

*Aus der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin  
(Direktor: Prof. Dr. H. Helmchen)*

## **Okulomotorische Befunde bei schizophrenen Kranken**

*W. Gaebel*

### **Einleitung**

Die syndromale Heterogenität und Verlaufsvielfalt schizophrener Erkrankungen hat seit langem die Suche nach charakteristischen, zeitinvarianten Grundsymptomen (3) und substratnahen Basisstörungen (16) stimuliert. In einem hierarchisch organisierten, biopsychosozialen Systemmodell schizophrener Erkrankungen (4) steht allerdings Erleben dem vermuteten biologischen Substrat ferner als Verhalten. So stellt insbesondere elementares Bewegungsverhalten ein ideales Interface für »präphänomenale«, pathomorphologische, -biochemische und -physiologische Befunde dar, die zusammen ein theoretisches Vordringen in den »transphänomenalen« Bereich (Funktionsmodelle) erlauben (16).

Augenbewegungen und ihre Störungen sind ein Beispiel für ein derartiges, in der klinischen Diagnostik wie Grundlagenforschung gleichermaßen relevantes Verhaltensmerkmal. Sie sind einfach zu registrieren und quantitativ zu analysieren (49), verschiedene Arten von Augenbewegungen unterscheiden sich in ihrer Funktion, in den zugrundeliegenden anatomischen Substraten sowie ihrer physiologischen Organisation (20). Dies weist ihnen einen besonderen Stellenwert im Rahmen klinischer Forschungsstrategien zur Untersuchung neurobiologischer Determinanten schizophrener Erkrankungen zu (13).

### **Arten von Augenbewegungen**

Vestibulo-okulärer Reflex (VOR) und optokinetischer Nystagmus (OKN) dienen zur Stabilisierung der visuellen Umwelt auf der Netzhaut bei Kopf- bzw.

Umweltbewegungen. Sakkaden (Saccadic eye movements, SEM), langsame Augenfolgebewegungen (Smooth pursuit eye movements, SPEM) und Vergenzen dienen im Gefolge der Evolution von Fovea und frontaler Augenstellung der Fokussierung von stationären und bewegten Objekten auf der Fovea und stehen partiell unter willkürlicher Kontrolle (20). Im Dienste einer aktiven visuellen Umweltexploration bilden repetitive Sakkaden, d.h. bezüglich Richtung, Amplitude und Geschwindigkeit vorprogrammierte, konjugierte Augenbewegungen, mit interpolierten Fixationen einen Blickpfad (Scanpath), der interindividuell sowie intraindividuell unter dem Einfluß situativer und kognitiver Anforderungen variiert (39, 47).

Während alle Augenbewegungen über drei Augenmuskelpaare zustandekommen, die von den Motoneuronen des Nucleus oculomotorius, trochlearis und abducens versorgt werden, erfolgt die prämotorische (supranukleäre) Steuerung der verschiedenen Arten von Augenbewegungen von räumlich getrennten, aber funktional interaktiven und z.T. hierarchisch gegliederten Strukturen. Der parapontinen Retikulärformation (PPRF) kommt entscheidende Bedeutung für die Integration horizontaler, der mesenzephalen Retikulärformation (MRF) für die Integration vertikaler Sakkaden und langsamer Augenfolgebewegungen zu. Übergeordnete Kommandostrukturen des Sakkadensystems sind die Colliculi superiores (SC) und vor allem frontale Augenfelder (FEF, Area 8 nach Brodmann), die als sensomotorische Integrationszentren zur Steuerung der Augenbewegungen in enger rückläufiger Beziehung zum posterioren Parietalkortex stehen und auf die Basalganglien, zum Thalamus, zur Prätektalregion, zu den Colliculi superiores sowie direkt zur mesenzephalen und pontinen Retikulärformation projizieren (50). Die FEF spielen vor allem bei aktiven, die SC bei passiven Blick- und Aufmerksamkeitszuwendungen eine Rolle. Schließlich kommt dem Zerebellum eine besondere Funktion für die Sakkadenmetrik zu.

Das Blickfolgesystem wiederum steht unter dem kortikalen Einfluß parieto-okzipitaler Assoziationsfelder im Bereich der Area 17 sowie des zerebellären Flokkulus, während die frontalen Augenfelder keinen direkten Einfluß auf das Blickfolgesystem zu haben scheinen. Während für den VOR beiderseits intakte Labyrinth ausschlaggebend sind, wird der OKN sowohl über Schaltzentren im Hirnstamm wie im Klein- und Großhirn gesteuert (Partialfeld OKN).

