

**Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Förstl)**

**Die Bestimmung der neuroleptischen Schwellendosis**

**Christine Rummel**

**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. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl**

**2. apl. Prof. Dr. A. Kurz**

**Die Dissertation wurde am 21.11.2002 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.02.2003 angenommen.**

1. Hintergrund des Pilotprojekts „Die Bestimmung der neuroleptischen Schwellendosis“ .....	2
1.1. Fragestellung des Pilotprojektes .....	4
2. Grundlagen zur Durchführung des Pilotprojektes .....	6
2.1. Neuroleptische Dosierung .....	6
2.1.1. Allgemeine Dosierungsstudien .....	6
2.1.2. Dosierungsstudien zur neuroleptischen Schwellentheorie .....	7
2.2. Die neuroleptische Schwelle nach Haase .....	13
2.2.1. Antipsychotische medikamentöse Wirkung und extrapyramidales System .....	13
2.2.2. Definition der neuroleptischen Schwelle .....	14
2.3. Das Schreibtablett zur Erfassung kinematischer Größen .....	17
3. Methodik des Pilotprojektes .....	20
3.1. Studiendesign .....	20
3.2. Patientenstichprobe .....	24
3.3. Untersuchungsverfahren .....	25
3.3.1. Handschriftentest nach Haase .....	25
3.3.2. Kinematische Untersuchungen am Schreibtablett .....	28
3.3.3. Verwendete Skalen .....	32
4. Ergebnisse .....	36
5. Diskussion .....	103
6. Zusammenfassung .....	110
7. Literaturverzeichnis .....	112
8. Abkürzungsverzeichnis .....	118
9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	120

## 1. Hintergrund des Pilotprojekts „Die Bestimmung der neuroleptischen Schwellendosis“

Die Einführung der Neuroleptika in den 50er Jahren revolutionierte die Behandlung schizophrener Psychosen. Die hohen Erwartungen an die Wirksamkeit einer antipsychotischen medikamentösen Behandlung konnten jedoch bis heute nicht vollständig erfüllt werden. Unangenehme extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen wie das neuroleptische Parkinsonoid, die Akathisie sowie Früh- und Spätdyskinesien vermindern die Compliance und bringen dadurch eine verzögerte Remission sowie erhöhte Rückfallraten mit sich (Kissling, 1992, S. 47). Damit verbunden sind großes Leid und eine hohe Belastung sowohl für die Patienten selbst als auch für deren Angehörige, eine schlechtere Prognose und hohe Kosten. Die Suche nach einer Methode, die es erlaubt, Neuroleptika bereits frühzeitig so zu dosieren, dass einerseits ein optimaler antipsychotischer Schutz und andererseits ein möglichst geringes Ausmaß an Nebenwirkungen erreicht wird, scheint der Schlüssel zur Lösung dieser Schwierigkeiten in der medikamentösen neuroleptischen Therapie zu sein. Haase postulierte bereits 1966, dass mit der durch seinen Handschriftentest ermittelten Dosierung ein solches individuell optimales Dosierungsverfahren gefunden worden sei (Haase, 1966, S. 109).

Abraham und Mitarbeiter untersuchten 1996 alle bis dahin vorliegenden Studien zur neuroleptischen Schwellendosisbestimmung und fanden heraus, dass die meisten Studien den heutigen methodischen Ansprüchen nicht genügten. Es gab jedoch einige wenige methodisch anspruchsvolle Studien, die zeigten, dass mit relativ geringen Schwellendosierungen (4 mg Haloperidoläquivalent pro Tag) gute klinische Ergebnisse erreicht werden konnten. In der Routinebehandlung orientierte sich die Dosierung von Neuroleptika aber nicht an einer solchen individuell titrierten Schwellendosis, sondern immer noch an Dosismittelwerten, die sich in kontrollierten Vergleichsstudien als effektiv herausgestellt hatten. Nach einem mühevollen „Trial-and-error-Prinzip“ wurden diese Durchschnittsdosierungen dann individuell nach oben oder unten angepasst (Abraham, Kissling, Lauter, 1996, S. 109).

Die vorliegende Pilotstudie diente der Suche nach Methoden, die es ermöglichen, bei einem einzelnen Patienten bereits frühzeitig die optimale Neuroleptikumdosis zu bestimmen. Dadurch könnte die Behandlung optimiert und die Belastung für den

Betroffenen deutlich reduziert werden, da mit weniger Nebenwirkungen zu rechnen wäre, was wiederum eine verbesserte Compliance zur Folge haben könnte (Kissling, 1994, S. 22). Auf lange Sicht wäre eine Reduzierung von extrapyramidalen Nebenwirkungen in der Akutphase der Erkrankung auch deshalb von großem Vorteil, da sich dadurch wahrscheinlich das Auftreten von Spätdyskinesien erheblich vermindern würde (Saltz et al., 1991, S. 2406). Auch die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus würde sich durch eine frühzeitige optimale individuelle Dosierung vermutlich reduzieren, was eine Kostenreduzierung mit sich brächte.

Wegen der relativ langen Wirkungslatenz der Neuroleptika von bis zu mehreren Wochen kann man ihre optimale Dosierung nicht – wie z.B. bei Tranquilizern – beim einzelnen Patienten anhand der Wirkung austitrieren. Deshalb wurde immer wieder nach anderen Indikatoren für die optimale Neuroleptikumdosierung gesucht. Haase sah in der neuroleptischen Schwelle einen solchen Indikator (Haase, 1966, S. 104).

Nach dieser Theorie signalisiert das erste Auftreten diskreter extrapyramidalen Nebenwirkungen während dem vorsichtigen Aufdosieren, dass eine ausreichende Dopaminrezeptorblockierung und damit eine ausreichende Dosis erreicht wurde. Die Ergebnisse von PET-Studien sprechen ebenfalls dafür, dass für jeden Patienten eine solche neuroleptische Schwellendosis existiert, bei der eine suffiziente Dopaminrezeptorblockade (ca. 75 %) erreicht ist und eine weitere Dosissteigerung nur noch vermehrte Nebenwirkungen zur Folge hat, aber keinen weiteren therapeutischen Erfolg verspricht (Farde et al., 1992, S. 538 – 540).

Im Rahmen des vorliegenden Pilotprojektes wurde versucht, verschiedene Methoden zur Bestimmung der neuroleptischen Schwellendosis miteinander zu vergleichen: den von Haase 1954 erstmals beschriebenen Handschriftentest (Haase, 1954, S. 488), die klinische Rigoruntersuchung anhand der Simpson-Angus-Skala (Simpson, Angus, 1970, S. 11 - 19), eine neue Methode, die im Gegensatz zu diesen beiden älteren Verfahren erst durch die leistungsfähigere Computertechnik unserer heutigen Zeit möglich wird, nämlich die Bestimmung kinematischer Variablen der Handschrift mittels eines Digitalisierungstablettes, Armfall-, Tremoranalyse und Tapping sowie die apparative Rigormessung in Armbeugern und –streckern anhand eines Torque-Motors.

Die konzeptionelle Basis für alle Methoden zur Messung der neuroleptischen Schwelle stellte die Theorie von Haase aus den 50er Jahren dar. Haase definierte die „neuroleptische Schwelle“ als das „Auftreten einer zumeist in der Feinmotorik

(Handschrift) erkennbaren extrapyramidalen Bewegungshemmung“ (Haase, 1982, S. 139 – 140). Das Erreichen der neuroleptischen Schwelle lässt sich nach Haase meist an einer Verkleinerung der Handschrift erkennen, die eintritt, noch bevor sich grobmotorische extrapyramidale Symptome zeigen. Ab einer Verkleinerung der Handschriftenfläche von ca. 13% gilt die neuroleptische Schwelle im Handschriftentest nach Haase als erreicht (Haase, 1985, S. 215).

Diese von Haase vor fast 50 Jahren entwickelte Methode zur Bestimmung der Schwellendosis konnte sich allerdings nicht richtig durchsetzen, da sie anfangs nur unzureichend empirisch belegt war und in der praktischen Handhabung nicht ganz unkompliziert erschien. So muss der Handschriftentest nach Haase sehr exakt und stets unter den gleichen Bedingungen durchgeführt werden (siehe unter Punkt 3.3.1.), was sich in der Praxis nicht immer realisieren lässt. Dadurch stellt sich die Frage, ob die auf diese Weise ermittelten Ergebnisse ausreichend reliabel und valide sind. Auch ist die Auswertung dieses Tests nicht ganz einfach: zum einen benötigt man die entsprechende Software, einen Scanner und einen Personal Computer, zum anderen müssen die Schriftproben einzeln eingescannt werden und die Schriftflächen meist manuell mit Hilfe der Computermaus festgelegt werden.

Wegen dieser Probleme sollte in der vorliegenden Pilotstudie nach neuen, möglicherweise praktikableren, reliableren und valideren Methoden zur Bestimmung der neuroleptischen Schwellendosis gesucht werden. Mit dem Handschriftentest als Referenzmethode sollten folgende andere Methoden verglichen werden: die klinische Rigoruntersuchung anhand der Simpson-Angus-Skala, eine kinematische Handschriftenuntersuchung mit dem Schreibtablett, eine Kombinationsuntersuchung aus Armfall-, Tremoranalyse und Tapping sowie eine apparative Rigormessung (Torque-Motor). In der vorliegenden Arbeit werden allerdings nur die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Handschriftentest nach Haase, Rating anhand der Simpson-Angus-Skala und Schreibtablett dargestellt, der Vergleich der anderen Methoden wird an anderer Stelle publiziert.

## 1.1. Fragestellung des Pilotprojektes

1. Eignet sich die kinematische Handschriftenuntersuchung mit dem Schreibtablett oder die Untersuchung anhand der Simpson-Angus-Skala evtl. besser als der

Handschriftentest nach Haase zur Bestimmung der neuroleptischen Schwellendosis? Durch eine Paralleluntersuchung mit allen drei Methoden sollten Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen den drei Methoden abgeschätzt werden, um Anhaltspunkte für die Planung einer späteren, prospektiven Vergleichsstudie an einer größeren Patientenzahl zu gewinnen.

2. Wie gut ist die kinematische Handschriftenuntersuchung mit dem Schreibtablett unter Routinebedingungen durchführbar? Wie funktioniert die Logistik auf Station und wie gut lassen sich die Mitarbeiter zur Anwendung dieser neuen Methode motivieren?

## 2. Grundlagen zur Durchführung des Pilotprojektes

### 2.1. Neuroleptische Dosierung

#### 2.1.1. Allgemeine Dosierungsstudien

Seit der Einführung der Neuroleptika in den 50er Jahren gab es unterschiedliche Tendenzen hinsichtlich der Höhe der Dosierungen. Um diese etwas näher zu beleuchten, werden im folgenden Abschnitt einige Dosierungsstudien sowie eine Meta-Analyse zur Dosierung (Baldessarini, Cohen, Teicher, 1988, S. 79 - 91) dargestellt.

Reardon und Mitarbeiter untersuchten Dosierungsveränderungen von Neuroleptika innerhalb eines Jahrzehntes an drei verschiedenen amerikanischen Zentren bei insgesamt 206 Patienten. Sie fanden heraus, dass es vom Beginn der 70er Jahre bis Anfang der 80er Jahre signifikante Veränderungen hinsichtlich der Höhe der neuroleptischen Dosierung gab: die mittleren Äquivalenzdosierungen bei Entlassung waren 1982 höher als 1973, zudem wurden 1982 fast ausschließlich hochpotente Neuroleptika verordnet (Reardon et al., 1989, S. 726). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer verkürzte sich von 49 Tagen im Jahr 1973 auf 34 Tage im Jahr 1982. Die Autoren konnten mit dieser Studie den Eindruck vieler Ärzte und Forscher bestätigen, dass in der Routinebehandlung zunehmend höhere Neuroleptikadosierungen verwendet wurden. Sichere Gründe für dieses Phänomen konnten aber nicht aufgezeigt werden. Interessanterweise stellten die Autoren jedoch fest, dass die Patienten, die die niedrigsten neuroleptischen Dosierungen erhalten hatten, als deutlich gebessert angesehen wurden und häufig als freundlich und kooperativ beschrieben wurden. Die Autoren empfahlen weitere Studien, die verschiedene neuroleptische Dosierungen miteinander vergleichen sollten, denn sie stellten fest: „It is unclear wheather more is better“ (Reardon et al., 1989, S. 729).

Rifkin und Mitarbeiter kamen zu dem Schluss, dass für die meisten Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie Dosierungen über 10 mg Haloperidol pro Tag keine zusätzlichen positiven Effekte für die Behandlung bringen (Rifkin et al., 1991, S. 166). In einer Doppelblindstudie wurden 87 neu aufgenommene stationäre Patienten in drei Gruppen aufgeteilt, die jeweils 10, 30 oder 80 mg/d Haloperidol oral für die Dauer von 6 Wochen erhielten. Prophylaktisch erhielten alle Patienten 6 mg/d

Benztropin, ein Anticholinergikum, um extrapyramidale Nebenwirkungen zu reduzieren. Damit lässt sich die Beobachtung, dass auch bei höheren Dosierungen keine ausgeprägteren Nebenwirkungen zu sehen waren, zumindest teilweise erklären. Dennoch hielten die Autoren die niedrigste Dosierung in der Studie (10 mg Haloperidol pro Tag) für am Besten und empfahlen weitere Studien, um die niedrigste wirksame Dosierung für Neuroleptika zu finden (Rifkin et al., 1991, S. 170). Auch Nedopil und Mitarbeiter kamen aufgrund von zwei Doppelblindstudien zu dem Ergebnis, dass hohe Dosen von Benperidol bei akut schizophrenen Patienten keine Vorteile gegenüber konventionellen Dosierungen bringen, sondern nur mit dem Risiko vermehrter Nebenwirkungen einhergehen (Nedopil et al., 1985, S. 65).

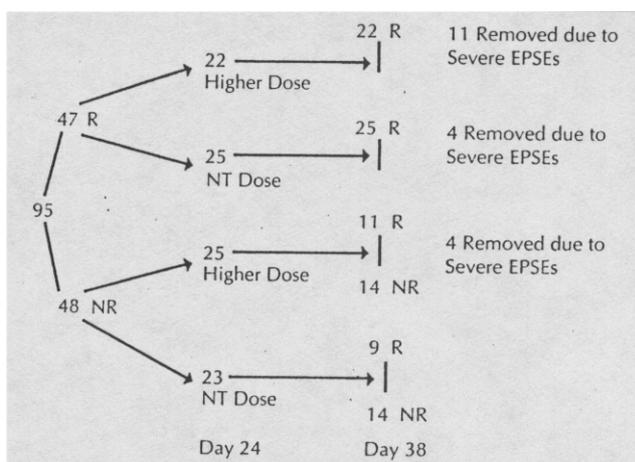
Baldessarini und Mitarbeiter veröffentlichten im Jahr 1988 eine Meta-Analyse zur neuroleptischen Dosierung. Bei der Untersuchung von 19 kontrollierten, meist prospektiven Studien über die Akutbehandlung schizophrener Psychosen stellten Baldessarini und Mitarbeiter fest, dass Dosierungen oberhalb der Haloperidoläquivalenz von 10 –12 mg täglich während des Behandlungsbeginnes keine zusätzlichen klinischen Vorteile bringen (Baldessarini, Cohen, Teicher, 1988, S. 81).

### 2.1.2. Dosierungsstudien zur neuroleptischen Schwellentheorie

Nach der Darstellung einiger allgemeiner Dosierungsstudien werden im Folgenden nun drei Studien geschildert, die sich mit einer individuellen Dosierung anhand der neuroleptischen Schwellentheorie befassen. McEvoy et al. stützten sich dabei v.a. auf die klinische Untersuchung von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen.

McEvoy und Mitarbeiter verfolgten mit einer kontrollierten Studie das Ziel, eine optimale Dosierung von Neuroleptika bei akuter Schizophrenie zu finden (McEvoy, Hogarty, Steingard, 1991, S. 739 - 745). Dazu stellten sie zunächst die individuelle neuroleptische Schwellendosis bei 106 Patienten fest: die Patienten erhielten nach einer zwei- bis dreitägigen Washout-Phase am ersten Untersuchungstag eine Dosierung von 2 mg Haloperidol pro Tag, jeden zweiten Tag wurde dann um 2 mg Haloperidol gesteigert, bis die neuroleptische Schwelle erreicht war. Um das Erreichen der neuroleptischen Schwelle festlegen zu können, wurden die Patienten vor Beginn der medikamentösen Therapie mehrfach untersucht, um eine Baseline des Muskeltonus festzustellen. Im Laufe der Studie wurden die Patienten dann

täglich klinisch untersucht, um eine eventuelle Zunahme der Muskelrigidität feststellen zu können. Bei deutlicher Zunahme der Rigidity im Ellenbogengelenk, dem sogenannten Zahnradphänomen, im Bezug zur Baseline, war die neuroleptische Schwelle definitionsgemäß erreicht. In dieser Dosisfindungsphase, die 10 – 12 Tage dauerte, wurde bei nahezu allen Patienten eine deutliche Zunahme der Rigidity festgestellt. Im Anschluss an diese erste Phase wurden die Patienten 12 Tage lang mit der individuellen Schwellendosis behandelt. Am Tag 24 fand eine Randomisierung der 95 Patienten in zwei Gruppen statt; die eine Gruppe erhielt für die nächsten 12 Tage weiterhin die Schwellendosierung, deren Mittelwert bei 3.4 mg Haloperidol täglich lag, die andere wurde höher dosiert behandelt, mit einer mittleren Dosierung von 11.6 mg Haloperidol. Das Ergebnis dieses randomisierten, doppelblinden Dosisvergleiches war, dass die Therapie mit den höheren Dosierungen keinen Vorteil hinsichtlich dem Abklingen der akuten schizophrenen Psychose im Vergleich zur Schwellendosierung brachte, jedoch mit einem höheren Risiko für extrapyramidalmotorische Symptome einherging. Die Schwellendosis erwies sich dabei sogar bei den Nonrespondern als optimal wirksam: zum Zeitpunkt der Randomisierung waren 48 Patienten als Nonresponder eingestuft; 25 davon wurden dann der Hochdosis-Gruppe zugeteilt, 23 wurden weiterhin mit der niederen Schwellendosierung behandelt. Am Tag 38 wurden aus der Nonresponder-Hochdosisgruppe 11 Patienten (44%) als Responder eingestuft, aus der Nonresponder-Schwellendosisgruppe 9 Patienten (39%). Selbst bei Nonrespondern konnte also durch die höheren Dosierungen keine bessere Wirkung erreicht werden als durch die Schwellendosis, es kam lediglich zu einer Zunahme der EPMS.



**Abbildung 1: Outcome während der doppelblinden Behandlung. Schwellendosis (NT), Responder (R), Non-responder (NR), EPMS (EPSE), (McEvoy et al., 1991, S. 742)**

Die mittlere Haloperidolschwellendosis für alle Patienten lag bei  $3.7 \pm 2.3$  mg/d. Interessanterweise war die Schwellendosierung für Patienten, die bereits früher Neuroleptika erhalten hatten, signifikant höher ( $4.3 \pm 2.4$  mg/d) als bei Patienten, die zum erstenmal neuroleptisch behandelt wurden ( $2.1 \pm 1.1$  mg/d). Zusammenfassend stellten die Autoren fest, dass eine relativ niedrige tägliche Haloperidoldosis, bei der sich die pharmakologische Aktivität in einer leichten Muskelrigiditätszunahme zeigte, bei den meisten Patienten einen guten therapeutischen Nutzen zu bringen schien.

Nach der Darstellung der Studie von McEvoy aus dem Jahr 1991, in der zur Bestimmung der neuroleptischen Schwellendosierung eine Muskelrigiditätszunahme in der klinischen Untersuchung herangezogen wurde, werden nun zwei Studien von Simpson und Angus aus dem Jahr 1970 geschildert. Simpson und Angus setzten zur Bestimmung der neuroleptischen Schwellendosierung den Handschriftentest nach Haase ein.

Simpson und Mitarbeiter beschrieben 1970 die Behandlung zweier Gruppen chronisch schizophrener Patienten (Simpson et al., 1970, S. 38). In dieser randomisierten Doppelblindstudie wurde die eine Gruppe anhand der neuroleptischen Schwellentheorie von Haase mit dem Antipsychotikum Fluphenazin behandelt, die andere wurde nach klinischem Eindruck mit Fluphenazin therapiert. Das Ergebnis dieser Doppelblindstudie war, dass die anhand der neuroleptischen Schwelle behandelten Patienten eine fast um die Hälfte geringere Neuroleptikumdosis erhielten als die anderen Patienten, aber dennoch die gleiche psychopathologische Besserung zeigten, nämlich eine Reduktion des Scores in der BPRS. Die Behandlung mit dem Handschriftentest nach Haase schien einer Therapie allein aufgrund der rein klinischen Einschätzung überlegen zu sein (Simpson et al., 1970, S. 42).

In einer anderen Studie untersuchten Angus und Simpson 18 chronisch schizophrene Patienten (Angus, Simpson, 1970, S. 30). Auch hier fand eine Aufteilung in zwei Gruppen statt: die Patienten der Gruppe A erhielten Thiothixenedosen unterhalb der neuroleptischen Schwelle, die Patienten der Gruppe B wurden zunächst für drei Monate mit Thiothixene in Dosierungen oberhalb der Schwelle behandelt. Die Gruppe mit Dosierungen oberhalb der neuroleptischen Schwelle verbesserte sich klinisch in der Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale deutlich im Gegensatz zur anderen Gruppe. Fünf Patienten der Gruppe B wurden als

gebessert beurteilt, aus der Gruppe A war dies nur bei einem Patienten der Fall. Dieser Befund erwies sich als statistisch signifikant (Angus, Simpson, 1970, S. 32).

Im weiteren werden nun noch zwei Veröffentlichungen von Künstler dargestellt. Künstler beschäftigte sich sowohl mit dem Handschriftentest nach Haase als auch mit der mittels Bildgebung untersuchten D2-Dopaminrezeptorblockade unter neuroleptischer Behandlung.

Im Rahmen eines 1994 erschienen Artikels zur Individualisierung der neuroleptischen Dosis berichtete Künstler über klinische Erfahrungen mit dem Schwellentest nach Haase (dazu siehe 2.2.). Trotz zum Teil auftretender Schwierigkeiten bei der Ermittlung der Bezugsschrift – viele Patienten kommen bereits vorbehandelt in die Klinik – waren Künstlers Erfahrungen weitgehend positiv. Der größte Vorteil zeigte sich in der individuellen Neuroleptikumdosierung (Künstler, Weise, 1994, S. 408). Als weiteren wichtigen Punkt erwähnte Künstler den psychologischen Effekt der Anwendung des Haase-Schwellentestes: die Aufmerksamkeit des Therapeuten wurde verstärkt auf das Auftreten von Nebenwirkungen gelenkt, der Patient wurde zur Selbstbeobachtung und zur Wahrnehmung von Befindlichkeitsänderungen angehalten. Es kam zu einer kontinuierlichen Interaktion zwischen Arzt und Patient, so dass auf auftretende Nebenwirkungen schnell reagiert werden konnte. Insgesamt hielt Künstler die neuroleptische Dosierung mit Hilfe des Haase-Testes zur Vermeidung von Über- und Unterdosierungen für sehr hilfreich und vielversprechend.

Im Jahre 2000 veröffentlichten Künstler und Mitarbeiter eine Studie, in der sie den Zusammenhang zwischen der Verkleinerung der Handschriftenfläche und der mittels Bildgebung nachgewiesenen D2-Dopaminrezeptorblockade unter der Behandlung mit typischen und atypischen Neuroleptika untersuchten. Diese Studie soll nun im Folgenden etwas ausführlicher dargelegt werden, da hier die Verkleinerung der Handschriftenfläche direkt mit der D2-Rezeptorblockade verglichen wird, und zwar sowohl für typische als auch für atypische Antipsychotika. Besonders interessant ist dabei, dass auch für Atypika eine neuroleptische Schwelle zu existieren scheint. Die in dieser Studie gewählte neuroleptische Monotherapie orientierte sich am klinischen Befinden der Patienten; die Dosierung lag für orales Haloperidol und Risperidon im Bereich zwischen 4 und 7 mg pro Tag. Künstler und Mitarbeiter fanden heraus, dass zwischen der D2-Rezeptorblockade und der Verkleinerung der Handschriftenfläche

eine statistisch signifikante Korrelation bestand (Künstler et al., 2000, S. 377). Innerhalb dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der Parameter Verkleinerung der Handschriftenfläche einen guten Vorhersagewert für den Parameter D2-Rezeptorblockade abgibt. Die Autoren vermuteten zum einen einen engen funktionalen Zusammenhang zwischen der Verkleinerung der Handschriftenfläche und dem reduzierten dopaminergen nigrostriatalen Output, was sich wiederum auf den pallido-thalamo-kortikalen Signalfuß auswirkt (Künstler et al., 2000, S. 378). Zum anderen nahmen sie an, dass die extrapyramidalen Symptome Akathisie, Tremor und Dyskinesie eher von serotonergen Einflüssen, dopaminergen Rückkopplungsmechanismen und unterschiedlichen Rezeptoraffinitäten der einzelnen Neuroleptika abhängen. Damit ließe sich sowohl die in der Studie bei typischen und atypischen Neuroleptika nachgewiesene Verkleinerung der Handschrift als auch das Fehlen klinischer extrapyramidaler Symptome unter atypischer neuroleptischer Medikation erklären. Die Autoren stellten die Hypothese auf, es könnte durch die Bestimmung der Verkleinerung der Handschriftenfläche möglich sein, „eine als antipsychotisch effektiv anzusehende D2-Rezeptorblockade anzuzeigen, noch bevor EPS auftreten“ (Künstler et al., 2000, S. 378). Darin sahen Künstler et al. eine Verbindung zur Theorie der neuroleptischen Schwelle nach Haase. Haase (1982, S. 167) definierte die neuroleptische Schwellendosierung als die geringst mögliche ausreichend antipsychotisch wirksame Neuroleptikadosierung, die bei einer Verkleinerung der Handschriftenfläche um ungefähr 13% gefunden sei (siehe 2.2.2.). Künstler und Mitarbeiter kamen zu dem Schluss, dass eine 13%ige Verkleinerung der Handschrift in etwa einer 50%igen D2-Rezeptorblockade und eine 30%ige Verkleinerung in etwa einer 80%igen Blockade entsprächen (Künstler et al., 2000, S. 378). Auch bei allen Patienten, die mit den atypischen Neuroleptika Risperidon und Clozapin behandelt wurden, fanden sich Verkleinerungen der Handschriftenflächen, jedoch keine extrapyramidalen Nebenwirkungen. Im Falle von Risperidon vermuten die Autoren eine durch die zusätzliche 5-HT<sub>2</sub>-Blockade veränderte Schwelle für das Auftreten von extrapyramidalen Symptomen. Bei den mit 4 mg Risperidon pro Tag behandelten Patienten ergaben sich deutliche individuelle Unterschiede hinsichtlich der D2-Rezeptorblockade und der Handschriftenflächenverkleinerung. Damit scheint auch für das atypische Antipsychotikum Risperidon eine individuelle neuroleptische Dosierung notwendig zu sein. Zusammenfassend stellten die Autoren fest, dass die Verkleinerung der

Handschriftenfläche näherungsweise als Parameter für die striatale D2-Rezeptorblockade während der Behandlung mit typischen und atypischen Antipsychotika verwendet werden könnte (Künstler et al., 2000, S. 379).

Abraham und Mitarbeiter stellten 1996 eine Literaturübersicht zur neuroleptischen Schwelle zusammen. Dabei beschrieben die Autoren zunächst verschiedene Ansätze, die bis dahin verwendet wurden, um eine optimale Dosierungsmethode für Neuroleptika zu finden (Abraham et al., 1996, S. 109): es gab Versuche, den Prolaktinspiegel, grobmotorische extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen z.B. Tremor oder die Reflexantwort von Muskeigenreflexen mit dem therapeutischen Ergebnis zu korrelieren, um so einen Dosierungsparameter zu finden, was allerdings nicht geglückt war. Auch die Versuche die Serumspiegel von Neuroleptika als Dosierungshilfe einzusetzen, blieben weitgehend erfolglos. PET-Untersuchungen dagegen scheinen deutlich vielversprechender zu sein, denn damit kann direkt gezeigt werden, wie groß die Anzahl der Dopaminrezeptoren ist, die von Neuroleptika blockiert werden.

Farde zeigte 1988, dass zwischen der Dosierung eines Neuroleptikums und der Dopaminrezeptorblockade ein Zusammenhang besteht, der einer annähernd hyperbolen Kurve folgt. Ab einem bestimmten Serumspiegel ist eine Steigerung der Rezeptorblockade kaum mehr möglich (Farde et al., 1988, S. 75).

1992 untersuchten Farde und Mitarbeiter die zentrale Dopaminrezeptorblockade bei 27 Patienten, von denen 22 mit klassischen Neuroleptika und fünf mit dem atypischen Antipsychotikum Clozapin behandelt wurden. Bei den mit einem klassischen Neuroleptikum therapierten Patienten lag die D2-Rezeptorblockade im Bereich zwischen 70% und 89% (Farde et al., 1992, S. 538). Dazu reichten bei einigen Patienten bereits Dosierungen von 4 bzw. 6 mg Haloperidol täglich aus (Farde et al., 1992, S. 539).

Abraham und Mitarbeiter untersuchten insgesamt 47 Studien zur neuroleptischen Schwelle, von denen jedoch nur drei den heute gültigen methodischen Ansprüchen genügten. Dies waren die bereits beschriebenen Studien von Simpson und Angus aus dem Jahre 1970 sowie die Untersuchung von McEvoy von 1991.

Zusammenfassend stellte Abraham fest, dass nur McEvoy lege artis belegt hatte, dass Patienten von höheren Dosierungen als den Schwellendosierungen nicht merklich profitierten, aber deutlich mehr extrapyramidalmotorische Symptome zeigten. McEvoy war auch zu dem Ergebnis gekommen, dass eine Dosierung im

Bereich der neuroleptischen Schwelle zu seltenerem Auftreten von EPMS führte. Des weiteren konstatierte Abraham, dass die These von einer Verringerung des Auftretens von Spätdyskinesien beim Dosieren mit der Schwelle zwar plausibel erscheint, aber durch Studien noch nicht ausreichend gesichert sei. Sie stellte auch dar, dass bei manchen mit klassischen Neuroleptika behandelten Patienten der Zusammenhang zwischen nigrostriataler Dopaminrezeptorblockade und antipsychotischem Effekt weniger eng zu sein scheint. Bei diesen Studienpatienten verbesserte sich trotz unveränderter Handschrift der psychopathologische Befund deutlich (Abraham et al., 1996, S. 113). Ein weiteres Ergebnis der Literaturübersicht war, dass McEvoy mit der Rigoruntersuchung ähnliche Werte (ca. 4 mg Haloperidoläquivalent pro Tag) für die neuroleptische Schwellendosierung herausfand wie Haase mit dem Handschriftentest. Damit erscheinen die beiden Methoden in ihrer Anwendbarkeit vergleichbar (Abraham et al., 1996, S. 112). Für das hier beschriebene Pilotprojekt wurden deshalb beide Untersuchungsverfahren verwendet, zum einen der Haase-Test und zum anderen die klinische Untersuchung anhand der von Simpson und Angus 1970 modifizierten Skala für extrapyramidalmotorische Störungen (siehe auch unter Punkt 3.3.).

## 2.2. Die neuroleptische Schwelle nach Haase

### 2.2.1. Antipsychotische medikamentöse Wirkung und extrapyramidales System

Haase erkannte „...1953 mit Hilfe seines Handschriftentestes die Gebundenheit der wesentlichen antipsychotischen Wirkung gegen psychotische Erlebnisproduktion wie Wahnideen, Halluzinationen und psychotisch bedingte Erregung an das extrapyramidale System“ (Haase, 1980, S. 1808). Er definierte die neuroleptische Schwellendosierung als die Dosis, die eine zuerst nur in der Handschrift sichtbare feinmotorische, extrapyramidale Bewegungshemmung zur Folge hat, während die Grobmotorik dabei jedoch meist noch unauffällig ist (Haase, 1980, S. 1808). Haase kam zu dem Schluss, dass mit der Dosierung, die in der Handschrift eine feinmotorische Hypokinesie hervorruft, die geringst mögliche ausreichend antipsychotisch wirksame Neuroleptikadosierung gefunden sei (Haase, 1982, S. 167). Beim Gang und auch bei den Armbewegungen beim Gehen lassen sich bei

dieser Dosis meist noch keine extrapyramidalmotorischen Symptome feststellen, während die Handschrift eine wesentlich differenziertere Bewegung darstellt und bereits früher eine Veränderung erkennen lässt (Haase, 1982, S. 140). Die Handschrift stellt zudem einen automatisierten Bewegungsablauf dar, der einfach und beliebig oft vergleichbar reproduziert werden kann (Haase, 1994, S. 396). Eine Steigerung der Neuroleptikumdosierung über die Schwelle hinaus hat nach Haase eine Zunahme und Ausweitung der feinmotorischen Nebenwirkungen auf grobmotorische Bereiche zur Folge (Haase, 1966, S. 104). Dabei können eine Verringerung der Armmittbewegungen beim Gehen, Rigor, Akathisie und Tremor in unterschiedlichen Schweregraden immer deutlicher hervortreten (Haase, 1982, S.167). Knaack stellte 1994 fest, dass der Handschriftentest nach Haase „sich seit vielen Jahren als einfach zu handhabender und aussagekräftiger Indikator erwiesen hat“ (Knaack, 1994, S. 413). Des Weiteren betonte er: „Obgleich es kein anderes objektiv begründetes Dosierungsprinzip für Neuroleptika gibt, ist die von Haase konzipierte Methode noch nicht weit verbreitet – zum Nachteil für viele Kranke, denen leidvolles Erleben erspart werden könnte“ (Knaack, 1994, S. 413).

### 2.2.2. Definition der neuroleptischen Schwelle

Haase stellte fest, dass Neuroleptika vorwiegend tranquilisierend wirken, solange unterhalb der neuroleptischen Schwelle dosiert wird. Sie mindern damit affektive Erregung und bewirken in unterschiedlichem Maße Sedierung und Schlafförderung, während oberhalb der neuroleptischen Schwellendosierung vor allem Positivsymptomen wie Wahnideen und Halluzinationen entgegengewirkt wird (Haase, 1980, S. 1808).

Mit einer langsam einschleichenden Dosierung, die jeden Tag unter Kontrolle der Handschrift erhöht wird, kann die neuroleptische Schwellendosierung individuell ermittelt werden (Haase, 1982, S. 141). Haase definierte für die Verkleinerung der Handschriftenfläche folgende Bereiche: „If the result [...] is more than 12% contraction of the handwriting, it is regarded as neuroleptic. Minus 13% to -20% is set equal (i.e. slightly neuroleptic), -21% to -30% (moderately neuroleptic), -31% to -42% (i.e. severely neuroleptic)“ (Haase, 1985, S. 215). Die neuroleptische Schwelle im Handschriftentest nach Haase ist demnach ab einer Verkleinerung der Handschriftenfläche von 13% erreicht, sofern sich der Trend dieser Verkleinerung in

den darauffolgenden Tagen bestätigt (Haase, 1985, S. 282). An anderer Stelle beschreibt Haase die Veränderungen der Handschrift anhand folgender Schweregrade (Haase, 1982, S. 156 – 157):

„leicht (1): Symptome von Steifheit. Ein wenig engere und kleinere Schrift, oft nur durch Übereinanderlegen der Blätter wahrzunehmen, indem die zu diagnostizierende Schrift auf das Blatt der (kleinsten) Leerschrift gelegt wird und beide gegen das Licht gehalten werden (!). In einigen Fällen leichte Verringerung der Rechtsschrägheit oder Rechtsläufigkeit. Manchmal Zeichen von Tremor.

