Abschnitt der Diskussion werden zunächst allgemeine methodische Aspekte der vorliegenden Arbeit erörtert. Danach werden die bei Patienten mit Chorea Huntington nachweisbaren kinematischen Auffälligkeiten des Schreibens und Zeichnens diskutiert.

6.1 Methodische Aspekte

Das Schreiben ist eine hochüberlernte Tätigkeit, die komplexe kognitiv-sprachliche und motorische Leistungen erfordert. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die motorischen Defizite bei Patienten mit Chorea Huntington zu charakterisieren. Daher wurden nur Patienten in diese Untersuchung eingeschlossen, die keine wesentliche kognitive Beeinträchtigung im Sinne eines dementiellen Syndroms aufwiesen (Mini-Mental-Status nach Folstein et. al. 1975: Score > 25). Zudem wurden neben dem Schreiben eines Satzes auch einfache Schreib- und Zeichenaufgaben untersucht, die neben der motorischen Komponente keine oder nur eine unwesentliche kognitiv-sprachliche Komponente aufwiesen. Störungen beim Schreiben eines Satzes können Hinweise zur kognitiv-sprachlichen Beeinträchtigung geben, das Schreiben von Buchstaben kann in geringem Umfang noch kognitiv-sprachliche Kompetenzen erfordern. Die Zeichenaufgaben waren so konzipiert, dass weder wesentliche kognitive noch sprachliche Fähigkeiten erforderlich waren.

Um natürliche Schreibbedingungen zu gewährleisten und einen flüssigen automatisierten Schreibmodus zu fördern, wurden in allen Aufgaben Schriftgröße und Schreibgeschwindigkeit nicht vorgegeben. Die Teilnehmer wurden lediglich angehalten mit ihrer gewohnten Geschwindigkeit und Schreibhaltung zu schreiben. Der kabellose kugelschreiberähnliche Stift enthielt Tinte, um ein normales visuelles Feedback zu gewährleisten, die Schreibunterlage bestand aus einem unlinierten Blatt Papier. Im Gegensatz dazu war in den Arbeiten von Phillips et al. (1994, S. 523 und 1995, S. 366) die Schriftgröße durch zwei Linien mit 15 mm Abstand vorgegeben. Durch die Verwendung eines tintenlosen Stifts wurde das visuelle Feedback ausgeschaltet, die Schreibunterlage bestand aus einer durchsichtigen Plastikfolie. Somit begünstigten die Untersuchungsbedingungen in der Studie von Phillips et al. (1994 und 1995) einen visuellen Kontrollmodus des Schreibens und wirkten sich ungünstig auf eine flüssige, den Alltagsbedingungen entsprechende Schreibperformance aus.

Die in dieser Arbeit ermittelten Schriftkennwerte sind gut mit denen von Phillips et al. (1994, 1995) verwendeten Kennwerten vergleichbar. Statt der von Phillips et al. (1994, S. 524, 1995, S. 366) verwendeten Geschwindigkeitsgipfel haben wir die auf die Schreibgröße (vertikale Stroke-Länge) normierten Geschwindigkeitsgipfel berechnet, weil sie ein von der Schreibgröße unabhängiges Maß für die Schreibgeschwindigkeit darstellen. Die von uns ermittelten Variationskoeffizienten entsprechen dem Kehrwert der von Phillips et al. (1994, S. 524) verwendeten SN-Ratio („*signal to noise ratio*“). Phillips et al. (1994, S. 524) verwendete als Kennwert für die Effizienz der Kraftgenerierung („*force inefficiency*“) den Quotienten aus der

Anzahl der Beschleunigungswechsel und der Anzahl der Geschwindigkeitswechsel. In der vorliegenden Studie wurde das Phasendiagramm verwendet, in dem die vertikale Beschleunigung gegen die vertikale Geschwindigkeit aufgetragen wurde.

6.2 Kinematische Befundmuster beim Schreiben und Zeichnen

a) Schreibgeschwindigkeit, Automatisationsgrad und Wiederholungsgenauigkeit

Im Einklang mit der Studie von Phillips et al. (1994, S. 524-526) war die Schreib- und Zeichenperformance bei Patienten mit Chorea Huntington verlangsamt und es zeigte sich ein Wechsel weg von einem automatisierten hin zu einem sensomotorisch kontrollierten Modus der Bewegungsdurchführung. In allen Schreib- und Zeichenaufgaben wiesen die Patienten eine geringere Schreibgeschwindigkeit, eine reduzierte Anzahl an Auf- / Abstrichen pro Sekunde und eine höhere Anzahl an Geschwindigkeitswechseln pro Auf- / Abstrich als die Kontrollpersonen auf. Für die Reduktion des Automatisierungsgrades gibt es zwei alternative Erklärungsmöglichkeiten, die sich nicht notwendigerweise gegenseitig ausschließen. Einerseits kann die Abnahme des Automatisierungsgrades als Ausdruck der primären motorischen und kognitiven Dysfunktion gewertet werden; andererseits kann es sein, dass die Patienten eine vermehrte sensomotorische Kontrolle einsetzten, um das primäre Defizit zu kompensieren und eine korrekte Schrift- oder Zeichenspur zu produzieren.

Zudem waren die Schreib- und Zeichenbewegungen weniger wiederholungsgenau, was durch die Zunahme der Variationskoeffizienten angezeigt wurde. Slavin et al. (1999, S. 23-24) beschrieb, dass bei Patienten mit Huntingtonscher Erkrankung und Morbus Alzheimer die Wiederholungsgenauigkeit von Schreibbewegungen (Stroke-Dauer und Stroke-Länge) im Vergleich zum Kontrollkollektiv vermindert ist und deutete dies als motorisches Korrelat der kognitiven Beeinträchtigung. Da bei Slavin et al. (1999, S. 23) jedoch keine Korrelation der Variabilität der Schreibbewegungen mit der Schwere der Demenz nachgewiesen wurde, stellt sich die Frage, inwieweit kognitive Fähigkeiten einen Einfluss auf die Wiederholungsgenauigkeit von Schreibbewegungen haben.