Dieser kurze Abriß soll verdeutlichen, daß im Rahmen einer strukturellen oder funktionellen (z.B. medikamentösen) Schädigung auftretende Störungsmuster topographische Rückschlüsse erlauben, wodurch das okulomotorische System vor allem Bedeutung in der topographischen Hirnstammdiagnostik erhält. Analog läßt sich durch Untersuchung okulomotorischer Funktionen auf verschiedenen Integrationsebenen ein Rückschluß auf im Rahmen schizophrener Erkrankungen gestörte Funktionssysteme ziehen.

## Befunde bei schizophrenen Kranken

Störungen motorischer Funktionen bei Schizophrenen mit syndromspezifischer Beziehung (Denkstörungen) sind wiederholt berichtet worden (30). Okulomotorische Auffälligkeiten wurden bereits in der Präneuroleptika-Ära beobachtet. *Stevens* (46) berichtet bei knapp 80 % der von ihr untersuchten, für mindestens einen Monat medikamentenfreien Schizophrenen über verschiedenste okulomotorische Auffälligkeiten (Starren, Auge-Kopf-Synkinesen, erhöhte Blinkrate, episodische Lateralsakkaden, gestörte okuläre Folgebewegungen etc.). Im folgenden werden die wichtigsten Befunde zu Störungen verschiedener Augenbewegungen zusammenfassend dargestellt.

### VOR und OKN

*Levin* kommt anhand ihrer Literaturübersicht sowie eigener Untersuchungen (23) zu dem Schluß, daß okulomotorisch relevante vestibulo-zerebelläre sowie Mittelhirn- und Hirnstammfunktionen bei Schizophrenen intakt seien. Langsame Augenfolgebewegungen erweisen sich nur bei visueller, nicht jedoch vestibulärer Auslösung als gestört. Insbesondere der Befund eines gestörten OKN unter »Partial field«, nicht jedoch »Full field«-Bedingungen (19) wird als Hinweis auf eine kortikale Funktionsstörung angesehen.

### SEM

Bereits *Diefendorf* und *Dodge* (6), die als erste das Phänomen der sakkadierten Blickfolge bei Schizophrenen mit Hilfe photographischer Technik dokumentiert haben, haben sakkadische Augenbewegungen als intakt beschrieben und dies als Beleg gegen ein generelles Aufmerksamkeits- oder Motivationsdefizit gewertet. Im Gegensatz zu verlängerten manuellen Reaktionszeiten (40) weisen Schizophrene auch nach neueren Untersuchungen normale Sakkadenlatenzen und -geschwindigkeiten auf (17, 21, 22, 31). Allerdings fanden *Levin* et al. (21), daß Sakkaden von über 10° Amplitude ins rechte Gesichtsfeld etwas verlängerte Latenzen und tendenziell erniedrigte Maximalgeschwindigkeiten aufwiesen. Diese Befunde sind sowohl unter lateralitäts- wie aufmerksamkeitstheoretischen Gesichtspunkten bemerkenswert.

Konjugierte laterale Augenbewegungen (LEM) im Gefolge hemisphärenspezifischer kognitiver Aktivierung sind bei (paranoiden) Schizophrenen vorzugsweise rechtsgerichtet und werden als Ausdruck einer linkshemisphären »Überaktivierung« bei gleichzeitig bestehendem linkshemisphären Funktionsdefizit gewertet (14). Die o.g. Befunde wären demnach möglicher Ausdruck einer linkshemisphären Funktionsstörung. Hinsichtlich der Bedeutung von visuellen Aufmerksamkeitsstörungen Schizophrener für die Sakkadenqualität zeigen andererseits die Befunde von *Cegalis* et al. (5), daß die »Aufmerksamkeitsbreite« ihres funktionalen Gesichtsfeldes abhängig

von der Chronizität der Erkrankung variiert: Chronisch Schizophrene haben ein engeres funktionales Gesichtsfeld als akut Schizophrene. Dies könnte erklären, daß die Detektionsleistung speziell mit stärkerer Reizexzentrizität im rechten Gesichtsfeld abfällt.

Bei chronisch Schizophrenen fanden *Schmid-Burgk* et al. (44) sowie *Schmid-Burgk* (45) verlängerte sakkadische Reaktionszeiten. *Done* und *Frith* (7) berichteten über verlängerte Latenzen nur bei strategischen (Willkür-), nicht jedoch bei automatischen (reflexiven) Sakkaden – weiterer Hinweis auf eine mögliche Funktionsbeeinträchtigung kortikaler (frontaler?) Kommandostrukturen. In unserer Berliner Arbeitsgruppe ergaben sich Zusammenhänge zwischen verlängerten Sakkadenlatenzen und Negativsymptomatik (28). Diese Befunde unterstreichen die bisher nicht ausreichend beachtete Forderung, intervenierende Variablen wie Reizbedingungen, Syndromatologie und Verlaufskriterien bei derartigen Untersuchungen stärker zu berücksichtigen. Dies gilt auch für den Einfluß der neuroleptischen Medikation, der sich unter Akutbehandlungsbedingungen in einer passageren Verlangsamung der Sakkadengeschwindigkeit manifestiert (44, 45).