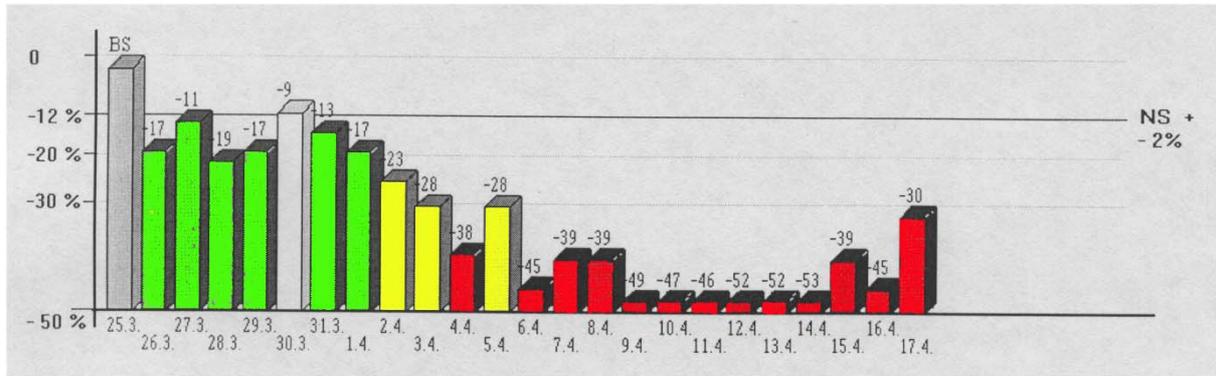
mittel (2): Die gleichen Symptome, die wir oben beschrieben haben, gelten in dieser Kategorie, nur sind sie ausgeprägter, z.B. wenn die Handschrift so eng wird, dass eine Zeile nur noch  $\frac{2}{3}$  –  $\frac{3}{4}$  so lang ist wie vor der Behandlung, oder wenn sie so viel kleiner ist, dass man es sehen kann, ohne die Blätter mit den Schriftproben übereinander zu legen.

schwer (3): Hier treffen wieder dieselben Symptome wie oben zu, nur sind sie noch ausgeprägter. Zum Beispiel sind die Zeilen  $\frac{1}{2}$  –  $\frac{2}{3}$  so lang wie vor der Behandlung und die einzelnen Buchstaben entsprechend kürzer. Manchmal ist die Handschrift so versteift, dass sie verzerrt und unleserlich ist. In manchen Fällen konnte der Patient nicht mehr als 2 – 3 Zeilen schreiben, weil sein Arm oder seine Hand sich so versteift hatte, dass er nur noch eine zitterige Linie ziehen konnte.“

Jedes einzelne der aufgeführten Merkmale für sich allein ist schon ausreichend, um entsprechend dieser Richtlinien den Schweregrad der neuroleptischen Handschriftenveränderung festzulegen (Haase, 1982, S. 157).

Diese manuelle und visuelle Art der Auswertung von Handschriftenproben wird heute durch die Möglichkeit einer computergestützten Flächenberechnung der Handschrift ergänzt. Dadurch ist nun ein sehr genaues Verfahren vorhanden, mit dessen Hilfe auch geringe Veränderungen der Schrift frühzeitig erfasst werden können. Mit einem handelsüblichen Scanner werden die Schriftproben einzeln erfasst und in den Computer eingelesen. Die Flächen der einzelnen Strophen werden mit Hilfe der Software „Computergestützte Methode zur Auswertung von Handschriftentests nach Haase“ der Arzt Praxis Service GmbH berechnet und automatisch mit den

entsprechenden Werten der Bezugsschrift verglichen. Anhand von verschiedenfarbigen Balkendiagrammen werden die Schriftflächenverkleinerungen graphisch veranschaulicht; dabei wird die Farbe grün für den Bereich bis –20%, gelb bis –30% und rot ab –31% verwendet.



**Abbildung 2: Verlauf der Handschriftenveränderung bei VP 06**

Im Rahmen einer Dissertation hat Senn im Jahr 2000 herausgefunden, dass die Korrelation der Flächenergebnisse der computergestützten Auswertungsmethode des Handschriftentestes nach Haase und der manuellen planimetrischen Flächenbestimmung 0.99 beträgt (Senn, 2000, S. 94). Bei der Flächenbestimmung anhand der computergestützten Methode zeigt sich eine Korrelation von 1.0 zwischen automatischer Flächenmessung und automatischen Nachmessungen (Senn, 2000, S. 59). Die computergestützte Methode bietet im Vergleich zur manuellen Ausmessung die Vorteile einer einfacheren Handhabung, einer schnelleren Auswertung und einer übersichtlichen graphischen Darstellung der Schriftveränderungen im Verlauf (Senn, 2000, S. 121).

Anhand der neuroleptischen Schwellenbestimmung entwickelte Haase 1963 eine Einteilung für Neuroleptika, indem er Chlorpromazin gleich „eins“ setzte und dann Neuroleptika mit einer niedrigeren Schwellendosierung als mittelstark, stark oder sehr stark neuroleptisch potent bezeichnete und solche mit einer höheren Schwellendosierung als schwach potent (Haase, 1963, S. 508). Die Potenz eines Neuroleptikums ist also umso höher, je geringer die Dosierung ist, die zum Überschreiten der neuroleptischen Schwelle notwendig ist (Haase, 1982, S. 144). Haase wies jedoch darauf hin, dass bei jedem Antipsychotikum eine interindividuelle 15fache unterschiedliche Disposition zur neuroleptischen Schwelle bemerkt wurde,

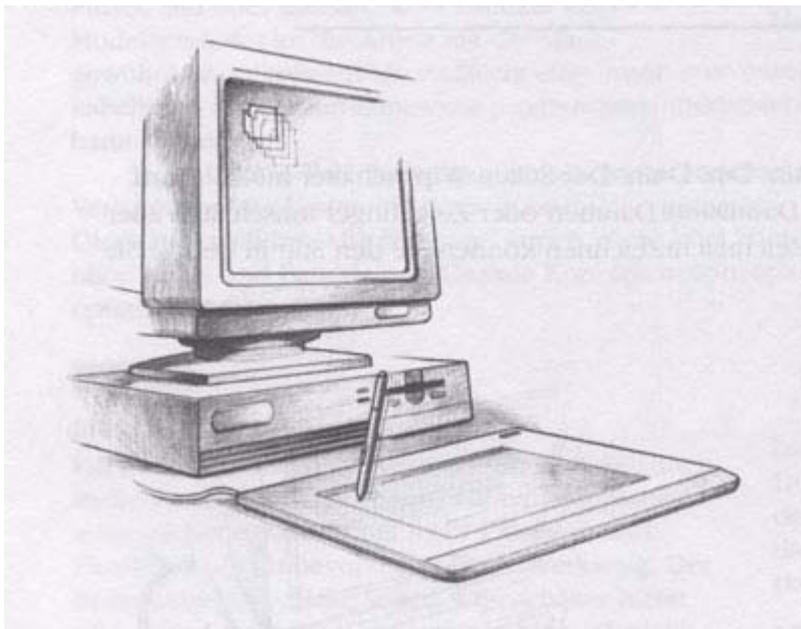
die wohl von einer unterschiedlichen Empfindlichkeit der Dopaminrezeptoren abhängt (Haase, 1980, S. 1809). Aufgrund dieser interindividuell unterschiedlichen Reaktionen auf ein Neuroleptikum muss eine optimale Schwellendosierung für jeden einzelnen Patienten mit Hilfe des Handschriftentestes ermittelt werden und kann nicht einfach als Durchschnittsschwellendosierung verordnet werden.

### 2.3. Das Schreibtablett zur Erfassung kinematischer Größen

Nach der Darstellung der Handschriftenuntersuchung nach Haase soll nun auf die hier im Vergleich dazu untersuchte Dosierungsmethode mit Hilfe des Schreibtablets eingegangen werden.

Jahn und Cohen beschrieben 1999 Vorteile von neueren Methoden der kinematischen Bewegungsanalyse. Kennzeichnend dafür ist die Möglichkeit einer quantitativen Analyse des Bewegungsvollzuges, d. h. auch dynamische Aspekte von Bewegung können nun untersucht werden. Die bisherige alleinige Erfassung von Bewegungsergebnissen erlaubte nur ungenaue Rückschlüsse auf zugrundeliegende zentralnervöse Prozesse der Bewegungssteuerung (Jahn, Cohen, 1999, S. 17). Seit einigen Jahren ist die direkte Registrierung von Schreibbewegungen mittels eines Graphiktablets vergleichsweise einfach möglich. Mai und Marquardt berichteten 1995 über die computerunterstützte Datenregistrierung von Schreibbewegungen bei gesunden Probanden und bei Patienten mit motorischen Schreibstörungen. Sie verglichen dazu die Schreibbewegungen auf dem Schreibtablett bei beiden Gruppen und stellten fest, dass erst die Analyse kinematischer Parameter wie Geschwindigkeit und Beschleunigung eine präzise Unterscheidung gestörter und ungestörter Schreibbewegungen ermöglicht (Mai, Marquardt, 1995, S. 538). Des Weiteren fanden sie heraus, dass viele Patienten mit erheblichen Schreibstörungen unter bestimmten Bedingungen in der Lage waren, einwandfrei flüssige automatisierte Schreibbewegungen auszuführen. Zur Auffindung erhaltener motorischer Leistungen eigneten sich dabei besonders die kinematischen Analysen. In dieser Pilotstudie sollte geprüft werden, ob sich die Untersuchung von Schreibbewegungen am Schreibtablett zur neuroleptischen Schwellenbestimmung eignet. Zu den Grundkomponenten der Schreibbewegung gehören die Bewegung im Handgelenk, das Vor- und Zurückfahren der Finger, sowie deren Kombination bei

Kreisbewegungen. Diese drei Grundkomponenten wurden in dieser Pilotstudie mit drei einfachen repetitiven Bewegungsmustern untersucht: 1. flüssiges „Auf- und Abstricheln“ im Handgelenk, 2. flüssiges „Vor- und Zurückstricheln“ aus den Fingergelenken und 3. flüssiges „Kringeln“ übereinandergelagerter Kreise. Mit Hilfe solcher Bewegungsuntersuchungen, die im Vergleich zum tatsächlichen Schreiben einfache Bewegungsabläufe sind, können gestörte Bewegungsabläufe eingegrenzt werden und eventuell noch vorhandene Ressourcen ausfindig gemacht werden. Schreibbewegungen sind in hohem Grade automatisiert und liegen in einem Geschwindigkeitsbereich von 4 – 5 Hz. Mit den Augen können jedoch nur Bewegungen bis ca. 2 Hz verfolgt werden, so dass flüssige Schreibbewegungen als solche visuell nicht kontrolliert werden können. Die Augen überprüfen beim normalen Schreiben nur die Lage der einzelnen Zeilen, die Abstände zwischen den Worten sowie die Abstände zu den Rändern. Als wichtiges Kriterium bei der Analyse wird die Automation einer Bewegung angesehen. Besonders bei der Analyse der Geschwindigkeits- und Beschleunigungsverläufe lassen sich Erkenntnisse über den Automationsgrad einer Bewegung gewinnen. Glattheit und Wiederholungsgenauigkeit der Geschwindigkeits- und Beschleunigungsverläufe stellen gute Indikatoren für die Automation einer Bewegungskomponente dar. Mit dem Programm CS (Mai, Marquardt, 1996) können die jeweiligen Verläufe graphisch bzw. nach quantitativer Berechnung bewertet werden.



**Abbildung 3: Schreibtablett mit PC (Wacom UltraPad Benutzerhandbuch, 1996, S. 14)**

Zur Durchführung der Schreibtablettuntersuchung in dieser Pilotstudie wurde ein Grafiktablett (UltraPad) der Firma Wacom an einen PC angeschlossen. Für jede Versuchsperson wurden optimale Schreibbedingungen hergestellt, zum einen durch Benutzung eines höhenverstellbaren Bürostuhles und zum anderen durch eine individuelle Positionierung des Schreibtablettes auf dem Tisch. Mit einem speziellen kugelschreiberähnlichen Stift konnte der Proband auf ein DIN-A4-Blatt schreiben, das auf dem Schreibtablett lag. Zehn Einzelversuche unterschiedlicher Dauer wurden ausgewählt, die einen genauen Überblick über die verschiedenen Aspekte der Schreibbewegung ermöglichen (Mai, Marquardt, 1996, S. 71). Der genaue Ablauf der zehn Einzelversuche am Schreibtablett wird unter 3.3.2 beschrieben.

### 3. Methodik des Pilotprojektes

In der vorliegenden Pilotstudie sollte geprüft werden, ob sich mit der Untersuchung am Schreibtablett eine Methode finden lässt, die einfacher durchzuführen und auszuwerten ist als der Handschriftentest nach Haase bzw. als die Untersuchung anhand der Simpson-Angus-Skala und mit der die neuroleptische Schwelle dennoch genauso gut oder sogar noch besser bestimmt werden kann. Es sollte auch untersucht werden, wie gut eine solche Methode unter Routinebedingungen durchführbar ist und wie gut sich die Mitarbeiter zur Anwendung dieser neuen Methode motivieren lassen.

Durch den Vergleich verschiedener Bestimmungsmethoden für die neuroleptischen Schwellendosis sollten Anhaltspunkte für das Design einer später geplanten prospektiven Vergleichsstudie an einer größeren Patientenzahl gewonnen werden.

#### 3.1. Studiendesign

##### Einschlusskriterien

Geplant war eine Fallzahl von 20 Probanden für das Pilotprojekt. Als Einschlussdiagnosen wurden schizophrene Erkrankungen, wahnhaftige Störungen, akute vorübergehende psychotische Störungen und schizoaffektive Störungen (F 20 ff. nach ICD-10) festgelegt, wobei bei den Patienten eine Indikation zur Behandlung mit Antipsychotika bestehen und eine Aufdosierung bzw. eine Dosisänderung der Neuroleptika notwendig sein sollte. Zum einen waren dies unbehandelte Patienten, bei denen eine langsame Dosissteigerung möglich war, zum anderen antipsychotisch vorbehandelte Patienten, die entweder auf ein anderes Neuroleptikum umgestellt werden sollten oder bei denen eine Dosisänderung geplant war. Eine Änderung der neuroleptischen Medikation ist für die Bestimmung der neuroleptischen Schwelle essentiell, da mit zunehmender Neuroleptikumdosierung die Handschriftenfläche kleiner wird und dadurch erst die individuelle Schwelle ermittelt werden kann. Im Idealfall muss deshalb die Referenzhandschrift zu einem Zeitpunkt gewonnen werden, zu dem der Patient nicht neuroleptisch behandelt wird.

### Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt: ein Alter von über 65 Jahren, Analphabetismus, mangelnde Sprachkenntnisse, erheblicher unkorrigierter Visusverlust, mangelnde Kooperationsfähigkeit, Selbst- oder Fremdgefährdung, den Muskeltonus beeinflussende Zusatzmedikation (wie z. B. Biperiden, trizyklische Antidepressiva, niederpotente Neuroleptika außer Melperon und Pipamperon, langwirksame Benzodiazepine), sowie neurologische oder internistische Erkrankungen, die mit motorischen Störungen einhergehen (z. B. M. Parkinson, Chorea Huntington). Nur kurzwirksame Benzodiazepine (Temazepam, Lormetazepam, Triazolam) sollten als Bedarfsmedikation gegeben werden.

### Zugelassene Neuroleptika und Dosisveränderungen

Alle handelsüblichen Antipsychotika einschließlich atypischer Neuroleptika wurden zugelassen. Von den 18 in die Auswertung eingeschlossenen Versuchspersonen wurden elf mit einem klassischen Neuroleptikum therapiert, davon fünf mit Haloperidol, fünf mit Flupentixol und eine mit Benperidol. Sieben Patienten erhielten ein atypisches Antipsychotikum: eine Versuchsperson wurde mit Sulpirid behandelt, eine mit Olanzapin, drei mit Risperidon und zwei mit Sertindol. Die verwendeten Neuroleptika wurden in Haloperidoläquivalenzen umgerechnet, um vergleichbare Dosierungsänderungen durchführen zu können. Die entsprechenden Umrechnungsparameter sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

**Tabelle 1: Äquivalenzdosierungen (Grohmann, Rüter, 1994, S.28)**

Clopenthixol (Ciatyl)	10 mg	= 1 mg	Haloperidol
Clozapin (Leponex)	25 mg	= 1 mg	Haloperidol
Flupentixol (Fluanxol)	1,5 mg	= 1 mg	Haloperidol
Fluphenazin (Dapotum, Lyogen)	1 mg	= 1 mg	Haloperidol
Melperon (Eunerpan)	100 mg	= 1 mg	Haloperidol
Olanzapin (Zyprexa)	2,5 mg	= 1 mg	Haloperidol
Perazin (Taxilan)	25 mg	= 1 mg	Haloperidol
Pimozid (Orap)	0,3 mg	= 1 mg	Haloperidol
Pipamperon (Dipiperon)	60 mg	= 1 mg	Haloperidol
Risperidon (Risperdal)	1 mg	= 1 mg	Haloperidol
Sertindol (Serdolect)	2 mg	= 1 mg	Haloperidol
Sulpirid (Dogmatil)	50 mg	= 1 mg	Haloperidol

Die Gesamtdosis sollte auf zwei Einnahmezeitpunkte verteilt werden, nach Möglichkeit morgens und abends.

Dosisveränderungen sollten ca. 2 Tage vor jedem Untersuchungszeitpunkt stattfinden. Die Untersuchungen wurden jeden Montag, Mittwoch und Freitag durchgeführt; eine Änderung der Neuroleptikumdosierung sollte deswegen an den Untersuchungstagen Montag und Mittwoch nach der Untersuchung erfolgen, eine Dosisänderung nach der Freitagsuntersuchung sollte am Samstag durchgeführt werden, um einen einheitlichen zeitlichen Abstand zur nächsten Untersuchung zu gewährleisten. Mögliche Zeitpunkte für Dosierungsänderungen waren Montag, Mittwoch und Samstag Abend. Geändert werden sollte die Dosierung zu diesen Zeitpunkten um jeweils 1 mg Haloperidoläquivalent. Ein Neuroleptikum sollte auf die beschriebene Weise vergleichsweise langsam aufdosiert werden, da die Schwellendosierung bei manchen Patienten bereits bei 2 – 3 mg Haloperidoläquivalenz liegen kann und es somit bereits nach der Gabe von 1 mg Haloperidoläquivalenz im Vergleich zur Referenzuntersuchung Veränderungen in den durchgeführten Untersuchungen geben kann. Die Dosierung sollte solange verändert werden, bis der behandelnde Arzt die Dosis klinisch für ausreichend erachtete. Im Idealfall war zu diesem Zeitpunkt dann die neuroleptische Schwelle auch erreicht. Das Überschreiten der neuroleptischen Schwelle wurde anhand der

Veränderung der Schriftgröße im Handschriftentest nach Haase bestimmt (siehe 2.2.2.).

#### Untersuchungsverfahren

Die Simpson-Angus-Skala diente der klinischen Beurteilung von extrapyramidalmotorischen Störungen. Mit Hilfe des Handschriftentestes nach Haase wurde die neuroleptische Schwelle bestimmt. Zur Beurteilung der Psychopathologie wurden die Clinical Global Impressions und die Brief Psychiatric Rating Scale ausgewählt. Mit Hilfe eines an einen PC angeschlossenen Schreibtablets wurden kinematische Parameter der Handschrift untersucht. Tapping, Tremoranalyse und Armfalltest wurden von den Mitarbeitern der neuropsychologischen Arbeitsgruppe der psychiatrischen Klinik des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Mit Hilfe eines Torque-Motors wurde der Muskeltonus in Armbeugern und –streckern von den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Motorik der psychiatrischen Klinik des Klinikums rechts der Isar apparativ gemessen.

#### Zeitlicher Verlauf

Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung des Patienten wurden jeweils am Montag, Mittwoch und Freitag zunächst die Items der Simpson-Angus-Skala bewertet, anschließend wurden die Kinematik, Tapping, Tremor- und Armfalltest sowie die Muskeltonusmessung durchgeführt. Ebenfalls an diesen Tagen füllte der Patient eine Befindlichkeitsskala aus, abwechselnd Bf-S und Bf-S'.

Einmal wöchentlich beurteilte der behandelnde Arzt die Items der BPRS und CGI für seinen Patienten. Die Schriftprobe für den Test nach Haase wurde jeden Tag erhoben. Bis zum Erreichen der Schwellendosierung wurde nach oben beschriebener Testbatterie verfahren, eine Woche nach Erreichen der neuroleptischen Schwelle wurde die gesamte Testbatterie abschließend noch einmal durchgeführt.

**Tabelle 2: Untersuchungsablauf**

Handschriftentest	täglich
Simpson-Angus-Skala	Mo, Mi, Fr
Kinematik	Mo, Mi, Fr
Tapping, Tremor- und Armfallanalyse	Mo, Mi, Fr
Muskeltonusmessung	Mo, Mi, Fr
Bf-S	Mo, Mi, Fr
BPRS, CGI	wöchentlich
Dosisänderung	Mo, Mi, Sa abends

### 3.2. Patientenstichprobe

Im Rahmen dieser Pilotstudie wurden insgesamt 22 Patienten untersucht, die die Einschlusskriterien erfüllten. 20 Patienten wurden stationär in der psychiatrischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar in München behandelt, zwei Patienten in einer Aufnahmestation des Bezirkskrankenhauses Haar.

Bei zwei Versuchspersonen wurde die Diagnose einer wahnhaften Störung gestellt (ICD-10: F22), bei drei Versuchspersonen wurde eine akute psychotische Störung (ICD-10: F23) diagnostiziert, bei allen anderen wurde eine Schizophrenie (ICD-10: F20) festgestellt.

VP 05 und VP 19 wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen, da beide keine neuroleptische Monotherapie erhalten hatten. Zwei Patienten (VP 01 und VP 14) zogen ihre Einwilligung zurück und wurden ebenfalls nicht in die Auswertung eingeschlossen. Von den restlichen achtzehn Patienten waren zwölf weiblich (66,7%) und sechs männlich (33,3%). Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 65 Jahren (arithmetisches Mittel = 33,4 Standardabweichung = 11,6).

Im Folgenden soll die psychiatrische Vorgeschichte der Versuchspersonen, die vollständig am Pilotprojekt „Neuroleptische Schwellenbestimmung“ teilnahmen, kurz dargestellt werden. Bei VP 02 wurde die Erstmanifestation einer paranoid-halluzinatorischen Psychose (ICD-10: F20.0) diagnostiziert, bei VP 03 wurde erstmals der Verdacht einer Schizophrenia simplex geäußert (ICD-10: F20.6). VP 04 litt zum Zeitpunkt der Untersuchung seit 4 Jahren unter einer wahnhaften Störung

(ICD-10: F22.0) und war nicht neuroleptisch vorbehandelt. VP 06 war erstmals an einer paranoiden Schizophrenie (ICD-10: F20.0) erkrankt. VP 07 war zum Zeitpunkt der Studienuntersuchung seit 9 Jahren an einer paranoid-halluzinatorischen Psychose (ICD-10: F20.0) erkrankt und wurde mit dem Neuroleptikum Perazin vorbehandelt. Bei VP 08 wurde die Erstmanifestation einer hebephrenen Schizophrenie (ICD-10: F20.1) diagnostiziert. VP 09 wurde wegen der dritten Episode einer paranoid-halluzinatorischen Psychose (ICD-10: F20.0) stationär aufgenommen, die Ersterkrankung war im Jahr 1993. VP 09 war mit Flupentixol und Olanzapin vorbehandelt worden. VP 10 war vermutlich bereits seit 1993 an einer paranoid-halluzinatorischen Psychose (ICD-10: F20.0) erkrankt, bisher erfolgte eine kurze ambulante Behandlung mit Benperidol. Bei VP 11 wurde eine akute schizophreniforme psychotische Störung (ICD-10: F23.2) festgestellt. VP 12 erkrankte erstmals 1993 an einer wahnhaften Störung (ICD-10: F22.0), eine Vorbehandlung war mit Flupentixol erfolgt. VP 13 war 1996 erstmals an einer Schizophrenie erkrankt, war seither dreimal stationär aufgenommen worden und hatte zuletzt Perazin erhalten. Bei VP 15 wurde erstmals eine akute psychotische Störung (ICD-10: F23.1) diagnostiziert. VP 16 litt unter der zweiten Episode einer seit 3 Jahren bestehenden paranoiden Schizophrenie (ICD-10: F20.0), eine Vorbehandlung war mit Fluspirilen durchgeführt worden. Bei VP 17 und VP 18 wurde erstmals eine paranoid-halluzinatorische Schizophrenie (ICD-10: F20.0) diagnostiziert. Bei VP 20 war erstmalig eine akute schizophreniforme Störung (ICD-10: F23.2) festgestellt worden. VP 21 war aufgrund der zweiten Episode einer paranoiden Schizophrenie (ICD-10: F20.0) stationär aufgenommen worden, erstmals erkrankte VP 21 im Jahr 1994 und wurde dann ein Jahr lang neuroleptisch behandelt. VP 22 litt ebenfalls unter einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie (ICD-10: F20.0) und war wegen der dritten Episode stationär aufgenommen worden. Vorbehandelt war VP 22 mit Haloperidol, Flupentixol und Sertindol.

### 3.3. Untersuchungsverfahren

#### 3.3.1. Handschriftentest nach Haase

Um inter- und intraindividuell valide und reliable Ergebnisse zu erlangen, wurden beim Handschriftentest nach Haase, der täglich durchgeführt wurde, die

standardisierten Testbedingungen von Haase übernommen (Haase, 1966, S. 109; 1978, S. 30; 1980, S. 1811; 1985, S. 212 – 213; Haase et al., 1978, S. 84).

Die Schreibbedingungen mussten stets die selben sein, d. h. die Patienten benutzten jeden Tag den gleichen Kugelschreiber und schrieben immer zur gleichen Uhrzeit am gleichen ausreichend großen Tisch auf ein DIN-A4-Blatt einen identischen Text. Dieser musste in Schreibrift, ohne Unterbrechung und möglichst flüssig dreimal untereinander abgeschrieben werden, wobei zwischen den einzelnen Versen ein mindestens fingerbreiter Abstand und zum linken Rand ein mindestens 2 Zentimeter großer Abstand eingehalten werden sollte. Als Text hat sich nach Haase im deutschsprachigen Raum die folgende Strophe eines bekannten deutschen Volksliedes bewährt:

„Der Mai ist gekommen,  
die Bäume schlagen aus.  
Da bleibe wer Lust hat,  
mit Sorgen zu Haus.“

Die Patienten trugen auf den Formularen ihren Namen, das Datum und die Uhrzeit ein. Um eine möglichst hohe Motivation zur Mitarbeit zu schaffen, wurde den Patienten die Methode und ihre Hintergründe überblicksartig erklärt, jedoch wurde nicht erwähnt, auf welche Art und Weise sich die Schrift eventuell verändern könnte, um Versuchsleiter-Erwartungseffekte auszuschließen (Six, 1994, S. 854).

Vor Beginn der neuroleptischen Therapie wurde die erste Schriftprobe angefertigt, die dann im weiteren Verlauf als Bezugsschrift benutzt wurde. Anschließend erstellten alle Patienten solange täglich eine weitere Schriftprobe, bis der behandelnde Arzt die neuroleptische Dosierung für ausreichend erachtete und die Abschlussuntersuchung durchgeführt wurde.

Eine Kombination von Neuroleptika mit anticholinergen Antiparkinsonmedikamenten wie zum Beispiel Biperiden wirkt der Verkleinerung der Handschriftenfläche entgegen, so dass die feinmotorische Hypokinesie ausbleibt und die neuroleptische Schwelle nicht bestimmt werden kann. Daher musste auf die Gabe von Antiparkinsonmitteln verzichtet werden (siehe auch unter Punkt 3.1.).

Die Schriftproben wurden mittels eines handelsüblichen Scanners in den Computer eingelesen und mit der Software „Computergestützte Methode zur Auswertung von

Handschriftentests nach Haase“ bearbeitet. Zur Auswertung wurde mit Hilfe der Computermouse jeweils ein Rechteck um die drei Verse gelegt, wobei die Seiten der Rechtecke so gewählt wurden, dass die Ober- und Unterlängen der auszuwertenden Schrift gerade noch innerhalb des Rechteckes lagen. Nach Anklicken der linken oberen Ecke konnte bei gedrückter Maustaste ein solches Rechteck um die jeweilige Strophe gelegt werden. Die Software ermöglicht auch eine automatische Festlegung der Rechtecke; diese Möglichkeit wurde jedoch nicht genutzt, da damit relativ häufig ungenaue bzw. falsche Rechtecke bestimmt wurden und es sich als einfacher erwies, die Rechtecke von vornherein manuell mit der Maustaste festzulegen. Anschließend wurden dann von der Software die Flächen der Rechtecke bestimmt. Diese wurden addiert und mit den Flächen der Bezugsschrift verglichen. Die jeweilige Veränderung wurde in Prozent angezeigt, wobei die Bezugsschrift den Wert „0“ hatte und Verkleinerungen mit negativen Werten angegeben wurden, Vergrößerungen mit positiven Werten. Die Auswertung der täglich angefertigten Schriftproben erfolgte jeden Tag, so dass Veränderungen der Handschriftengröße sehr schnell registriert werden konnten. Diese Veränderungen wurden anhand von Balkendiagramme graphisch verdeutlicht. Haase spricht ab einer Verkleinerung der Handschrift von mehr als 12% von einer „neuroleptischen“, d. h. durch Neuroleptika verkleinerten Schrift (Haase, 1985, S. 215). Demnach ist die neuroleptische Schwelle bei einer Verkleinerung der Handschrift um 13% im Vergleich zur Bezugsschrift erreicht, sofern die in den darauffolgenden Tagen erhobenen Schriftproben den Trend dieser Verkleinerung bestätigen (Haase, 1985, S. 282). Haase definierte den Bereich einer Verkleinerung der Handschrift zwischen 13 und 20% als leicht neuroleptisch, den Bereich von –21 bis –30% als mäßig neuroleptisch und den Bereich von –31 bis –42% als schwer neuroleptisch (Haase, 1985, S. 215).

Die mit diesem Handschriftentest nach Haase ermittelte neuroleptische Schwelle wurde als Referenzwert für die anderen Untersuchungsmethoden benutzt. Bei ausreichender klinischer Besserung des Patienten wurde die durch den Handschriftentest ermittelte Schwellendosierung beibehalten.

### 3.3.2 Kinematische Untersuchungen am Schreibtablett

#### 3.3.2.1. Aufbau der Schreibtablettuntersuchung

Im Folgenden werden nun der Aufbau und der Ablauf der Schreibtablettuntersuchung erläutert. Dazu werden dann die zehn durchgeführten Einzeluntersuchungen am Schreibtablett näher beschrieben.

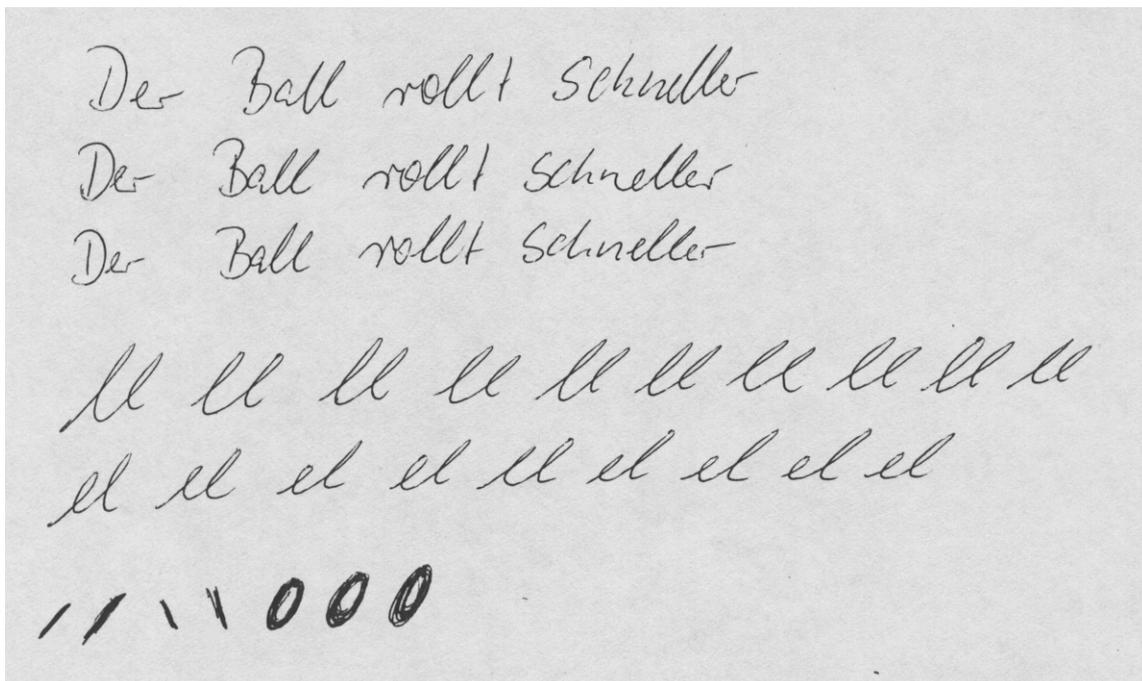
An den Untersuchungstagen Montag, Mittwoch und Freitag wurde mit den Probanden noch ein weiterer Schreibtest durchgeführt. Dazu wurde das Grafiktablett UltraPad der Firma Wacom an einen Personal Computer angeschlossen. Mit einem speziellen kugelschreiberähnlichen Stift konnte der Proband auf ein DIN-A4-Blatt schreiben, das auf dem Schreibtablett lag. Mit Hilfe des Computerprogrammes „CS Version 4.3 zur Analyse von Schreibbewegungen“ wurden die Schriftproben registriert und bearbeitet. Eine detaillierte Beschreibung der Vorgehensweise bei der computergestützten kinematischen Analyse erfolgt unter dem Punkt 3.3.2.2..

Zunächst wurde den Patienten der gesamte Ablauf der Registrierung erklärt, dabei wurde betont, dass die Patienten flüssig in ihrer „normalen“ Handschrift schreiben und nicht etwa versuchen sollten, möglichst „schön“ zu schreiben. Für jeden Probanden wurden individuell optimale Schreibbedingungen hergestellt, durch Höheneinstellung des Bürostuhles und durch eine für den Einzelnen angenehme Positionierung des Schreibtablettes. Vor Beginn der eigentlichen Untersuchung konnten sich die Patienten mit dem Schreiben auf dem Tablett vertraut machen und einige Worte schreiben.

Die ausgewählten zehn Einzelversuche unterschiedlicher Dauer ermöglichen einen genauen Überblick über die verschiedenen Aspekte der Schreibbewegung (Mai, Marquardt, 1996, S. 71).

Der erste Versuch dauerte dreißig Sekunden. In dieser Zeit sollte der Satz „Der Ball rollt schneller“ dreimal untereinander geschrieben werden. Beim zweiten Versuch wurden die Probanden aufgefordert, zehn Sekunden lang die Buchstaben „ll“ zu schreiben. Im dritten Versuch galt es, „el“ wiederholt während zehn Sekunden niederzuschreiben. Der vierte Versuch bestand darin, übereinandergelagerte Auf- und Abstriche zu produzieren, die durch alternierende Bewegungen im Handgelenk zustande kamen. Der fünfte Versuch war eine Wiederholung des vorhergehenden, diesmal mit der Aufforderung, die Auf- und Abstriche etwas schneller als zuvor

anzufertigen. Im sechsten Versuch sollten durch rasches Vor- und Zurückfahren der Finger Auf- und Abstriche erstellt werden. Der siebte Versuch war wiederum eine Wiederholung des vorangegangenen, jedoch mit der Anweisung, die Auf- und Abstriche etwas schneller zu machen. Im achten Versuch sollten Kringel übereinander geschrieben werden, etwa wie beim Großbuchstaben „O“. Der neunte Versuch war eine Wiederholung des achten, mit der Anordnung, etwas schneller zu „kringeln“. Beim zehnten Versuch sollten ebenfalls Kringel übereinander produziert werden, jedoch mit der Aufforderung, es so schnell wie möglich zu versuchen. Die Dauer der Versuche 4 bis 10 betrug jeweils fünf Sekunden.



**Abbildung 4: Schreibtablett-Untersuchung bei VP 06**

### 3.3.2.2. Technische Datenermittlung am Schreibtablett

Die folgenden technischen Daten wurden dem Bedienungshandbuch CS Version 4.3 (Mai, Marquardt, 1996, S. 5 – 8) sowie der Monographie „Diskrete motorische Störungen bei Schizophrenie“ von Jahn entnommen (Jahn, 1999, S. 139 - 148).

#### Datenregistrierung

Das Computerprogramm CS entstand im Rahmen der Rehabilitation von Patienten mit zerebralen Störungen, die häufig unter Beeinträchtigungen der Schreibbewegungen leiden. Da aus dem Schriftbild die jeweilige Bewegungsstörung

nicht genau ermittelt werden kann, müssen die Bewegungen während des Schreibens direkt registriert werden, so dass der gesamte Bewegungsablauf eingehend untersucht werden kann. Diese direkte Datenregistrierung erfolgte unter Verwendung eines an einen PC angeschlossenen Digitalisiertablettes. Mit Hilfe einer solchen Messanordnung kann die Datenaufzeichnung der Schreibbewegung unter annähernd natürlichen Schreibbedingungen erfolgen. Für jeden Probanden wurde an einem Bürostuhl eine individuell angenehme Sitzhöhe gewählt, so dass die Probanden bequem an einem Tisch sitzen konnten. Das Schreibtablett konnte auf dem Tisch verschoben werden, so dass jeder Proband seine gewohnte Schreibposition einnehmen konnte. Mit einem kugelschreiberähnlichen Stift schrieben die Probanden auf ein DIN-A4-Blatt, das auf dem Schreibtablett lag. Der Ort der Schreibspitze wird in der horizontalen (x) und der vertikalen (y) Koordinate mit einer räumlichen Auflösung von 0.05 mm und einer zeitlichen Auflösung von 100 – 200 Hz erfasst. Ein induktives Messverfahren ermöglicht sogar dann eine Erfassung der Schreibbewegung, wenn der Stift vom Papier abgehoben wird. Bis zu einer Höhe von 1.3 cm über dem Schreibtablett können also auch Schreibbewegungen, bei denen oft abgesetzt wird, vollständig registriert werden.