Bezüglich der eingeschränkten Automatisierung und Wiederholungsgenauigkeit waren bei den Zeichenbewegungen die komplexeren Kreisbewegungen frühzeitig und deutlicher beeinträchtigt. Alternierende Zeichenbewegungen im Handgelenk waren am wenigsten betroffen. Alternierende Zeichenbewegungen im Fingergelenk nahmen eine Mittelstellung ein. Diese graduelle Zunahme der Zeichenstörung mit zunehmender motorischer Komplexität

spricht dafür, dass die Zeichenaufgaben gut die exekutive Beeinträchtigung feiner Handbewegungen bei den Patienten widerspiegeln.

b) Schriftgröße

Veränderungen der Schriftgröße kommen bei Huntington-Patienten nicht regelmäßig vor. Parkinson-Patienten können innerhalb eines Schriftzuges eine progressive Abnahme der Schriftgröße aufweisen (McLennan et al. 1972, S. 141-152, Agostino et al. 1992, S. 1482; Siebner et al. 1999a, S. 967). Bei Huntington-Patienten können Episoden von Makrographie auftreten (Hochheimer 1936, S. 49-115; Podoll et al. 1988, S. 1484-1485, Phillips et al. 1994, S. 521-522), Fälle von Mikrographie sind auch beschrieben (Phillips et al. 1994, S. 529, Iwasaki 1999, S. 106-107). Bezüglich der mittleren Schreibgröße bestand in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich des Mittelwertes. Die Spannbreite war jedoch in der Patientengruppe größer und jeweils drei Patienten zeigten eine Makrographie oder Mikrographie. Bei den Zeichenaufgaben war eine positive Korrelation zwischen der Zeichengröße und der motorischen Symptomatik zu verzeichnen, bei den Schreibaufgaben fand sich eine positive Korrelation nur beim Schreiben eines Satzes nicht jedoch beim Schreiben von Buchstabenpaaren. Insbesondere bei den Kreisbewegungen war eine hochsignifikante Korrelation zwischen der mittleren vertikalen Stroke-Länge und dem Hyperkinesegrad. Dies zeigt, dass die Schriftgröße zwar in der Abgrenzung gegenüber gesunden Kontrollen wenig sensitiv ist, aber gut mit der individuellen Ausprägung der Hyperkinesen korreliert.

c) Schreibdruck

Im Gegensatz zum erhöhten vertikalen Schreibdruck bei Patienten mit Schreibkrampf oder essentiellen Tremor (Siebner et al. 1999b, S. 533; Mutzenbach 2003, S. 69) war der vertikale Druck während des Schreibens und Zeichnens bei Patienten mit Chorea Huntington im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht verändert. Dies zeigt, dass Huntington-Patienten einen physiologischen Schreibdruck produzieren können. Es kommt nicht zu einer kompensatorischen Erhöhung des Auflagedrucks während des Schreibens. Die Strategie, den Auflagedruck kompensatorisch zu erhöhen, wird von Patienten mit Dystonie und Tremor häufig eingesetzt, um die Position der Hand während des Schreibens zu stabilisieren (Siebner et al. 1999b, S. 533; Mutzenbach 2003, S. 69). Die fehlende Erhöhung des Schreibdruckes bei Huntington-Patienten kann dadurch erklärt werden, dass die auftretenden Hyperkinesen die Schreibbewegungen nicht wesentlich beeinträchtigen, so dass keine kompensatorische Erhöhung des vertikalen Schreibdrucks erforderlich ist. Eine alternative Erklärungsmöglichkeit ist, dass die

Hyperkinesen nicht als störend von den Patienten empfunden werden und die Patienten deshalb keine reaktive Erhöhung des Schreibdruckes entwickeln.

d) Bewegungen mit abgehobenem Stift

Für das Schreiben der Buchstabenpaare „ll“ wies die Schreibspur „in der Luft“ (mit abgehobenem Stift) im Gegensatz zur Schriftspur mit aufgesetztem Stift bei den Patienten kaum Beeinträchtigungen auf (s. Tabelle 5.4). So waren die Schreibgeschwindigkeit, der Automatisierungsgrad und die Wiederholungsgenauigkeit bei Schreibbewegungen mit abgehobenem Stift kaum beeinträchtigt. Die Erklärung hierfür liegt wahrscheinlich in der höheren Anzahl an Freiheitsgraden für Schreibbewegungen mit abgehobenem Stift, da hier im Gegensatz zum eigentlichen Schreiben keine fest vorgegebenen motorischen Muster produziert werden müssen.

Im Gegensatz zur besseren Performance in der Luft beim Schreiben stereotyper Buchstabenpaare waren in der Patientengruppe die Schreibdauer und die Länge der Schriftspur mit abgehobenem Stift während des Schreibens eines Satzes erhöht (s. Tabelle 5.3). Die Zunahme der mit abgehobenem Stift zurückgelegten „Schriftspur“ war durch vermehrte „Schnörkel“ in der Luft bedingt. Diese Befunde sprechen dafür, dass die Patienten mehr Zeit als gesunde Kontrollpersonen benötigten, um sich auf das Schreiben des nächsten Wortes vorzubereiten und das erforderliche motorische Programm zu initialisieren. Da dies bei den einfacheren Schreibaufgaben nicht nachweisbar war, kann gefolgert werden, dass eine kognitive Beeinträchtigung der Patienten für diese verlängerte „Schreibdauer“ und die vermehrten „Schnörkel“ mit abgehobenem Stift verantwortlich war. Somit prägen – auch bei Patienten ohne dementielles Syndrom - neben motorischen Defiziten auch kognitive Beeinträchtigungen die bei der Chorea Huntington nachweisbare Schreibstörung. Um vorwiegend exekutiv-motorische Defizite zu erfassen, sollten daher eher einfache Schreibaufgaben und Zeichenaufgaben ohne große kognitive Anforderungen zum Einsatz kommen.

e) Vergleich der Buchstaben „e“ mit den Buchstaben „l“

Beim Schreiben des Buchstabenpaares „el“ zeigten beide Gruppen einen vergleichbaren relativen Größenunterschied in der mittleren Stokellänge der Buchstaben „e“ und „l“. Somit konnten die Patienten die Buchstabengröße genauso gut regulieren wie die Kontrollpersonen. Es zeigte sich jedoch, dass das Schreiben des kleinen Buchstaben „e“ besser (relativ schneller) durchgeführt wurde als das Schreiben des großen Buchstaben „l“ (s. Tabellen 5.6 und 5.8). Im Hinblick auf die diagnostische Anwendung der Schreibspuranalyse ist das Schreiben kleiner

Buchstaben offenbar weniger sensitiv, um Defizite der Schreibleistung aufzudecken, da die Patienten beim Schreiben kleiner Buchstaben („e“) weniger beeinträchtigt sind.