Einen relativ konsistenten Befund bei Schizophrenen stellt das gehäufte Vorkommen von dysmetrischen Sakkaden und Fixationsinstabilität dar (Abb. 1).

Schizophrene führen häufiger dysmetrische Sakkaden aus, d.h. sie über- oder unterschätzen das Blickziel, benötigen nachfolgende Korrektursakkaden

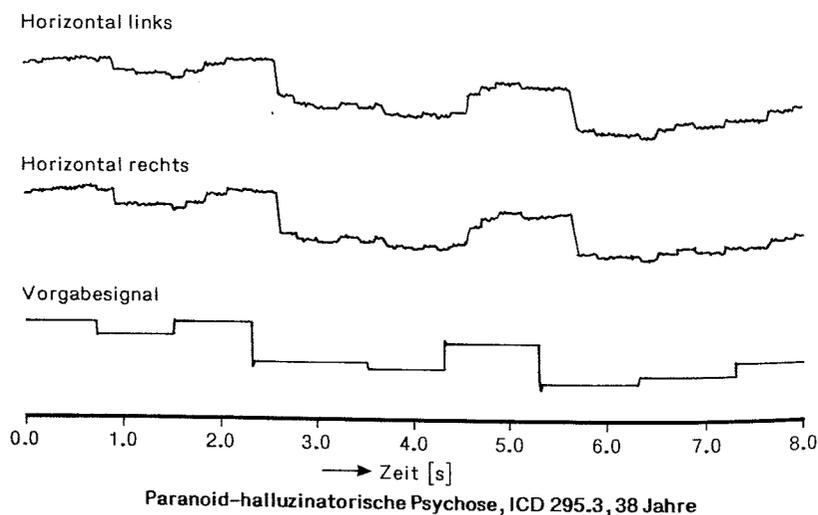


Abb. 1. Sakkadische Augenbewegungen (Reizamplitude zwischen  $2,5^\circ$  und max.  $20^\circ$ ) eines schizophrenen Patienten (EOG, beide Augen getrennt). Erkennbar sind Sakkadenhypometrie mit Korrektursakkaden sowie Fixationsinstabilität mit sakkadischen Intrusionen (28).

(21, 31, 44, 45) und weisen gehäuft Fixationsabweichungen auf (31, 37, 44, 45). Während die Fixationsinstabilität, die auch syndromspezifische Beziehungen aufweist (10), als unspezifisches Merkmal stationärer psychiatrischer Patienten angesehen wird, werden Sakkadendysmetrien von einigen Autoren als Ausdruck eines schizophreniespezifischen Aufmerksamkeitsdefizits diskutiert (45). *Mather* (33) konnte durch Variation der visuellen Kontextmerkmale zeigen, daß Normalprobanden ohne Kontextinformation (im Dunkeln) sich ähnlich dysmetrisch verhielten wie Schizophrene. Sie sieht darin einen Beleg für ein bei Schizophrenen zugrundeliegendes generelles Aufmerksamkeits- und Informationsverarbeitungsdefizit und gegen eine rein okulomotorische Störung. Vor dem Hintergrund der Bedeutung parietaler Kortexstrukturen und deren limbischer Verbindungen (36) für visuelle Aufmerksamkeitsprozesse (38, 48) könnte z.B. vermutet werden, daß die schizophrenen Sakkadenstörungen Ausdruck eines Abstimmungsverlusts derartiger parietaler und frontaler Kortexareale sind.

Diese Untersuchungen wurden etwas ausführlicher dargestellt, weil sie zeigen, daß das bisher vernachlässigte Sakkadenparadigma durch Variation der Untersuchungsbedingungen besonders geeignet ist, einer Beantwortung der Frage nach den pathophysiologischen Grundlagen gestörter Augenbewegungen bei Schizophrenen näher zu kommen. Darüber hinaus ist der Frage der biologischen Markerqualität derartiger Befunde (State vs. Trait) noch genauer nachzugehen.

### **SPEM**

Bereits lange vor der neuroleptischen Behandlungs-Ära beschrieben *Diefendorf* und *Dodge* (6) bei schizophrenen Patienten eine sakkadierte Pendelblickfolge. *Abbildung 2* zeigt entsprechende Beispiele im Vergleich zu Normalprobanden.

