

Parkinsonoid, Akinese, negative und depressive Symptomatik bei schizophrenen Erkrankungen*

W. GAEBEL

Und je mehr Sie Geisteskranke wirklich sehen und ihre Symptome kennenlernen werden, desto mehr werden Sie sich überzeugen, daß schließlich nichts Anderes zu finden und zu beobachten ist als Bewegungen, und dass die gesamte Pathologie der Geisteskranken in nichts Anderem besteht, als den Besonderheiten ihres motorischen Verhaltens.

C. Wernicke (1900)

Movement is one of the robust bridges between neurology and psychiatry, built upon solid observations that tantalise those in both disciplines... understanding the reasons for movement disorders in psychiatric illness may provide a window into comprehending the mental disorders.

C. D. Marsden (1989a)

Gegenstand dieser Arbeit sind eine Reihe klinisch ähnlicher neuropsychiatrischer Symptome/Syndrome, die im nosologischen Überschneidungsbereich von Schizophrenie, Depression und Morbus Parkinson/Parkinson-Syndrom beobachtet werden. Klinische Bilder wie Parkinsonoid, Akinese, negative und depressive Symptomatik stellen nicht nur besondere Anforderungen an die Differentialdiagnostik und Abgrenzung morbogener, psychosozialer und pharmakogener Faktoren sowie an die Differentialindikation therapeutischer Maßnahmen, sondern sie eröffnen vor allem auch die Möglichkeit zum besseren Verständnis der neurobiologischen Grundlagen schizophrener Erkrankungen. Voraussetzung ist allerdings zunächst eine einwandfreie klinische Charakterisierung und Differenzierung der in Frage stehenden Symptomatik unter einem transnosologischen Blickwinkel. Neben speziellen psychopathologischen Beurteilungsinstrumenten kommt hier dem Einsatz objektiver verhaltensanalytischer Untersuchungsmethoden eine besondere Bedeutung zu. Im folgenden werden klinisch-epidemiologische, verhaltensbiologische, neurobiologische und therapeutische Aspekte der einzelnen Syndrome dargestellt.

Klinisches Vorkommen

Die Häufigkeit ausgewählter, im Umfeld der verschiedenen Syndrome angesiedelter AMDP-Merkmale zu Störungen von Affektivität, Antrieb und Psychomotorik im Aufnahmebefund eines unausgelesenen klinischen Krankenguts schizophrener Patienten (ICD 9) der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin zeigen die Tabellen 1 und 2. Die Merkmale wurden vor allem unter dem Aspekt ihrer verhaltensbezogenen Fremdbeurteilung ausgewählt. Zum Vergleich sind gleichzeitig Patienten mit affektiven Psychosen dargestellt.

* Herrn Prof. Dr. H. Helmchen zum 60. Geburtstag gewidmet.

Tabelle 1. Prozentuale Auftretenshäufigkeit ausgewählter verhaltensbezogener Störungen (Score > 1) von Affektivität, Antrieb und Psychomotorik (AMDP) bei schizophrenen und affektiven Psychosen (ICD) am stationären Krankengut der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin (1/1981–12/1990)

Merkmal	ICD 295 (n = 2592)	ICD 296 (n = 1594)
Deprimiert	50,1	80,1
Affektarm	41,5	40,4
Affektstarr	32,7	37,0
Parathym	43,3	6,3
Antriebsarm	41,9	54,5
Parakinesen	6,3	0,9
Manieriert	21,2	5,4
Mutistisch	15,4	7,3
Sozialer Rückzug	53,0	55,1
Hypokinesien	4,9	4,0
Rigor	7,5	4,4
Tremor	7,8	11,2
DEPRES ^a	6,0 ^c	13,7 ^c
APA ^b	4,7 ^c	5,6 ^c

^a Depressives Syndrom
^b Apathisches Syndrom
^c Mittlere Syndromwerte

Tabelle 2. Prozentuale Auftretenshäufigkeit ausgewählter verhaltensbezogener Störungen (Score > 1) von Affektivität, Antrieb und Psychomotorik (AMDP) bei katatonen, defektschizophrenen, schizoaffektiven und monopolar depressiven Psychosen (ICD) am stationären Krankengut der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin (1/1981–12/1990)

Merkmal	ICD 295.2 (n = 79)	ICD 295.6 (n = 154)	ICD 295.7 (n = 379)	ICD 296.1 n = 953)
Deprimiert	60,8	48,7	48,0	95,0
Affektarm	60,8	61,7	29,8	47,2
Affektstarr	55,7	37,0	26,4	41,4
Parathym	54,4	44,2	30,6	3,5
Antriebsarm	55,7	49,4	27,7	64,8
Parakinesen	27,8	11,7	3,2	0,8
Manieriert	24,1	22,7	20,6	2,1
Mutistisch	59,5	11,0	12,9	7,9
Sozialer Rückzug	62,0	63,6	30,6	66,0
Hypokinesien	20,3	7,8	4,5	4,1
Rigor	20,3	10,4	5,3	3,9
Tremor	17,7	13,6	8,7	11,8
DEPRES ^a	4,1 ^c	5,3 ^c	7,9 ^c	15,8 ^c
APA ^b	5,4 ^c	5,8 ^c	3,7 ^c	6,5 ^c