Die Buchstaben „e“ wiesen in der Kontrollgruppe nur eine geringere mittlere Aufstrichdauer, in der Patientengruppe zudem eine geringere Abstrichdauer als bei den Buchstaben „l“ auf (s. Tabelle 5.8). Dies zeigt, dass die Patienten und in geringerem Ausmaß auch die gesunden Kontrollpersonen (Mediandifferenz der Aufstrichdauer bei den Patienten 69 ms, bei den Kontrollpersonen 23 ms) eine Abweichung vom Isochroniegesetz zeigten (s. Freund et Büdingen 1978, S. 1-11, Viviani et Terzuolo 1980, S. 528-533). Das Isochroniegesetz besagt, dass die Schreibdauer unabhängig von der Bewegungsamplitude (Buchstabengröße) konstant bleibt. Die Abweichung vom Isochroniegesetz kann dadurch bedingt sein, dass der Buchstabe „e“ zuerst geschrieben wurde. Daher könnte beim Schreiben des Buchstaben „l“ ein relatives Abbremsen der Bewegung zur Beendigung des Buchstabenpaares stattgefunden haben. Andererseits könnte die deutlichere Diskrepanz der Kinematik zwischen den Buchstaben „e“ und „l“ in der Patientengruppe dadurch bedingt sein, dass die Generierung komplexer sequentieller Programme bei Chorea Huntington gestört ist (Agostino et al. 1992, S. 1491-1493) oder aber die Generierung größerer Buchstaben stärker beeinträchtigt ist. Zur Klärung dieser Frage müsste die Kinematik während des wiederholten Schreibens des Buchstabenpaares „el“ und „le“ untersucht werden. Nur so kann eine von der Schriftgröße abhängige Schreibstörung von einem Reihenfolgeeffekt („*order effect*“) bei der Chorea Huntington abgegrenzt werden.

6.3 Zeichenbewegungen

Bei der Durchführung der Zeichenaufgaben zeigten die Patienten mit Chorea Huntington eine progrediente Störung der Wiederholungsgenauigkeit und der Automatisierung mit zunehmender Komplexität der Zeichenbewegungen. Wie an der Phasenanalyse (s. Abbildung 5.13) und den jeweiligen Variationskoeffizienten ersichtlich ist (s. Abbildung 5.7 und Tabellen 5.9 und 5.10), nahm die Wiederholungsgenauigkeit in folgender Reihenfolge ab: alternierende Handgelenksbewegungen, alternierende Fingergelenksbewegungen, kombinierte Hand-Fingergelenksbewegungen. Alternierende Fingergelenksbewegungen entstehen im Vergleich zu den Handgelenksbewegungen durch ein komplexeres Zusammenspiel mehrerer Gelenke. Kreisbewegungen erfordern ein genau koordiniertes Zusammenspiel von Finger- und Handgelenksbewegungen und stellen von allen drei Formen die motorisch anspruchsvollsten Zeichenbewegungen dar, was die besondere Störungsanfälligkeit der Bewegung bei Huntington-Patienten erklären dürfte.

In der Kontrollgruppe wurden die Kreisbewegungen schneller als die Strichbewegungen durchgeführt. Repetitive Strichbewegungen erfordern eine ständige Akzeleration und Dezeleration der Bewegungen. Da kreisende Bewegungen biomechanisch aufgrund der konstanten Krümmung der Zeichenspur glatter sind und die Schreibgeschwindigkeit relativ konstant bleibt, können diese von gesunden Probanden schneller durchgeführt werden. Dagegen waren bei den Patienten die Kreisbewegungen im Vergleich zu den alternierenden Handgelenksbewegungen verlangsamt. Dies weist darauf hin, dass die Patienten von der günstigeren Biomechanik der Kreisbewegungen nicht profitierten, da sie das zur Durchführung der Kreisbewegungen erforderliche komplexe Bewegungsmuster nur eingeschränkt produzieren konnten.

6.4 Korrelationsanalyse

Eine ganze Reihe von kinematischen Kennwerten zeigte eine lineare Beziehung mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik. Dies belegt, dass die kinematische Analyse des Schreibens und Zeichnens zur objektiven Einschätzung der motorischen Beeinträchtigung der Patienten beitragen kann.

Die Schreibgeschwindigkeit (mittlere Dauer eines Strokes, normierte Geschwindigkeitsgipfel) korrelierte in allen Aufgaben mit den klinischen Parametern mit Ausnahme der Schreibbewegungen mit abgehobenem Stift (Buchstaben „ll“). Grundsätzlich wiesen die Schreibbewegungen mit abgehobenem Stift kaum Korrelation mit der klinischen Symptomatik auf (s. Tabelle 5.14).

Bei den Zeichenaufgaben war eine positive Korrelation zwischen der Zeichengröße und den klinischen Variablen zu verzeichnen (s. Tabellen 5.16 und 5.17). Insbesondere bei den Kreisbewegungen war eine hochsignifikante Korrelation zwischen der mittleren vertikalen Stroke-Länge und dem Hyperkinesegrad. Dagegen bestand bei den Schreibaufgaben nur für das Schreiben eines Satzes eine positive lineare Beziehung zwischen der Schriftgröße und der Ausprägung der motorischen Symptomatik (s. Tabelle 5.12).

Die Variabilität der Schriftgröße korrelierte nur bei den Schreibbewegungen mit aufgesetztem Stift in Aufgabe 2 (Buchstaben „ll“) mit der klinischen Symptomatik (s. Tabelle 5.14). Die Variabilität der Schreibgeschwindigkeit (Variationskoeffizienten der mittleren Stroke-Dauer bzw. der normierten Geschwindigkeitsgipfel) zeigte eine gute Korrelation mit den klinischen Parametern vor allem bei Schreib- und Zeichenaufgaben mit Schleifenbewegungen (Buchstaben

„ll“ mit aufgesetztem Stift und Kringelbewegungen, s. Tabellen 5.14 und 5.17). Diese Befunde decken sich mit der Korrelationsanalyse von Phillips et al. (1994, S. 526), bei der jedoch ein anderer Test zur Einschätzung des Schweregrad der motorischen Behinderung angewandt wurde (Teil A und B des *Trail Making Test* von Reitan et Wolfson 1985).