#### Filterung der Daten

Bei der Registrierung der Ortskoordinaten der Schreibstiftspitze treten räumliche, zeitliche und systembedingte Fehler auf. Die einzelnen korrelierten und unkorrelierten Fehler bilden zusammen den tatsächlich zu erwartenden kumulierten räumlichen Fehler in den erfassten Daten. Dieser resultierende Fehler in der Ortskurve ist nicht durch die räumliche Auflösung von ca. 0.05 mm bestimmt, sondern durch die tatsächliche Genauigkeit des Graphiktablettes, die etwa 0.2 mm beträgt. Um die auftretenden Fehler in den Ableitungen betrachten zu können, wird vereinfachend ein überwiegend zufallsverteilter räumlicher Fehler angenommen. Dieser räumliche Fehler wird bei der Berechnung der Geschwindigkeit durch die Multiplikation mit dem Faktor  $\sqrt{2} \times$  Abtastrate N und bei der Berechnung der Beschleunigung sogar durch die Multiplikation mit  $2 \times N^2$  verstärkt (Marquardt, Mai, 1994, S. 40). Somit kommt es zu erheblichen Abweichungen bei den Ableitungen der ungefilterten Ortsdaten. Diese von der Amplitude der Bewegung unabhängigen Fehler erreichen durch den Verstärkereffekt Größenordnungen, die im Bereich der

Werte bei normaler Handschrift liegen. Dadurch ergibt sich die Notwendigkeit einer Datenfilterung.

Mai und Marquardt verwenden dazu in dem von ihnen entwickelten Computerprogramm CS zur Fehlerbereinigung der Daten vor der Auswertung eine Kernschätzung. Eine gleitende Mittelung der Daten ist das Ergebnis einer nonparametrischen Kernschätzung. Gegenüber anderen Filtermethoden bietet der Kernschätzer den Vorteil einer getrennten Adaptation für die verschiedenen Ableitungen sowie eine sehr hohe Rechengeschwindigkeit. Marquardt und Mai haben 1994 ausführlich die mathematischen Grundlagen bei dieser Schätzfunktion dargestellt (Marquardt, Mai, 1994, S. 40 – 41). Aufgrund von Ergebnissen einer Datensimulation empfehlen die Autoren zur optimalen Filteranpassung eine Minimierung des mittleren quadratischen Fehlers bei der Hauptfrequenzkomponente von 5 Hz. Die Fehlerminimierung, die im Programm CS berechnet werden, erfolgt dabei getrennt für die Ableitungen. Dadurch ergeben sich folgende optimale Bandbreiten für die Kernschätzung: 30 ms für die Glättung der Ortskurve, 50 ms für die Glättung und Ableitung der Geschwindigkeit und 70 ms für die Glättung und Ableitung der Beschleunigung (Marquardt, Mai, 1994, S. 42). Die bereits erwähnte Fehlerverstärkung in den Ableitungen kann durch die getrennte Anpassung der Filterparameter direkt kompensiert und bis auf unkritische Restfehler reduziert werden. Die Filtereinstellungen von 30 bzw. 50 bzw. 70 ms wurden während der gesamten Dauer der Pilotstudie verwendet.

#### 3.2.2.3. Auswertung am Schreibtablett

Im Folgenden werden die untersuchten Parameter der Schreibtablettuntersuchung kurz erläutert. Zur Auswertung des Satzes „Der Ball rollt schneller“ wurden fünf Parameter herangezogen. Die Frequenz der in Richtung der y-Achse des Tablettes oszillierenden Schreibbewegungen wird in Hertz (Hz) angegeben. Der Parameter „smi“ stellt die mittlere Amplitude der Schrift dar und wird in Millimetern berechnet. „Stmi“ beschreibt die mittlere Dauer eines Strokes in Millisekunden. Ein Stroke in der Ortskurve ist definiert durch den zeitlichen Abstand zweier aufeinanderfolgender Umkehrpunkte der Bewegung (Minima bzw. Maxima von y); diese Umkehrpunkte entsprechen Nulldurchgängen der Geschwindigkeit. Die intraindividuelle Variabilität der Amplitude wird mit „sva“ abgekürzt, die zeitliche Variabilität eines Strokes mit

„stva“. Bei den repetitiven Bewegungen, wie dem Schreiben von „el“ , „ll“, Stricheln und Kreiseln, wurden folgende Parameter untersucht: „smi“, die mittlere Amplitude der Schrift, die Frequenz „freq“ und die mittlere Beschleunigung „ami“. Des weiteren werden die Parameter „vch“ und „ach“, die die Anzahl der Inversionen im Geschwindigkeits- bzw. Beschleunigungsprofil eines Segmentes darstellen, zur Auswertung herangezogen. Die Variabilitäten von Geschwindigkeit und Beschleunigung „vva“ und „ava“ wurden ebenfalls untersucht. In allen Fällen wurden als Kennwerte der intraindividuellen Variabilität sogenannte Variationskoeffizienten (VK) berechnet und verwendet ( $VK = SD/M \times 100$ ). Zur Parameter-Definition der kinematischen Kennwerte vgl. ausführlicher Jahn, 1999 und Jahn, Cohen, 1999.

### 3.3.3. Verwendete Skalen

#### 3.3.3.1. Simpson-Angus-Skala

Die Patienten dieser Pilotstudie wurden alle zwei Tage auf das Vorhandensein extrapyramidaler Symptome klinisch untersucht. Diese Untersuchungen führte stets derselbe Untersucher durch. Dazu wurden acht Items der Simpson-Angus-Skala verwendet (Simpson, Angus, 1970, S. 17 – 19). Simpson und Angus modifizierten im Jahre 1970 eine ältere Ratingskala für extrapyramidale Systemstörungen und überprüften die Validität und die Reliabilität der erweiterten Skala. Diese Simpson-Angus-Skala ist eine fünfstufige Ratingskala, die Stufen umfassen den Bereich von 0 bis 4, wobei „0“ keinen und „4“ einen maximalen pathologischen Befund darstellt. Die Werte 1 bis 3 sind Abstufungen zwischen den Extremwerten. Die Items „Gang“, „Fallenlassen der Arme“, „Schulterschütteln“, „Ellenbogensteifigkeit“, „Fallenlassen des Handgelenks“, „Beinpendeln“, „Fallenlassen des Kopfes“ und „Tremor“ wurden nacheinander untersucht. Beim „Gang“ soll der Patient im Untersuchungsraum hin- und hergehen. Dabei achtet der Untersucher vor allem auf den Gang, das Mitschwingen der Arme und die gesamte Körperhaltung. Um das „Fallenlassen der Arme“ zu beurteilen, wird der Patient aufgefordert, beide Arme auf Schulterhöhe anzuheben und sie dann seitlich fallen zu lassen, wobei die Handflächen beim Gesunden locker auf die Oberschenkel aufprallen und dabei ein deutlicher Aufschlag zu hören ist. Bei Patienten mit Parkinsonoid fallen die Arme mit reduzierter Geschwindigkeit auf die Oberschenkel und es ist kein lauter Anprall zu hören. Beim

„Schultererschütteln“ wird ein Arm des Patienten um 90° angewinkelt und der Untersucher bestimmt dann durch Vor- und Zurückschieben des Oberarmes des Patienten das Ausmaß des Widerstandes gegen diese Bewegung, wobei er mit einer Hand die Hand des Patienten und mit der anderen den Ellenbogen des zu untersuchenden Armes umfasst. Am anderen Arm des Patienten wird in derselben Weise verfahren. Passive Beugung und Streckung in beiden Ellenbogengelenken werden zur Überprüfung der „Ellenbogensteifigkeit“ herangezogen. Der Widerstand gegen diese passive Bewegung wird beobachtet, wobei der Untersucher darauf achtet, dass der Patient seine Muskulatur völlig entspannt und das Ergebnis nicht durch eine willkürliche Muskelkontraktion verfälscht. Diese Muskelentspannung gilt auch für das „Fallenlassen des Handgelenkes“. Hierbei wird das Handgelenk des Patienten mit einer Hand umfasst, mit der anderen Hand hält der Untersucher die Finger des Patienten und führt eine passive Beugung und Streckung im Handgelenk durch und eine alternierende Bewegung nach radial und ulnar. Wiederum wird der Widerstand gegen diese Bewegung notiert. Beim „Beinpendeln“ wird der Patient gebeten, sich auf einen Tisch zu setzen und seine Beine herabhängen zu lassen. Der Untersucher hebt dann ein Bein des Patienten bis in die Horizontale und lässt es fallen. Der Widerstand gegen den Fall und das Ausmaß der Schwingbewegung werden für die Bewertung herangezogen. Zur optimalen Untersuchung des Items „Fallenlassen des Kopfes“ sollte der Patient im Bett oder auf einer weichen Unterlage liegen, da sein Kopf mit beiden Händen vom Untersucher angehoben und dann fallengelassen wird. Bei Personen ohne extrapyramidalmotorische Störungen fällt der Kopf auf die Unterlage; den Probanden sollte zuvor allerdings erklärt werden, was der Untersucher machen wird, um eine Verfälschung des Untersuchungsergebnisses durch ein Anspannen der Nackenmuskulatur zu vermeiden. Die Fallbewegung des Kopfes ist bei Personen mit EPMS verlangsamt, bei extremem Parkinsonismus fehlt sie eventuell völlig. Zum Abschluss der klinischen Untersuchung wird der „Tremor“ bewertet. Beim Auf- und Abgehen im Zimmer achtet der Untersucher auf Fingertremor, auf Tremor der Hand oder des Armes, auf einen Tremor in einem oder mehreren Körpergliedern oder gar des ganzen Körpers.

Durch Addition der einzelnen Item-Scores erhält man den Gesamtscore. Die Autoren halten den Bereich von „0“ bis „2.4“ für „normal“, bezogen auf die hier verwendeten acht Items (Simpson, Angus, 1970, S. 14). Darüber liegende Werte können durch extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen bedingt sein.

### 3.3.3.2. Brief Psychiatric Rating Scale und Clinical Global Impressions

Am ersten Untersuchungstag eines neu in die Pilotstudie aufgenommenen Patienten wurde vom behandelnden Arzt ein Formular der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) mit achtzehn Items ausgefüllt (Overall, Gorham, 1996, S. 105). Diese Items sind: Körperbezogenheit, Angst, emotionale Zurückgezogenheit, Zerfall der Denkprozesse, Schuldgefühle, Gespanntheit, Maniertheit und Affektiertheit und Positur, Größenideen, depressive Stimmung, Feindseligkeit, Misstrauen und paranoide Inhalte, Halluzinationen, motorische Verlangsamung, unkooperatives Verhalten, ungewöhnliche Denkinhalte, affektive Abstumpfung und Verflachung, Erregung sowie Orientierungsstörungen. Die BPRS von Overall und Gorham entstand als Kurzversion aus zwei ausführlicheren Skalen von Lorr et al., nämlich der Multidimensional Scale for Rating Psychiatric Patients und der Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale (Overall, Gorham, 1996, S. 105). Diese siebenstufige Ratingskala wurde vor allem für erwachsene stationäre Psychiatriepatienten konstruiert, kann jedoch auch im ambulanten Bereich verwendet werden. Da die Skala zur Beschreibung des Verlaufes geeignet ist, wurde sie nach der Erstuntersuchung einmal pro Woche ausgefüllt, bis die Untersuchungen des Patienten innerhalb der Pilotstudie abgeschlossen waren.

Zur Auswertung wurden alle 18 Punktwerte addiert. Dieser Gesamt-Rohwert kann das Ausmaß der psychischen Erkrankung darstellen und wurde zur Verlaufsbeschreibung benutzt.

Clinical Global Impressions (CGI) und BPRS wurden zu denselben Messzeitpunkten erhoben (National Institute of Mental Health, 1996, S. 147). Bei der CGI wurde hierbei nur das Item 1 „Schweregrad der Krankheit“ mit acht Abstufungen eingesetzt. Diese Abstufungen waren „1 = Nicht beurteilbar“, „2 = Patient ist überhaupt nicht krank“, „3 = Patient ist ein Grenzfall psychiatrischer Erkrankung“, „4 = Patient ist nur leicht krank“, „5 = Patient ist mäßig krank“, „6 = Patient ist deutlich krank“, „7 = Patient ist schwer krank“ und „8 = Patient gehört zu den extrem schwer Kranken“. Als zeitlicher Bezugsrahmen für die Beurteilung galt die Woche vor dem jeweiligen Untersuchungstag. Da sich diese Skala für eine Verlaufsbeschreibung eignet, wurde damit im Verlauf der Schweregrad der Krankheit für die Pilotstudie beurteilt (National Institute of Mental Health, 1996, S. 147).

### 3.3.3.3. Befindlichkeitsskalen Bf-S und Bf-S´

Alle zwei Tage füllten die Patienten eine Selbstbeurteilungsskala aus und zwar abwechselnd die Befindlichkeitsskala Bf-S und die Parallelf orm Bf-S´ von Zerssen und Koeller (Zerssen, Koeller, 1997, S. 700 – 701). Diese Skalen enthalten jeweils achtundzwanzig Gegensatzpaare von Eigenschaftswörtern. Die Patienten mussten sich entscheiden, welche der beiden angegebenen gegensätzlichen Eigenschaften im Moment am ehesten auf sie zutraf und diese dann ankreuzen. Wenn sie sich für keine der beiden Möglichkeiten entschließen konnten, gab es als Alternative die Spalte „weder - noch“. In erster Linie soll diese Skala subjektives Befinden objektivieren und quantifizieren, sie dient vor allem der Erfassung der momentanen Beeinträchtigung des subjektiven Wohlbefindens (Zerssen, 1996, S. 31). Durch die wiederholten Anwendungen der Skala kann eine Befindlichkeitsveränderung gemessen werden, durch die gleichzeitige Verwendung der Parallelf orm Bf-S´ vergrößert sich die Zuverlässigkeit der Aussage (Zerssen, 1996, S. 31). Die Befindlichkeitsskala wurde insbesondere für Verlaufsbeschreibungen mit häufigen Messungen entwickelt, im Idealfall sollte alle zwei bis drei Tage eine Testung stattfinden (Zerssen, 1996, S. 31).

Bei der Auswertung wird die Anzahl der angekreuzten „negativen“ Eigenschaften mit „2“ multipliziert, die Zahl der ausgewählten neutralen Werte („weder - noch“) ergibt jeweils einen Punkt, die positiven Ankreuzungen keinen. Diese Werte werden zu einem Gesamtr ohwert, der die momentane Beeinträchtigung des subjektiven Befindens widerspiegelt, addiert (Zerssen, 1996, S. 31). Bei dieser Längsschnittuntersuchung wurden die einzelnen Gesamt-Rohwerte für die Dauer der Studienteilnahme für jeden Patienten graphisch dargestellt, um den Verlauf der Befindlichkeitsveränderung anschaulich zu machen.

## 4. Ergebnisse

Aufgrund mangelnder Homogenität der Probandengruppe sowie einer geringen Stichprobengröße von  $n = 18$  können keine inferenzstatistischen Aussagen getroffen werden. Deswegen sollen hier nur Einzelfallauswertungen dargestellt und gemeinsame Tendenzen analysiert werden. Dieses Pilotprojekt bereitet als Voruntersuchung eine größere Studie vor und dient vor allem dazu, Erfahrungen mit den Untersuchungsmethoden zu sammeln. In dieser Voruntersuchung soll herausgefunden werden, welche der verschiedenen Untersuchungsmethoden zur neuroleptischen Schwellenbestimmung geeignet sind, wie praktikabel die einzelnen Methoden sind und wie die verschiedenen Methoden miteinander korrelieren.

Vier Einzelverläufe wurden für eine detaillierte Beschreibung exemplarisch ausgewählt, da diese den methodischen Anforderungen am besten entsprechen; bei diesen vier Versuchspersonen konnte mit dem Handschriftentest nach Haase die neuroleptische Schwelle bestimmt werden. Da die Schreibtablettuntersuchung und der Simpson-Angus-Test mit der Haase-Methode verglichen werden sollen, ist eine Schwellenbestimmung im Haase-Test unabdingbar. Aus unterschiedlichen Gründen konnte bei den übrigen Versuchspersonen mit dem Handschriftentest nach Haase keine eindeutige neuroleptische Schwellenbestimmung erfolgen. Zum Teil lag dies daran, dass die behandelnden Ärzte das jeweilige Neuroleptikum nicht bis zum Erreichen der Schwelle aufdosierten, sondern mit dem Behandlungserfolg bereits zufrieden waren oder aber das Neuroleptikum wechseln wollten. Bei anderen Versuchspersonen konnte mit dem Haase-Test die Schwelle deshalb nicht bestimmt werden, weil unter den verwendeten atypischen Neuroleptika nahezu keine EPMS auftraten. Im Folgenden werden nun vier Versuchspersonen ausführlich beschrieben, bei denen es unter aufsteigender neuroleptischer Dosierung zu einer Verkleinerung der Handschriftentest nach Haase kam und somit die neuroleptische Schwelle bestimmt werden konnte.

Drei der ausgewählten Versuchspersonen wurden mit einem klassischen Neuroleptikum aufdosiert und zeigten extrapyramidalmotorische Symptome in Form einer Hypokinesie bei der Handschriftenuntersuchung nach Haase bzw. in Form eines Ansteigens des Scores in der Simpson-Angus-Skala. Eine Versuchsperson

erhielt ein atypisches Neuroleptikum und zeigte ebenfalls eine Verkleinerung der Handschriftenfläche mit zunehmender neuroleptischer Dosierung.

Die Versuche „Satz 1“, „Satz 2“, „ll schreiben“, „el schreiben“, „aus dem Handgelenk schneller stricheln“, „aus den Fingern schneller stricheln“, „schneller kreiseln“ und „schnellstmöglich kreiseln“ der Schreibtablettuntersuchung wurden zunächst mit dem Computerprogramm CS Version 4.3 ausgewertet, die kinematischen Kennwerte wurden dann mit dem Statistikprogramm SPSS 10.0 berechnet. Mit dem Computerprogramm Excel 97 wurden anschließend für jede Person jeweils acht Diagramme erstellt. Außer den spezifischen Schreibtablettparametern für jeden Untersuchungstag werden darauf die Daten des Haase-Testes (Haase), die Haloperidoläquivalenz (haldäq), der Summenscore der Simpson-Angus-Skala (epssum), der Summenwert der Befindlichkeitsskala Bf-S bzw. Bf-S´(bfs) und einmal wöchentlich der Score der Clinical Global Impressions (cgi) abgebildet. Aus Praktikabilitätsgründen wurden bei den Ergebnissen des Haase-Testes die Vorzeichen vertauscht, d.h. eine Verkleinerung der Handschriftenfläche wird mit positiven Werten dargestellt. Der verbalen Verlaufsbeschreibung wird im Folgenden jeweils die graphische Auswertung vorangestellt. Zunächst wird nun der Verlauf bei der Versuchsperson 06 beschrieben.

VP 06 wurde langsam mit Haloperidol aufdosiert; an jedem Untersuchungstag wurde die Haloperidoldosierung um 1 mg erhöht, so dass am 6. Untersuchungstag 5 mg Haloperidol gegeben wurden, anschließend wurde auf 4 mg Haloperidol reduziert (gelbe Kurve „haldäq“). Im Handschriftentest nach Haase (rote Kurve „Haase“) zeigt sich mit ansteigender Haloperidoldosierung eine zunehmende Verkleinerung der Handschriftenfläche mit einer Latenz von circa einem Untersuchungstag; das Maximum der Neuroleptikumdosierung ist am Tag 6 erreicht, die maximale Verkleinerung der Handschriftenfläche am Untersuchungstag 7 mit einer Verkleinerung um 39%. Nach der Reduktion von Haloperidol auf 4 mg am Tag 7 nimmt die Verkleinerung der Handschriftenfläche auf -30% ab. Nach der Theorie von Haase war die neuroleptische Schwelle bei dieser VP sicher am Tag 5 erreicht, nämlich mit einer Verkleinerung der Testschrift im Vergleich zur Bezugsschrift um 23%. An diesem Tag, an dem die Schwelle wohl erreicht ist, zeigt sich im Befindlichkeitsbogen Bf-S der niedrigste Summenscore (braune Kurve „bfs“). Im Untersuchungsverlauf zeigt sich beim Bf-S insgesamt ein leichter Trend zu niedrigeren Werten. Die Schwellendosierung liegt in diesem Fall wohl bei ca. 4 mg Haloperidol. Eine

Veränderung des Simpson-Angus-Scores zeigt sich bei dieser VP erstmals am Tag 4 mit einem Punkt (orange Kurve „epssum“), extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen sind erst ab Untersuchungstag 6 zu erkennen (4 Punkte auf der Simpson-Angus-Skala). Erwartungsgemäß stellt der Handschriftentest hierbei einen sensibleren Indikator für EPMS dar als die klinische Untersuchung anhand der Simpson-Angus-Skala. Der Summenwert der CGI bleibt zunächst unverändert und zeigt erst bei der Abschlussuntersuchung einen niedrigeren Score, was sich mit der Wirkungslatenz von Neuroleptika gut erklären lässt.

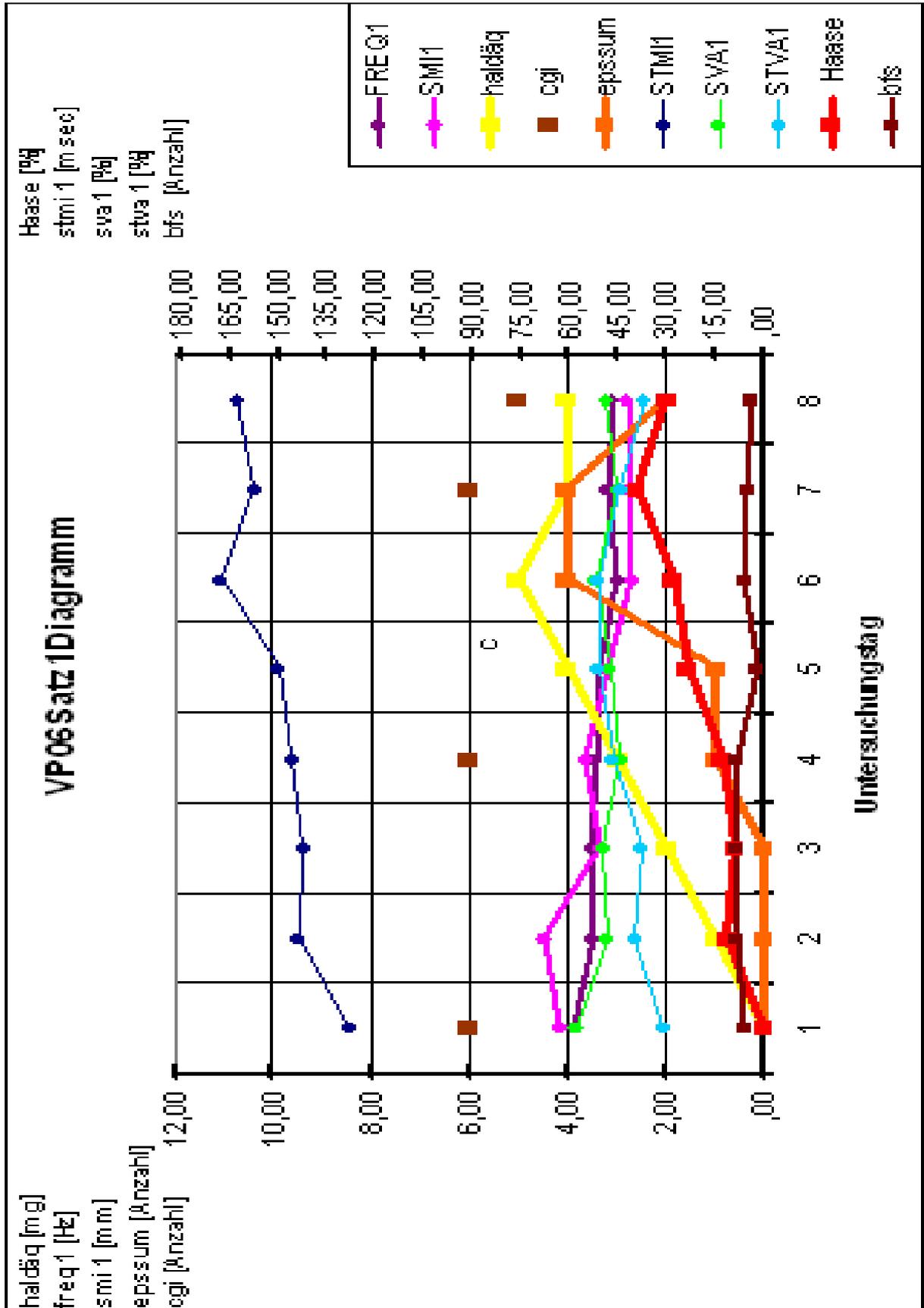


Abbildung 5: VP 06 Satz 1

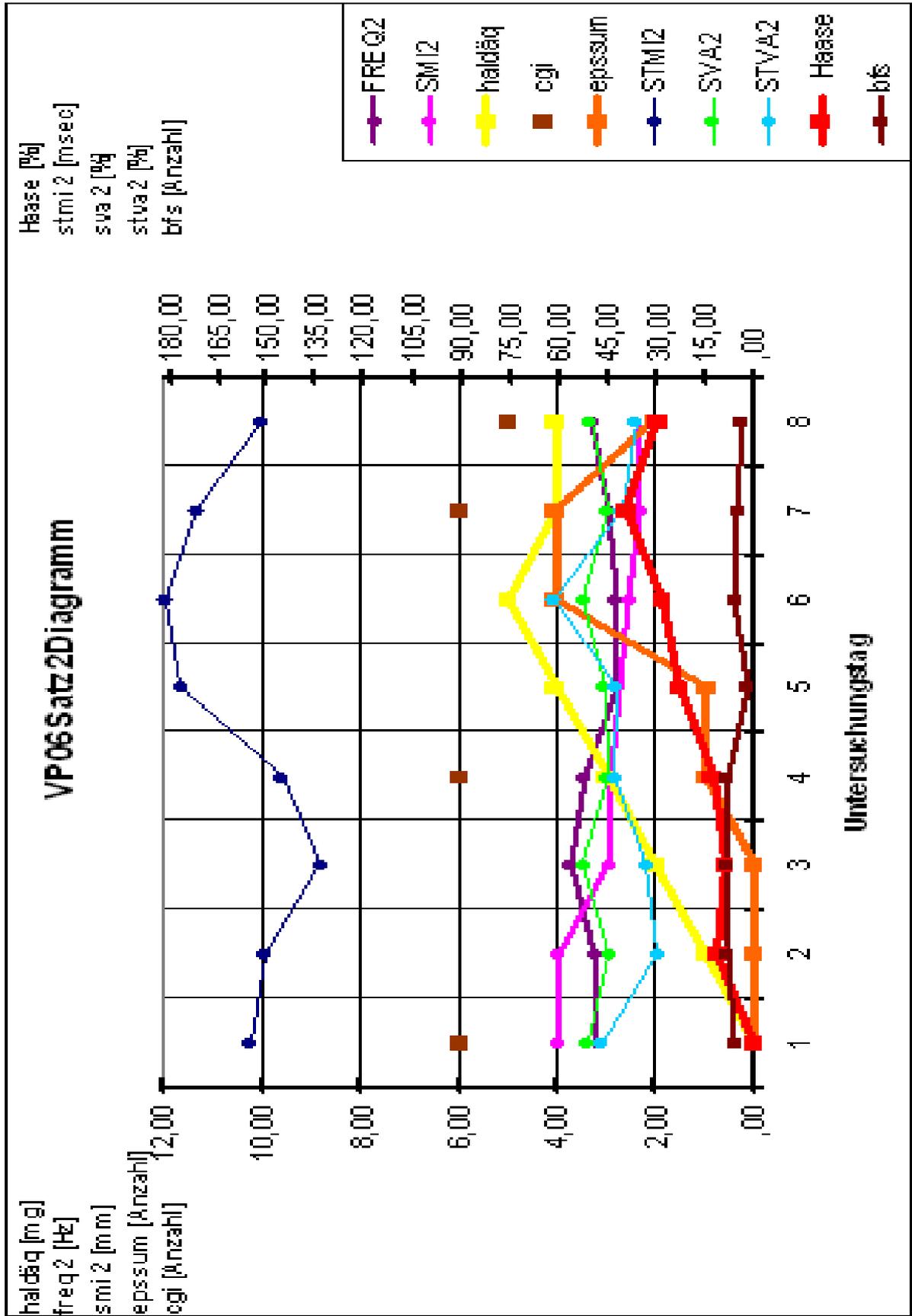


Abbildung 6: VP 06 Satz 2

Die mit den Versuchen „Satz 1“ und „Satz 2“ erhobenen Daten der Schreibtablettuntersuchung bringen folgende Ergebnisse: die Variable „smi 1“ (pinke Kurve „smi“), die die mittlere Amplitude der Schrift darstellt, nimmt im Verlauf der ersten 6 Untersuchungstage ab, von 4.18 mm am Tag 1 auf 2.66 mm am Tag 6, an den darauffolgenden Tagen ist eine geringe Zunahme auf 2.73 mm und 2.77 mm zu sehen. Auch im Satz 2 zeigt die mittlere Amplitude der Schrift einen ähnlichen Verlauf; „smi 2“ nimmt von 3.99 mm am Tag 1 auf 2.29 mm am Tag 7 ab und steigt am Tag 8 auf 2.39 mm. Die Variable „smi“, die die mittlere Amplitude der Schrift, bestätigt hier die Verkleinerung der Handschrift im Haase-Test in ähnlichem Ausmaß und scheint möglicherweise zur Schwellenbestimmung herangezogen werden zu können.

Bei der Bestimmung der Frequenz (lila Kurve „freq 1“) im Satz 1 zeigt sich ebenfalls eine deutliche Reduktion: die Frequenz nimmt von 3.86 Hz am Tag 1 auf 2.98 Hz am Tag 6 ab, anschließend steigt sie auf 3.19 Hz. Im Satz 2 ist diese Reduktion nicht einheitlich zu erkennen, von 3.19 Hz am Tag 1 steigt die Frequenz (lila Kurve „freq 2“) auf 3.70 Hz am Tag 3, fällt dann auf 2.80 Hz am Tag 5 und steigt dann langsam an auf 3.28 Hz am Tag 8. Satz 1 und Satz 2 werden unmittelbar nacheinander geschrieben; die Veränderung einer Variable müsste sich daher auch in beiden Sätzen zeigen, wenn diese Variable zur Schwellenbestimmung geeignet wäre. Bei VP 06 ist diese Veränderung der Frequenz in den Sätzen 1 und 2 jedoch nicht synchron.

Die Variable „stmi 1“ (dunkelblaue Kurve „stmi“), also die mittlere Dauer eines Strokes, zeigt im Satz 1 eine eindeutige Tendenz: von Tag 1 mit 128.10 msec nimmt „stmi 1“ zu bis zum Tag 6 mit 167.95 msec, die Dauer eines Strokes wird also zunächst länger, um an den Tagen 7 und 8 wieder etwas kürzer zu werden. Im Satz 2 ist bei „stmi 2“ keine klare Richtung zu erkennen, zunächst nimmt die Variable von Tag 1 mit 155.20 msec bis zum Tag 3 mit 133.40 msec ab, steigt dann auf 181.60 msec am Tag 6 und fällt dann wieder etwas ab. Das Maximum der mittleren Strokedauer bei beiden Sätzen ist am Tag 6, an dem auch die höchste Haloperidoldosierung gegeben wurde und die EPMS auf der Simpson-Angus-Skala den größten Wert erreichen. Die Variable „stmi“ ist mit der Variable „freq“ hoch korreliert; dadurch lässt sich die uneinheitliche Veränderung von „stmi“ im Satz 2 und die dementsprechende, bereits erwähnte Veränderung der Frequenz im Satz 2 gut erklären.

Die Variabilität der Amplitude „sva“ (grüne Kurve „sva“) zeigt in beiden Sätzen keine eindeutige Tendenz. Die Variabilität eines Strokes „stva“ (hellblaue Kurve „stva“) dagegen verhält sich im Satz 1 ähnlich wie die mittlere Dauer eines Strokes „stmi 1“, von 30.94 % am Tag 1 steigt sie auf 51.26 % am Tag 6 und fällt anschließend ab, auf 36.77 % am Tag 8. Im Satz 2 gibt es größere Schwankungen bei „stva 2“, es lässt sich aber dennoch eine ähnliche Veränderung wie bei Satz 1 erkennen; von Tag 1 mit 47.11 % steigt stva 2 bis 61.80 % am Tag 6 an, um anschließend wieder auf 36.73 % zu sinken.

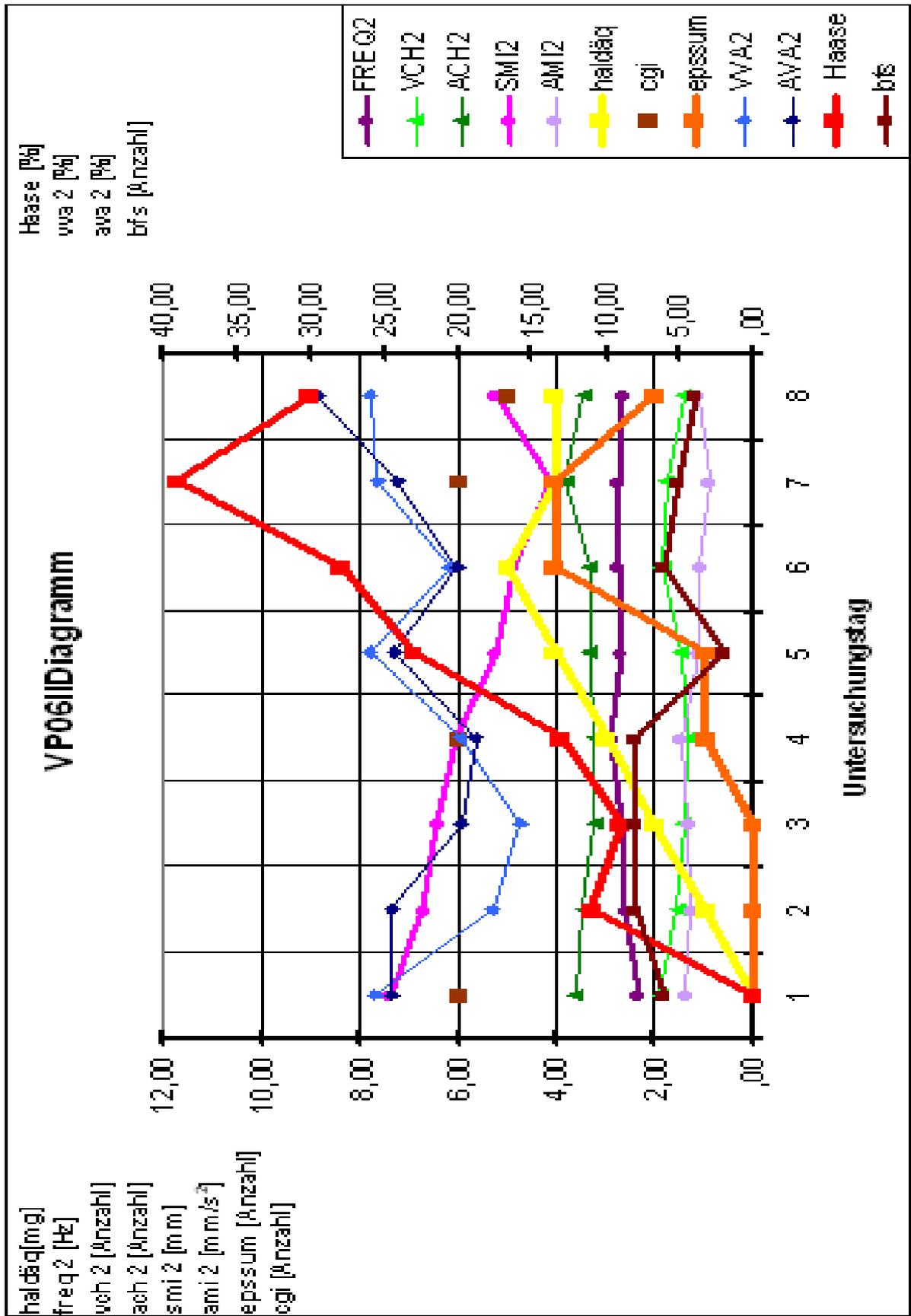


Abbildung 7: VP 06 II

Aus dem Diagramm für die Untersuchung „ll schreiben“ lassen sich folgende Erkenntnisse gewinnen: bis zum Tag 7 nimmt die Variable „smi 2“ (pinke Kurve), die mittlere Amplitude der Schrift, von 7.37 mm am Tag 1 kontinuierlich auf 4.13 mm ab, am Tag 8 steigt sie auf 5.24 mm an. Dies bedeutet eine gute Übereinstimmung zur Schriftverkleinerung im Handschriftentest nach Haase. Die Frequenz bleibt bei dieser VP beim Schreiben von „ll“ annähernd konstant, ebenso die Variable „ami“, welche die mittlere Beschleunigung beschreibt. Die Variabilitäten von Geschwindigkeit (hellblaue Kurve „vva 2“) und Beschleunigung (dunkelblaue Kurve „ava 2“) verhalten sich ähnlich; bis zum Tag 3 bzw. 4 fallen die Werte ab, und steigen am Tag 5 an, um nach einem erneuten Abfall am Tag 6 wieder anzusteigen. Die Variablen „vch 2“ (hellblaue Kurve) und „ach 2“ (dunkelblaue Kurve) stellen jeweils die Inversionen (Vorzeichenwechsel) im Geschwindigkeits- bzw. Beschleunigungsprofil eines Segmentes dar. In dieser Untersuchung bleiben „vch“ und „ach“ weitgehend konstant. Die Variable „smi“, also die mittlere Amplitude der Schrift, scheint also auch hier zur Schwellenbestimmung am besten geeignet zu sein.