Nachdem *Couch* und *Fox* (1934) sowie *White* (1938) über vergleichbare visuomotorische Auffälligkeiten berichtet hatten, wurde die Untersuchung dieses Phänomens erst Ende der 60er Jahre von *Holzman* wiederaufgenommen. Seitdem ist das gehäufte Vorkommen gestörter Augenfolgebewegungen bei Schizophrenen mit verschiedenen Untersuchungstechniken (Elektrookulographie, Infrarotreflexion), verschiedenen Target-Charakteristika und Auswertemethoden (qualitativ, quantitativ) bestätigt worden (26). Trotz gewisser Beziehungen zu State-Charakteristika, wie z.B. Schweregrad der Erkrankung, psychotische Symptomatik, Dauer der Hospitalisierung, ambulanter oder stationärer Status (1, 26, 44), gilt das Merkmal heute als stärkster Kandidat für einen genetisch vermittelten biologischen Traitmarker schizophrener Erkrankungen. *Erlenmeyer-Kimling* (8) faßt die Begründung folgendermaßen zusammen:

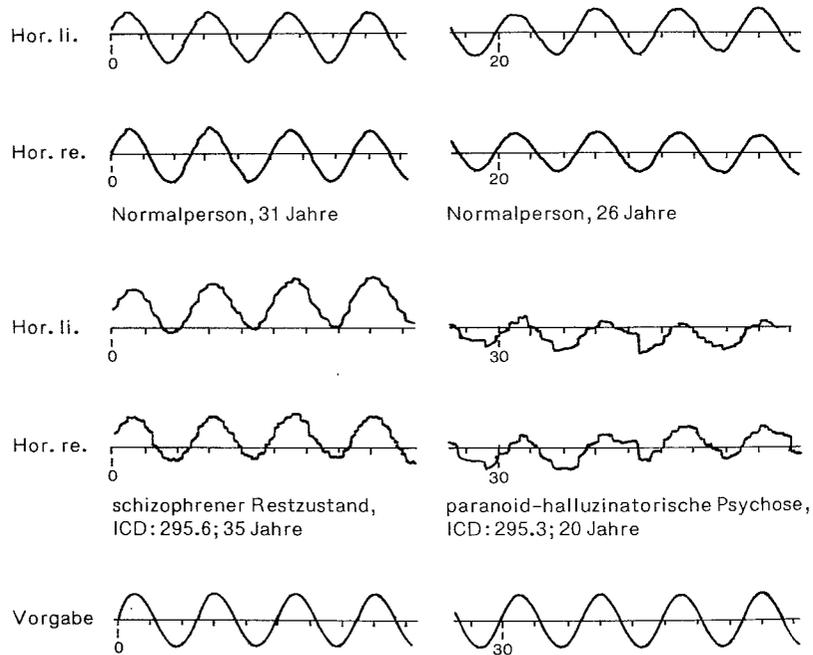


Abb. 2. Langsame Augenfolgebewegungen (sinusförmiger Reiz,  $15^\circ$  Amplitude, 0,4 Hz) bei zwei schizophrenen Patienten und zwei Normalprobanden (EOG, beide Augen getrennt). Erkennbar ist die deutlich sakkadierte Blickfolge der schizophrenen Patienten (29).

men: Das Merkmal, das in 50 bis 85 % schizophrenen Patienten gegenüber 8 % in der Normalbevölkerung beobachtet wird, weist eine hohe Reteststabilität auf; es findet sich bei 40 bis 50 % der Verwandten 1. Grades; die Konkordanzrate bei monozygoten, Schizophrenie-diskordanten Zwillingen ist doppelt so hoch wie bei dizygoten, diskordanten Zwillingen; das Merkmal findet sich gehäuft bei High-risk-Kindern schizophrener Mütter (32); gestörte Augenfolgebewegungen bei Normalprobanden sind häufiger mit einer schizotypischen Persönlichkeitsstörung verknüpft (42); das Vorkommen bei manischen Psychosen in 30 bis 50 % der Fälle geht z.T. auf eine Lithiumbehandlung zurück, auch kommt die Störung nur in 10 bis 13 % bei deren Verwandten 1. Grades vor. Aufgrund der Tatsache, daß Störungen der Augenfolgebewegung bei Angehörigen von Schizophrenen gesehen werden, die selbst keine okulomotorischen Störungen aufweisen, haben *Matthysse et al.* (35) ein genetisches Modell vorgeschlagen, nach dem Schizophrenie und Augenfolgestörung Ausdruck eines »latent trait« sind.