Die Anzahl in 10 Sekunden geschriebener Buchstaben „ll“ korrelierte hochgradig mit den Geschwindigkeitsparametern der Schrift (mittlere Stroke-Dauer, normierte Geschwindigkeitsgipfel) und den jeweiligen Variationskoeffizienten. Zudem korrelierte die Anzahl der in 10 Sekunden geschriebenen Buchstabenpaare „ll“ hochgradig mit den klinischen Beurteilungsskalen und dem Bicaudatum-Index (s. Tabelle 5.13). Als einfach durchzuführender Test erlaubt somit die Performance während des wiederholten Schreibens von „ll“-Paaren nicht nur eine gute Einschätzung der motorischen Symptomatik (Hyperkinese, motorische Beeinträchtigung des Armes), sondern zeigt auch eine gute Korrelation zur Atrophie in den Basalganglien.

Zusammenfassend waren bei Patienten mit Chorea Huntington das wiederholte Schreiben der Buchstaben „ll“ mit aufgesetztem Stift (Aufgabe 2) und das wiederholte Zeichnen übereinanderliegender Ellipsen (Aufgabe 6) am besten geeignet, den Grad der motorischen Beeinträchtigung zu erfassen, da die kinematischen Auffälligkeiten gut mit Krankheitsdauer und Schweregrad der Erkrankung korrelierten. Beide Aufgaben bestehen aus schnellen, kreisenden, hochgradig synchronisierten Hand-Fingergelenkbewegungen zur Produktion von Schleifen. Diese Aufgaben stellen in Hinblick auf Schnelligkeit und Koordination maximale Anforderungen an das manualmotorische System und deren Durchführung ist bereits in Frühstadien der Chorea Huntington beeinträchtigt.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit verwendete eine PC-gestützte Schriftspuranalyse zur kinematischen Charakterisierung hochüberlerner Schreib- und Zeichenbewegungen bei Huntingtonscher Erkrankung und setzte die ermittelten Schriftkennwerte mit klinischen Befunden in Beziehung. Die Chorea Huntington ist eine autosomal dominant vererbte progressiv neurodegenerative Erkrankung, die sich durch motorische, kognitive und psychiatrische Symptome äußert. Untersucht wurden 33 Personen mit einer heterozygoten Mutation im Huntingtin-Gen (Anzahl der CAG-Wiederholungen > 37) und 33 gesunde Kontrollpersonen. Bei 30 der untersuchten Personen mit positivem molekulargenetischen Testergebnis war die Huntingtonsche Erkrankung klinisch manifest, keine war jedoch kognitiv wesentlich beeinträchtigt (Mini-Mental-Status nach Folstein > 25). Die Probanden führten sechs Schreib- und Zeichenaufgaben mit einem kabellosen kugelschreiberähnlichen Stift auf einem drucksensitiven graphischen Tablett durch: 1) Schreiben eines Satzes, 2) wiederholtes Schreiben der Buchstabenkombination „ll“, 3) wiederholtes Schreiben der Buchstabenkombination „el“, 4) wiederholtes Übereinanderzeichnen von Schrägstrichen durch alternierende Handgelenksbewegungen, 5) wiederholtes Übereinanderzeichnen von Schrägstrichen durch alternierende Fingergelenksbewegungen, 6) wiederholtes Zeichnen von übereinanderliegenden Ellipsen. Die Filterung, Aufzeichnung und Auswertung der Schriftspur erfolgte mit dem computergestützten Schreibanalysesystem CS (Medcom, München). Mithilfe dieses Systems wurden für jede aufgezeichnete Schrift- oder Zeichenprobe sowohl allgemeine als auch strokebasierte Kennwerte berechnet (englisch „stroke“: Auf- bzw. Abstrich). Die für Auf- und Abstriche getrennt ermittelten Schriftkennwerte dienten der Charakterisierung der vertikalen Kraftentwicklung (Schreibdruck), Schreibgröße (vertikale Stokelänge), Schreibgeschwindigkeit (Stokedauer, normierte Geschwindigkeitsgipfel) sowie Automatisierungsgrad (Anzahl der Geschwindigkeitswechsel pro Auf- bzw. Abstrich). Um die Wiederholungsgenauigkeit der Schreib- und Zeichenbewegungen zu erfassen, wurde für ausgewählte vertikale Schriftkennwerte der Variationskoeffizient berechnet und für die Zeichenaufgaben Phasendiagramme erstellt. Um die kinematischen Kennwerte des Schreibens und Zeichnens mit klinischen Parametern der Patienten in Beziehung zu setzen, wurden bei 27 Patienten die Schwere der motorischen Symptomatik nach publizierten Beurteilungsskalen (SKAUB, UHDRS) erfasst und das Ausmaß der Neurodegeneration im Caput nuclei caudati (Bicaudatum-Index) aus vorliegenden MRT-Befunden herangezogen. Als einfach durchzuführende klinische Messung wurde für die Aufgabe 2 die Anzahl der in 10 Sekunden geschriebenen „ll“-Paare ermittelt und zur Prüfung ihrer Validität mit ausgewählten Schriftkennwerten und mit den