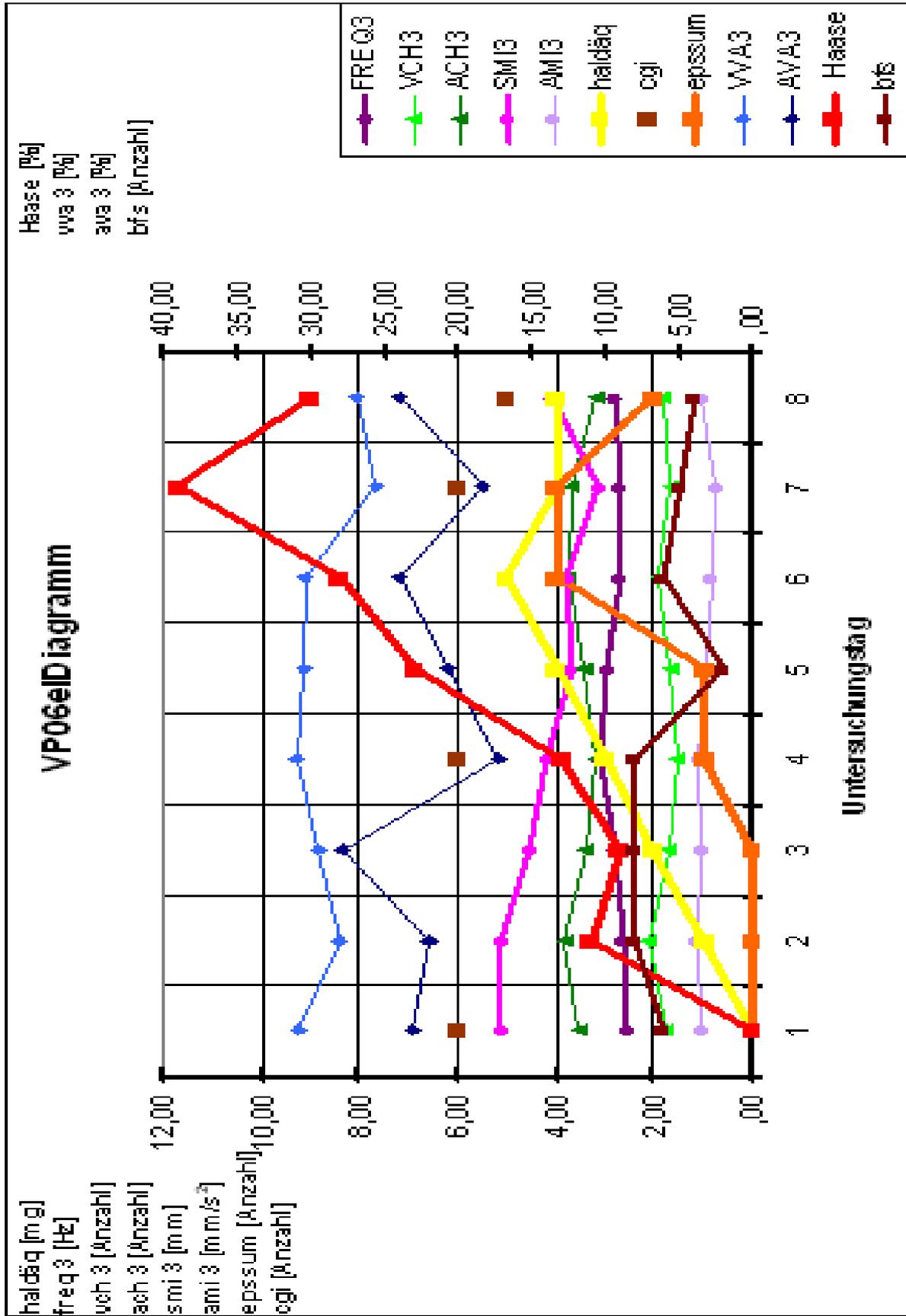


Abbildung 8: VP 06 el

Beim Schreiben von „el“ ergibt sich für die VP 06 folgendes: wie schon bei der Untersuchung „ll schreiben“ verkleinert sich auch hier die Variable „smi 3“ von 5.11 mm am Tag 1 auf 3.14 mm am Tag 7, am Tag 8 steigt der Wert auf 4.06 mm an. Frequenz „freq 3“ und mittlere Beschleunigung „ami 3“ ändern sich im Verlauf nur unmerklich. Über die Variabilitäten von Geschwindigkeit „vva 3“ und Beschleunigung „ava 3“ sowie über die Variablen „vch 3“ und „ach 3“ lassen sich keine eindeutigen Aussagen treffen.

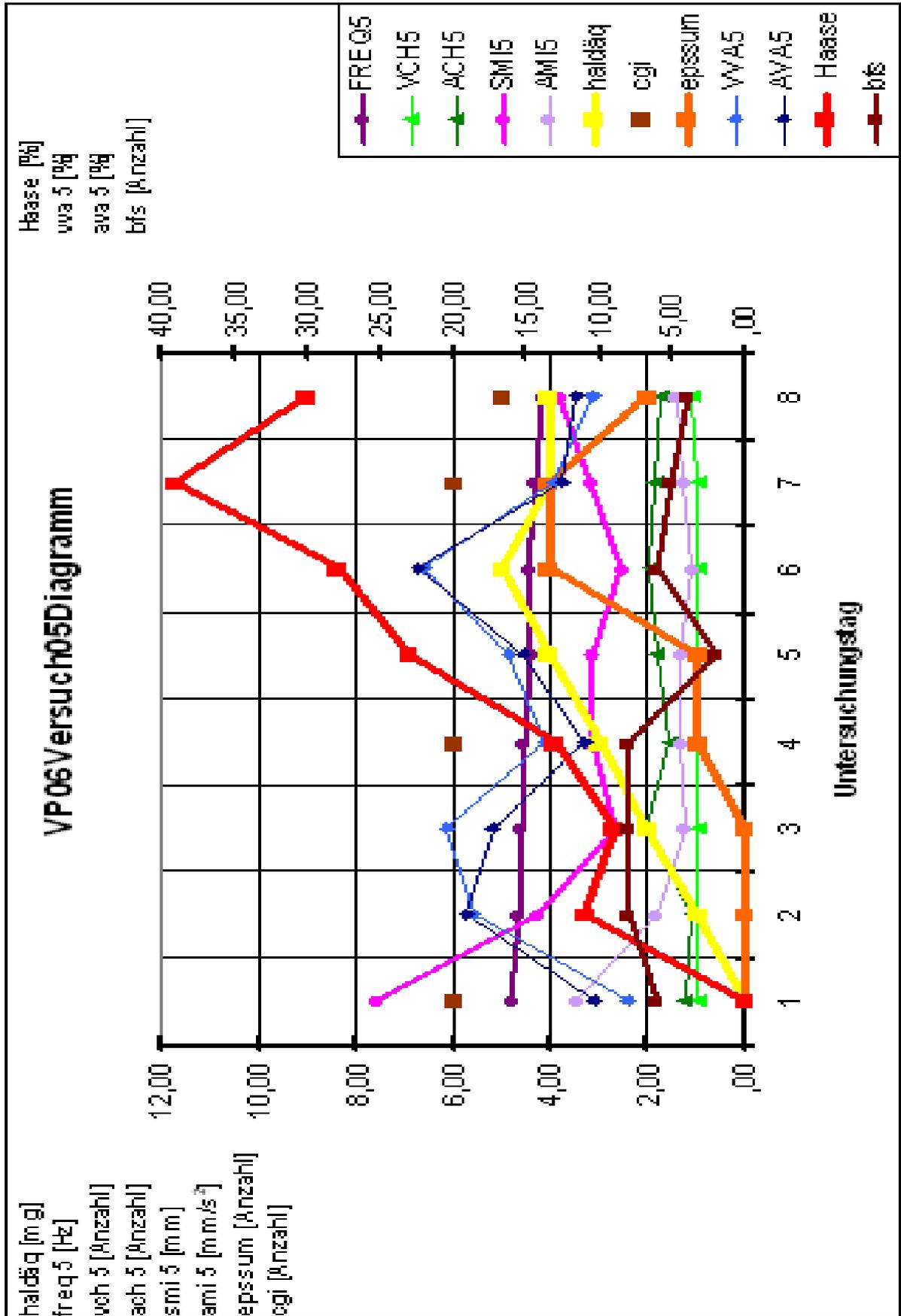


Abbildung 9: VP 06 Versuch 5

Für das Stricheln aus dem Handgelenk (Versuch 5) sind aus dem zugehörigen Diagramm die nachstehenden Befunde zu konstatieren: die mittlere Amplitude „smi 5“ nimmt am Anfang sehr stark ab, von 7.60 mm am Tag 1 auf 2.65 mm am Tag 3, anschließend bleibt dieser Wert annähernd konstant, gegen Ende der Untersuchungen ist jedoch wieder eine Vergrößerung der Werte auf 3.84 mm am Tag 8 zu erkennen, was gut mit der Reduktion der Haloperidoldosierung übereinstimmt. Im Gegensatz zum Haase-Test ist hier bei der mittleren Amplitude der Schrift keine kontinuierliche Schriftverkleinerung zu erkennen, sondern eine Verringerung der Amplitudenhöhe vor allem an den Untersuchungstagen 2 und 3. Der Handschriftentest nach Haase zeigt dagegen eine Verkleinerung der Schriftfläche bis zum Untersuchungstag 7. Ein Erklärungsansatz hierfür wäre die unterschiedliche Dimensionalität: die Bestimmung der mittleren Amplitude der Schrift ist eindimensional, die Bestimmung der Handschriftenfläche im Haase-Test ist zweidimensional. Beim Handschriftentest nach Haase spielt also nicht nur die Amplitude der Schrift in der vertikalen, sondern zusätzlich auch in der horizontalen Ebene eine Rolle.

Die Frequenz „freq 5“ nimmt langsam, aber kontinuierlich ab, von 4.82 Hz am Tag 1 auf 4.18 Hz am Tag 8. Die mittlere Beschleunigung „ami 5“ nimmt wie die Variable „smi 5“ ebenfalls vor allem an den Tagen 2 und 3 stark ab, von 3.47 mm/sec<sup>2</sup> am Tag 1 auf 1.23 mm/sec<sup>2</sup> am Tag 3, danach bleiben die Werte relativ konstant.

Die Variabilitäten von Geschwindigkeit „vva 5“ und Beschleunigung „ava 5“ verlaufen annähernd parallel mit jeweils zwei Maxima an den Tagen 2 bzw. 3 und am Tag 6. Für die Suche nach Variablen zur Bestimmung der neuroleptischen Schwelle scheinen vor allem solche Parameter geeignet, die unter konstanter Veränderung der neuroleptischen Medikation eine kontinuierliche Änderung nach oben oder unten zeigen. Variablen, die im Verlauf mehrfach ein Maximum aufweisen, wie hier die Variablen „vva“ und „ava“, sind demnach wohl eher unbrauchbar zur Schwellenbestimmung. Die Variable „vch 5“, die die Inversionen im Geschwindigkeitsprofil eines Segmentes darstellt, liegt im Verlauf konstant bei annähernd 1, „ach 5“ schwankt zwischen den Werten 1 und 2.

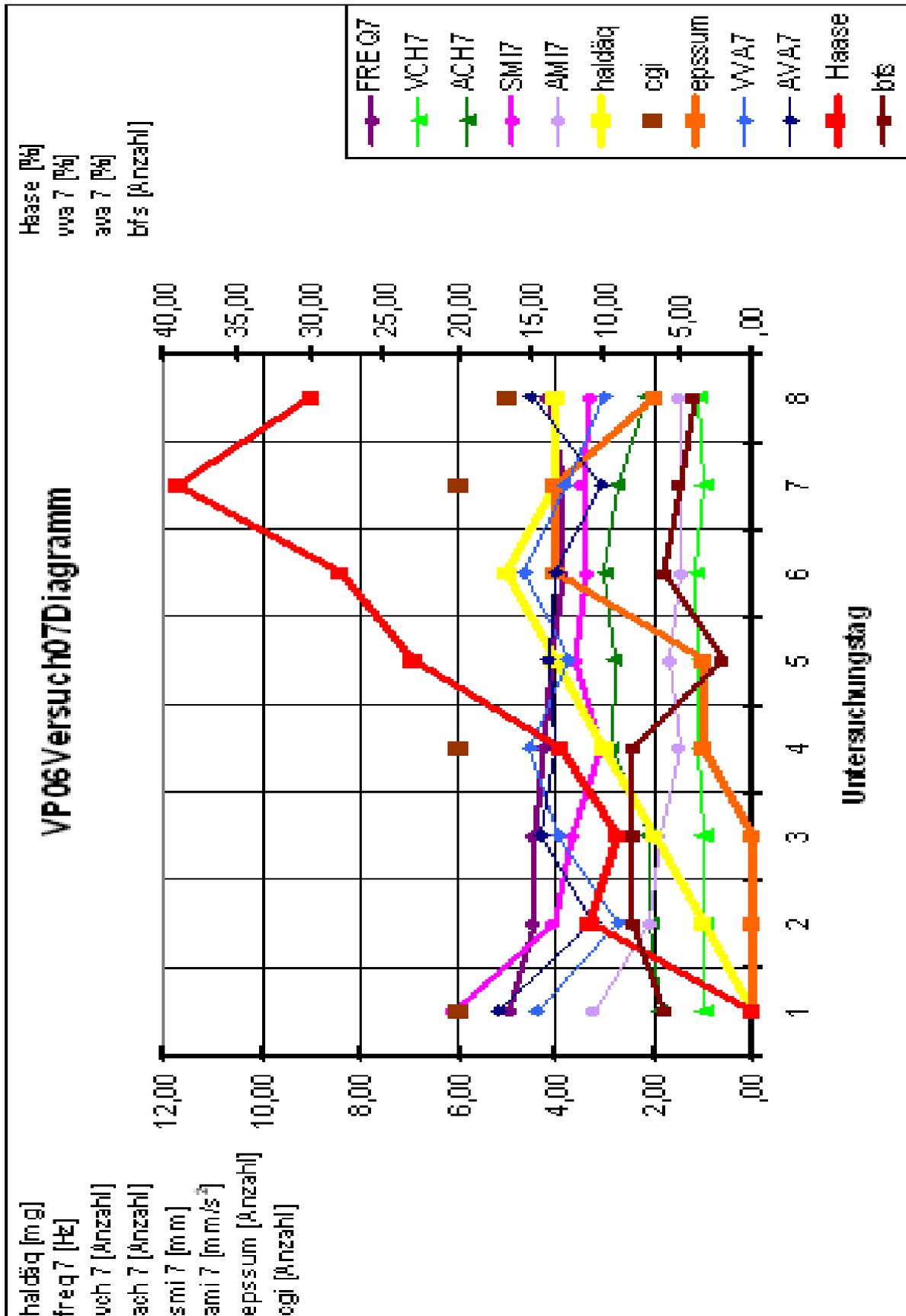


Abbildung 10: VP 06 Versuch 7

Für den Versuch „Stricheln aus den Fingern“ lassen sich folgende Beobachtungen anstellen: die mittlere Amplitude „smi 7“ fällt vor allem in den ersten 4 Untersuchungstagen ab, von 6.08 mm am Tag 1 auf 3.07 mm am Tag 4, an den weiteren Tagen verändern sich die Werte kaum. Wie auch beim „Stricheln aus dem Handgelenk“ nimmt die Frequenz „freq 7“ im Verlauf kontinuierlich ab, von 4.96 Hz am Tag 1 auf 3.85 Hz am Tag 7, also um mehr als ein Herz, was eine deutliche Reduktion darstellt.

Die Kurve der mittleren Beschleunigung „ami 7“ verläuft ähnlich wie die der mittleren Amplitude „smi 7“; vom Tag 1 mit  $3.21 \text{ mm/sec}^2$  ist ein Abfall auf  $1.48 \text{ mm/sec}^2$  am Tag 4 zu sehen, anschließend verändern sich die Werte kaum noch.

Die Variabilitäten von Geschwindigkeit „vva 7“ und Beschleunigung „ava 7“ schwanken im Verlauf sehr stark, so dass sich keine Tendenzen erkennen lassen. Die Variable „vch 7“, die die Anzahl der Vorzeichenwechsel im Geschwindigkeitsprofil eines Segmentes beschreibt, liegt über alle Untersuchungstage annähernd bei 1. „Ach 7“ bildet die Inversionen in der Beschleunigung eines Segmentes ab und liegt bei diesem Versuch an den ersten 3 Tagen ungefähr bei 2, steigt dann für die nächsten 4 Untersuchungen auf annähernd 3 an und fällt bei der Nachuntersuchung wieder auf 2.19 ab.

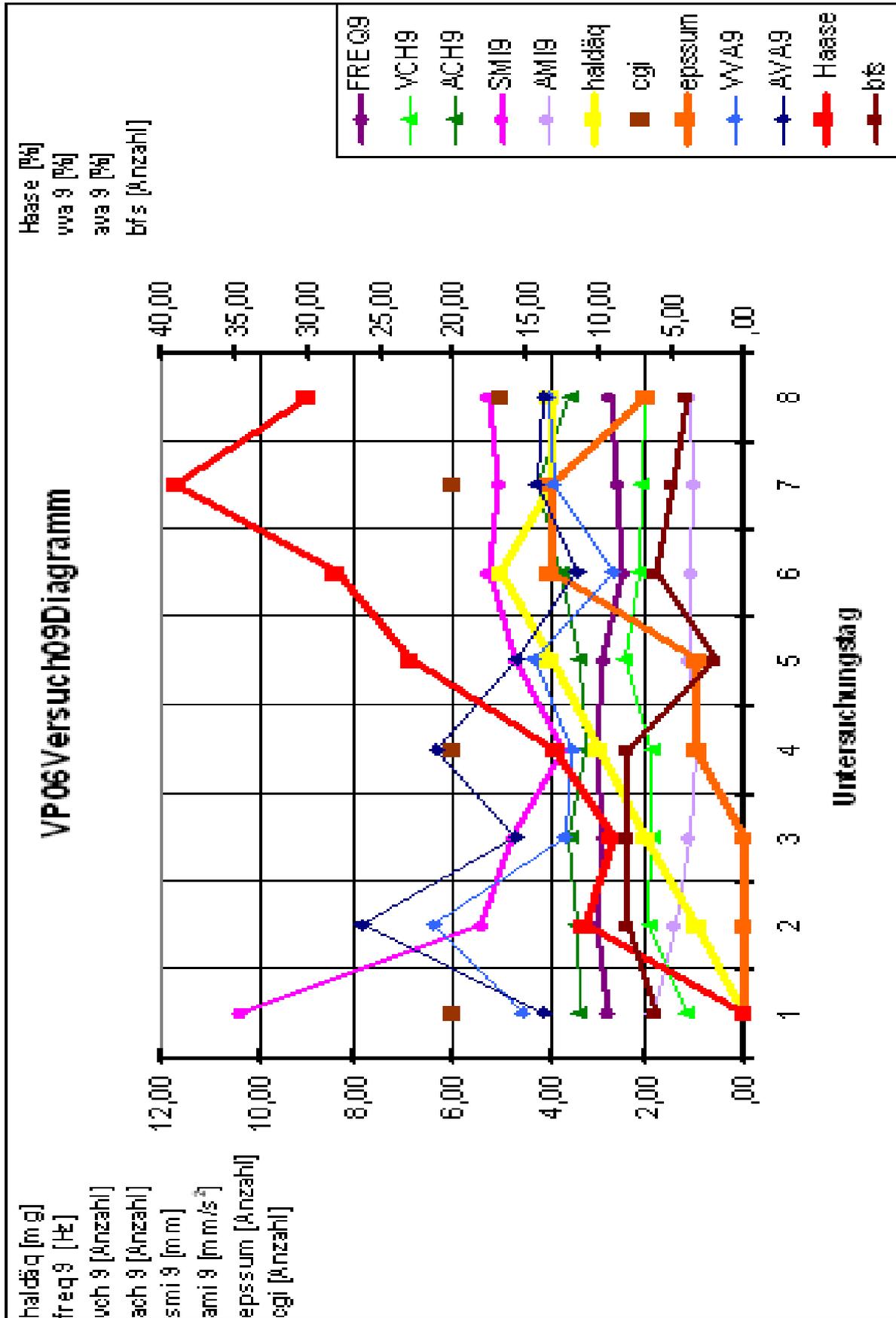


Abbildung 11: VP 06 Versuch 9

Beim Versuch 9 „schneller kreiseln“ ergibt sich für die mittlere Amplitude „smi 9“ eine deutliche Reduktion vom Tag 1 mit 10.36 mm bis zum Tag 4 mit 3.76 mm. Anschließend ist ein leichter Anstieg auf 5.24 mm bis zum Tag 6 zu sehen, an den nachfolgenden Tagen ändert sich „smi 9“ nur noch unwesentlich.

Die Frequenz „freq 9“ bleibt in diesem Verlauf nahezu unverändert bei einem Wert von circa 3 Hz. Die mittlere Beschleunigung „ami 9“ nimmt vom Tag 1 mit 1.88 mm/s<sup>2</sup> bis zum Tag 4 mit 0.99 mm/sec<sup>2</sup> ab und verläuft dann annähernd konstant.

Die Kurven der Variabilitäten der Geschwindigkeit „vva 9“ und der Beschleunigung „ava 9“ sind in ähnlicher Weise starken Schwankungen unterworfen, zeigen aber insgesamt beide einen Trend zur Reduktion. „Vch 9“ pendelt im Verlauf um den Wert 2, „ach 9“ liegt in den ersten 5 Tagen bei einem Wert von 3.4, steigt dann auf 4.3 am Tag 7 und fällt bei der Nachuntersuchung auf 3.6 ab.

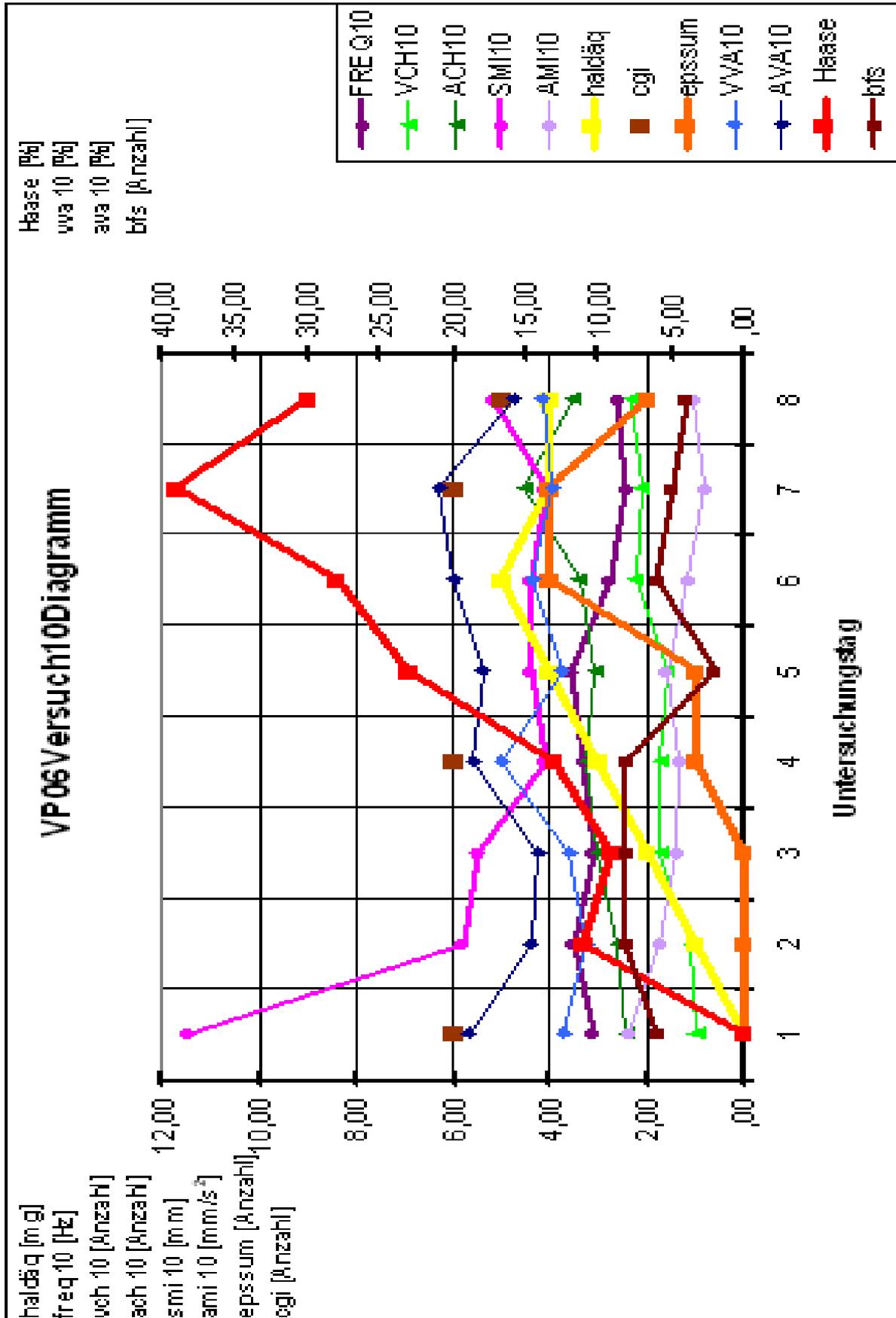


Abbildung 12: VP 06 Versuch 10

Der Versuch 10 „schnellstmöglich kreiseln“ erbringt ähnliche Ergebnisse wie der Versuch 9 „schneller kreiseln“: die mittlere Amplitude „s<sub>mi</sub> 10“ fällt ebenfalls zunächst stark ab, und zwar vom Tag 1 mit 11.47 mm bis zum Tag 4 mit 4.12 mm. An den Tagen 5, 6 und 7 bleiben die Werte in etwa gleich, bei der Nachuntersuchung am Tag 8 ist ein Anstieg auf 5.17 mm zu beobachten. Die Frequenz schwankt bis zum Tag 5 um einen Wert von ca. 3.30 Hz, dann fällt sie ab auf 2.44 Hz am Tag 7 und hat am Tag 8 einen Wert von 2.62 Hz. Die mittlere Beschleunigung fällt am Anfang ab von 2.36 mm/sec<sup>2</sup> am Tag 1 auf 1.34 mm/sec<sup>2</sup> am Tag 4 und zeigt dann eine nochmalige Reduktion auf 0.77 mm/sec<sup>2</sup> am Tag 7. Über die Variabilitäten „v<sub>va</sub> 10“ und „a<sub>va</sub> 10“ lassen sich bei diesem Versuch keine Aussagen treffen, da beide Kurven im Verlauf stark schwanken. Die Anzahl der Inversionen im Geschwindigkeits- bzw. Beschleunigungsprofil eines Segmentes zeigen jeweils einen Anstieg und zwar bei „v<sub>ch</sub> 10“ von 1.0 am Tag 1 auf 2.3 am Tag 8 und bei „a<sub>ch</sub> 10“ von 2.41 am Tag 1 auf 4.56 am Tag 7.

Die Versuchsperson 13 erhielt in aufsteigender Dosierung das klassische Neuroleptikum Flupentixol, nach der ersten Untersuchung 1.5 mg, nach der zweiten Untersuchung bereits 6.5 mg, da dem behandelnden Arzt aufgrund des klinischen Bildes der Versuchsperson eine schnellere Aufdosierung notwendig erschien. Anschließend wurde weiter aufdosiert bis zum Tag 6, an dem 10 mg Flupentixol gegeben wurden. An den darauffolgenden Untersuchungstagen wurde die Dosierung von 10 mg Flupentixol pro Tag beibehalten. Der Untersuchungsbogen des Haase-Testes am Tag 1 konnte nicht ausgewertet werden, da die Versuchsperson nicht in der Lage war, die Versuchsbedingungen einzuhalten. Deswegen wurde die Handschriftenprobe des zweiten Untersuchungstages als Bezugsschrift verwendet. An den Tagen 3 und 4 zeigt sich eine Vergrößerung der Handschrift, am Tag 5 ist ungefähr der Wert der Bezugsschrift erreicht und ab Tag 6 ist insgesamt eine zunehmende Verkleinerung der Handschrift zu erkennen. Am Tag 9 ist die Schrift am kleinsten, und zwar zeigt sich eine Verkleinerung um 39%. Die neuroleptische Schwelle ist wohl am Tag 6 erreicht, wobei die Vergrößerung am Untersuchungstag 7 einen einmaligen Ausreißer darstellt. Extrapiramidalmotorische Nebenwirkungen zeigen sich bei dieser Versuchsperson nicht, der Score in der Simpson-Angus-Skala ist bis auf den letzten Untersuchungstag immer „0“. Die Scores der Befindlichkeitsskala schwanken im Verlauf, innerhalb der ersten vier Untersuchungstage scheint sich die Befindlichkeit gebessert zu haben, anschließend werden nochmals höhere Werte bei der Bf-S/Bf-S´ erzielt und an den letzten drei Tagen dann wieder niedrigere Werte. Die Beurteilung der Clinical Global Impressions ergibt keine Veränderung in der zweiten Untersuchungswoche, in der dritten und vierten Woche zeigen sich Verbesserungen.

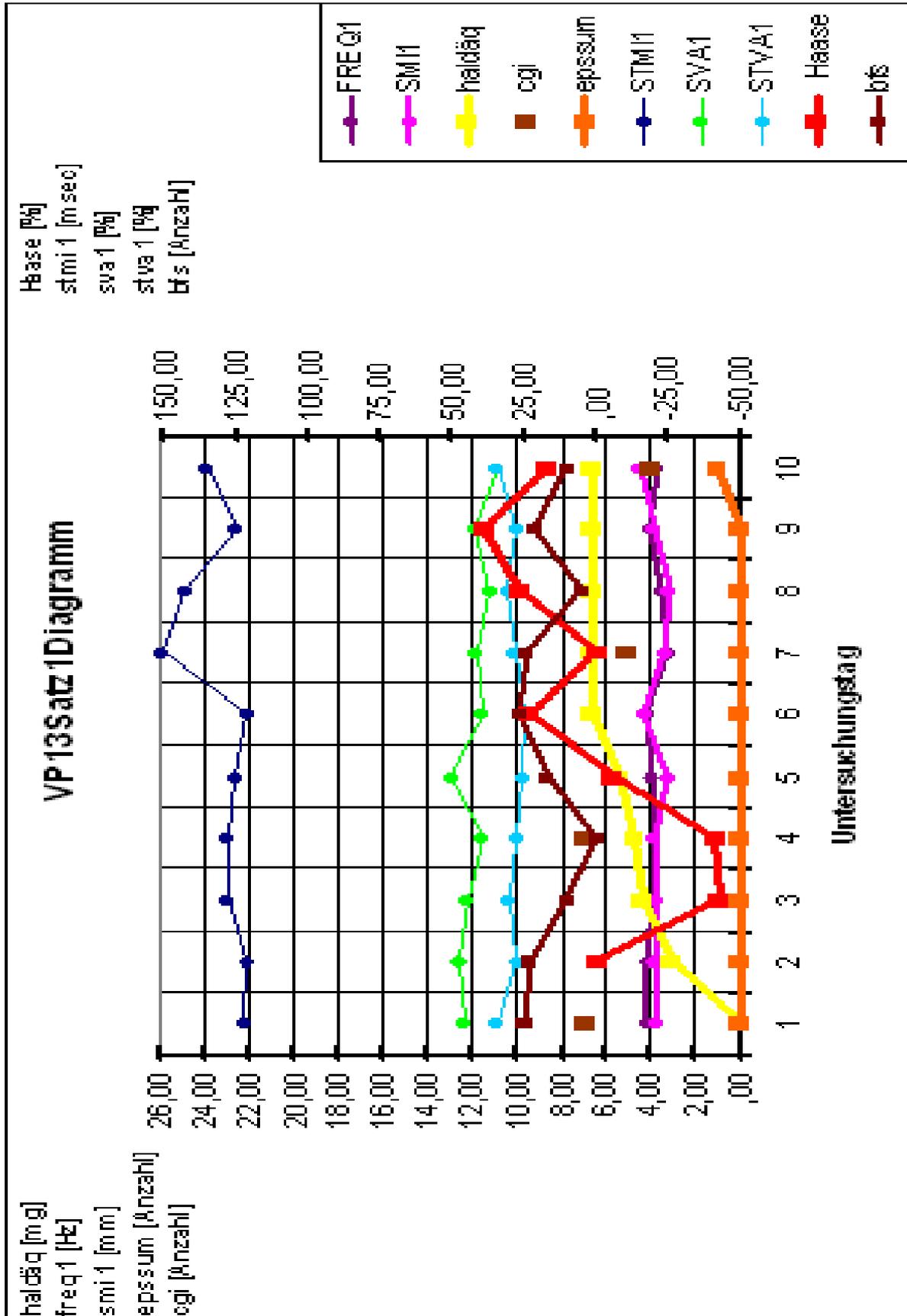


Abbildung 13: VP 13 Satz 1

Bei der Auswertung für den Satz 1 bei der VP 13 lassen sich folgende Ergebnisse darstellen: die mittlere Amplitude der Schrift „smi 1“ zeigt im Verlauf geringfügige Veränderungen, ebenso die Frequenz „freq 1“. Es fällt auf, dass beide Kurven nahezu parallel verlaufen. An den ersten sechs Tagen ändern sich die Werte nur unwesentlich, an den Tagen 7 und 8 sind niedrigere Werte zu sehen, d. h. die Frequenz wird langsamer und die mittlere Amplitude geringer, anschließend steigen die Werte wieder geringfügig an. Die mittlere Dauer eines Strokes „stmi 1“, die mit dem Parameter Frequenz hoch korreliert, zeigt an den ersten 6 Tagen ebenfalls wenig Veränderung, an den Tagen 7 und 8 nimmt die Dauer eines Strokes deutlich zu, um anschließend wieder auf niedrigere Werte abzufallen. Die Variabilität der Amplitude „sva 1“ nimmt im Verlauf der Untersuchungstage von 45.45 mm am Tag 1 auf 34.38 mm am Tag 10 ab. Die Variabilität eines Strokes ändert sich im Laufe der Untersuchungen nur unwesentlich.