Da sich gezeigt hat, daß neuroleptische Medikation, motivationale und attentionale Faktoren keine entscheidende Rolle beim Zustandekommen dieser Störung zu haben scheinen (26), stellt sich die Frage, »what eye tracking dysfunctions tell us about schizophrenia«, und zwar hinsichtlich ihrer krankheitsspezifischen pathophysiologischen Bedeutung. *Levin* (24) vertritt, ausgehend von der mit Infrarotreflexionstechnik möglichen phänomenologischen Unterscheidung von zwei Typen gestörter Augenfolgebewegungen (Typ I = Saccadic substitution, Typ II = Saccadic intrusions bzw. Saccadic smooth pursuit) sowie anhand von Human- und Primatenbefunden zur Neuroanatomie und -physiologie des okulomotorischen Systems die Ansicht, daß die schizophreniecharakteristischen Augenfolgebewegungsstörungen vom Typ II, die durch Aufmerksamkeitsmanipulation nicht zu beheben sind, Ausdruck einer Funktionsstörung der frontalen Augenfelder im Rahmen einer ausgedehnteren Frontalhirnstörung sind. Folge dieser Funktionsstörung sind erschwerte kontralaterale Willkürsakkaden und eine Beeinträchtigung visueller Suchprozesse einerseits sowie Sakkadendisinhibition durch Fortfall direkter bzw. indirekter, (via Nucleus caudatus und Substantia nigra, pars reticulata) GABA-vermittelter inhibitorischer Einflüsse auf die Colliculi superiores andererseits (20, 24). Da die dynamischen Charakteristika (»gain«, »velocity«) des Blickfolgesystems bei Schizophrenen häufig intakt sind, wird die sakkadierte Blickfolge vom Typ II vor dem Hintergrund einer »dual-mode control« (Zusammenspiel von Blickfolge- und Sakkadensystem im Dienste fovealer Objektfokussierung) als frontale Enthemmung des Sakkadensystems angesehen (24).

### **Explorative Blickbewegungen (Scanning)**

Im Hinblick auf die Richtigkeit dieser Interpretation sind Befunde von Bedeutung, die Zusammenhänge zwischen SPEM-Störung und beeinträchtigten visuellen Suchprozessen (z.B. Trailmaking) tatsächlich nachweisen (1). In der Berliner Arbeitsgruppe haben wir die visuelle Zielreiz/Distraktor-Diskrimination Schizophrener in Buchstabenlisten wiederholt untersucht (10, 11). Anhand elementarer Blickpfadcharakteristika (Fixationsdauer und -abstand) ließen sich zwei verlaufsstabile Scanning-Typen abgrenzen (in Anlehnung an *Silverman* (43) als »minimal scanning« bzw. »extensive scanning« bezeichnet), die in unterschiedlicher Beziehung zu Psychopathologie und Aufmerksamkeitsleistung stehen.

Dabei zeichnet sich der Typ des »minimal scanners« mit relativ langen (verzögerte Reizverarbeitung?) und eng beieinanderliegenden Fixationen (enges funktionales Gesichtsfeld?), dessen Vorkommen bei chronisch Schizophrenen (18), geistig behinderten Kindern (41) und Frontalhirngeschädigten (27) beschrieben wurde, durch ausgeprägtere Negativsymptomatik (emotionaler Rückzug), schlechtere Suchleistung und gehäufte anomale Dominanz (Linksäugigkeit) aus (12).

Von besonderer Bedeutung im vorliegenden Zusammenhang ist, daß sich beide Typen auch in ihren maximalen Sakkadengeschwindigkeiten signifikant unterscheiden (Abb. 3). Dieser Unterschied gilt nur für das rechte Gesichtsfeld (vgl. 22). Diese an einer kleinen Stichprobe erhobenen vorläufigen Befunde zeigen, daß die Patienten mit »extensive scanning«, die sich durch kürzere Fixationsdauern und größere Sakkadensprünge, weniger Negativsymptomatik und bessere Suchleistung auszeichnen, in einem einfachen Sakkadenparadigma mit zunehmendem Exzentrizitätsgrad des Zielreizes im Vergleich zur Gruppe mit »minimal scanning« disproportional steigende Sakkadengeschwindigkeiten (bei tendenziell abnehmenden Sakkadenlatenzen) aufweisen. Aufgrund der Zunahme von Sakkadengeschwindigkeiten mit steigendem Aktivierungsniveau (13) könnte geschlossen werden, daß diese Befunde Ausdruck einer peripher (rechts) gesteigerten visuellen Aufmerksamkeit (Orientierung zur Peripherie, weiteres funktionales Gesichtsfeld) im Rahmen eines linkshemisphären Funktionsüberwiegens (»Überaktivierung«) bei einer schizophrenen Subgruppe sind. Die zusätzliche Beobachtung, daß die horizontale Blickschwerpunktkoordinate bei Patienten mit »extensive scanning« im Vergleich zu