klinischen Befunden korreliert. Da einige Kennwerte nicht normalverteilt waren (Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov), wurden für die statistische Auswertung nichtparametrische Tests durchgeführt. Dazu wurden für die Patienten- und die Kontrollgruppe getrennt Median, Minimum und Maximum ermittelt. Es wurde zweiseitig getestet und das Signifikanzniveau betrug 5% ($p = 0,05$). Ein durchgehendes kinematisches Befundmuster in der vorliegenden Arbeit war bei den Patienten mit Chorea Huntington eine Verlangsamung der Schreib- und Zeichenbewegungen mit einer Abnahme der Automatisierung und der Wiederholungsgenauigkeit. Besonders bei den Zeichenaufgaben zeigten die Patienten eine progrediente Störung der Wiederholungsgenauigkeit und der Automatisierung mit zunehmender Komplexität der Zeichenbewegungen (Reihenfolge: alternierende Handgelenksbewegungen, alternierende Fingergelenksbewegungen, Kringelbewegungen). Die mittlere Schriftgröße war zwar gegenüber den gesunden Kontrollen nicht verändert, die Spannbreite des Mittelwertes war jedoch in der Patientengruppe größer (jeweils drei Patienten mit Makrographie oder Mikrographie). Zudem korrelierte die Schriftgröße gut mit der individuellen Ausprägung der Hyperkinesen. Die Huntington-Patienten produzierten einen normalen vertikalen Schreibdruck. Im Gegensatz zu anderen Bewegungsstörungen (Dystonie, Tremor) kommt es also bei der Chorea Huntington nicht zu einer Zunahme des Schreibdruckes. Während des Schreibens eines Satzes zeigten die Patienten eine relative Verlängerung der Schreibdauer mit abgehobenem Stift. Die Patienten benötigten somit mehr Zeit, um mit dem Schreiben des nächsten Wortes zu beginnen. Obwohl die untersuchten Patienten kein dementielles Syndrom aufwiesen, deuten wir die verlängerte Schreibdauer mit abgehobenem Stift als Beleg für eine kognitive Beeinträchtigung des Schreibens. Eine Reihe von kinematischen Kennwerten korrelierte hochgradig mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik. Am besten geeignet für die Einschätzung der motorischen Beeinträchtigung waren die Aufgaben 2 und 6. Beide Aufgaben stellen im Hinblick auf Schnelligkeit und Koordination (schnelle, kreisende, hochgradig synchronisierte Hand-Fingergelenkbewegungen) maximale Anforderungen an das manualmotorische System und deren Durchführung ist bereits in Frühstadien der Chorea Huntington beeinträchtigt. Als einfach durchzuführender Test erlaubt die Anzahl pro Zeiteinheit geschriebener Buchstaben „ll“ eine gute Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung, da er eine gute Korrelation mit den klinischen Beurteilungsskalen und dem Bicaudatum-Index zeigt. Die vorliegende Arbeit belegt, dass die kinematische Analyse des Schreibens und Zeichnens zur objektiven Einschätzung der motorischen Beeinträchtigung von Huntington-Patienten herangezogen werden kann.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Agostino, R., Berardelli, A., Formica, A., Accornero, N., Manfredi, M. Sequential arm movements in patients with Parkinson's disease, Huntingtons's disease and dystonia. *Brain*. 115 (1992) 1481-1495,
- 2 Albin, R.L., Young, A.B., Penney, J.B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*. 12 (1989) 366-375
- 3 Albin, R.L., Reiner, A., Anderson, K.D., Penney, J.B., Young, A.B. Striatal and nigral neuron subpopulations in rigid Huntington's disease: implications for the functional anatomy of chorea and rigidity-akinesia. *Ann. Neurol*. 27 (1990) 357-365
- 4 Albin, R.L., Tagle, D.A. Genetics and molecular biology of Huntington's disease. *Trends Neurosci*. 18 (1995) 11-14
- 5 Andrew, S.E., Goldberg, Y.P., Kremer, B., Telenius, H., Theilmann, J., Adam, S., Starr, E., Squitieri, F., Lin, B., Kalchman, M.A. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat. Genet*. 4 (1993) 398-403
- 6 Beal, M.F., Mazurek, M.F., Ellison, D.W., Swartz, K.J., McGarvey, U., Bird, E.D., Martin, J.B. Somatostatin and neuropeptide Y concentrations in pathologically graded cases of Huntington's disease. *Ann. Neurol*. 23 (1988) 562-569
- 7 Berardelli, A., Noth, J., Thompson, P.D., Bollen, E.L., Currà, A., Deuschl, G., van Dijk, J.G., Töpper, R., Schwarz, M., Roos, R.A. Pathophysiology of chorea and bradykinesia in Huntington's disease. *Mov. Disord*. 14 (1999) 398-403
- 8 Braune, H.-J., Möller, J. C., Oertel W.H. Erkrankungen der Basalganglien. In : „Praxis der Neurologie“, Kunze, K. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 2. Auflage, 445-485
- 9 Brown, R.G., Marsden, C.D. Subcortical dementia: the neuropsychological evidence. *Neuroscience*. 25 (1988) 363-387
- 10 Caspary, P., Podoll, K., Noth, J., Lange, H.W. Spachstörungen bei Huntington-Krankheit. *Nervenarzt*. 61 (1990) 385-389
- 11 Cattaneo, E., Rigamonti, D., Goffredo, D., Zuccato, C., Squitieri, F., Sipione, S. Loss of normal huntingtin function: new developments in Huntington's disease resarch, *Trends Neurosci*. 24 (2001) 182-188
- 12 Claes, S., Van Zand, K., Legius, E., Dom, R., Malfroid, M., Baro, F. Godderis, J., Cassiman, J.J. Correlations between triplet repeat expansion and clinical features in Huntington's disease. *Arch. Neurol*. 52 (1995) 749-753

- 13 Duyao, M., Ambrose, C., Myers, R., Novelletto, A., Persichetti, F., Frontali, M., Folstein, S., Ross, C., Franz, M., Abbott, M. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat. Genet.* 4 (1993) 387-392
- 14 Eichhorn, T.E., Gasser, T., Mai, N., Marquardt, C., Arnold, G., Schwarz, J., Oertel, W.H. Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: a rapid method to detect dopaminergic effects. *Mov. Disord.* 11 (1996) 289-297
- 15 Elliotson, J. St. Vitus's dance. *Lancet.* 1 (1832) 162-165
- 16 Evers-Kiebooms, G., Nys, K., Harper, P., Zoetewij, M., Dürr, A., Jacopini, G., Yapijakis, C., Simpson, S. Predictive DNA-testing for Huntington's disease and reproductive decision making: a European collaborative study. *Eur. J. Hum. Genet.* 10 (2002) 167-176
- 17 Farrer, L.A. Suicide and attempted suicide in Huntington's disease: implications for preclinical testing of persons at risk. *Am. J. Med. Genet.* 24 (1986) 305-311
- 18 Flash, T., Hogan, N. The coordination of arm movements: an experimentally confirmed mathematical model. *J. Neurosci.* 5 (1985) 1688-1703
- 19 Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. „Mini-Mental State“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12 (1975) 189-198
- 20 Freund, H.J., Büdingen, H.J. The relationship between speed and amplitude of the fastest voluntary contractions of human arm muscles. *Exp. Brain. Res.* 31 (1978) 1-12
- 21 Freund H. J. Time control of hand movements. *Progr. Brain Res.* 64 (1986) 287-294
- 22 Friedman, R.B., Alexander, M.P., Written spelling agraphia. *Brain. Lang.* 36 (1989) 503-517
- 23 Georges K.E.: „Ausführliches lateinisch-deutsches Handwörterbuch“ Hahnsche Buchhandlung, Hannover, 1962, 11. Aufl., Band 1
- 24 Georgiou, N., Bradshaw, J.L., Phillips, J.G., Chiu, E., Bradshaw, J.A. Reliance on advance information and movement sequencing in Huntington's disease. *Mov. Disord.* 10 (1995) 472-481
- 25 Georgiou, N., Phillips, J.G., Bradshaw, J.L., Cunnington, R., Chiu, E. Impairments of movement kinematics in patients with Huntington's disease: a comparison with and without a concurrent task. *Mov. Disord.* 12 (1997) 386-396
- 26 Hayden, M.R. "Huntington's Chorea" Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1981
- 27 Hedreen, J.C., Folstein, S.E. Early loss of neostriatal striosome neurons in Huntington's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 54 (1995) 105-120