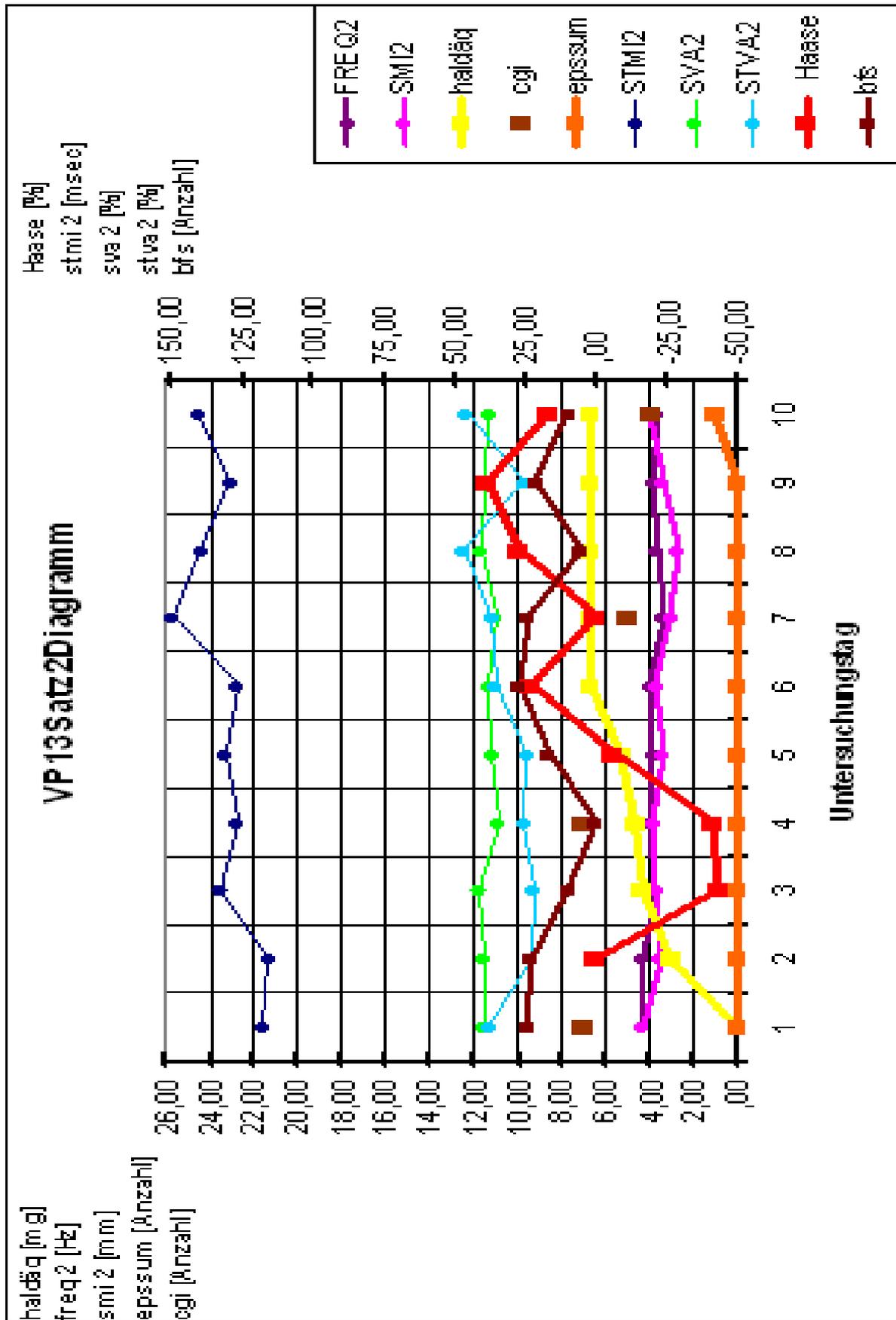


Abbildung 14: VP 13 Satz 2

Im Satz 2 verlaufen die Kurven für die Parameter mittlere Amplitude „s<sub>mi</sub> 2“, Frequenz „freq 2“ und mittlere Dauer eines Strokes „st<sub>mi</sub> 2“ nahezu identisch zum Satz 1. Die Variabilität der Amplitude „s<sub>va</sub> 2“ bleibt im zeitlichen Verlauf fast unverändert, die Variabilität eines Strokes „st<sub>va</sub> 2“ fällt in den ersten fünf Untersuchungstagen ab, steigt dann wieder an bis zum Tag 8, fällt am Tag 9 wieder ab und steigt am Tag 10 wieder auf den Wert des Tages 8. Variablen, die sich im Satz 1 in ähnlicher Weise darstellen wie im Satz 2, in diesem Fall „s<sub>mi</sub>“, „freq“ und „st<sub>mi</sub>“, erscheinen prinzipiell für eine Schwellenbestimmung in Frage zu kommen. Die Frequenz „freq“ und die mittlere Dauer eines Strokes „st<sub>mi</sub>“ sind hoch korreliert, so dass durch Bestimmung beider Variablen keine zusätzliche Information zu erwarten ist. Auf die Bestimmung der mittleren Dauer eines Strokes kann in Folgeuntersuchungen eventuell verzichtet werden.

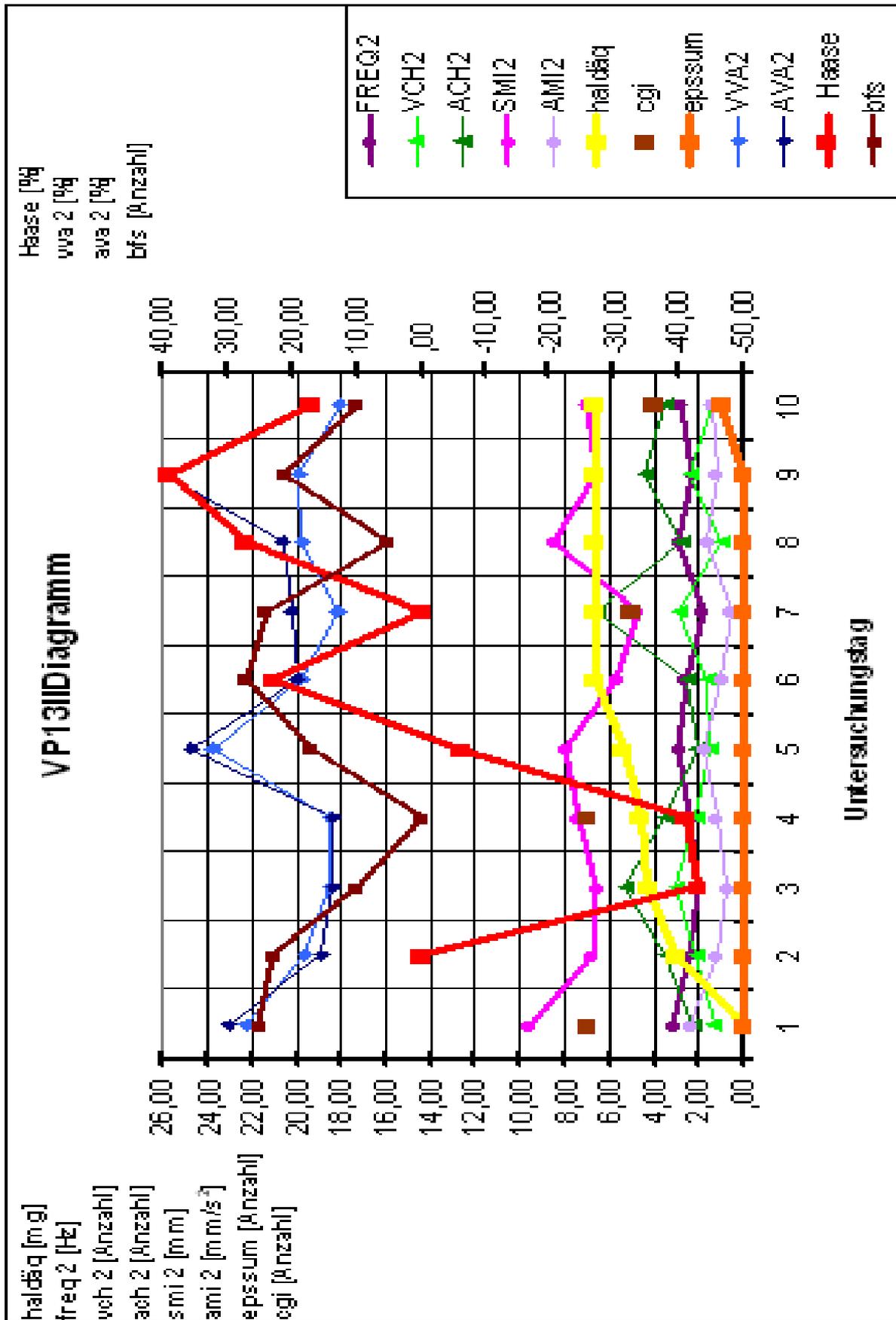


Abbildung 15: VP 13 II

Aus dem Diagramm für den Versuch „ll schreiben“ lässt sich für die mittlere Amplitude der Schrift „smi 2“ im Verlauf eine Verkleinerung vom Tag 1 mit 9.61 mm bis zum Tag 7 mit 4.70 mm erkennen, anschließend steigt die mittlere Amplitude wieder etwas an. Die Veränderung der mittleren Amplitude der Schrift steht zu Beginn der Untersuchungstage im Widerspruch zu den Ergebnissen des Handschriftentests nach Haase: „smi“ nimmt ab, im Haase-Test ist zunächst eine Vergrößerung der Schrift zu erkennen. Dies mag an der Tatsache liegen, dass diese Versuchsperson anfangs krankheitsbedingt wohl eher in Lage war, direkte, kurze Anweisungen, wie dies bei der Schreibtablettuntersuchung der Fall ist, auszuführen, als einen zwölfzeiligen Text abzuschreiben. Bei schwer kranken Patienten könnten die nur wenige Sekunden dauernden Einzeluntersuchungen demnach von Vorteil sein.

Die Frequenz „freq 2“ schwankt beim Schreiben von „ll“ im Verlauf zwischen Werten um 2 Hz bis 3 Hz, es lässt sich jedoch keine eindeutige Tendenz erkennen. Die mittlere Beschleunigung „ami 2“ verläuft zweiphasig, bis zum Tag 5 zeigt sich zunächst ein Abfall und dann ein Ansteigen der Werte, bis zum Tag 10 wiederholt sich dieser Verlauf. Die Kurven der Variabilitäten von Beschleunigung „ava 2“ und Geschwindigkeit „vva 2“ sind über die 10 Untersuchungstage annähernd parallel, bis zum Tag 4 zeigt sich ein Abfall, am Tag 5 haben beide Kurven einen Hochpunkt, an den darauffolgenden Untersuchungstagen sind für „vva 2“ weniger stark schwankende Werte zu sehen als für „ava 2“. Die Kurven für „vch 2“ und „ach 2“, die die Anzahl der Inversionen im Geschwindigkeits- bzw. Beschleunigungsprofil eines Segmentes darstellen, verlaufen beim Schreiben von „ll“ annähernd parallel, mit einem ersten Maximum am Tag 3 und einem weiteren am Tag 7.

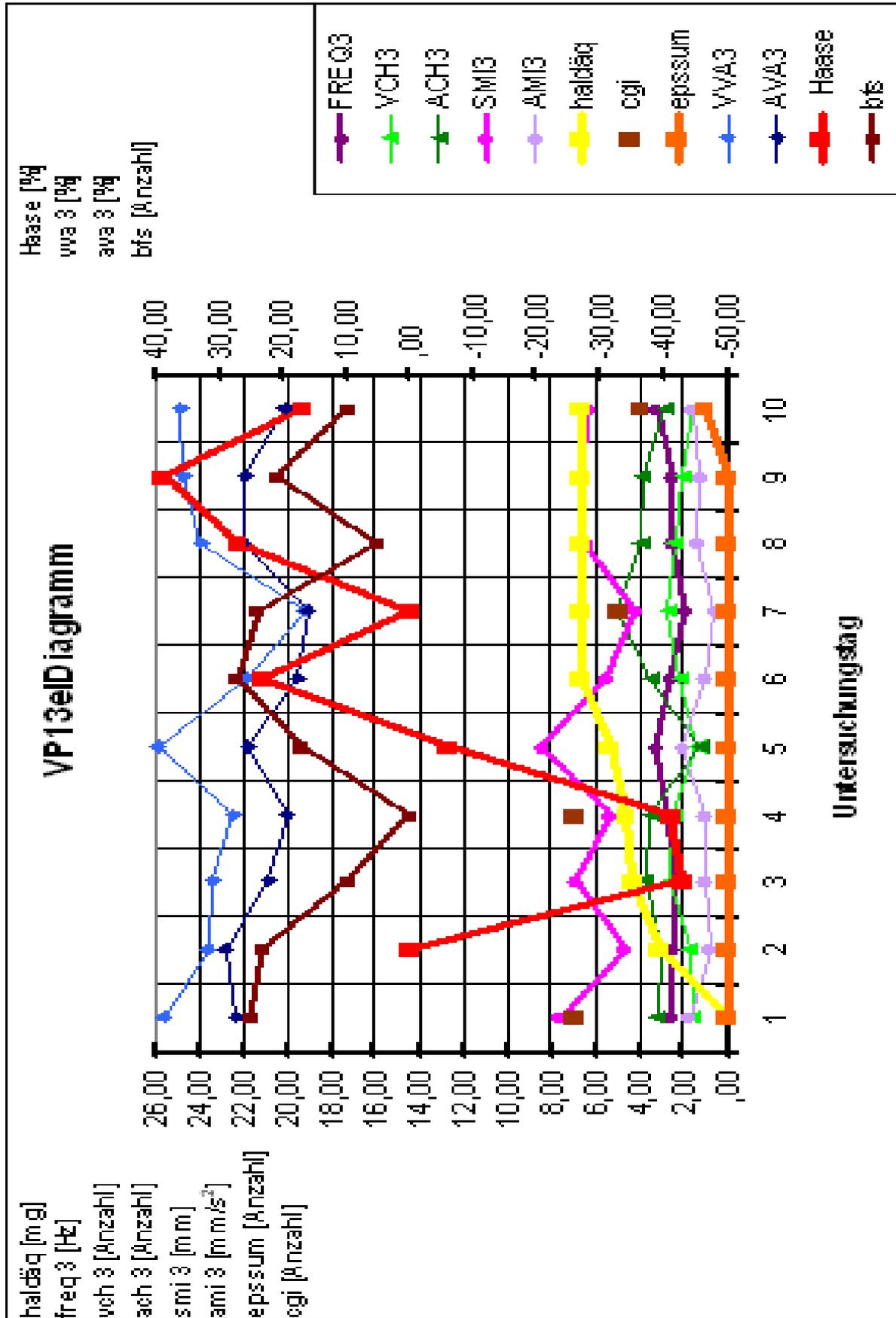


Abbildung 16: VP 13 el

Für den Versuch „el schreiben“ lassen sich folgende Ergebnisse beschreiben: die mittlere Amplitude der Schrift „smi 3“ schwankt im Verlauf abwechselnd nach oben und unten, so dass keine klare Aussage getroffen werden kann. Bei der Frequenz „freq 3“ kann ebenfalls keine Tendenz erkannt werden. Die mittlere Beschleunigung „ami 3“ verläuft ähnlich wie beim „ll schreiben“ zweiphasig. Die Variabilitäten „vva 3“ und „ava 3“ von Geschwindigkeit und Beschleunigung zeigen wie beim vorhergehenden Versuch einen nahezu parallelen Verlauf; bis zum Tag 7 nehmen die Werte insgesamt ab, am Tag 5 gibt es bei beiden Kurven einen Anstieg nach oben, nach dem Tag 7 steigen die Werte beider Kurven wieder an. Die Kurven für die Anzahl der Inversionen im Geschwindigkeits- und Beschleunigungsprofil eines Segmentes „vch 3“ und „ach 3“ verlaufen fast parallel; die Werte steigen bis zum Tag 4 an, haben ihr Minimum am Tag 5, steigen bis zum Tag 7 an und fallen dann bis zum Tag 10 wieder ab.

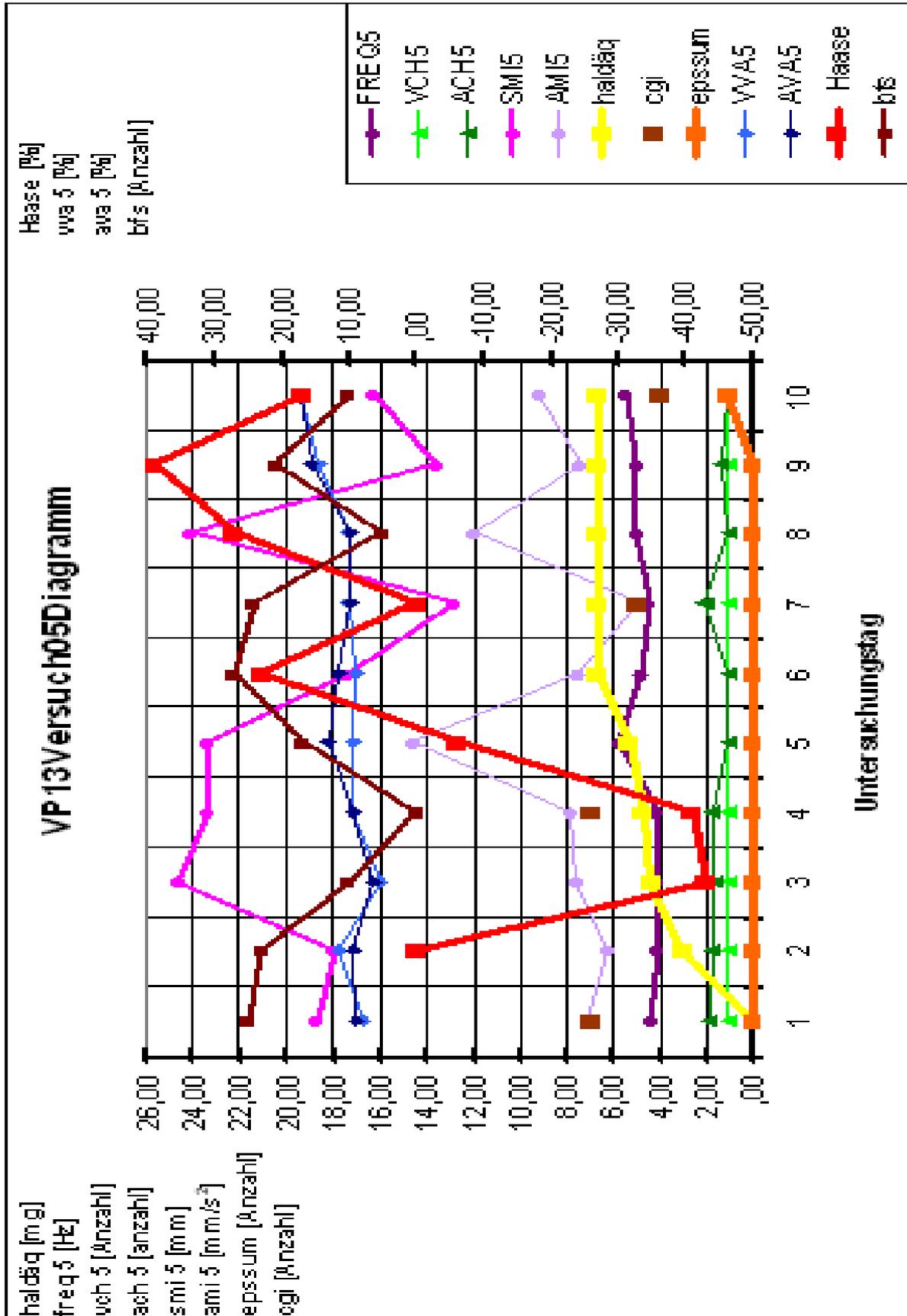


Abbildung 17: VP 13 Versuch 5

Für den Versuch 5 „Stricheln aus dem Handgelenk“ lassen sich die Kurven folgendermaßen beschreiben: die Werte für die mittlere Amplitude „s<sub>mi</sub> 5“ schwanken extrem stark, am Tag 1 hat „s<sub>mi</sub> 5“ den Wert 18.75 mm , am Tag 3 den Wert 24.66 mm, am Tag 7 den Wert 12.79 mm, am Tag 8 beträgt „s<sub>mi</sub> 5“ 24.16 mm und am 10. Tag 16.18 mm. Insgesamt ist hier keine einheitliche Tendenz ersichtlich. Die Frequenz „f<sub>req</sub> 5“ nimmt im Verlauf der zehn Untersuchungstage zu, am Tag 1 beträgt sie 4.42 Hz, am Tag 10 5.36 Hz. Die mittlere Beschleunigung „a<sub>mi</sub> 5“ bewegt sich zu Beginn um Werte von 7 mm/sec<sup>2</sup>, hat am Tag 5 und am Tag 8 jeweils ein Maximum und erreicht am Tag 10 den Wert 9.12 mm/sec<sup>2</sup>. Die Variabilitäten von Geschwindigkeit und Beschleunigung „v<sub>va</sub> 5“ und „a<sub>va</sub> 5“ sind bei diesem Versuch nahezu identisch, die Kurven zeigen nur geringfügige Abweichungen. Insgesamt ist bei beiden Variablen eine Zunahme der Variabilitäten vom Tag 1 bis zum Tag 10 zu erkennen. Die Anzahl der Inversionen, d. h. der Vorzeichenwechsel in einem Segment, beträgt bei der Geschwindigkeit immer 1.0, die Werte für die Beschleunigung schwanken zwischen den Werten 1 und 2.

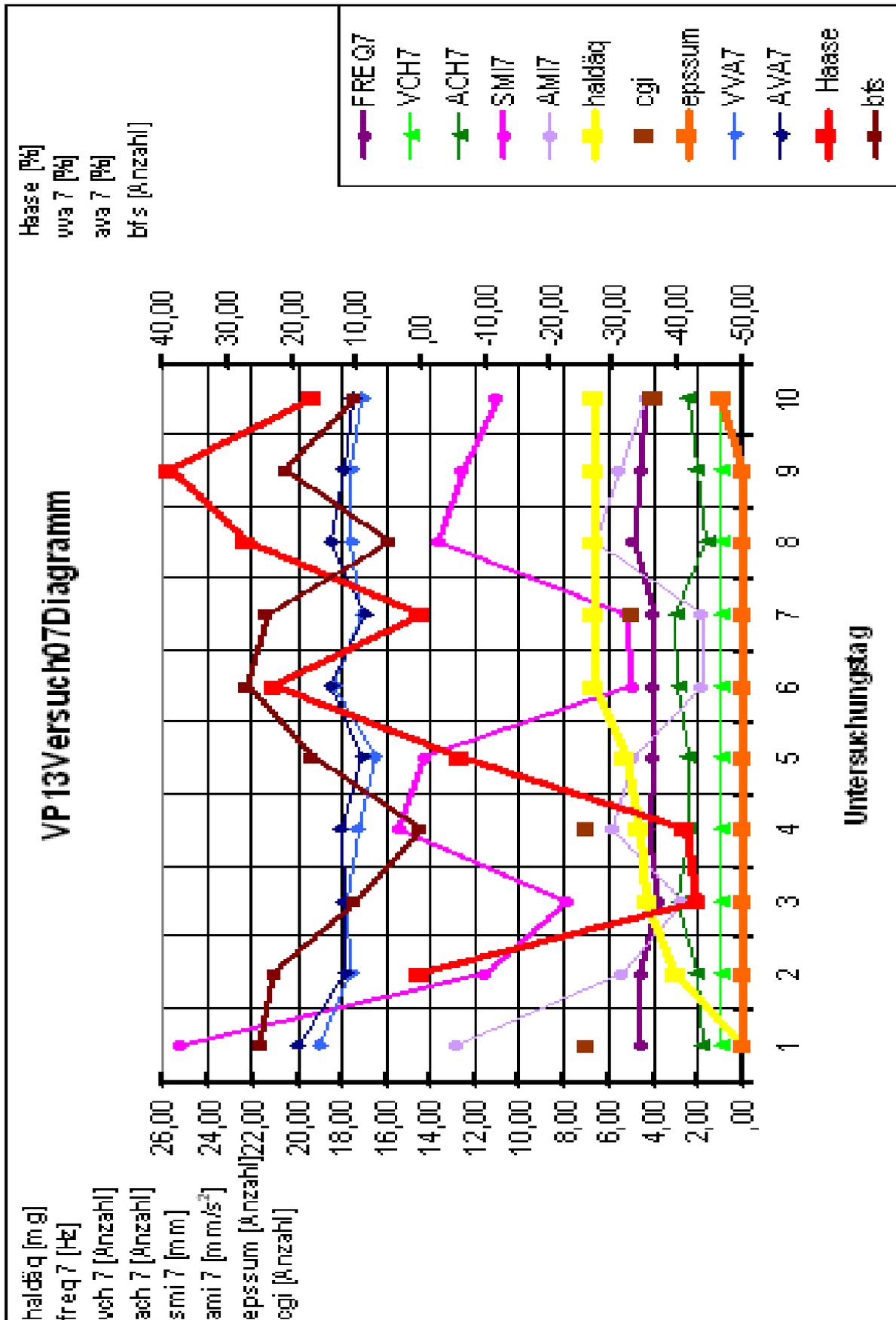


Abbildung 18: VP 13 Versuch 7

Beim Versuch 7 „Stricheln aus den Fingern“ ergeben sich ähnliche Ergebnisse wie bei dem vorhergehenden Versuch 5: die mittlere Amplitude „smi 7“ schwankt im Verlauf sehr stark, die Tendenz scheint insgesamt eine Verkleinerung zu sein. Die Frequenz „freq 7“ ändert sich über die zehn Untersuchungstage nur wenig. Die mittlere Beschleunigung „ami 7“ schwankt sehr stark. Die Kurven für die Variabilitäten von Geschwindigkeit und Beschleunigung „vva 7“ und „ava 7“ verlaufen wie auch beim Versuch 5 nahezu identisch, insgesamt zeigt sich eine leichte Abnahme der Werte im Verlauf. „Vch 7“ beträgt durchgehend 1.0, „ach 7“ schwankt zwischen Werten von 2 und 3.

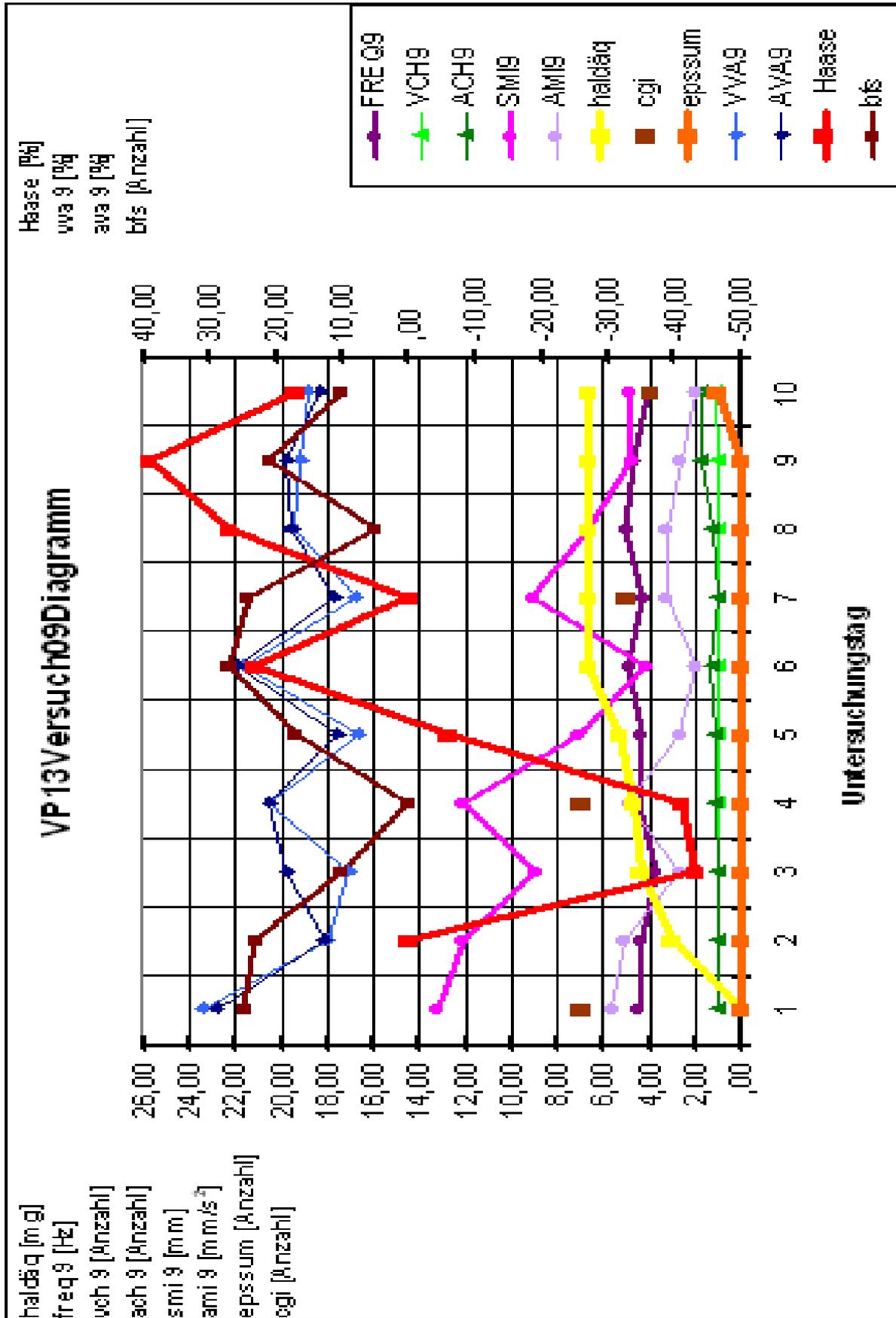


Abbildung 19: VP 13 Versuch 9

Beim Versuch 9 „schneller kreiseln“ zeigt sich über die zehn Untersuchungstage eine deutliche Reduktion der mittleren Amplitude „smi 9“ von 13.22 mm am Tag 1 auf 4.94 mm am Tag 10. Die Frequenz „freq 9“ hingegen bleibt im Verlauf weitgehend unverändert. Die mittlere Beschleunigung „ami 9“ nimmt ab von 5.59 mm/sec<sup>2</sup> am Tag 1 auf 2.01 mm/sec<sup>2</sup> am Tag 10. Die Kurven der Variabilitäten für Geschwindigkeit und Beschleunigung „vva 9“ und „ava 9“ verlaufen auch bei diesem Versuch nahezu identisch, sie unterliegen insgesamt größeren Schwankungen und zeigen aber im Verlauf eine Reduktion der Werte. „Vch 9“, also die Anzahl der Inversionen in der Beschleunigung in einem Segment, beträgt immer 1.0, „ach 9“ steigt im Verlauf von Werten um 1 zu Beginn auf Werte knapp unterhalb von 2 am Ende des Untersuchungszeitraumes.

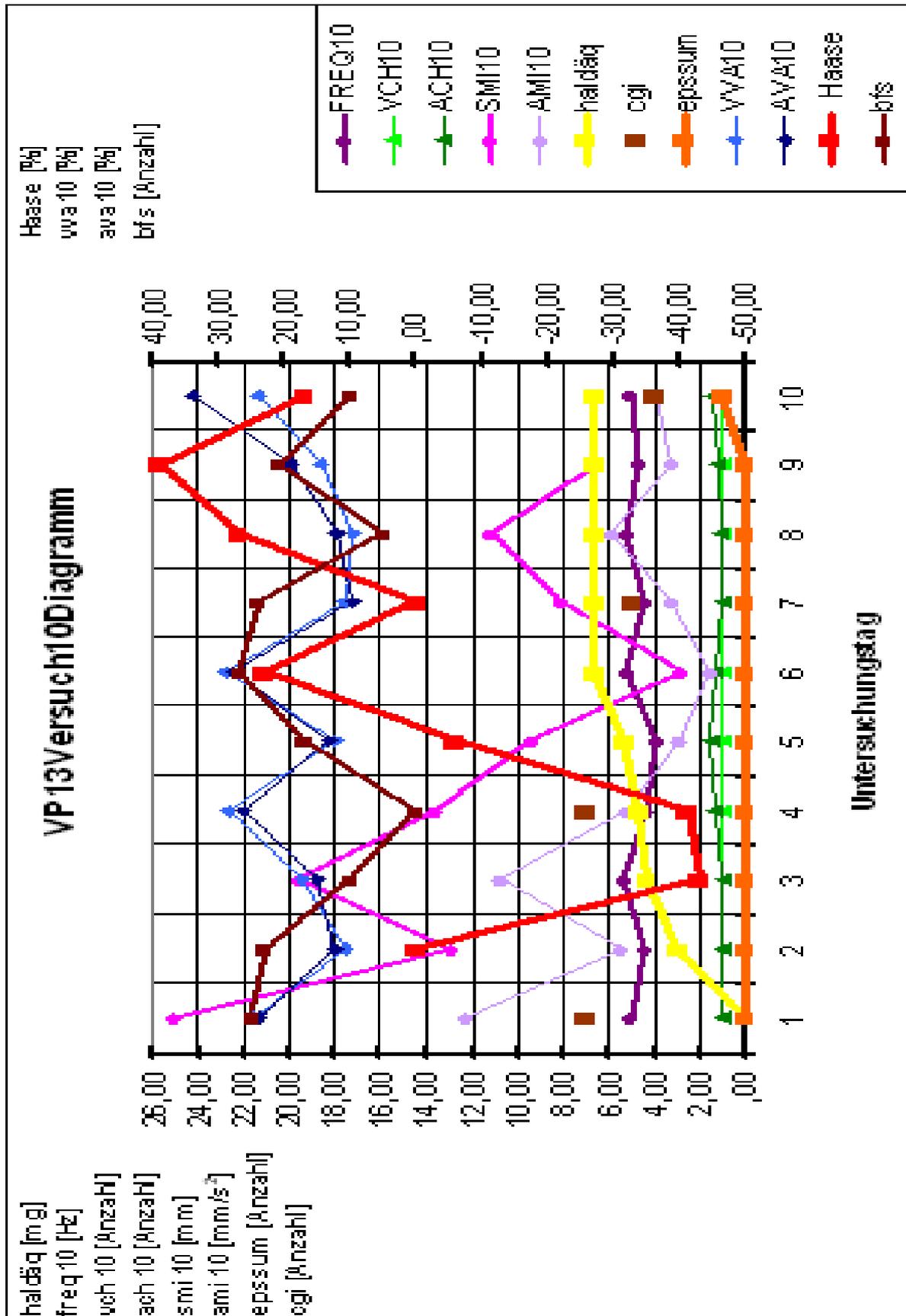


Abbildung 20: VP 13 Versuch 10

Im Versuch 10 „schnellstmöglich kreiseln“ zeigt sich ebenfalls eine deutliche Reduktion der mittleren Amplitude „smi 10“ innerhalb der zehn Untersuchungstage, von 24.99 mm am Tag 1 auf 6.77 mm am Tag 10. Die Frequenz „freq 10“ schwankt im Verlauf um Werte von 5 Hz. Die mittlere Beschleunigung „ami 10“ zeigt im Laufe der zehn Untersuchungen stärkere Schwankungen, insgesamt ist eine deutliche Abnahme der Werte von  $12.26 \text{ mm/sec}^2$  am Tag 1 auf  $3.82 \text{ mm/sec}^2$  am Tag 10 zu sehen. Die Kurven der Variabilitäten von Geschwindigkeit „vva 10“ und Beschleunigung „ava 10“ verlaufen auch hier annähernd identisch, allerdings schwanken sie im Verlauf stark, so dass keine eindeutige Tendenz auszumachen ist. Wie bereits bei den vorhergehenden Versuchen ist auch hier „vch 10“ immer 1.0, „ach 10“ schwankt zwischen Werten von 1.0 und 1.5.

Eindrücklich ist bei dieser Versuchsperson vor allem die deutliche Reduktion der mittleren Amplitude beim Kreiseln; auch die mittlere Beschleunigung beim Kreiseln nimmt sichtlich ab, wohingegen sich beim Kreiseln die Frequenz kaum verändert.

Die Versuchsperson 20 erhielt in aufsteigender Dosierung Haloperidol, nach dem ersten Untersuchungstag 1 mg, nach dem 2. Tag 2 mg und ab dem 3. Untersuchungstag 3 mg. Im Handschriftentest nach Haase zeigte sich unter 1 mg Haloperidol am 2. Untersuchungstag eine Verkleinerung der Handschrift um 30%, unter 2 mg am 3. Tag um 34%, unter 3 mg am 4. Untersuchungstag um 15%. Diese geringere Verkleinerung um 15% scheint im Gesamttrend eine Ausnahme zu bilden, denn am Vortag betrug die Verkleinerung 39% und am Folgetag sogar 48%. Am Untersuchungstag 6 war die Handschrift um 44% verkleinert. Zu den ersten drei Untersuchungszeitpunkten hatte die Versuchsperson 20 keine EPMS, am Untersuchungstag 6 betrug der Score der Simpson-Angus-Skala „2“, am Tag 5 „4“ und am letzten Tag „5“. Die Werte der Befindlichkeitsskala nahmen von „17“ am Tag 1 auf „12“ am Tag 3 ab; am Tag 4 lag der Score bei „13“, am Tag 5 bei „16“ und am letzten Untersuchungstag wieder bei „12“. Die Werte der CGI nahmen im Verlauf deutlich ab, am ersten Untersuchungstag war der Wert „6“, nach einer Woche „4“ und bei der Abschlussuntersuchung „3“.