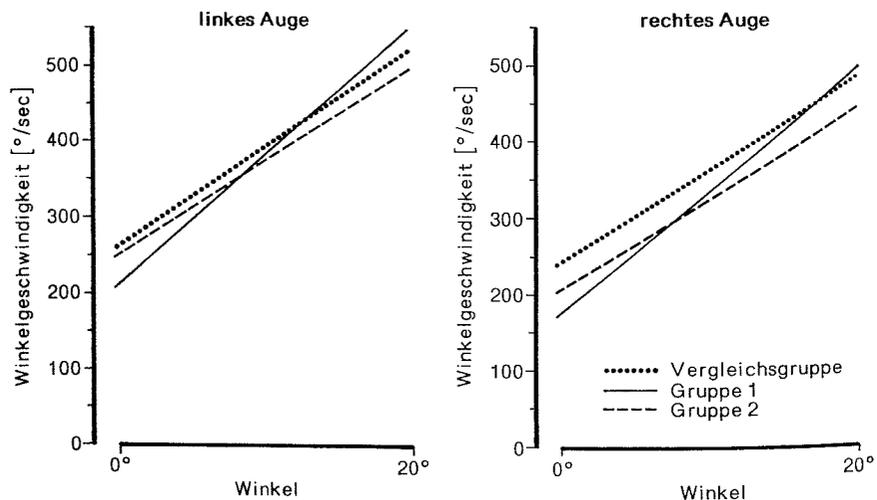


Abb. 3. Maximale Sakkadengeschwindigkeiten (Stimulusfrequenz 0,8–1,2 Hz) in Abhängigkeit vom Winkel (W) der Reizvorgabe (Regressionen) im rechten Gesichtsfeld (EOG, beide Augen getrennt). Für zwei blickmotorisch definierte Subgruppen (G) ergeben sich varianzanalytisch Interaktionseffekte mit steigender Reizexzentrizität.

Normale Vergleichsgruppe (n = 29)

Gruppe 1 (n = 5): »extensive scanning« (s. Text)

Gruppe 2 (n = 8): »minimal scanning« (s. Text)

Linkes Auge:  $W \times G F_{(1,11)} = 5,17, p = 0,044$

Rechtes Auge:  $W \times G F_{(1,11)} = 4,27, p = 0,063$

denen mit »minimal scanning« rechtsverlagert ist, fügt sich diesem interpretativen Rahmen ein (12).

Die besondere Bedeutung lateralitätsspezifischer Aspekte bei der Untersuchung okulomotorischer Funktionen wird auch durch eine weitere Untersuchung gestützt. So konnten *Matsue* und *Okuma* (34) zeigen, daß Schizophrene beim Tracking nach rechts einen relativen Phasenvorsprung gegenüber dem Target-Signal aufwiesen. Die Autoren diskutieren diesen Befund als Ausdruck einer linkshemisphären Überaktivierung.

### Schlußfolgerungen

Überblickt man die vorgelegten Ergebnisse, so zeigt sich relative Einigkeit darüber, daß den verschiedenen okulomotorischen Defiziten Funktionsstörungen in übergeordneten kortikalen Kommandostrukturen zugrundeliegen. Die theoretische Anknüpfung an die Fülle anderer biologischer Befunde, die eine Frontalhirnstörung schizophrener Erkrankungen nahelegen (23), stellt eine überprüfenswerte Hypothese dar. Wenn auch über die funktionale Bedeutung der frontalen Augenfelder noch keine ausreichende Klarheit herrscht, so zeigen doch beispielsweise rCBF-Befunde von *Fox et al.* (9) an Gesunden, daß diese Kommandostrukturen bei allen Arten von Willkürsakkaden involviert sind. Es scheint daher begründet, zunächst der »Frontalhirnhypothese« okulomotorischer Störungen bei Schizophrenen in Form von Mehrebenenanalysen nachzugehen. Dabei sollten verschiedene okulomotorische Untersuchungsparadigmen mit standardisierter Methodik (Folgebewegungen, Sakkaden, komplexere Suchprozesse) als »kortikale Streßtests« (2) zusammen mit bildgebenden Verfahren zur Anwendung kommen, um zu verhaltensspezifischen regionalen Störungsmustern vorzudringen. Längsschnittuntersuchungen sollten andererseits unter Berücksichtigung nosologischer und syndromatologischer Kriterien (sowie therapeutischer Einflüsse) die Verlaufsstabilität sowie Nosologie- und Syndromspezifität derartiger Störungsmuster, z. B. im Hinblick auf Negativsymptomatik, überprüfen. Die Forschung auf diesem Gebiet hat demnach in Zukunft zweigleisig vorzugehen: Einerseits muß sie die pathophysiologischen Zusammenhänge weiter aufklären, andererseits muß sie die Bedeutung okulomotorischer Störungen als biologische Marker weiter spezifizieren.