- 28 Hefter, H. , Hömberg, V., Lange, H.W., Freund, H.J. Impairment of rapid movement in Huntington's disease. *Brain*. 110 (1987) 585-612
- 29 Ho, L.W., Carmichael, J., Swartz, J., Wytttenbach, A., Rankin, J., Rubinsztein, D.C. The molecular biology of Huntington's disease. *Psychol. Med.* 31 (2001) 3-14
- 30 Hochheimer, W. Zur Psychologie des Choreatikers. *Journal für Psychologie und Neurologie, Leipzig*, 47 (1936) 49-115
- 31 Hollerbach, J.M. An oscillation theory of handwriting. *Biol. Cybern.* 39 (1981) 139-156
- 32 Huntington G., On chorea. *Med. Surg. Rep.* 26 (1872) 317-321
- 33 Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 72 (1993) 971-983
- 34 Huntington Study Group. The Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov. Disord.* 11 (1996) 136-142
- 35 Iwasaki ,Y., Ikeda, K., Shindoh, T., Suga, Y., Ishikawa, I., Hara, M., Shibamoto, A. Micrographia in Huntington's disease. *J. Neurol. Sci.* 162 (1999) 106-107
- 36 Joel, D. Open interconnected model of basal ganglia-thalamocortical circuitry and its relevance to the clinical syndrome of Huntington's disease. *Mov. Disord.* 16 (2001) 407-423
- 37 Lane, R.D., Glazer, W.M., Hansen, T.E., Berman, W.H., Kramer, S.I. Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *J. Nerv. Ment. Dis.* 173 (1985) 353-357
- 38 Lange, H., Thörner, G., Hopf, A., Schröder, K.F. Morphometric studies of the neuropathological changes in choreatic diseases. *J. Neurol. Sci.* 28 (1976) 401-425
- 39 Lund, J.C. Chorea Sancti Vidi i Saeterdalen uddrag af distriktslaege for 1860. *Gorholdene Norge 1860. Norges. Off. Statist. Aaret.* 4 (1862) 137-138
- 40 Mai, N., Marquardt, C. „CS Version 4.3 Bedienungshandbuch. Computerunterstützte Analyse der Bewegungsabläufe beim Schreiben“ MedCom Verlag, München, 1994
- 41 Mai, N., Marquardt, C. Schreibtraining in der neurologischen Rehabilitation. In: „EKN – Materialien für die Rehabilitation“, Mai, N., Ziegler, W., Kerkhoff, G., Troppmann, N. (Hrsg.), Borgmann Verlag, Dortmund, 1995, Bd. 8, 1-77
- 42 Mangiarini, L., Sathasivam, K., Seller, M., Cozens, B., Harper, A., Hetherington, C., Lawton, M., Trottier, Y., Lehrach, H., Davies, S.W., Bates, G.P. Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. *Cell*. 87 (1996) 493-506

- 43 Marquardt, C., Mai, N. A computational procedure for movement analysis in handwriting. *J. Neurosci. Methods.* 52 (1994) 39-45
- 44 Marquardt, C., Gentz, W., Mai, N. Visual control of automated handwriting movements. *Exp. Brain. Res.* 128 (1999) 224-228
- 45 McLennan, J.E., Nakano, K., Tyler, H.R., Schwab, R.S. Micrographia in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 15 (1972) 141-152
- 46 Müller, H.G. Nichtparametrische Regression für die Analyse von Verlaufskurven. In: „Medizinische Informatik und Statistik“, Koller, S., Reichertz, P.L., Überla, K. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1985, Band 60, 88-108
- 47 Mutzenbach, J.S. „Auswirkungen der kontinuierlichen Hochfrequenzstimulation des Nucleus intermedius ventralis thalami (VIM) auf Schreib- und Zeichenbewegungen bei Patienten mit essentiellen Tremor“. Dissertation Technische Universität München, 2003
- 48 Naarding, P., Kremer, H.P.H., Zitman, F.G. Huntington's disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. *Eur. Psychiatry.* 16 (2001) 439-445
- 49 Narabayashi, H. Huntington's chorea in Japan : review of the literature. *Advanc. Neurol.* 1 (1973) 253-260
- 50 Nieuwenhuys, R., Voogd, J., Van Huijzen, C. „Das Zentralnervensystem des Menschen. Ein Atlas mit Begleittext“. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo-Hong Kong-Barcelona, 1991, 2. Auflage, 255-287
- 51 Oldfield, R.C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 9 (1971) 97-113
- 52 Ordway, J.M., Tallaksen-Greene, S., Gutekunst, C.A., Bernstein, E.M., Cearley, J.A., Wiener, H.W., Dure, L.S., Lindsey, R., Hersch, S.M., Jope, R.S., Albin, R.L., Detloff, P.J. Ectopically expressed CAG repeats cause intranuclear inclusions and a progressive late onset neurological phenotype in the mouse. *Cell.* 91 (1997) 753-763
- 53 Palo, J., Somer, H., Ikonen, E., Karila, L., Peltonen, L. Low prevalence of Huntington's disease in Finland. *Lancet.* 2 (1987) 805-806
- 54 Phillips, J.G., Bradshaw, J.L., Chiu, E., Bradshaw, J.A. Characteristics of handwriting of Patients with Huntington's Disease. *Mov. Disord.* 9 (1994) 521-530
- 55 Phillips, J.G., Chiu, E., Bradshaw, J.L., Iansek, R. Impaired movement sequencing in patients with Huntington's disease: a kinematic analysis. *Neuropsychologia.* 33 (1995) 365-369