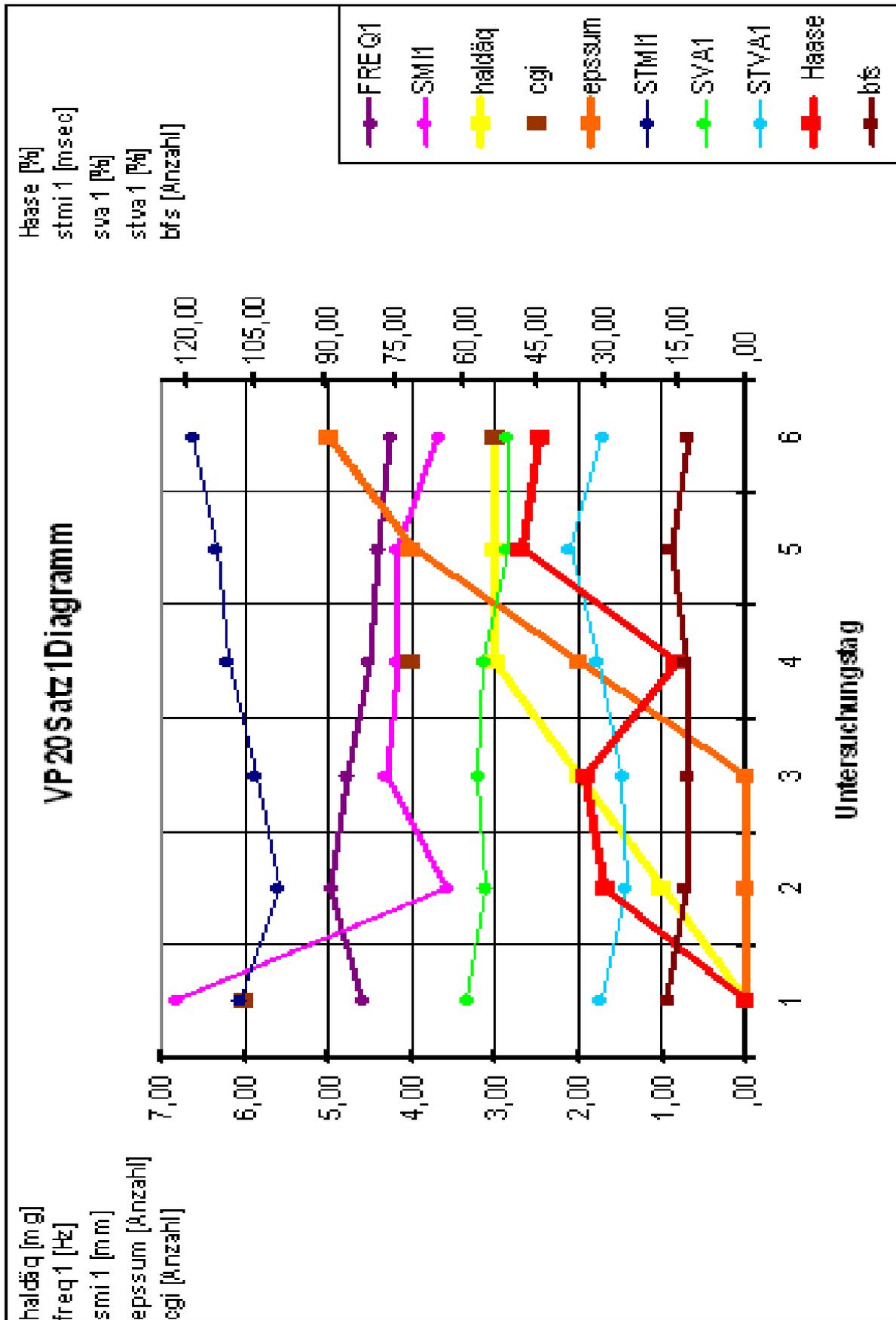


Abbildung 21: VP 20 Satz 1

Aus dem Diagramm für den Satz 1 lassen sich für die Versuchsperson 20 folgende Erkenntnisse gewinnen: die mittlere Amplitude „smi 1“ nimmt nach dem ersten Untersuchungstag deutlich ab, und zwar von 6.81 mm am Tag 1 auf 3.58 mm am Tag 2, an den darauffolgenden drei Tagen liegen die Werte bei ca. 4.20 mm und am letzten Untersuchungstag beträgt der Wert 3.70 mm. Die Frequenz „freq 1“ zeigt vom ersten auf den zweiten Tag einen leichten Anstieg von 4.61 Hz auf 4.96 Hz, dann nimmt die Frequenz kontinuierlich bis auf 4.25 Hz am letzten Tag ab. Die mittlere Dauer eines Strokes „stmi 1“, die mit der Frequenz hoch korreliert, verkürzt sich dementsprechend am zweiten Untersuchungstag und nimmt dann bis zum letzten Tag kontinuierlich zu, d.h. im Verlauf der Untersuchungen wird die mittlere Dauer eines Strokes länger. Die Variabilität der Amplitude „sva 1“ nimmt innerhalb der sechs Untersuchungszeitpunkte ab, von 59.93 % am Tag 1 auf 51.23 % am Tag 6. Die Variabilität eines Strokes „stva 1“ nimmt insgesamt zu bis zum Tag 5 und erreicht am Tag 6 wieder ungefähr den Ausgangswert.

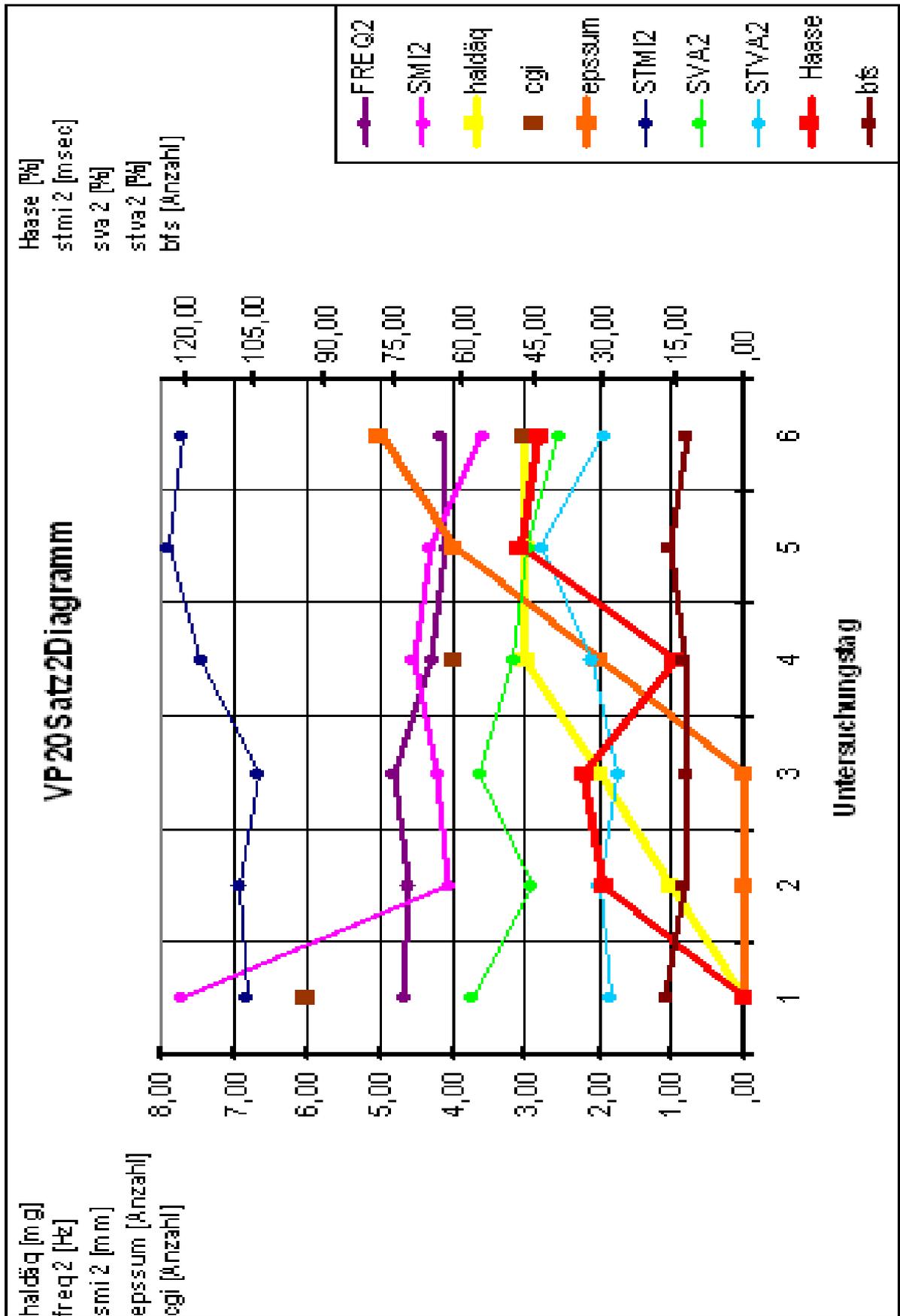


Abbildung 22: VP 20 Satz 2

Die Kurven für den Satz 2 sind den entsprechenden für den Satz 1 sehr ähnlich. Die mittlere Amplitude „smi 2“ nimmt ab, die Frequenz „freq 2“ wird langsamer, die mittlere Strokedauer „stmi 2“ nimmt zu, die Variabilität der Amplitude „sva 2“ wird geringer und die Variabilität eines Strokes „stva 2“ nimmt bis zum Tag 5 zu und erreicht am letzten Untersuchungstag wieder den Ausgangswert. Bei den Sätzen 1 und 2 verlaufen die Kurven der mittleren Amplitude „smi“ annähernd synchron mit der Kurve des Haase-Testes. Bei der Variable „smi“ ist die größte Veränderung vom ersten zum zweiten Untersuchungstag zu sehen, die Amplitude der Schrift nimmt am Tag 2 sehr deutlich ab und verändert sich dann nur noch wenig; beim Haase-Test ist auch am Tag 2 eine prägnante Verkleinerung um 30% zu erkennen, die allerdings im Verlauf noch auf ca. 45% ansteigt. Wie auch schon bei der Versuchsperson 06 ist auch bei der VP 20 eine Veränderung der mittleren Amplitude der Schrift vor allem an den ersten Untersuchungstagen zu sehen.

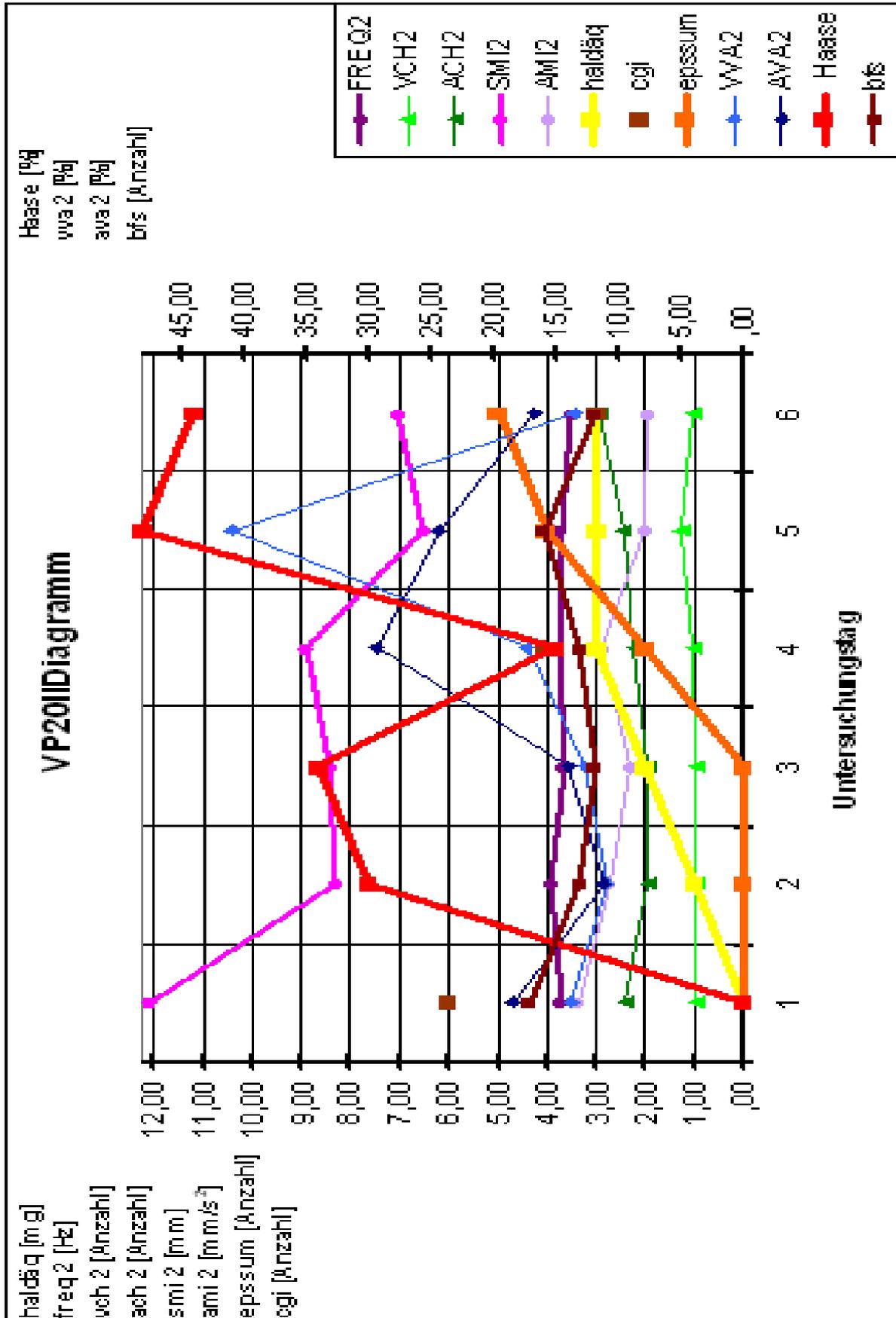


Abbildung 23: VP 20 II

Anhand des Diagramms für den Versuch „Il schreiben“ können folgende Ergebnisse beobachtet werden: die mittlere Amplitude der Schrift „smi 2“ verringert sich im Verlauf fast um die Hälfte, von 12.06 mm am Tag 1 auf 7.02 mm am Tag 6. Die Frequenz „freq 2“ verringert sich im Verlauf geringfügig und zwar von 3.72 Hz am Tag 1 auf 3.51 Hz am Tag 6.

Die mittlere Beschleunigung „ami 2“ nimmt innerhalb der sechs Untersuchungstage ebenfalls ab, von 3.38 mm/sec<sup>2</sup> am Tag 1 auf 1.96 mm/sec<sup>2</sup> am Tag 6. Die Kurven der Variabilitäten von Geschwindigkeit und Beschleunigung „vva 2“ und „ava 2“ verlaufen annähernd parallel, vom ersten zum zweiten Untersuchungstag ist ein Abfall zu erkennen, dann steigen beide Kurven an, die der „ava 2“ bis zum Tag 4, die der „vva 2“ bis zum Tag 5. Am Tag 6 haben beide Kurven in etwa die Ausgangswerte erreicht.

Die Anzahl der Inversionen der Geschwindigkeit in einem Segment „vch 2“ liegt nahezu immer bei 1.0, die der Beschleunigung „ach 2“ steigt im Verlauf von 2.39 am Tag 1 auf 2.91 am Tag 6 an.

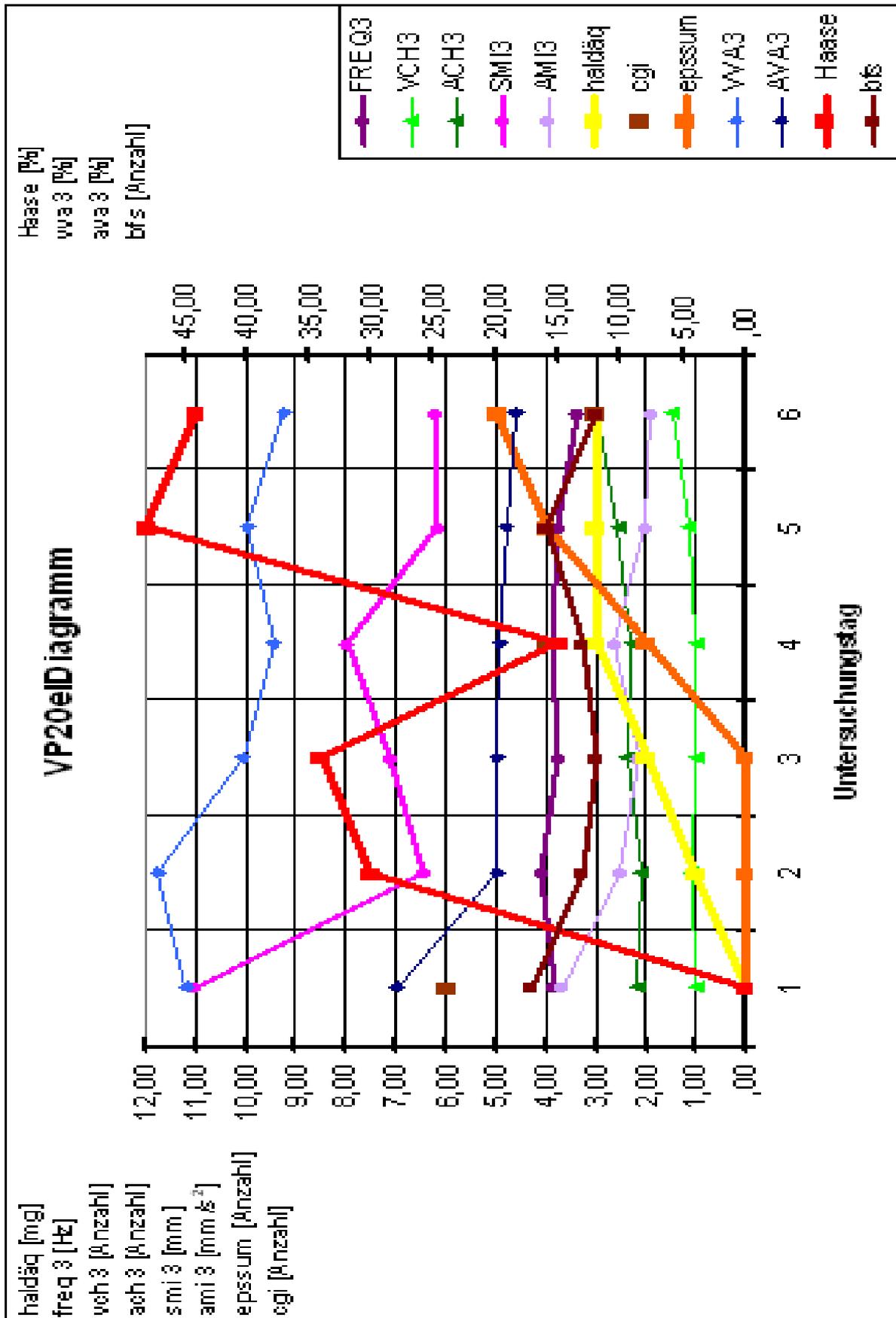


Abbildung 24: VP 20 eI

Beim Schreiben von „el“ verkleinert sich die mittlere Amplitude der Schrift „smi 3“ von 11.01 mm am ersten Untersuchungstag auf 6.21 mm am letzten Tag. Wie schon beim Schreiben der Sätze 1 und 2 sowie beim Schreiben von „ll“ ist die Variable „smi“, die mittlere Amplitude der Schrift, auch bei dieser Versuchsperson dem Handschriftentest nach Haase am ähnlichsten, wenn auch die Veränderungen in unterschiedlichen Abstufungen ablaufen.

Die Frequenz „freq 3“ nimmt im Verlauf ab, von 3.86 Hz am Tag 1 auf 3.37 Hz am Tag 6. Auch die mittlere Beschleunigung „ami 3“ wird innerhalb der sechs Untersuchungstage langsamer, am ersten Tag beträgt sie  $3.67 \text{ mm/sec}^2$ , fällt dann bis zum Tag 3 auf  $2.13 \text{ mm/sec}^2$  ab, steigt am vierten Untersuchungstag auf  $2.63 \text{ mm/sec}^2$  an und fällt anschließend bis auf  $1.87 \text{ mm/sec}^2$  am letzten Tag ab. Die mittlere Beschleunigung „ami“ scheint ebenso wie die mittlere Amplitude der Schrift „smi“ mit zunehmender neuroleptischer Medikation einen Trend in Richtung Verringerung zu zeigen und könnte somit zur Bestimmung der neuroleptischen Schwelle geeignet sein, wobei dieser Trend bei der Variable „smi“ deutlicher zu sehen ist.

Die Variabilität der Geschwindigkeit „vva 3“ nimmt im Verlauf deutlich ab; am ersten Tag beträgt der Wert 44.84 %, am letzten nur noch 36.97 %. Die Variabilität der Beschleunigung „ava 3“ nimmt kontinuierlich ab, von 27.87 % am Tag 1 auf 18.42 % am Tag 6.

Die Anzahl der Vorzeichenwechsel im Geschwindigkeitsprofil eines Segmentes steigt im Verlauf von 1.0 am ersten Untersuchungstag auf 1.49 am letzten. Die Kurve der Variable „ach 3“ steigt innerhalb der sechs Untersuchungen von 2.17 auf 3.00 an.

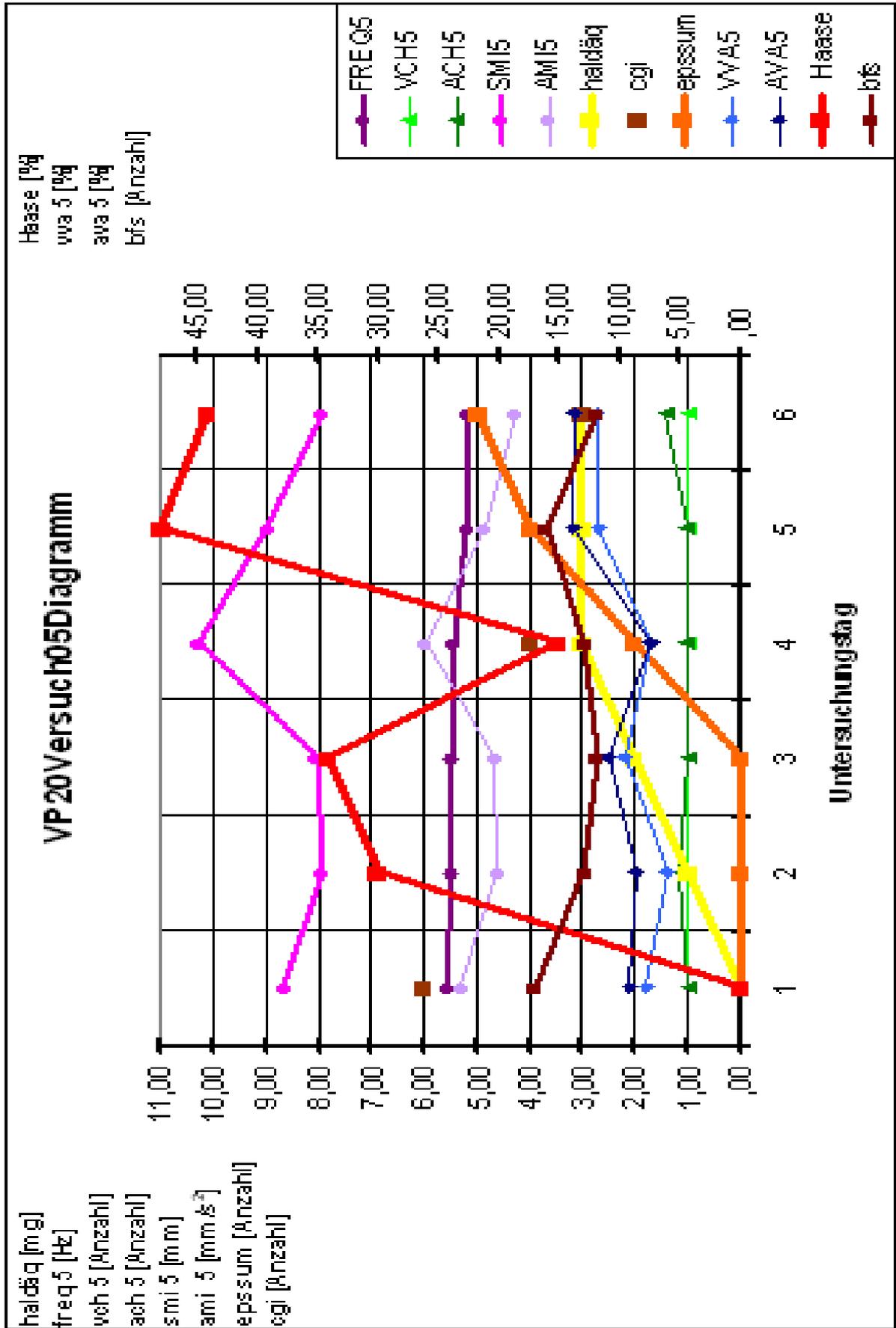


Abbildung 25: VP 20 Versuch 5

Beim Versuch 5 „Stricheln aus dem Handgelenk“ zeigt die mittlere Amplitude der Schrift „smi 5“ zunächst eine leichte Verkleinerung bis zum Tag 3, dann steigt die Amplitude am vierten Tag deutlich an und fällt anschließend annähernd auf den Ausgangswert. Am vierten Tag zeigt auch der Handschriftentest nach Haase eine deutlich geringere Verkleinerung der Schrift als an den anderen Tagen, die größere mittlere Amplitude am Tag 4 entspricht also dem Ergebnis des Haase-Testes.

Die Frequenz „freq 5“ nimmt von 5.57 Hz am Tag 1 auf 5.15 Hz am Tag 6 kontinuierlich ab. Die Kurve der mittleren Beschleunigung „ami 5“ verläuft nahezu parallel zur Kurve der mittleren Amplitude „smi 5“. Zunächst ist bis zum Tag 3 ein Abfallen der Werte zu sehen, am Tag 4 ein Maximum und an den Tagen 5 und 6 wieder eine Reduktion. Dieser parallele Verlauf von „smi“ und „ami“ passt gut zu der bereits beschriebenen Vermutung, dass sich „smi“ und „ami“ in ähnlicher Weise zur Schwellenbestimmung heranziehen lassen könnten.

Auch die Kurven der Variabilitäten für Geschwindigkeit und Beschleunigung „vva 5“ und „ava 5“ verlaufen fast parallel; insgesamt ist innerhalb der sechs Untersuchungstage eine Zunahme der Werte zu sehen, am Tag 4 ist diese Aufwärtsbewegung jedoch unterbrochen. Die Anzahl der Inversionen im Geschwindigkeitsprofil eines Segmentes „vch 5“ liegt durchgehend bei 1.0, die der Beschleunigung schwankt um den Wert 1.

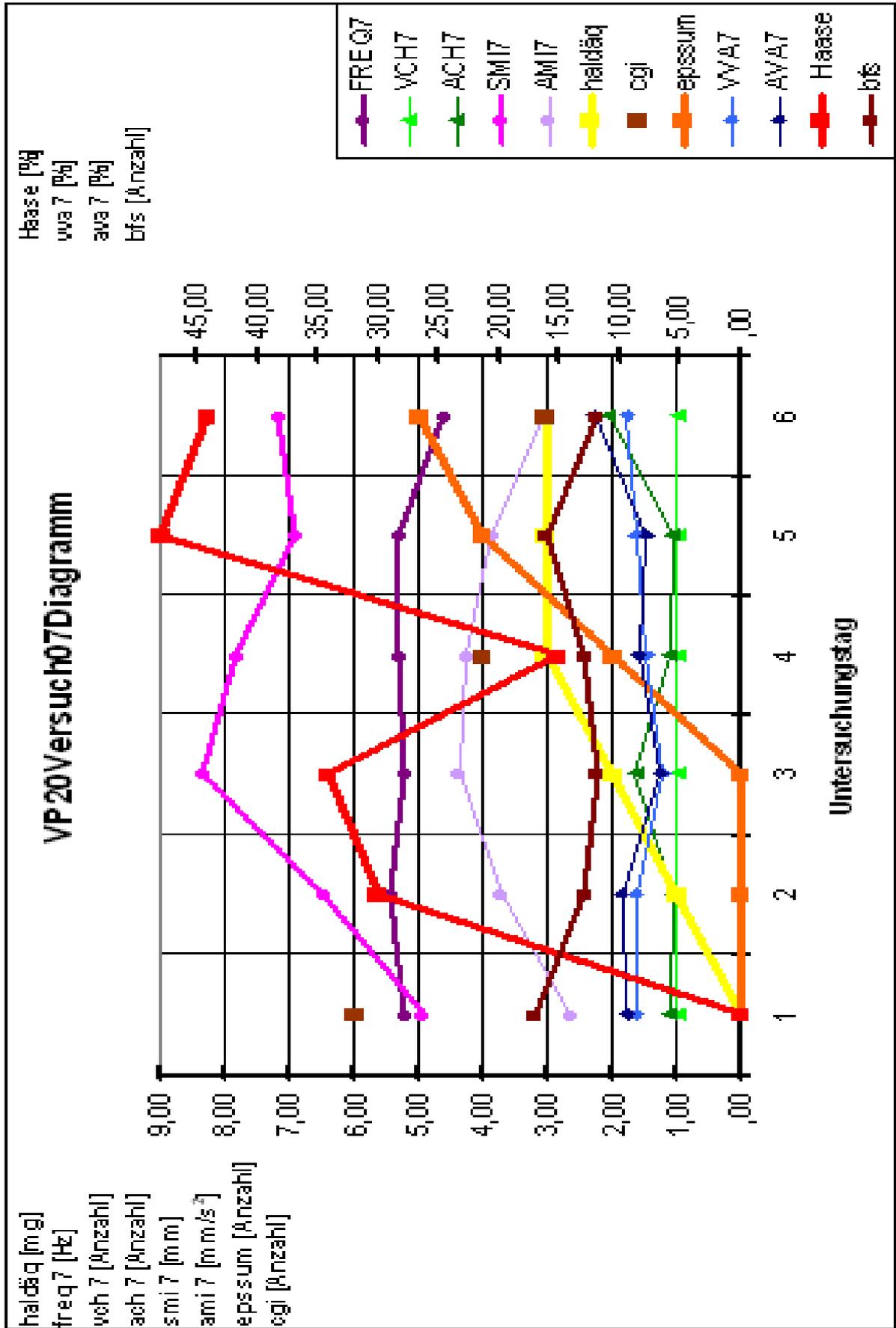


Abbildung 26: VP 20 Versuch 7

Die mittlere Amplitude „smi 7“ im Versuch 7 „Stricheln aus den Fingern“ zeigt zunächst einen Anstieg von 4.94 mm am Tag 1 auf 8.35 mm am Tag 3, anschließend fallen die Werte ab, am letzten Untersuchungstag liegt die mittlere Amplitude bei 7.17 mm. Die Frequenz „freq 7“ zeigt im Verlauf eine leichte Verlangsamung von 5.23 Hz am ersten Tag auf 4.59 Hz am letzten. Die mittlere Beschleunigung „ami 7“ zeigt einen bogenförmigen Verlauf; von 2.65 mm/sec<sup>2</sup> am Tag 1 steigen die Werte auf 4.38 mm/sec<sup>2</sup> am Tag 3, anschließend ist ein langsamer Abfall bis zum letzten Tag zu sehen, am Tag 6 beträgt der Wert 3.04 mm/sec<sup>2</sup>. Die Kurven der Variabilitäten von Geschwindigkeit und Beschleunigung „vva 7“ und „ava 7“ verlaufen auch bei diesem Versuch nahezu parallel, zeigen bis zum dritten Untersuchungstag einen Abfall und steigen dann langsam wieder an und erreichen in etwa Ausgangswerte. Die Variable „vch 7“ liegt durchgehend bei 1, „ach 7“ schwankt zwischen den Werten 1 und 2.

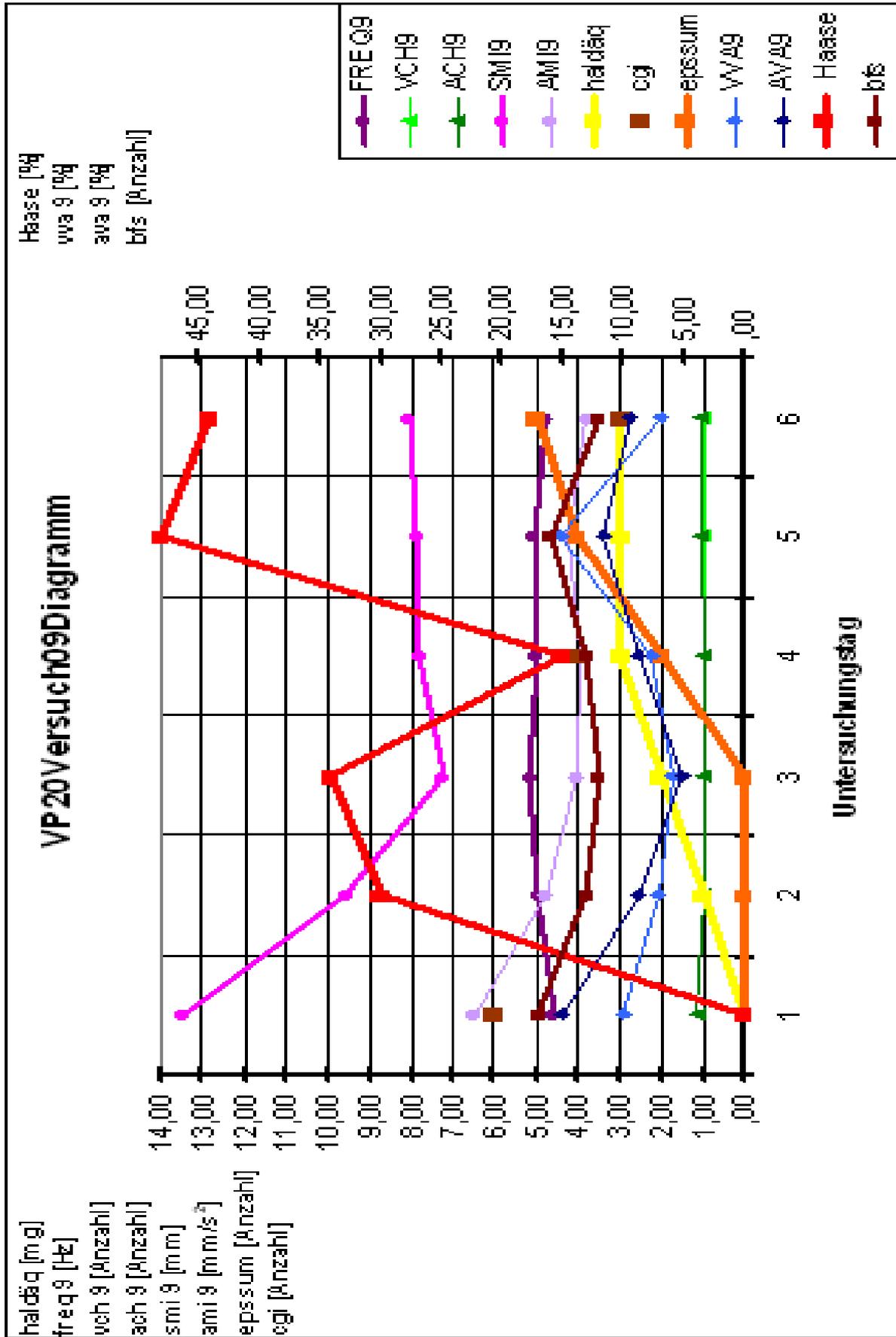


Abbildung 27: VP 20 Versuch 9

Beim Versuch 9 „schneller kreiseln“ zeigt die mittlere Amplitude „smi 9“ von 13.5 mm am Tag 1 eine deutliche Reduktion auf 7.23 mm am Tag 3; im Verlauf steigen die Werte langsam auf ca. 8 mm. Die Frequenz „freq 9“ zeigt bis zum Tag 3 einen Anstieg von 4.58 Hz auf 5.19 Hz und fällt dann bis zum Tag 6 wieder auf den Ausgangswert zurück.

Die mittlere Beschleunigung „ami 9“ zeigt vom Tag 1 mit  $6.48 \text{ mm/sec}^2$  bis zum Tag 3 mit  $4.01 \text{ mm/sec}^2$  eine deutliche Reduktion, steigt am Tag 5 leicht an und hat am letzten Untersuchungstag den Wert  $3.77 \text{ mm/sec}^2$ .

Die Variabilitäten von Geschwindigkeit und Beschleunigung „vva 9“ und „ava 9“ werden auch hier in nahezu parallel verlaufenden Kurven abgebildet, bis zum Tag 3 zeigt sich ein deutlicher Abfall der Werte, bis zum Tag 5 ist ein Anstieg ungefähr auf die Ausgangswerte zu sehen, am Tag 6 fallen die Werte wieder ab. Die Kurven von „vch 9“ und „ach 9“ verlaufen annähernd als Parallele zur x-Achse mit Schnittpunkt der y-Achse bei 1.0, d.h. die Anzahl der Inversionen in den Geschwindigkeits- bzw. Beschleunigungsprofilen eines Segmentes liegen im Verlauf durchgehend bei annähernd 1.