**Literatur**

1. Bartfai A, Levander SE, Nybäck H, Berggren BM, Schalling D. Smooth pursuit eye tracking, neuropsychological test performance, and computed tomography in schizophrenia. *Psychiat Res* 1984; 15: 49–62.
2. Berman KF. Cortical »stress tests« in schizophrenia: Regional cerebral blood flow studies. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 1304–1326.
3. Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. In: *Aschaffenburg G*: Handbuch der Psychiatrie. Leipzig: Deuticke 1911.
4. Carpenter WI. Approaches to knowledge and understanding of schizophrenia. *Schizophren Bull* 1987; 13: 1–8.
5. Cegalis JA, Leen D, Solomon FJ. Attention in schizophrenia: An analysis of selectivity in the functional visual field. *J Abnorm Psychol* 1977; 86: 470–482.
6. Diefendorf AR, Dodge R. An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records. *Brain* 1908; 31: 451–489.
7. Done DJ, Frith CD. Automatic and strategic control of eye movements in schizophrenia. In: *Gale AG, Johnson F* (eds.). Theoretical and applied aspects of eye movement research. North Holland: Elsevier Science Publ. BV 1984.
8. Erlenmeyer-Kimling L. Biological markers for the liability to schizophrenia. In: *Helmchen H, Henn FA* (eds.): Biological Perspectives of Schizophrenia. Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore: John Wiley 1987.
9. Fox P, Fox JM, Raichle ME, Burde RM. The role of cerebral cortex in the generation of voluntary saccades: a positron emission tomographic study. *J Neurophysiol* 1985; 54: 348–109.
10. Gaebel W, Ulrich G, Frick K. Eye movement research with schizophrenic patients and normal controls using corneal reflection-pupil center measurement. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 1986; 235: 243–254.
11. Gaebel W. Visual search performance and psychopathology in acute and remitted schizophrenics. Fourth European Conference on Eye Movements, Vol. 1: Proceedings. Toronto, Lewiston, Göttingen, Zürich: Hogrefe-Verlag 1987.
12. Gaebel W, Ulrich G, Frick K. Visuomotorische Suchleistung Schizophrener im akuten und remittierten Zustand. In: *Oepen G* (Hrsg.): Neuropsychologie in der Psychiatrie. Köln: Deutscher Ärzteverlag 1988.
13. Galley N. Saccadic velocity varies as a function of »activation«. In: *O'Reagan JK, Levy-Schoen A* (eds.): Eye Movements. From Physiology to Cognition. North Holland: Elsevier Science Publ. BV 1987.
14. Gruzelier JH. A critical assessment and integration of lateral asymmetries in schizophrenia. In: *Myslobodsky MS* (ed.): Hemisyndromes. New York: Academic Press 1983.
15. Helmchen H, Gaebel W. Strategies of clinical research on neurobiological determinants of psychosis. *Psychiatric Developm* 1987; 5: 51–62.
16. Huber G. Das Konzept substratnaher Basissymptome und seine Bedeutung für Theorie und Therapie schizophrener Erkrankungen. *Nervenarzt* 1953; 54: 23–32.
17. Iacono WG, Tuason VB, Johnson RA. Dissociation of smooth-pursuit and saccadic eye tracking in remitted schizophrenics. *Arch Gen Psychiat* 1981; 38: 991–996.
18. Kojima I, Matshushima E, Moriya H, Ando K et al. Eye movements in remitting and non-remitting schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9: 277–279.
19. Latham C, Holzman PS, Manschreck R, Tole J. Optokinetic nystagmus and pursuit eye movements in schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 1981; 38: 997–1003.
20. Leigh RJ, Zee DS. The Neurology of Eye Movement. Philadelphia: F.A. Davis Company 1983.
21. Levin S, Holzman PS, Rothenberg SJ, Lipton RB. Saccadic eye movements in psychotic patients. *Psychiat Res* 1981; 5: 47–58.
22. Levin S, Jones A, Stark L, Merrin EL, Holzman PS. Saccadic eye movements of schizophrenic patients measured by reflected light technique. *Biol Psychiat* 1982; 17: 1277–1286.