- 56 Podoll, K., Caspary, P., Lange, H.W., Noth, J. Language functions in Huntington's disease. *Brain*. 111 (1988) 1475-1503
- 57 Reitan, R.M., Wolfson, D. "The Halstead-Reitan Neuropsychological Battery: theory and clinical interpretation". Neuropsychology press, Tucson, 1985
- 58 Reiner, A., Albin, R.L., Anderson, K.D., D'Amato, C.J., Penney, J.B., Young, A.B. Differential loss of striatal projection neurons in Huntington's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 85 (1988) 5733-5737
- 59 Roeltgen, D.P., Heilman, K.M., Lexical agraphia. Further support for the two-system hypothesis of linguistic agraphia. *Brain*. 107 (1984) 811-827
- 60 Rubinsztein, D.C., Leggo, J., Coles, R., Almqvist, E., Biancalana, V., Cassiman, J.-J., Chotai, K., Connarty, M., Crauford, D., Curtis, A., Curtis, D., Davidson, M.J., Differ, A.M., Dode, C., Dodge, A., Frontali, M., Ranen, N.G., Stine, O.C., Sherr, M., Abbott, M.H., Franz, M.L., Graham, C.A., Harper, P.S., Hedreen, J.C., Hayden, M.R. Phenotypic characterisation of individuals with 30-40 CAG repeats in the Huntington disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36-39 repeats. *Am. J. Hum. Genet.* 59 (1996) 16-22
- 61 Sanberg, P.R., Coyle, J.T. Scientific approaches to Huntington's disease. *Crit. Rev. Clin. Neurobiol.* 1 (1984) 1-44
- 62 Schenk, T., Walther, E.U., Mai, N. Closed- and open-loop handwriting performance in patients with multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 7 (2000) 269-279
- 63 Schoenfeld, M., Myers, R.H., Cupples, L.A., Berkman, B., Sax, D.S., Clark, E. Increased rate of suicide among patients with Huntington's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 47 (1984) 1283-1287
- 64 Schmitt, W. Veitstanz. In: „Lexikon des Mittelalters“, Angermann, N., Auty, R., Bautier, R.-H. (Hrsg.), LexMA Verlag, München, 1997, Band 8, Spalten 1447-1448
- 65 Schulz, J.B., Matthews, R.T., Henshaw, D.R., Beal, M.F. Neuroprotective strategies for treatment of lesions produced by mitochondrial toxins: implications for neurodegenerative diseases. *Neuroscience*. 71 (1996) 1043-1048
- 66 Schwarz, M. Chorea. In: "Klinische Neurologie", Berlitz, P. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1999, 917-922
- 67 Shelton, P.A., Knopman, D.S. Ideomotor apraxia in Huntington's disease. *Arch. Neurol.* 48 (1991) 35-41

- 68 Siebner, H.R., Ceballos-Baumann, A., Standhardt, H., Auer, C., Conrad, B., Alesch, F. Changes in handwriting resulting from bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 14 (1999a) 964-971
- 69 Siebner, H.R., Tormos, J.M., Ceballos-Baumann, A.O., Auer, C., Catala, M.D., Conrad, B., Pascual-Leone, A. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology.* 52 (1999b) 529-537
- 70 Slavin, M.J., Phillips, J.G., Bradshaw, J.L., Hall, K.A., Presnell, I. Consistency of handwriting movements in dementia of the Alzheimer's type: a comparison with Huntington's and Parkinson's diseases. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 5 (1999) 20-25
- 71 Spargo, E., Everall, I.P., Lantos, P.L. Neuronal loss in the hippocampus in Huntington's disease : a comparison with HIV infection. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 56 (1993) 487-491
- 72 Sydenham, T. „The entire works of Thomas Sydenham“ Sydenham Society, London, 1850, 2
- 73 Teulings, H.L., Schomaker, L.R. Invariant properties between stroke features in handwriting. *Acta Psychol. (Amst.)* 82 (1993) 69-88
- 74 Thieben, M.J., Duggins, A.J., Good, C.D., Gomes, L., Mahant, N., Richards, F., McCusker, E., Frackowiak, R.S. The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *Brain.* 125 (2002) 1815-1828
- 75 Thompson, P.D., Berardelli, A., Rothwell, J.C., Day, B.L., Dick, J.P.R., Benecke, R., Marsden, C.D. The coexistence of bradykinesia and chorea in Huntington's disease and its implications for theories of basal ganglia control of movement. *Brain.* 111 (1988) 223-244
- 76 Verhagen Metman, L., Morris, M.J., Farmer, C., Gillespie, M., Mosby, K., Wu, J., Chase, T.N. Huntington's disease: a randomized, controlled trial using NMDA-antagonist amantadine. *Neurology.* 59 (2002) 694-699
- 77 Viviani, P., Terzuolo, C. Space-time invariance in learned motor skills. In: “Tutorial in Motor Behavior”, Stelmach, G.E., Requin J. (Ed.), North-Holland Publishing Company, Amsterdam-New York-Oxford, 1980, 525-533
- 78 Waters, C.O. Letter dated 5 May 1841. In: “Practice of medicine”, Dunglison, R. (Ed.) Lee and Blanchard, Philadelphia, 1842, 1st edition, 245
- 79 Weeks R.A., Piccini, P., Harding, A.E., Brooks, D.J. Striatal D1 and D2 dopamine receptor loss in asymptomatic mutation carriers of Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 40 (1996) 49-54