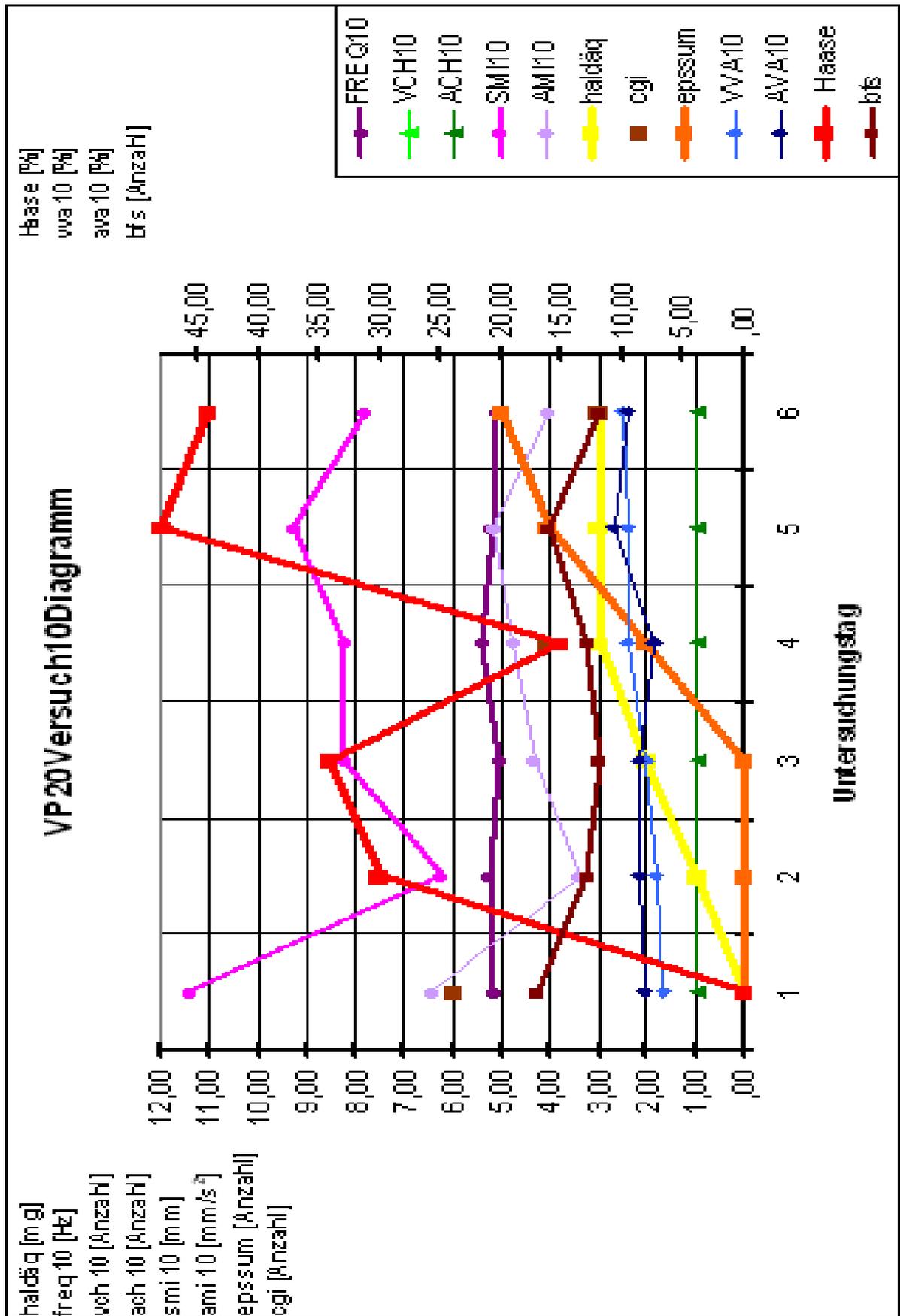


Abbildung 28: VP 20 Versuch 10

Für den Versuch 10 „schnellstmöglich kreiseln“ ergeben sich bei der Versuchsperson 20 folgende Ergebnisse: die mittlere Amplitude „smi 10“ fällt von 11.40 mm am Tag 1 auf 6.24 mm am zweiten Untersuchungstag, an den Tagen 3 und 4 liegen die Werte um 8.20 mm, am Tag 5 ist ein Anstieg auf 9.27 mm zu sehen und am letzten Tag ein Abfall auf 7.77 mm.

Die Frequenz „freq 10“ schwankt im Verlauf um Werte knapp oberhalb von „5“, es lässt sich dabei keine Tendenz erkennen. „Ami 10“, die mittlere Beschleunigung, fällt nach der ersten Untersuchung stark ab, von 6.43 mm/sec<sup>2</sup> am Tag 1 auf 3.40 mm/sec<sup>2</sup> am Tag 2, anschließend ist ein Ansteigen der Werte bis zum Tag 5 auf 5.14 mm/sec<sup>2</sup> zu sehen, am letzten Untersuchungstag fällt der Wert auf 4.00 mm/sec<sup>2</sup> ab. Die Kurven für die Variabilitäten der Geschwindigkeit und Beschleunigung „vva 10“ und „ava 10“ zeigen insgesamt die gleiche Tendenz, nämlich eine Zunahme der Variabilität im Verlauf der Untersuchungstage. „Vch 10“ und „ach 10“ zeigen durchgehend an allen Untersuchungstagen den Wert 1.

Versuch 9 und Versuch 10 unterscheiden sich nur durch die Instruktionen, im Versuch 9 wird dazu aufgefordert, „schneller zu kreiseln“ als im vorangegangenen Versuch 8, im Versuch 10 dagegen soll „schnellstmöglich“ gekreiselt werden. Bei der Versuchsperson 20 sind deutliche Unterschiede zwischen Versuch 9 und 10 zu sehen: im Versuch 9 fallen „smi“ und „ami“ vor allem an den ersten Untersuchungstagen ab und bleiben dann nahezu unverändert, während beim Versuch 10 „smi“ und „ami“ am zweiten Tag den niedrigsten Wert erreichen und anschließend wieder ansteigen. Die Formulierung der Instruktion ist demnach eine nicht zu unterschätzende Einflussmöglichkeit auf das Ergebnis der Untersuchung.

Die Versuchsperson 04 erhielt in aufsteigender Dosierung das atypische Neuroleptikum Olanzapin, alle zwei Tage wurde um 2.5 mg Olanzapin erhöht. Im Handschriftentest nach Haase ist im Verlauf eine Schriftverkleinerung zu erkennen, am letzten Untersuchungstag beträgt die Verkleinerung ca. 12 %. Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen zeigten sich bei dieser Versuchsperson nie, der Score der Simpson-Angus-Skala lag stets bei „0“. Der Summenwert der Befindlichkeitsskala verringerte sich im Laufe der Untersuchungstage deutlich, zu Beginn lag der erreichte Score um 30, gegen Ende um 15. Die CGI wurde innerhalb der ersten elf Untersuchungstage mit „7“ bewertet, am Untersuchungstag 12 mit „6“.

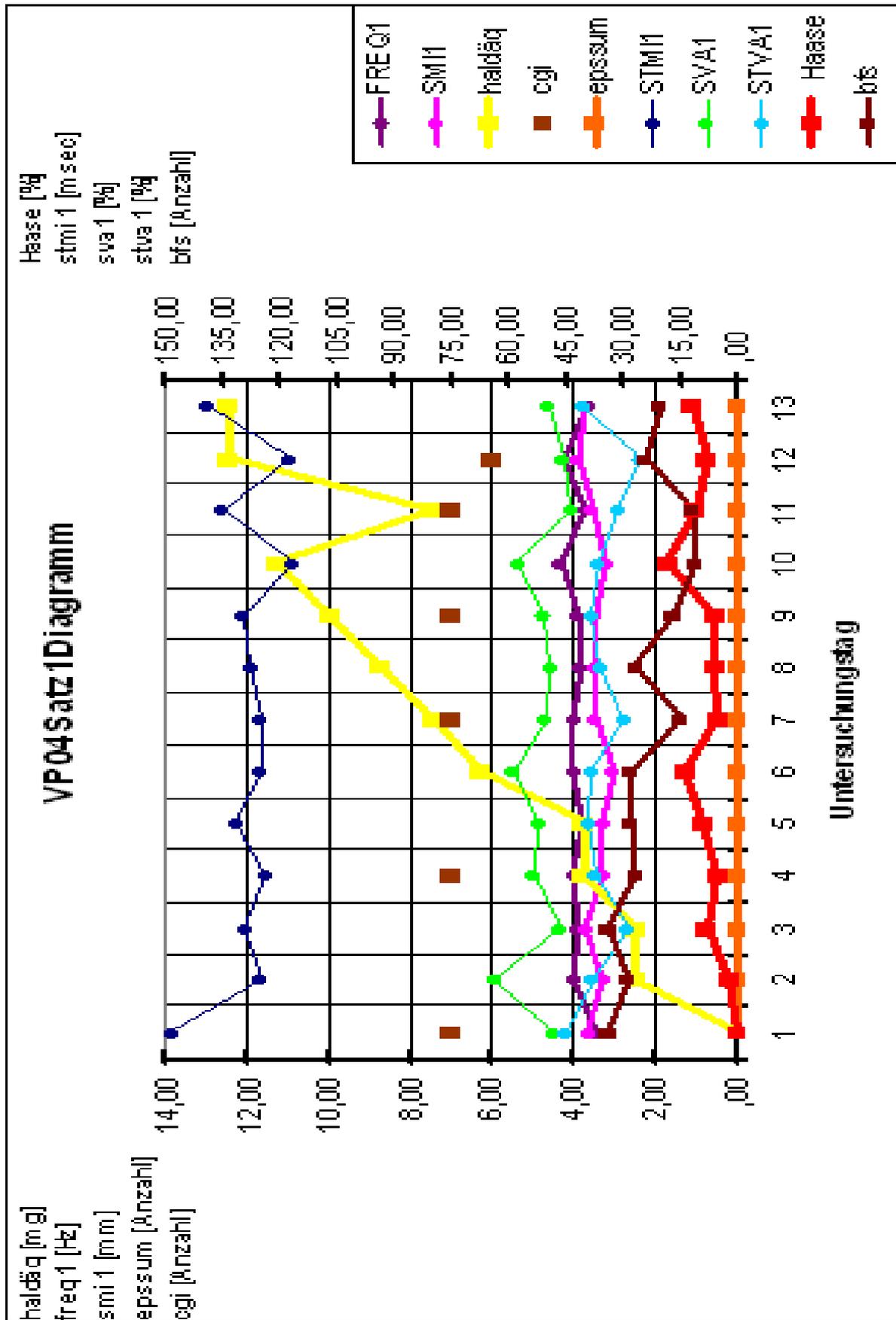


Abbildung 29: VP 04 Satz 1

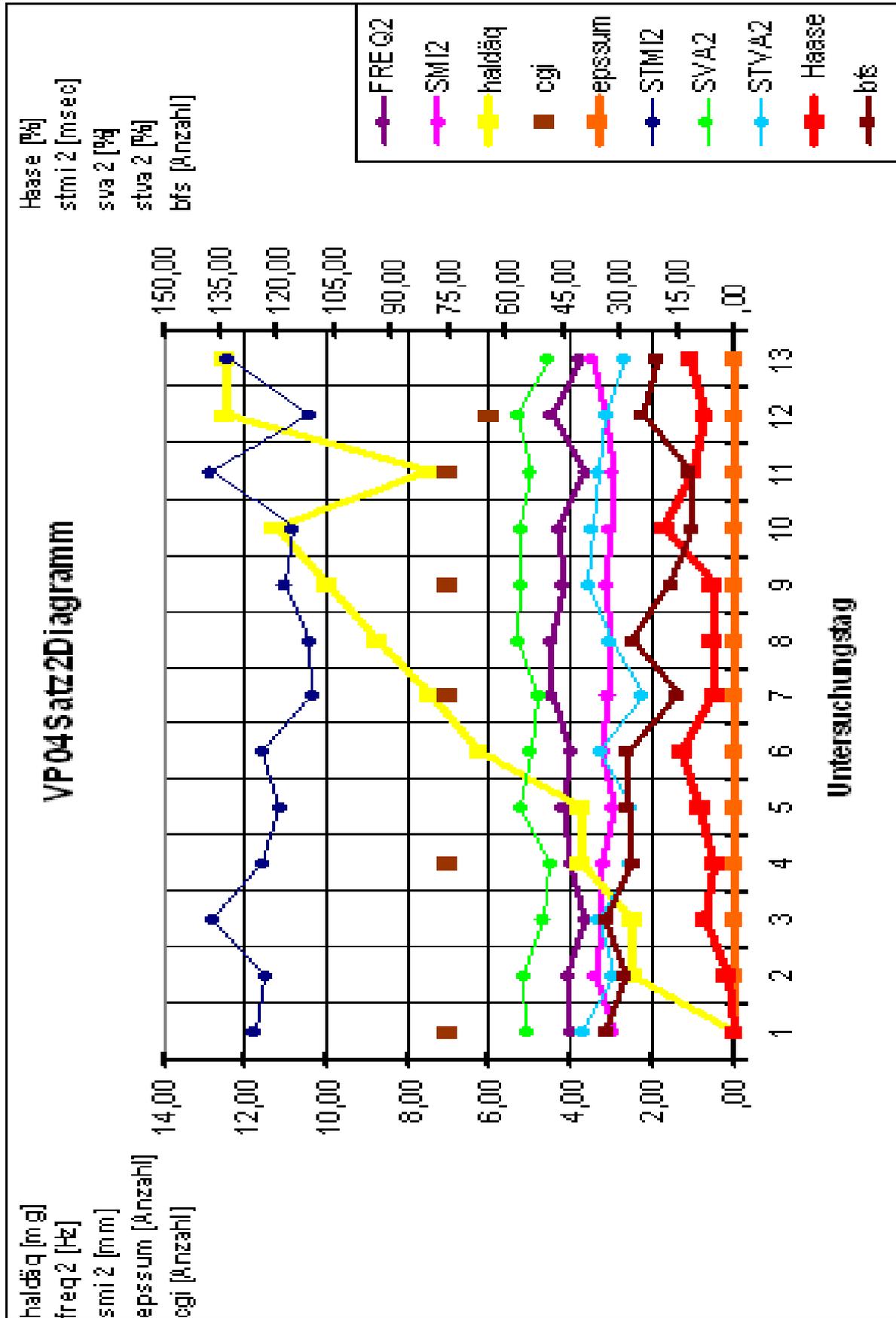


Abbildung 30: VP 04 Satz 2

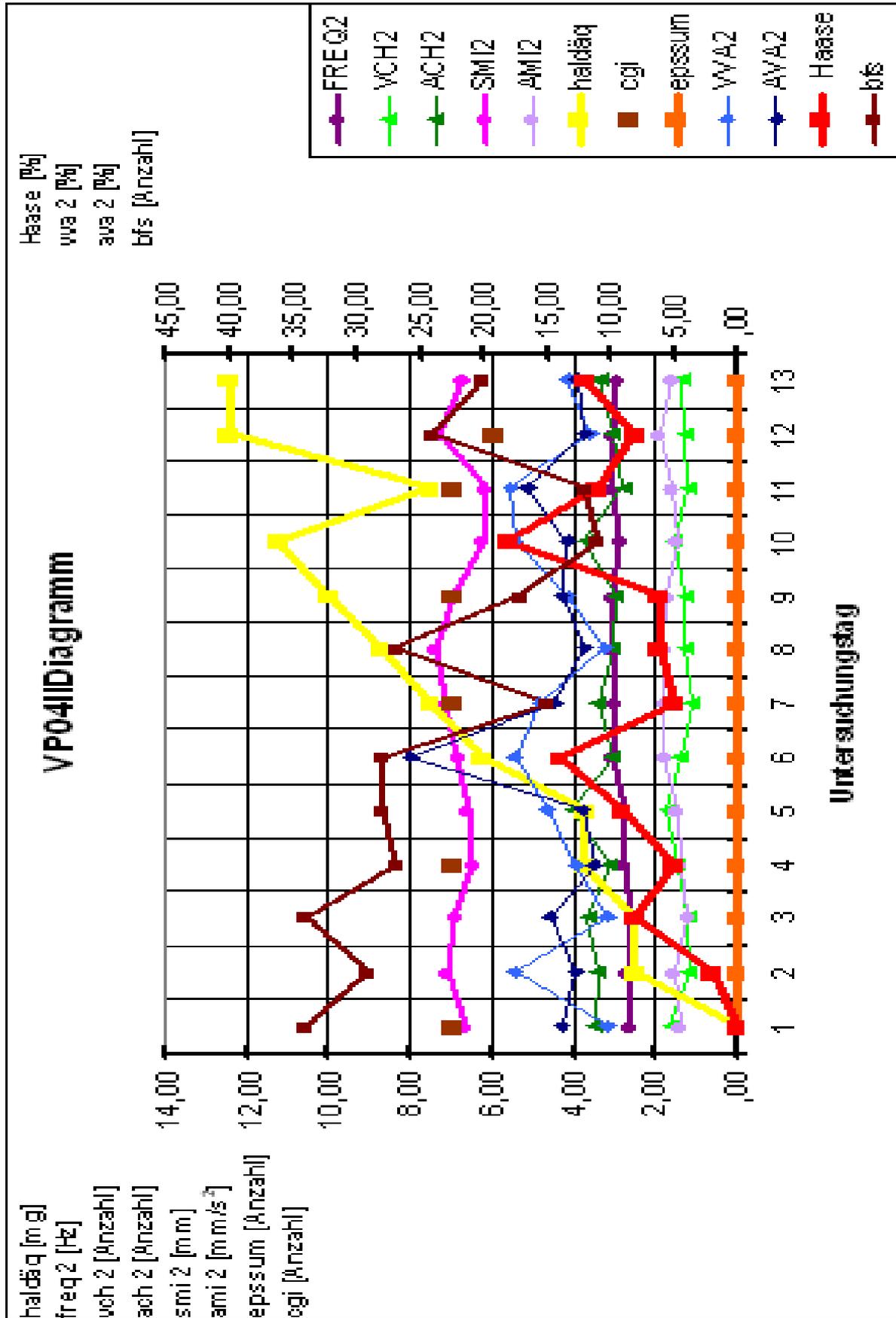


Abbildung 31: VP 04 II

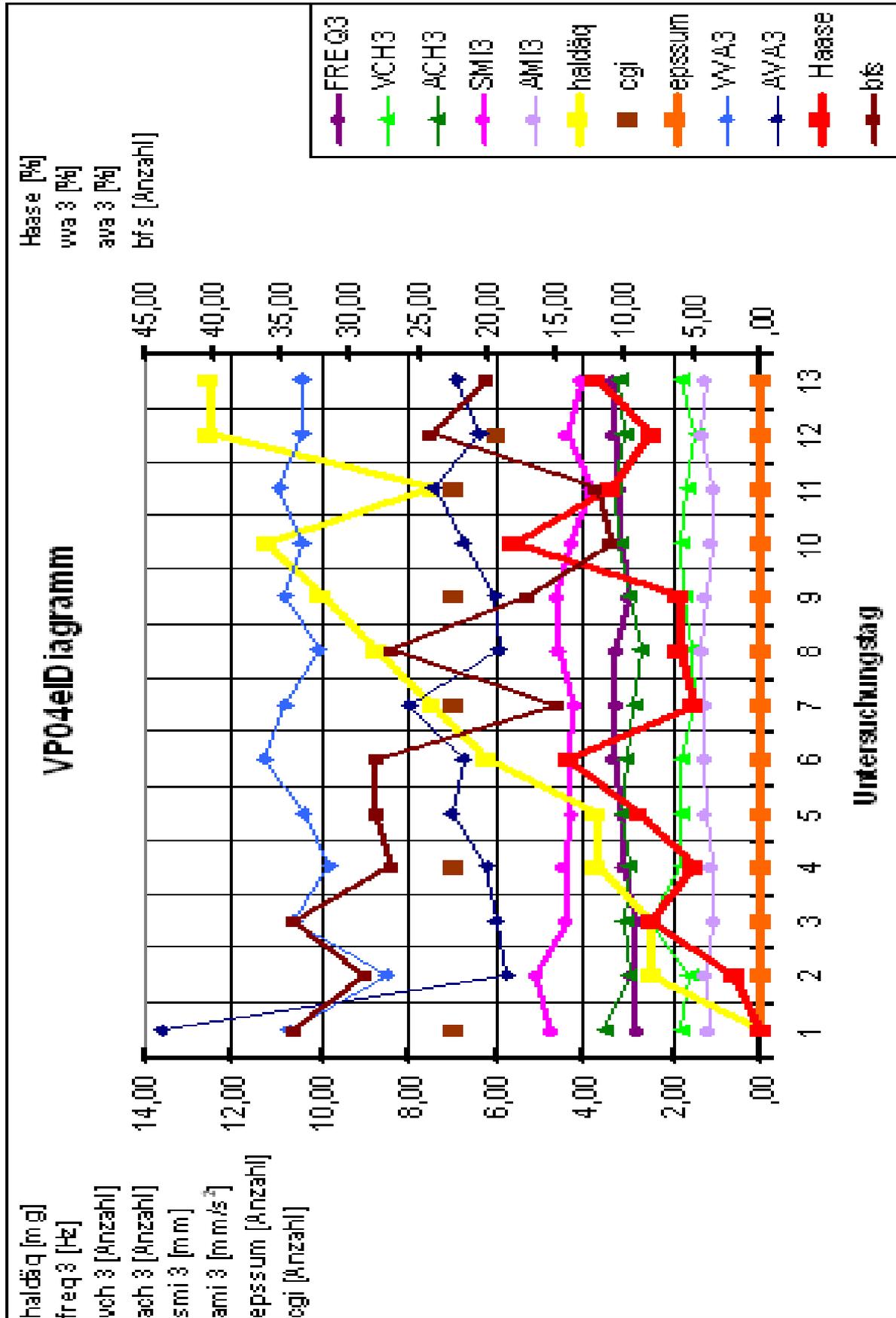


Abbildung 32: VP 04 el

Bei der Analyse der Parameter „mittlere Amplitude“, „Frequenz“, „Dauer eines Strokes“, „Variabilität der Amplitude“ und „Variabilität eines Strokes“ ergeben sich bei der Betrachtung der Sätze 1 und 2 nur geringfügige Veränderungen, die keine eindeutigen Tendenzen erkennen lassen. Auch beim Schreiben von „ll“ und „el“ ergeben sich keine klaren Trends.

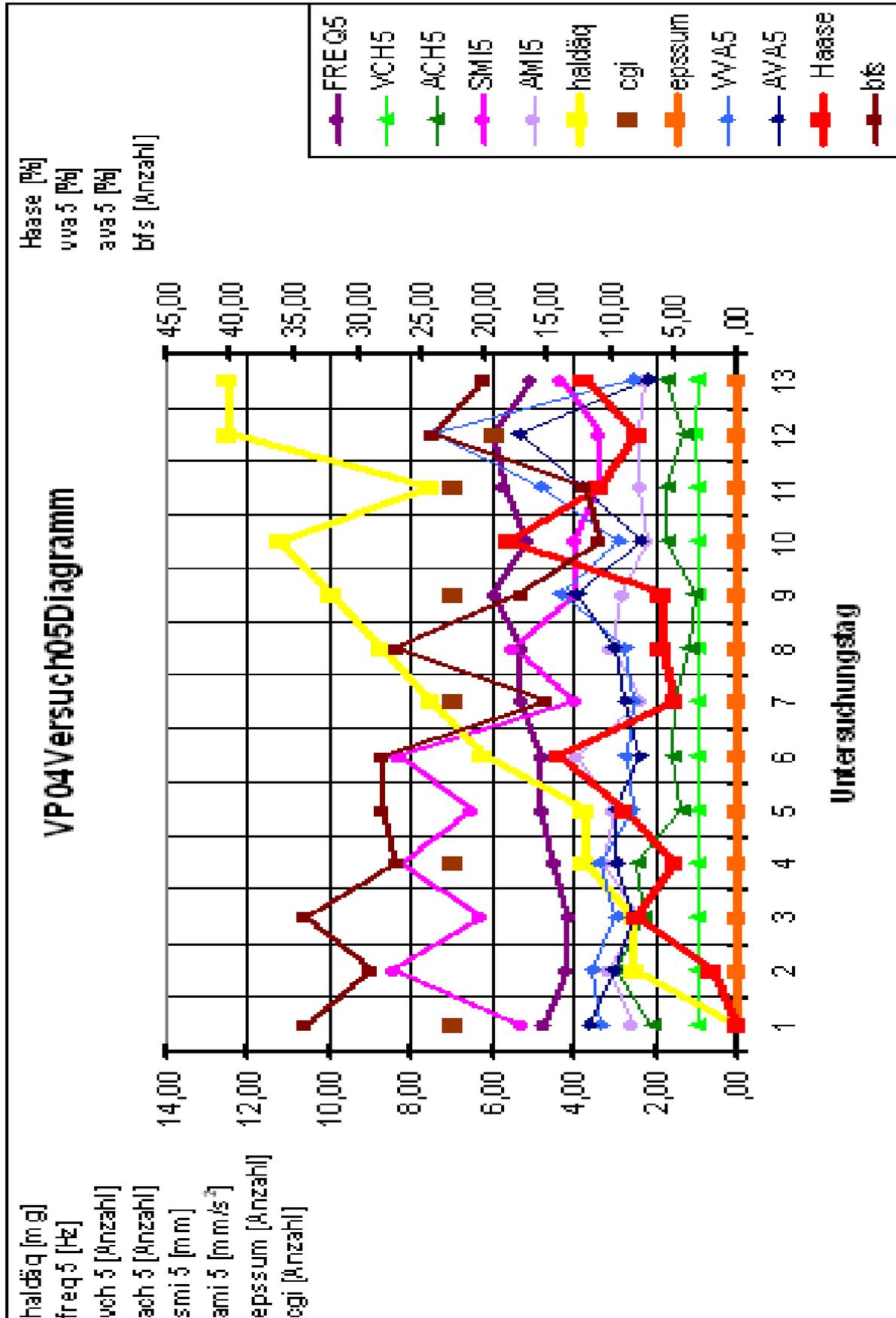


Abbildung 33: VP 04 Versuch 5

Beim Versuch 5 „Stricheln aus dem Handgelenk“ ist im Verlauf eine deutliche Reduktion der mittleren Amplitude „s<sub>mi</sub>“ von Werten um 7 mm innerhalb der ersten sechs Untersuchungstage auf Werte um 4 mm ab Tag 9 zu sehen. Diese Veränderung der mittleren Amplitude „s<sub>mi</sub>“ zeigt einen ähnlichen Trend wie die Verringerung der Handschriftenfläche im Haase-Test.

Die Frequenz „freq“ nimmt im Laufe der Untersuchungstage von Werten knapp über 4 Hz auf Werte um 6 Hz zu. Die mittlere Beschleunigung „a<sub>mi</sub>“ verändert sich während der 13 Untersuchungstage nur unwesentlich, was im Vergleich zu den anderen Versuchspersonen eher untypisch ist, da die Variable „a<sub>mi</sub>“ unter ansteigender neuroleptischer Medikation tendenziell eine Verringerung zeigt und somit eventuell zur Schwellenbestimmung herangezogen werden könnte.

Die Variabilitäten von Geschwindigkeit und Beschleunigung „v<sub>va</sub>“ und „a<sub>va</sub>“ dagegen zeigen gegen Ende des Untersuchungszeitraumes eine Zunahme der Werte. Die Anzahl der Inversionen in den Geschwindigkeitsprofilen eines Segmentes liegt durchgehend bei 1, wohingegen „ach“ zwischen Werten von 1 bis 3 schwankt.

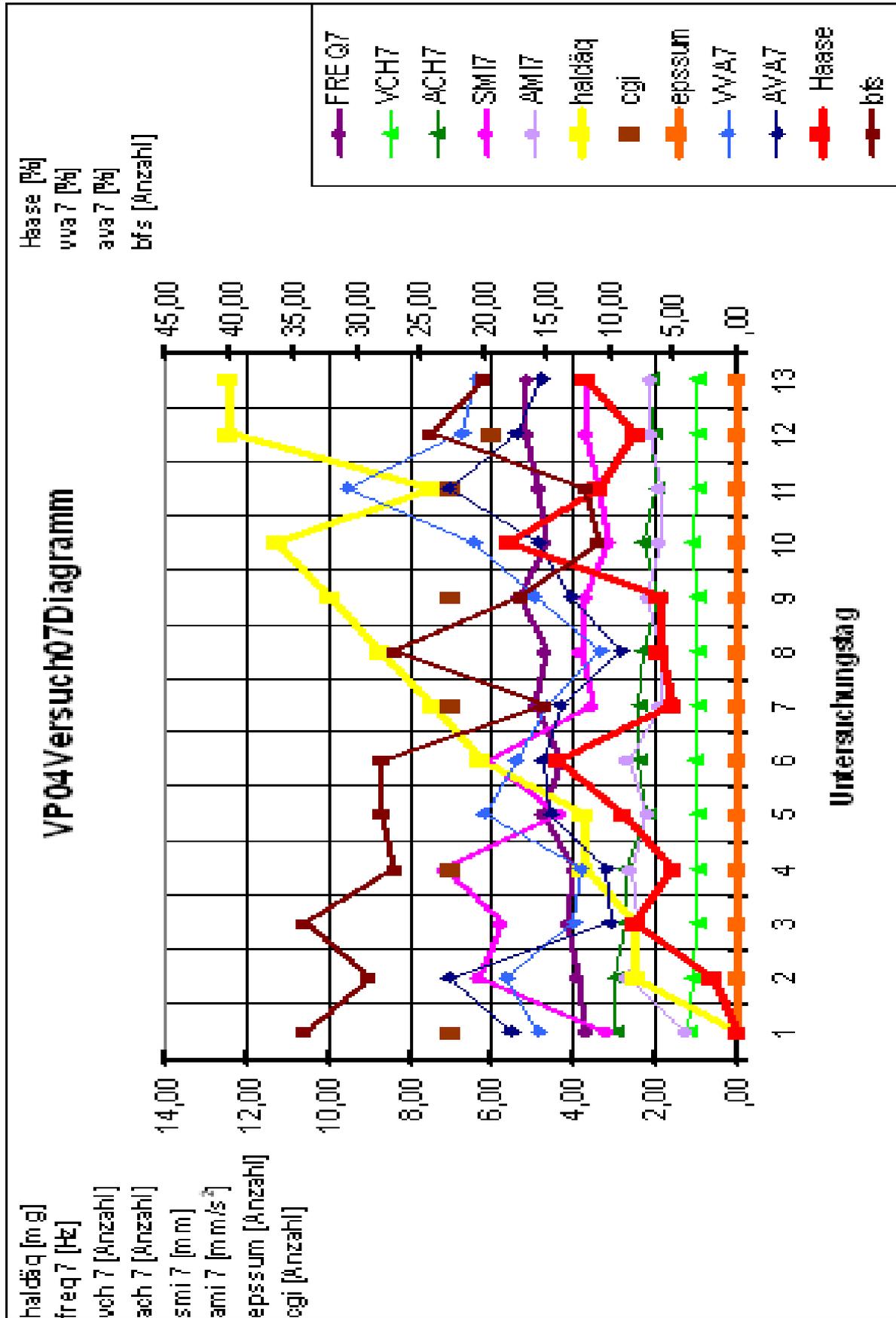


Abbildung 34: VP 04 Versuch 7

Beim Versuch 7 „Stricheln aus den Fingern“ sind ähnliche Veränderungen wie beim vorhergehenden Versuch zu beobachten: die mittlere Amplitude „smi“ nimmt ab Tag 7 auf Werte um 3.50 mm ab, die Frequenz „freq“ nimmt insgesamt zu.

Die mittlere Beschleunigung „ami“ nimmt im Verlauf ab; die Variabilitäten von Geschwindigkeit und Beschleunigung „vva“ und „ava“ schwanken innerhalb der 13 Untersuchungstage, gegen Ende der Untersuchungen zeigen sich jeweils zunehmende Variabilitäten. „Vch“ verläuft nahezu konstant bei 1, „ach“ nähert sich von Werten um 3 zu Beginn auf Werte um 2 ab Untersuchungstag 9.

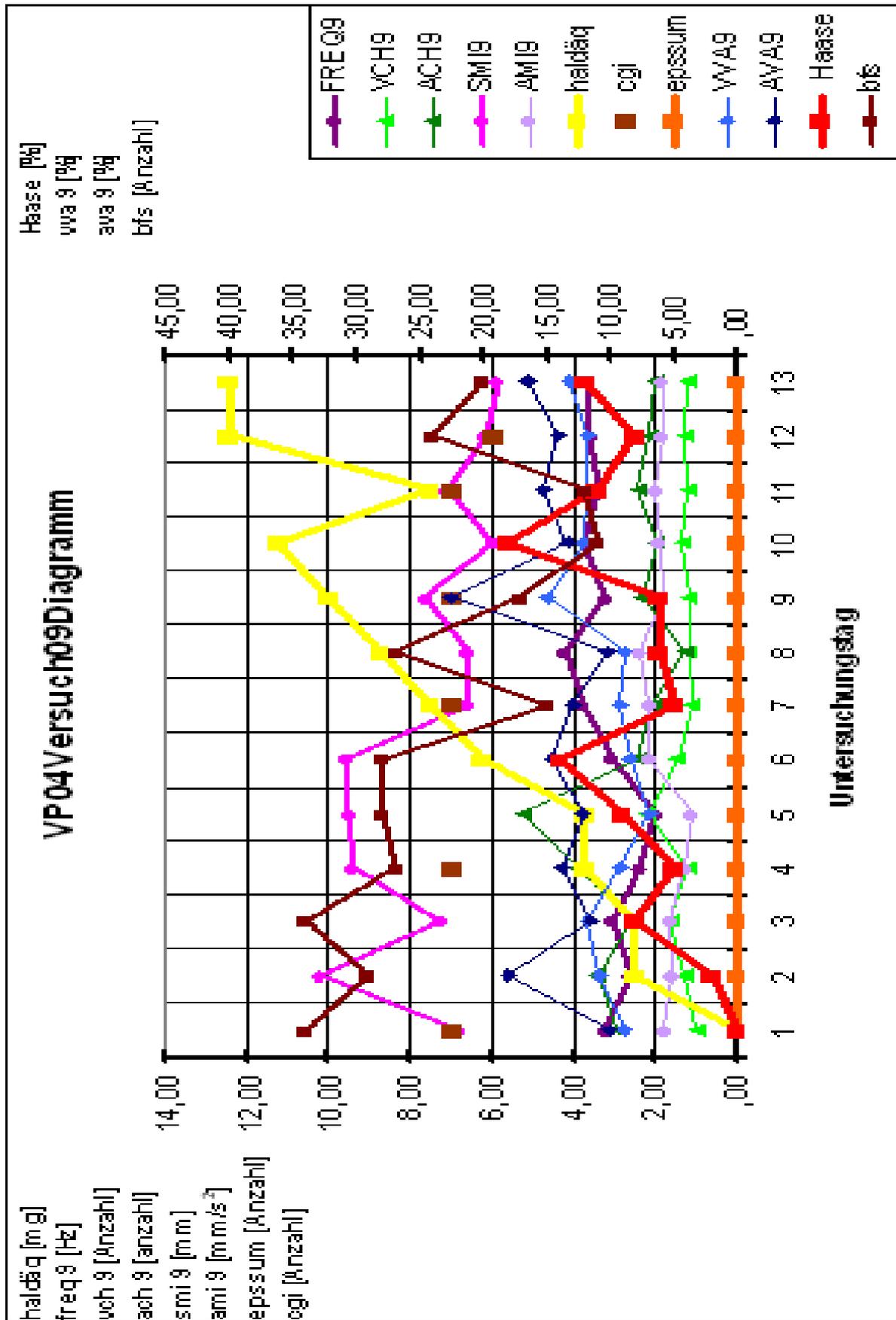


Abbildung 35: VP 04 Versuch 9

Auch beim Versuch 9 „schneller Kreiseln“ ist eine eindeutige Reduktion der mittleren Amplitude „smi“ im Verlauf zu erkennen, während auch hier insgesamt eine leichte Zunahme der Frequenz zu sehen ist.

Über die mittlere Beschleunigung kann keine eindeutige Aussage getroffen werden. Die Variabilitäten von Geschwindigkeit und Beschleunigung „vva“ und „ava“ nehmen im Laufe der Untersuchungstage eindeutig zu.

„Vch“ verläuft bis auf einen Ausreißer am Tag 5 annähernd bei 1, „ach“ schwankt bis zum Tag 5 und pendelt anschließend um den Wert 2.

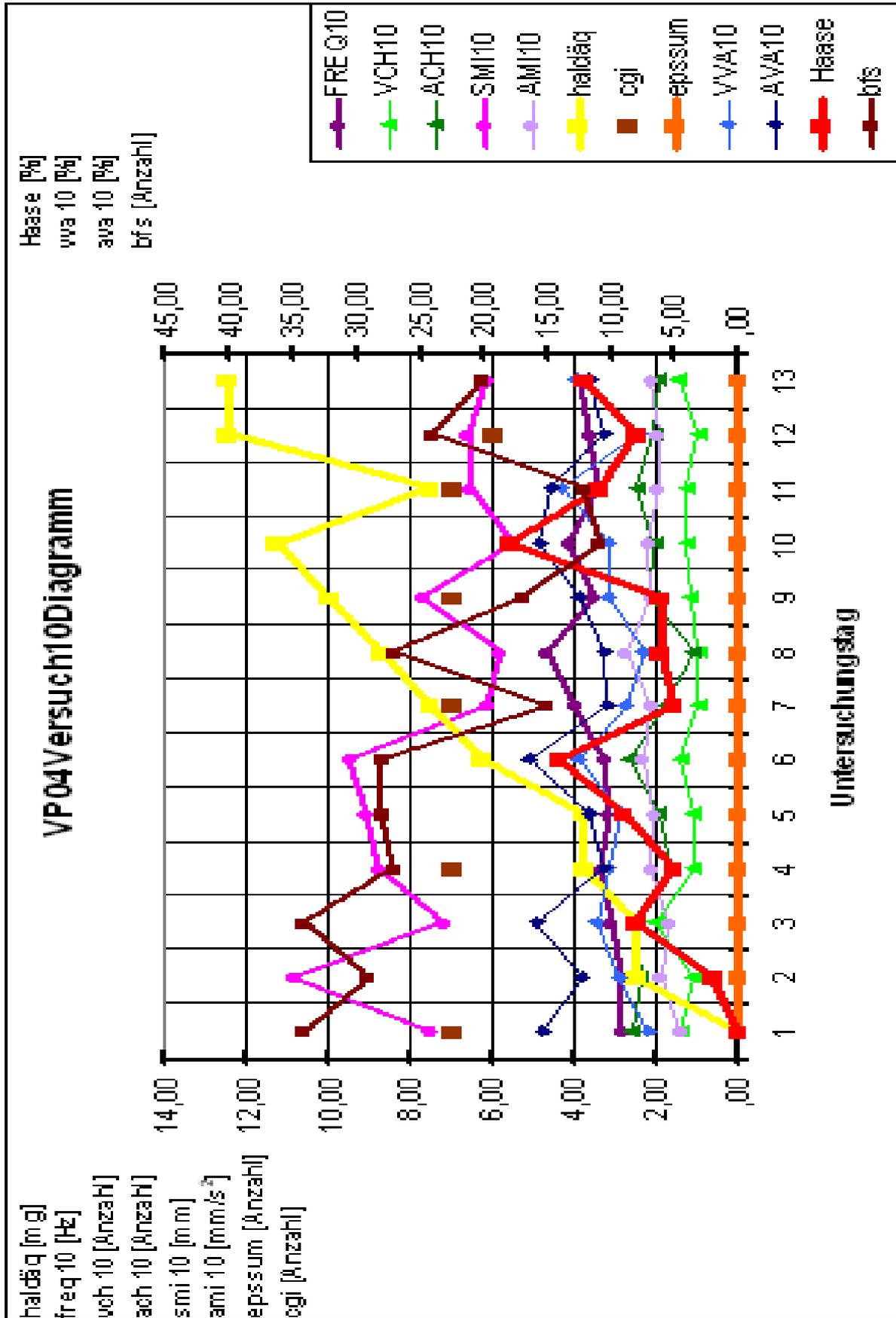


Abbildung 36: VP 04 Versuch 10

Der Versuch 10 „schnellstmöglich Kreiseln“ bringt ähnliche Ergebnisse wie der vorhergehende Versuch „schneller Kreiseln“. Die mittlere Amplitude „smi“ nimmt innerhalb des Untersuchungszeitraumes deutlich ab, die Frequenz „freq“ nimmt leicht zu und die mittlere Beschleunigung „ami“ verändert sich nur unwesentlich.