23. Levin S, Jones A, Stark L, Merrin EL, Holzman PS. Identification of abnormal patterns in eye movements of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 1125–1130.
24. Levin S. Frontal lobe dysfunctions in schizophrenia. I. Eye movement impairments. *J Psychiatr Res* 1984; 18: 27–35.
25. Levin S. Frontal lobe dysfunctions in schizophrenia: II. Impairments of psychological and brain functions. *J Psychiatr Res* 1984; 18: 57–72.
26. Lipton RB, Levy DL, Holzman PS, Levin S. Eye movement dysfunctions in psychiatric patients: a review. *Schizophren Bull* 1983; 9: 13–32.
27. Luria AR, Karpov BA, Yarbuz AL. Disturbances of active visual perception with lesions of the frontal lobes. *Cortex* 1966; 2: 202–212.
28. Mackert A. Increase of hypometric saccades in schizophrenics. 18th Annual Meeting Society for Neuroscience, Toronto, Ontario, Canada 1988.
29. Mackert A. Störungen der Augenfolgebewegungen bei schizophrenen Patienten. In Vorbereitung, 1990.
30. Manschreck IC. Motor abnormalities in schizophrenia. In: Nasrallah HA, Weinberger DR (ed.): *Handbook of Schizophrenia*. Vol. 1: *The Neurology of Schizophrenia*. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier 1986.
31. Mather JA, Putschat C. Motor control of schizophrenics – I. Oculomotor control of schizophrenics: A deficit in sensory processing, not strictly in motor control. *J Psychiatr Res* 1982/83; 17: 343–360.
32. Mather JA. Eye moments of teenage children of schizophrenics: A possible inherited marker of susceptibility to the disease. *J Psychiatr Res* 1985; 19: 523–532.
33. Mather JA. Saccadic eye movements to seen and unseen targets: Oculomotor errors in normal subjects resembling those of schizophrenics. *J Psychiatr Res* 1986; 20: 1–8.
34. Matsue Y, Okuma T. Relative advance of eye movement to the target in the rightward tracking in schizophrenics. *Tohoku J exp Med* 1984; 143: 345–349.
35. Mathysse S, Holzman PS, Lange K. The genetic transmission of schizophrenia: Application of mendelian latent structure analysis to eye tracking dysfunctions in schizophrenia and affective disorder. *J Psychiatr Res* 1986; 20: 57–67.
36. Mesulam MM, Geschwind N. On the possible role of neocortex and its limbic connections in the process of attention and schizophrenia: Clinical cases of inattention in man and experimental anatomy in monkey. *J Psychiatr Res* 1978; 14: 249–259.
37. Miallet JP, Pichot P. Eye-Tracking patterns in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 183–186.
38. Mountcastle VB, Motter BC, Steinmetz MA, Duffy CJ. Looking and seeing: The visual functions of the parietal lobe. In: Edelman GM, Gall WE, Cowan MW (eds.): *Dynamic Aspects of Neocortical Function*. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore: John Wiley & Sons 1984: 159–193.
39. Noton D, Stark L. Eye movements and visual perception. *Sci Amer* 1971; 224: 34–43.
40. Nuechterlein KM. Reaction time and attention in schizophrenia: A critical evaluation of the data and theories. *Schizophren Bull* 1977; 3: 373.
41. Reinert G. Augenbewegungen bei geistig behinderten Kindern. Psychologisches Institut der Ruhr-Universität Bochum, Arbeitseinheit Kognitionspsychologie, 1983.
42. Siever LJ, Coursey RD, Alterman IS, Buchsbaum MS, Murphy DL. Impaired smooth pursuit eye movement: Vulnerability marker for schizotypal personality disorder in a normal volunteer population. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1560–1566.
43. Silverman J. The problem of attention. in research and theory in schizophrenia. *Psychol Rev* 1964; 71: 352–379.
44. Schmid-Burgk W, Becker W, Diekmann V, Jürgens R, Kornhuber HH. Disturbed smooth pursuit and saccadic eye movements in schizophrenia. *Arch Psychiatry Nervenkr* 1982; 232: 381–389.
45. Schmid-Burgk W. Sakkadische Augenbewegungen und endogene Psychosen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1984; 52: 67–71.

46. *Stevens JR*. Eye blink and schizophrenia: psychosis or tardive dyskinesia? *Am J Psychiatry* 1979; 135: 223–226.
47. *Yarbus AL*. *Eye Movements and Vision*. New York: Plenum Press 1967.
48. *Yin TCT*. Commentary: The parietal lobe and visual attention. *J Psychiatr Res* 1978; 14: 261–266.
49. *Young LR, Sheena D*. Methods and designs – survey of eye movement recording methods. *Behav Res Ther* 1975; 7: 397–429.
50. *Zee DS*. Ocular motor control: The cerebral control of saccadic eye movements. In: *Lessell S, Oalan van JTW* (eds.): *Neuroophthalmology*, Vol. 3. Amsterdam: Excerpta Medica 1984.