- 80 Weindl, A., Conrad, B. Chorea und choreatische Bewegungsstörungen. In: „Bewegungsstörungen in der Neurologie“, Conrad B., Ceballos-Baumann A.O. (Hrsg), Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1996; 155-180
- 81 Wheeler, V.C., White, J.K., Gutekunst, C.A., Vrbanac, V., Weaver, M., Li, X .J., Li, S.H., Yi, H., Vonsattel, J.P., Gusella, J.F., Hersch, S., Auerbach, W., Joyner, A.L., MacDonald, M.E. Long glutamine tracts cause nuclear localization of a novel form of huntingtin in medium spiny striatal neurons in HdhQ92 and HdhQ111 knock-in-mice Hum.Mol.Genet. 9 (2000), 503-513

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1.1:	Schreibspur des Wortes „bellen“	7
Abbildung 4.1:	Versuchsaufbau	14
Abbildung 4.2:	Übersicht der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Schreib- und Zeichenaufgaben	16
Abbildung 5.1:	Mittlere vertikale Stroke-Länge in Aufgabe 1 („Die Wellen schlagen hoch“)	23
Abbildung 5.2:	Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich in Aufgabe 1 („Die Wellen schlagen hoch“)	24
Abbildung 5.3:	Repräsentative Schriftproben von drei Patienten mit Chorea Huntington	25
Abbildung 5.4:	Mittlere vertikale Stroke-Länge in Aufgabe 2 (Buchstaben „ll“, Bewegungen bei aufgesetztem Stift)	26
Abbildung 5.5:	Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich in Aufgabe 2 (Buchstaben „ll“)	26
Abbildung 5.6:	Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich in Aufgabe 3 (Buchstaben „el“)	29
Abbildung 5.7:	Variationskoeffizienten (VK) der relativen Beschleunigungsphase in den Aufgaben 4 und 5 („Schrägstriche“) und Aufgabe 6 („Ellipsen“)	33
Abbildung 5.8:	Geschwindigkeitswechsel pro Auf- / Abstrich in den Aufgaben 4 und 5 („Schrägstriche“) und Aufgabe 6 („Ellipsen“)	34
Abbildung 5.9:	Relative Beschleunigungsphasen in den Aufgaben 4 und 5 („Schrägstriche“) und Aufgabe 6 („Ellipsen“)	37
Abbildung 5.10:	Mittlere vertikale Geschwindigkeit in den Aufgaben 4 und 5 („Schrägstriche“) und Aufgabe 6 („Ellipsen“)	38
Abbildung 5.11:	Vergleich der Anzahl geschriebener Buchstaben „ll“ (Aufgabe 2, Graphik A) mit dem Geschwindigkeitsprofil (Graphik B) am Beispiel von zwei Patienten mit Chorea Huntington	40
Abbildung 5.12:	Veranschaulichung der Phasenanalyse anhand der Phasendiagramme von vier Patienten mit Chorea Huntington	46
Abbildung 5.13:	Diagramm zur Regelmäßigkeit elementarer Zeichenbewegungen bei 33 Patienten mit Huntingtonscher Erkrankung	47

10 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 3.1:	Klinische Parameter der 33 Patienten mit Huntingtonscher Erkrankung	12
Tabelle 5.1:	Skala für abnormale unwillkürliche Bewegungen, motorischer Teil der UHDRS und Unabhängigkeits-Skala der UHDRS bei 27 Patienten mit Huntingtonscher Erkrankung	22
Tabelle 5.2:	Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte in Aufgabe 1 („Die Wellen schlagen hoch“)	23
Tabelle 5.3:	Allgemeine Schriftkennwerte in Aufgabe 1 („Die Wellen schlagen hoch“)	24
Tabelle 5.4:	Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte in Aufgabe 2 (Buchstaben „ll“)	27
Tabelle 5.5:	Allgemeine Schriftkennwerte in Aufgabe 2 (Buchstaben „ll“)	28
Tabelle 5.6:	Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte in Aufgabe 3 (Buchstaben „el“), Auswertung erfolgte für die Buchstaben „e“ und „l“ getrennt	30
Tabelle 5.7:	Allgemeine Schriftkennwerte in Aufgabe 3 (Buchstaben „el“)	31
Tabelle 5.8:	Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte in Aufgabe 3 (Buchstaben „el“), Vergleich der Schriftspur der Buchstaben „e“ mit derjenigen der Buchstaben „l“	32
Tabelle 5.9:	Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte in Aufgaben 4 und 5 („Schrägstriche“)	35
Tabelle 5.10:	Auf- bzw. Abstrich-basierte Schriftkennwerte in Aufgabe 6 („Ellipsen“)	36
Tabelle 5.11:	Allgemeine Schriftkennwerte in Aufgaben 4 und 5 („Schrägstriche“) und Aufgabe 6 („Ellipsen“)	38
Tabelle 5.12:	Bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen Schriftkennwerten und klinischen Variablen in Aufgabe 1 („Die Wellen schlagen hoch“)	39
Tabelle 5.13:	Bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen pro Zeiteinheit geschriebenen Buchstaben „ll“ und klinischen Variablen	41
Tabelle 5.14:	Bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen Schriftkennwerten und klinischen Variablen in Aufgabe 2 (Buchstaben „ll“)	42

Tabelle 5.15: Bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen Schriftkennwerten und klinischen Variablen in Aufgabe 3 (Buchstaben „el“), Auswertung erfolgte für die Buchstaben „e“ und „l“ getrennt.	43
Tabelle 5.16: Bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen Schriftkennwerten und klinischen Variablen in Aufgaben 4 und 5 („Schrägstriche“)	44
Tabelle 5.17: Bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen Schriftkennwerten und klinischen Variablen in Aufgabe 6 („Ellipsen“)	45

11 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt allen, die zum Gelingen dieser Arbeit ihren Beitrag geleistet haben.

Ein ganz besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. A. Weindl für die freundliche Überlassung des Themas und für die stete Hilfsbereitschaft und Unterstützung.

Ich danke dem Direktor der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München Herrn Prof. Dr. B. Conrad für die Ermöglichung dieser Dissertation.

Danke auch an Frau R. Busch vom Institut für Statistik und Medizinische Epidemiologie für die kompetente statistische Beratung.

Ein herzliches Dankeschön an meine Probanden, die sich uneigennützig und sehr geduldig für die „gute Sache“ zur Verfügung stellten.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. H. R. Siebner für die aufopfernde und äußerst kompetente Betreuung der Arbeit bedanken. Einen besseren Anleiter hätte ich mir nicht wünschen können.

Vielen Dank.