Die Variabilitäten von Geschwindigkeit und Beschleunigung „vva“ und „ava“ zeigen einen Trend zur Zunahme, jedoch weniger deutlich als in den vorhergehenden Versuchen. Die Anzahl der Vorzeichenwechsel im Geschwindigkeitsprofil eines Segmentes beträgt meist annähernd 1, im Beschleunigungsprofil in etwa 2.

Auch bei dieser Versuchsperson, die mit einem Atypikum behandelt wurde, zeigen sich bei den repetitiven Bewegungen deutliche Reduktionen der mittleren Amplitude der Schrift, die synchron gehen mit dem Handschriftentest nach Haase und somit unter Umständen zur Schwellenbestimmung verwendet werden können. Die Bestimmung der Frequenz hingegen bringt beim Kreiseln keinen Informationsgewinn, so dass die Frequenz zur Schwellenbestimmung bei den Versuchen 9 und 10 nicht geeignet erscheint.

## 5. Diskussion

Mit Hilfe der vorliegenden Pilotstudie sollten erste Erfahrungen gesammelt werden, wie verschiedene motorische Parameter zur neuroleptischen Schwellenbestimmung miteinander korrelieren und ob die neue Untersuchungsmethode am Schreibtablett für eine größere Studie geeignet und praktikabel ist. Außerdem sollte geprüft werden, ob die bisher eingesetzten Methoden (Handschriftentest nach Haase bzw. klinische Untersuchung anhand der Simpson-Angus-Skala) durch eine andere Untersuchungsmethode ersetzt werden können, die einfacher durchführbar ist und trotzdem eine genaue, eventuell sogar eine genauere neuroleptische Schwellenbestimmung ermöglicht.

Unter dieser Fragestellung wurden als neue Methoden die kinematische Handschriftenuntersuchung mittels eines an einen PC angeschlossenen Schreibtablettes, Armfall-, Tremoranalyse und Tapping sowie die apparative Rigormessung in Armbeugern und –streckern anhand eines Torque-Motors ausgewählt. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Auswertung der Handschriftenuntersuchung nach Haase, der kinematischen Schreibtablettparameter, der klinischen Untersuchung anhand der Simpson-Angus-Skala sowie weiterer mittels Ratingskalen erhobener Daten. Armfall-, Tremoranalyse, Tapping und apparative Rigormessung wurden von den Arbeitsgruppen Neuropsychologie und Motorik am Klinikum rechts der Isar durchgeführt und ausgewertet, die hierbei ermittelten Ergebnisse werden an anderer Stelle publiziert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieses Pilotprojektes diskutiert. Dazu werden die verschiedenen Variablen der Kinematik am Schreibtablett im Hinblick auf die Fragestellung untersucht. Zur genauen Definition und Aufbereitung dieser Variablen sei auf den Ergebnisteil verwiesen.

Die Variable „smi“, die die mittlere Amplitude der Schrift darstellt, ist dem Handschriftentest nach Haase am ähnlichsten. Bei der Auswertung der Versuche mit repetitiven Bewegungen, also „Stricheln“, „Kreiseln“ und auch das Schreiben von „ll“ und „el“, ergab sich bei den untersuchten Probanden eine deutliche Reduktion der mittleren Amplituden vorwiegend innerhalb der ersten Untersuchungstage. Die Amplituden der Schrift bei diesen repetitiven Bewegungen hatten sich meist bereits nach drei bis vier Tagen deutlich verringert. Im weiteren Verlauf veränderten sich die

Amplituden der Schrift im Gegensatz zum Handschriftentest nach Haase häufig nur noch unwesentlich, wobei diese Tatsache daran liegen könnte, dass bei der neuen Untersuchungsmethode deutliche Veränderungen nur bis zum Erreichen der neuroleptischen Schwelle auftreten. Die mittlere Amplitude bei den repetitiven Bewegungen könnte also vor allem an den ersten Untersuchungstagen einen sensiblen Parameter für feinmotorische Veränderungen darstellen und könnte somit ein Prädiktor für das Erreichen der Schwelle sein, was allerdings anhand größerer Fallzahlen erst noch bestätigt werden muss. Die Reduktion der Schriftamplitude vorwiegend an den ersten Untersuchungstagen könnte allerdings auch daran liegen, dass eventuell ab einem bestimmten Veränderungsgrad der Schrift weitere Änderungen innerhalb einer kurzen Schreibprobe (eine Zeile Schrift bzw. einige Sekunden repetitive Bewegungen) nicht zu erkennen sind. Deswegen sollten in Folgeprojekten umfangreichere Schriftproben untersucht werden. Die Durchführung der kinematischen Untersuchungen eines kompletten 12zeiligen Handschriftentestes nach Haase könnte hierfür weitere Erkenntnisse bringen.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die Veränderungen vorwiegend an den ersten Untersuchungstagen bei der Variable „smi“ im Unterschied zu den kontinuierlichen Änderungen im Handschriftentest nach Haase ist die verschiedene Dimensionalität: die Bestimmung von „smi“, der mittleren Amplitude der Schrift, ist eindimensional, die Bestimmung der Handschriftenfläche im Haase-Test ist definitionsgemäß zweidimensional. Beim Handschriftentest nach Haase spielt also nicht nur die Amplitude der Schrift in der vertikalen, sondern zusätzlich auch die Breite in der horizontalen Ebene eine Rolle. Einen wesentlichen Unterschied stellt somit die Breite der Schrift dar. Während bei der mittleren Amplitudenbestimmung nur die Höhe und nicht die Breite der Schrift in das Ergebnis eingeht, verändert eine Verschmälerung der Handschrift die Bestimmung der Handschriftenfläche deutlich. Sofern sich Höhe und Breite der Schrift unter neuroleptischer Behandlung direkt proportional zueinander verkleinern, dürfte dieser Aspekt nur eine untergeordnete Rolle spielen. Für die repetitiven Bewegungen wie Stricheln aus dem Handgelenk und aus den Fingern sind diese Ausführungen nicht relevant, da das Stricheln eine nahezu eindimensionale Bewegung darstellt. Für alle anderen Parameter sollte, wie bereits begründet, die mittlere Amplitude der Schrift „smi“ in Folgeprojekten über einen gesamten Handschriftentest nach Haase untersucht werden, um den hier dargestellten Überlegungen weiter nachgehen zu können.

Vor dem Hintergrund der Fragestellung dieser Pilotstudie erscheint der Parameter „mittlere Amplitude der Schrift“ von den untersuchten Variablen am besten zur Bestimmung der neuroleptischen Schwelle geeignet. Dabei ergibt sich die Frage, ab welchem Wert bei diesem Parameter die neuroleptische Schwelle als erreicht gelten muss. Die neuroleptische Schwelle ist im Haase-Test bei einer Reduktion der Schrift um mindestens 13% erreicht (siehe unter 2.2.2.), dieser Wert scheint jedoch nicht direkt auf die Variable „mittlere Amplitude der Schrift“ übertragbar zu sein. Bei der Schreibtablettuntersuchung schreibt die Versuchsperson zweimal den Satz „Der Ball rollt schneller“, der Haase-Test erfordert hingegen das dreimalige Abschreiben einer vierzeiligen Strophe, also insgesamt 12 Zeilen (siehe unter 3.3.1.). Charakteristisch ist beim Test nach Haase dabei eine zunehmende Schriftverengung von Strophe zu Strophe, die im klassischen Fall an das Bild einer umgekehrten Pyramide erinnert (Haase, 1982, S. 157). Die Veränderung der Schrift kann sich also unter Umständen erst beim Schreiben mehrerer Zeilen zeigen. Die Untersuchung des Parameters „mittlere Amplitude der Schrift“ sollte deshalb in Folgeprojekten besser für mehrere Zeilen erfolgen, im Idealfall über genauso viele Zeilen wie beim Handschriftentest nach Haase, um auch die Effekte einer erst im Verlauf des längeren Schreibens auftretenden Schriftveränderung erfassen zu können.

Der Parameter Frequenz „freq“ zeigt bei einigen Versuchen im Verlauf eine Reduktion, was sich mit den zunehmenden EPMS gut erklären ließe (Jahn, 1999, S. 203). Bei anderen Versuchen sind wenig Veränderungen bzw. keine eindeutigen Tendenzen oder teilweise sogar Zunahmen der Frequenz zu sehen. Somit konnte in dieser Pilotstudie nicht eindeutig nachgewiesen werden, dass der Parameter Frequenz zur neuroleptischen Schwellenbestimmung geeignet ist. Für Folgeuntersuchungen ist zum Parameter „Frequenz“ zusammenfassend festzustellen, dass das Schreiben von Sätzen und das Stricheln aus dem Handgelenk und den Fingern geeignet erscheinen, um durch Neuroleptika bedingte Veränderungen festzustellen, Kreiseln hingegen scheint für eine Veränderung des Parameters „Frequenz“ eher unempfindlich zu sein.

Die mittlere Dauer eines Strokes „stmi“ ist zur Variable Frequenz hochkorreliert. Die Bestimmung der Variable „mittlere Dauer eines Strokes“ bestätigt in unseren Untersuchungen auch entsprechend dieser Korrelation die Aussagekraft der Variable „Frequenz“, bringt jedoch keine zusätzlichen Ergebnisse. Die Bestimmung der

mittleren Dauer eines Strokes erscheint demnach in Folgeuntersuchungen verzichtbar.

Insgesamt scheinen sich bei den untersuchten Probanden mit zunehmender neuroleptischer Medikation die Variabilitäten von Geschwindigkeit und Beschleunigung zu vermindern. Eine mögliche Verstärkung der Variabilität der Bewegung durch Neuroleptika induzierten Tremor wäre denkbar. Bei den untersuchten Versuchspersonen liegt in der Simpson-Angus-Skala kein Tremor vor. Ein Zusammenhang zwischen der Reduktion der Variabilität der Bewegung mit der neuroleptischen Medikation ist nicht auszuschließen, da im Verlauf der Untersuchungen die Dosis der Neuroleptika zu- und die Variabilität abnimmt. In Folgeprojekten sollten die Variabilitäten von Geschwindigkeit und Beschleunigung weiter untersucht werden, da in diesem Pilotprojekt die Frage nach der Ermittlung der neuroleptischen Schwellendosis mit Hilfe dieser Variabilitäten nicht geklärt werden konnte.

Über die Variabilität eines Strokes „stva“ lassen sich keine einheitlichen Aussagen treffen. Bei den hier untersuchten Probanden ist bei diesem Parameter keine einheitliche Tendenz zu erkennen. Ob sich anhand der Variabilität eines Strokes die neuroleptische Schwelle bestimmen lässt, kann hiermit noch nicht abschließend geklärt werden, erscheint jedoch unwahrscheinlich.

Bei der mittleren Beschleunigung „ami“ ist bei den Versuchen „el schreiben“ und „ll schreiben“ und den weiteren repetitiven Versuchen, „Stricheln aus dem Handgelenk“, „Stricheln aus den Fingern“, „schneller kreiseln“ sowie „schnellstmöglich kreiseln“ vor allem bis zum Untersuchungstag 4 eine Verlangsamung der Beschleunigung zu erkennen. An den folgenden Tagen verändert sich die mittlere Beschleunigung dann oft nur noch wenig. Somit stellt sich die Frage, ob die Variable „mittlere Beschleunigung“ ähnlich wie die Variable „mittlere Amplitude der Schrift“ zur Schwellenbestimmung geeignet sein könnte. Die Veränderungen, die mit Hilfe der mittleren Beschleunigung festgestellt wurden, traten wie auch bei der Variable „mittlere Amplitude der Schrift“ vor allem an den ersten Untersuchungstagen auf. Somit könnte auch die mittlere Beschleunigung ein sensibler Parameter für feinmotorische Veränderungen sein, mit dessen Hilfe sich die neuroleptische Schwelle bestimmen ließe, wenn sich die hier vor allem bei den mit einem klassischen Neuroleptikum behandelten Versuchspersonen gesehenen Trends in Folgeuntersuchungen mit größeren Fallzahlen bestätigen ließen.

Die Anzahl der Vorzeichenwechsel von Geschwindigkeit und Beschleunigung in einem Segment „vch“ und „ach“ erscheinen zur Schwellenbestimmung nicht geeignet. Bei den meisten Untersuchungen lag die Anzahl der Inversionen der Geschwindigkeit pro Segment nahe beim Optimum von 1. Dies entspricht einer weitgehend automatisierten motorischen Steuerung (Jahn, 1999, S. 146). Jahn fand auch heraus, dass die Parameter „vch“ und „ach“ eine enge Beziehung zur Frequenz haben: bei einer Frequenz zwischen 3 Hz und 4 Hz zeigt sich für die Geschwindigkeit eine voll automatisierte Bewegung mit eingipfliger Form, d.h. die Anzahl der Vorzeichenwechsel beträgt 1. Für die Beschleunigung liegt diese Frequenz zwischen 4 Hz und 5 Hz (Jahn, 1999, S. 159). Insgesamt zeigen sich bei den hier untersuchten Personen keine eindeutigen Veränderungen der Parameter „vch“ und „ach“ im Verlauf, so dass diese wohl nicht zur Schwellenbestimmung herangezogen werden können.

Nach Diskussion der in dieser Pilotstudie ermittelten Ergebnisse lässt sich zusammenfassend feststellen, dass derzeit keine der in dieser Pilotstudie untersuchten Testmethode eine Alternative zum Handschriftentest nach Haase darstellt. Bis auf weiteres erscheint der Handschriftentest nach Haase als relativ einfaches, und doch genaues Instrument, um die neuroleptische Schwelle zu bestimmen. Inwieweit die Parameter „mittlere Amplitude der Schrift“ und „mittlere Beschleunigung der Schrift“ zur Schwellenbestimmung herangezogen werden können, muss sich erst in Folgeuntersuchungen zeigen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Bestimmung dieser Parameter der Handschriftenuntersuchung nach Haase keinesfalls gleichwertig oder kann diese gar ersetzen. Dies gilt zum einen für die Genauigkeit der Schwellenbestimmung und zum anderen aber auch für die Praktikabilität der Durchführung. Die Auswertung des Handschriftentests nach Haase ist derzeit wesentlich schneller möglich als die Auswertung der kinematischen Untersuchungen am Schreibtablett. Damit bleibt der Haase-Test zunächst ohne Alternative.

Wie bereits im Methodikteil ausgeführt, wurden bei den Probanden EPMS sowohl anhand des Handschriftentests nach Haase als auch anhand der Simpson-Angus-Skala untersucht. Erwartungsgemäß stellte der Handschriftentest nach Haase hierbei einen sensibleren Indikator für EPMS dar als die klinische Untersuchung anhand der Simpson-Angus-Skala. Im Haase-Test war die neuroleptische Schwelle bereits erreicht, noch bevor sich eindeutige extrapyramidale Nebenwirkungen in der

klinischen Untersuchung anhand der Simpson-Angus-Skala bemerkbar machten. Die genaueste Methode zur neuroleptischen Schwellenbestimmung ist demnach immer noch die Untersuchung der Handschrift nach der von Haase entwickelten Methode (Haase, 1966, S. 104).

Interessanterweise zeigte sich auch bei der Versuchsperson 04, die mit dem atypischen Neuroleptikum Olanzapin behandelt wurde, eine Veränderung im Handschriftentest nach Haase, jedoch keine EPMS in der klinischen Untersuchung anhand der Simpson-Angus-Skala. Olanzapin verursacht zwar deutlich weniger extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen als klassische Neuroleptika, wirkt aber u.a. auf D1-5 Rezeptoren und kann auch EPMS verursachen (Benkert, Hippus, 2000, S. 192). Künstler stellte in einer Untersuchung, in der unter neuroleptischer Behandlung die Handschriftenfläche anhand des Haase-Testes und die D2-Dopaminrezeptorblockade mittels SPECT ermittelt wurden, fest, dass bei allen untersuchten Patienten auch unter der Therapie mit dem atypischen Neuroleptikum Risperidon Verkleinerungen der Handschriftenfläche auftraten (Künstler et al., 2000, S. 378). Die hierbei gesehenen Verkleinerungen waren jedoch interindividuell sehr unterschiedlich, so dass Künstler zu dem Schluss kam, dass auch das Atypikum Risperidon individuell aufdosiert werden sollte, wobei die Verkleinerung der Handschriftenfläche wohl näherungsweise für die striatale D2-Rezeptorblockade verwendet werden könnte (Künstler et al., 2000, S. 378 - 379). Dies lässt die Überlegung zu, dass der Handschriftentest nach Haase eventuell auch für atypische Neuroleptika eingesetzt werden könnte, wobei hierfür weitere Studien durchgeführt und sicherlich auch neue Schwellenkriterien festgelegt werden müssten.

Die zweite Frage, die dieses Pilotprojekt klären sollte, war die praktische Durchführbarkeit der neuen Testmethoden unter Routinebedingungen. Nach der Rekrutierung eines Patienten verlief die Durchführung der verschiedenen Untersuchungen reibungslos: die Versuchsperson wurde von der Station abgeholt, zunächst zur kinematischen Handschriftenuntersuchung am Schreibtablett gebracht, anschließend zur Armfall- und Tremoranalyse und zum Abschluss in das Motoriklabor zur Rigormessung. Die Gesamtdauer der Untersuchungen betrug etwa eine Stunde und wurde von den Patienten gut toleriert.

Die Rekrutierung von geeigneten Patienten erwies sich jedoch als schwierig, da unter vielen Ärzten eine zum Teil erhebliche Skepsis gegenüber dem Konzept der Schwellendosierung bestand. So wurden oftmals Bedenken geäußert, dass zur

Bestimmung der Schwellendosis ein langsames Aufdosieren der neuroleptischen Medikation erforderlich sei. Viele Patienten seien aber so krank, dass man rasch eine höherdosierte Neuroleptikatherapie brauche. Um auch unter Routinebehandlungsbedingungen die Akzeptanz für die Schwellendosierung zu verbessern, müssten Ärzte und Pflegepersonal umfassend über dieses Dosierungskonzept aufgeklärt werden. Es müsste vermittelt werden, dass auch akut Erkrankte davon profitieren, wenn man mit einer individuell auftitrierten Schwellendosis bereits zu Beginn der Therapie die optimale Neuroleptikumdosis erreicht. Nachdem sich die Schwellendosis für einen individuellen Patienten im Verlauf der Jahre kaum ändert, könnte sie – wenn sie einmal bestimmt wurde – bei einer erneuten Erkrankung sofort, d.h. ohne zeitraubendes Auftitrieren, verabreicht werden (Haase, 1982, S. 142).

## 6. Zusammenfassung

In der Pilotstudie „Die Bestimmung der neuroleptischen Schwelle“ wurden verschiedene Methoden zur Bestimmung der neuroleptischen Schwellendosis miteinander verglichen. Zum einen wurden der bereits 1954 von Haase erstmals beschriebene Handschriftentest (Haase, 1954, S. 488) sowie die klinische Rigoruntersuchung anhand der Simpson-Angus-Skala (Simpson, Angus, 1970, S. 11 - 19) verwendet, zum anderen wurden neue Methoden geprüft, die im Gegensatz zu den beiden älteren Verfahren erst durch die leistungsfähigere Computertechnik unserer heutigen Zeit möglich wurden. Diese neuen Methoden waren die Bestimmung kinematischer Variablen der Handschrift mittels eines Digitalisierungstablettes, Armfall-, Tremoranalyse und Tapping sowie die apparative Rigormessung in Armbeugern und –streckern anhand eines Torque-Motors. Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf die Auswertungen der Handschriftenuntersuchung nach Haase, der kinematischen Variablen am Schreibtablett, der klinischen Untersuchung anhand der Simpson-Angus-Skala und weiterer anhand der Ratingskalen BPRS, CGI, Bf-S und Bf-S´ erhobener Daten. Die Durchführung und Auswertung der Armfall-, Tremoranalyse und des Tapping wurden von Mitarbeitern der neuropsychologischen Arbeitsgruppe am Klinikum rechts der Isar, die der apparativen Rigormessung anhand eines Torque-Motors von Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Motorik durchgeführt; die hierbei ermittelten Ergebnisse werden an anderer Stelle publiziert.

Ziel dieser Pilotstudie war es, zu überprüfen, ob sich eine Untersuchungsmethode finden lässt, die einfacher durchzuführen und auszuwerten ist als der Handschriftentest nach Haase bzw. als die Untersuchung anhand der Simpson-Angus-Skala und mit der dennoch die neuroleptische Schwelle genauso gut oder sogar noch besser bestimmt werden kann. Dabei sollte auch untersucht werden, wie gut eine solche Methode unter Routinebedingungen durchführbar ist und wie gut sich die Mitarbeiter zur Anwendung dieser neuen Methode motivieren lassen.

Dazu wurden 20 Patienten der psychiatrischen Klinik des Klinikums rechts der Isar und 2 Patienten des Bezirkskrankenhauses Haar in eine Untersuchungsbatterie eingeschlossen. Zu Beginn der Studie wurde die komplette Untersuchung als Referenzuntersuchung durchgeführt. Die gesamte Untersuchungsbatterie bestand

aus dem Handschriftentest nach Haase, der Befindlichkeitsskala Bf-S bzw. Bf-S', der Schreibtablettuntersuchung, der klinischen Rigoruntersuchung anhand der Simpson-Angus-Skala, Armfall-, Tremoranalyse und Tapping, der apparativen Rigormessung mittels eines Torque-Motors sowie der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) und der Clinical Global Impressions (CGI). Nach dieser ersten Untersuchung konnte die neuroleptische Medikation alle zwei Tage um 1 mg Haloperidoläquivalent erhöht werden. Am Montag, Mittwoch und Freitag fanden bis auf BPRS und CGI, die einmal wöchentlich erhoben wurden, alle Untersuchungen statt. Eine Woche nach Erreichen der neuroleptischen Schwelle durchlief die Versuchsperson die gesamte Testbatterie noch einmal. Das Erreichen der neuroleptischen Schwelle wurde anhand der Handschriftenuntersuchung nach Haase festgelegt.

Aufgrund einer geringen Stichprobengröße sowie mangelnder Homogenität der Probandengruppe konnten keine inferenzstatistischen Aussagen getroffen werden. Deswegen wurden im Ergebnisteil exemplarisch Einzelverläufe dargestellt. Bei der Betrachtung der Ergebnisse stellte sich heraus, dass einige wenige Parameter der Schreibtablett-Untersuchung möglicherweise geeignet sind, um die neuroleptische Schwelle zu bestimmen. Diese Parameter sind vor allem die mittlere Amplitude der Schrift und die mittlere Beschleunigung der Schrift. Ob sich die hier gesehenen Tendenzen allerdings in Folgestudien mit höheren Fallzahlen verifizieren lassen, bleibt abzuwarten. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Bestimmung der genannten Parameter der Handschriftenuntersuchung nach Haase weder hinsichtlich Genauigkeit noch Praktikabilität gleichwertig oder könnte diese gar ersetzen. Der Handschriftentest nach Haase bleibt somit als relativ einfaches und doch genaues Instrument, um die neuroleptische Schwelle zu bestimmen, ohne Alternative.

Auch die praktische Durchführbarkeit der neuen Testmethoden unter Routinebedingungen sollte innerhalb dieses Pilotprojektes überprüft werden. Dabei stellte sich heraus, dass der Untersuchungsablauf reibungslos verlief und die Dauer der Untersuchungen von ca. einer Stunde von nahezu allen Patienten gut toleriert wurde. Die Rekrutierung von geeigneten Patienten jedoch erwies sich als schwierig, da bei vielen Ärzten die Akzeptanz für die Schwellendosierung noch verbessert werden könnte und müsste. Denn auch akut kranke Patienten profitieren davon, wenn man mit einer individuell auftitrierten Schwellendosis bereits zu Beginn einer medikamentösen Therapie die optimale Neuroleptikumdosis findet.

## 7. Literaturverzeichnis

Abraham, D., Kissling, W., Lauter, H.

Die „neuroleptische Schwelle“ – Eine Literaturübersicht

Psychiatr Prax 23 (1996) 109 - 116

Angus, J.W.S., Simpson, G.M.

Handwriting changes and response to drugs – A controlled study.

Acta Psychiatr Scand Suppl 212 (1970) 28 – 37

Baldessarini, R.J., Cohen, B.M., Teicher, M.H.,

Significance of Neuroleptic Dose and Plasma Level in the Pharmacological Treatment of Psychoses.

Arch Gen Psychiatry Vol 45 (1988) 79 – 91

Benkert, O., Hippus, H.

„Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie“

Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2000, 2. Auflage

Farde, L., Wiesel, F.-A., Halldin, C., Sedvall, G.

Central D2-Dopamine Receptor Occupancy in Schizophrenic Patients Treated With Antipsychotic Drugs.

Arch Gen Psychiatry 45 (1988) 71 – 76

Farde, L., Nordström, A.-L., Wiesel, F.-A., Pauli, S., Halldin, C., Sedvall, G.

Positron Emission Tomographic Analysis of Central D1 and D2 Dopamine Receptor Occupancy in Patients Treated With Classical Neuroleptics and Clozapine, Relation to Extrapyrmidal Side Effects.

Arch Gen Psychiatry 49 (1992) 538 – 544

Grohmann, R., Rüter, E., Schmidt, L. G.

„Unerwünschte Wirkungen von Psychopharmaka: Ergebnisse der AMÜP-Studie“

Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1994

Haase, H.-J.

Über Vorkommen und Deutung des psychomotorischen Parkinsonsyndroms bei Megaphen- bzw. Largactil-Dauerbehandlung.

Nervenarzt 25 (1954) 486 – 492

Haase, H.-J.

Möglichkeiten und Grenzen der Psychopharmakotherapie mit Tranquilizern und Neuroleptika.

Dtsch. med. Wschr. 88 (1963) 505 – 514

Haase, H.-J.

Zur Dosierung der Neuroleptika.

Hippokrates 37 (1966) 104 – 110

Haase, H.-J.

The purely neuroleptic effects and its relation to the „neuroleptic threshold“.

Acta psychiat. belg. 78 (1978) 19 – 36

Haase, H.-J.

Dosierung der Neuroleptika.

MMW 122 (1980) 1808 – 1813

Haase, H.-J.

„Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches Befinden beeinflussenden Medikamenten“

Schattauer Verlag, Stuttgart, 1982, 5. Auflage

Haase, H.-J.

„The action of neuroleptic drugs“

Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, New York, Oxford, 1985, 2. Auflage

Haase, H.-J.

Rezidivprophylaxe bei schizophrenen Psychosen. Ein Armutszeugnis für die Psychiatrie?

Psycho 20 (1994) 390 – 400

Haase, H.-J., Kaumeier, H., Schwarz, A., Gundel, A., Linde, O.K., Maetz, H. Scheel, R., Stripf, A., Stripf, L.

Neuroleptic potency of bromperidol.

Acta psychiat. belg. 78 (1978) 83 – 88

Jahn, T., Cohen, R.

Kinematische Analysen motorischer Störungen in der Psychiatrie: Einige Prinzipien und Befunde.

In: „Motorische Störungen bei schizophrenen Psychosen“,

Bräunig, P. (Hrsg.), Schattauer, Stuttgart, 1999

Jahn, T.

„Diskrete motorische Störungen bei Schizophrenie. Fortschritte der Psychologischen Forschung“

Beltz PVU, Weinheim, 1999

Kissling, W.

„Kompendium der Schizophreniebehandlung“

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1992

Kissling, W.

Compliance, quality assurance and standards for relapse prevention in schizophrenia.

Acta Psychiatr Scand 89 Suppl. 382 (1994) 16 – 24

Knaack, M.

Zur Nachbehandlung schizophrener Psychosen.

Psycho 20 (1994) 409 – 413

Künstler, U., Weise, K.

Individualisierung der neuroleptischen Dosis. Möglichkeiten zur Verbesserung der Compliance für die Langzeitbehandlung.

Psycho 20 (1994) 406 – 408

Künstler, U., Hohdorf, K., Regenthal, R., Seese, A., Gertz, H. J.

Verkleinerung der Handschriftfläche und D2-Dopaminrezeptorblockade. Ergebnisse unter Behandlung mit typischen und atypischen Neuroleptika.

Nervenarzt (2000) 373 – 379

Mai, N., Marquardt, C.

Analyse und Therapie motorischer Schreibstörungen.

Psychologische Beiträge 37 (1995) 538 – 582

Mai, N., Marquardt, C.

„CS Computerunterstützte Analyse der Bewegungsabläufe beim Schreiben. Bedienungsanleitung. Version 4.3.“

Verlag MedCom, München, 1996

Marquardt, C., Mai, N.

A computational procedure for movement analysis in handwriting.

Journal of Neuroscience Methods 52 (1994) 39 – 45

McEvoy, J., Hogarty, G., Steingard, S.

Optimal Dose of Neuroleptic in Acute Schizophrenia,

A controlled Study of the Neuroleptic Threshold and Higher Haloperidol Dose.

Arch Gen Psychiatry 48 (1991) 739 – 745

National Institute of Mental Health

CGI.

In: „Internationale Skalen für Psychiatrie“,

hrsg. vom Collegium Internationale Psychiatriae Sclorum, Beltz-Test, Göttingen,

1996, 4. Auflage, 147 – 149

Nedopil, N., Eben, E., Klein, H., Krüger, R., Rütger, E., Schmauss, M.  
High-dosage Neuroleptic Therapy for Acute Schizophrenic Patients – Two Double-blind Studies with Benperidol.  
Pharmacopsychiat. 18 (1985) 63 – 66

Overall, J.E., Gorham, D.R.

BPRS.

In: „Internationale Skalen für Psychiatrie“,

hrsg. vom Collegium Internationale Psychiatricae Sclorum, Beltz-Test, Göttingen, 1996, 4. Auflage, 105 – 107

Reardon, G., Rifkin, A., Schwartz, A., Myerson, A., Siris, S.

Changing Patterns of Neuroleptic Dosage Over a Decade.

Am J Psychiatry 146 (1989) 726 – 729

Rifkin, A., Doddi, S., Karajgi, B., Borenstein, M., Wachspress, M.

Dosage of Haloperidol for Schizophrenia.

Arch Gen Psychiatry 48 (1991) 166 – 170

Saltz, B.L., Woerner, M.G., Kane, J.M., Lieberman, J.A., Alvir, J.M., Bergmann, K.J., Blank, K., Kahaner, K.

Prospective study of tardive dyskinesia incidence in the elderly.

JAMA 266 (1991) 2402 - 2406

Senn, T.

„Überprüfung der Praktikabilität der computergestützten HST-Methode zur Dosierung der Neuroleptikagabe bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis“

Dissertation, München, 2000

Simpson, G.M., Angus, J.W.S.

A Rating Scale for Extrapiramidal Side Effects.

Acta Psychiatr Scand Suppl 212 (1970) 11 – 19

Simpson, G.M., Krakov, L., Mattke, D., Phard, G.St.

A controlled comparison of the treatment of schizophrenic patients when treated according to the neuroleptic threshold or by clinical judgement.

Acta Psychiatr Scand Suppl 212 (1970) 38 – 43

Six, B.

Versuchsleiter-Erwartungseffekte.

In: „Dorsch Psychologisches Wörterbuch“,

Dorsch, F., Häcker, H., Stapf, K. (Hrsg), Verlag Hans Huber,

Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, 1994, 12. Auflage, 854

Vaughan, S., Oquendo, M., Horwath, E.

A Patient's Psychotic Interpretation of a Drug Side Effect.

Am J Psychiatry 148 (1991) 393 – 394

„Wacom UltraPad Benutzerhandbuch für Windows und DOS“

1996, Europäische Version 1.2

Zerrsen, D.

Bf-S.

In: „Internationale Skalen für Psychiatrie“,

hrsg. vom Collegium Internationale Psychiatricae Salarum, Beltz-Verlag, Göttingen,

1996, 4. Auflage, 31 - 33

Zerrsen, v., D., Koeller, D.-M.

Befindlichkeitsskala (Bf-S)

In: „Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests“

Brickenkamp, R. (Hrsg.), Hogrefe-Verlag, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, 1997, 2.

Auflage, 700 – 701

## 8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ach	Anzahl der Vorzeichenwechsel der Geschwindigkeit
ami	mittlere Beschleunigung
ava	Variabilität der Beschleunigung
Bf-S	Befindlichkeitsskala
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CGI	Clinical Global Impressions
d.h.	das heißt
EPMS/EPS	extrapyramidalmotorische Störungen
et al.	und andere
evtl.	eventuell
ff.	fortfolgende
freq	Frequenz
Hz	Hertz
ICD	International Classification of Diseases
i. e.	id est
M	Mittelwert
M.	Morbus
mg	Milligramm
mg/d	Milligramm pro Tag
mm	Millimeter
mm/sec	Millimeter pro Sekunde
mm/sec <sup>2</sup>	Millimeter pro Sekunde im Quadrat
ms	Millisekunde
PC	Personal Computer
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SD	Standardabweichung
smi	mittlere Amplitude der Schrift
sog.	sogenannt

SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie
stmi	mittlere Dauer eines Strokes
stva	Variabilität eines Strokes
vch	Anzahl der Vorzeichenwechsel der Geschwindigkeit
vgl.	vergleiche
VP	Versuchsperson
vva	Variabilität der Geschwindigkeit
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

## 9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Outcome während der doppelblinden Behandlung	8
Abbildung 2: Verlauf der Handschriftenveränderung bei VP 06	16
Abbildung 3: Untersuchung am Schreibtablett bei VP 06	18
Abbildung 4: Schreibtablett-Untersuchung bei VP 06	29
Abbildung 5: VP 06 Satz 1	39
Abbildung 6: VP 06 Satz 2	40
Abbildung 7: VP 06 II	43
Abbildung 8: VP 06 el	45
Abbildung 9: VP 06 Versuch 5	47
Abbildung 10: VP 06 Versuch 7	49
Abbildung 11: VP 06 Versuch 9	51
Abbildung 12: VP 06 Versuch 10:	53
Abbildung 13: VP 13 Satz 1	56
Abbildung 14: VP 13 Satz 2	58
Abbildung 15: VP 13 II	60
Abbildung 16: VP 13 el	62
Abbildung 17: VP 13 Versuch 5	64
Abbildung 18: VP 13 Versuch 7	66
Abbildung 19: VP 13 Versuch 9	68
Abbildung 20: VP 13 Versuch 10	70
Abbildung 21: VP 20 Satz 1	73
Abbildung 22: VP 20 Satz 2	75
Abbildung 23: VP 20 II	77
Abbildung 24: VP 20 el	79
Abbildung 25: VP 20 Versuch 5	81
Abbildung 26: VP 20 Versuch 7	83
Abbildung 27: VP 20 Versuch 9	85
Abbildung 28: VP 20 Versuch 10	87
Abbildung 29: VP 04 Satz 1	90
Abbildung 30: VP 04 Satz 2	91
Abbildung 31: VP 04 II	92

Abbildung 32: VP 04 eI	93
Abbildung 33: VP 04 Versuch 5	95
Abbildung 34: VP 04 Versuch 7	97
Abbildung 35: VP 04 Versuch 9	99
Abbildung 36: VP 04 Versuch 10	101
Tabelle 1: Äquivalenzdosierungen	22
Tabelle 2: Untersuchungsablauf	24

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Oberarzt, Herrn Dr. Werner Kissling für die stets kompetente, hilfreiche und humorvolle Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit bedanken.

Für die wertvolle und geduldige Hilfe bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse der Schreiblett-Untersuchung bin ich Herrn PD Dr. Thomas Jahn sehr dankbar.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dirk, der mich beim Entstehen meiner Arbeit immer wieder motiviert hat und durch viele Anregungen einen großen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet hat.

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern, Brigitte und Roald Rummel, den besten Eltern die ich mir vorstellen kann.