^a Depressives Syndrom
^b Apathisches Syndrom
^c Mittlere Syndromwerte

Eine – auch auf subjektiver Patienteneinschätzung beruhende – deprimierte Stimmung findet sich demnach bei der Hälfte aller Schizophrenen, ein depressives Syndrom ist jedoch nur etwa halb so stark ausgeprägt wie bei Affektpsychosen. Rein verhaltensbezogene Affektstörungen, Antriebsarmut und sozialer Rückzug sind bei Schizophrenen und Affektpsychosen nahezu gleich häufig; inadäquater Affekt, Bewegungsstörungen und reduziertes Sprechverhalten werden dagegen überwiegend bei Schizophrenen beobachtet – Befunde, wie sie auch von anderen Autoren beschrieben wurden (Andreasen 1979). Ein apathisches Syndrom, das im wesentlichen Negativsymptomatik repräsentiert, ist bei Affektpsychosen sogar etwas stärker ausgeprägt. Parkinsonoide Symptomatik findet sich in der gleichen Größenordnung bei beiden Gruppen. Eine Aufschlüsselung nach Subgruppendiagnosen (Katatonie, Defektschizophrenie, schizoaffektive Psychose und monopolare endogene Depression) zeigt u. a., daß von allen schizophrenen Subgruppen bei der Katatonie fast sämtliche genannten Merkmale am ausgeprägtesten sind (Tabelle 2) – Hinweis auf möglich symptomatologische Abgrenzungsschwierigkeiten (s. unten). Im folgenden werden die einzelnen Syndrome ausführlicher besprochen.

Die *Akinese*, auch als motorische Sperrung bezeichnet, zählt zu den katatonen Störungen. Letztere sind motorische Erscheinungen, die „unabhängig von Überlegung, Gefühl und Wille“ auftreten und auf Störungen in den „cerebralen Grundlagen des Handelns“ zurückgeführt werden (Bumke 1929). In ausgeprägter Form führt die Sperrung zum (katatonen) Stupor mit Bewegungslosigkeit und Mutismus. Von Kahlbaum (1874) zunächst als eigene nosologische Gruppe beschrieben, von Kraepelin später als besondere Form der *Dementia praecox* klassifiziert, stellt die Katatonie mit Sperrungs- oder Erregungszuständen bis heute vor allem eine typologische Unterform der Schizophrenie dar (z. B. ICD 9/10, DSM-III-R), wenngleich das Auftreten katatoner Symptome auch im Rahmen verschiedenster Hirnkrankheiten oder als neuroleptische Behandlungskomplikation (malignes neuroleptisches Syndrom, „katatonies Dilemma“) beobachtet wird (Taylor 1990).

Die ältere hirnpathologische Schule hat katatone Phänomene für die Klassifikation endogener Psychosen differenzierter als heute üblich berücksichtigt. Leonhard (1986) grenzte innerhalb der zykliden Psychosen eine hyperkinetisch-akinetische Motilitätspsychose, innerhalb der unsystematischen Schizophrenen eine periodische Katatonie sowie innerhalb der systematischen Schizophrenen weitere katatone Formen ab. Die Ähnlichkeit der letzteren mit neurologischen Erkrankungen stellte Leonhard (1986) in der Tradition von Wernicke (Franzek 1990) und Kleist (Teichmann 1990) besonders heraus: „Bei der Chorea und der Zitterstarre sind bestimmte Systeme des Nervensystems erkrankt. Bei den ‚peripheren‘ Katatonien scheinen die Anschlußsysteme nach oben betroffen zu sein, d. h. Systeme, die nicht mehr allein eine neurologische, sondern schon eine psychische Bedeutung haben.“ Im Falle akinetischer Symptomatik sind in der Regel Expressiv- und Reaktivbewegungen, in schwereren Fällen auch Willkürbewegungen betroffen. Je mehr sich die motorischen Hyper- und Hypophänomene vermengen und parakinetische Entgleisungen sowie bizarre Elemente auftreten, desto schlechter ist die Prognose. Überwiegende Akinese im Rahmen der periodischen Katatonie (Leonhard 1986) sowie Stupor zu Beginn schizophrener Psychosen (Rigby et al. 1989) kennzeichnen einen prognostisch eher ungünstigen Verlauf. In unserem schizophrenen Krankengut (s. Tabelle 1) waren – differentialtypologisch mehrdeutige – akinetische Merkmale, wie Mutismus, Antriebsarmut und Affektarmut, bei 15–42%, eindeutiger katatone Merkmale, wie Parakinesen und Manierismus, bei 6–21% der Patienten zu beobachten. Der Anteil dieser Merkmale lag bei katatonen Schizophrenen z. T. erheblich höher (s. Tabelle 2).

Analog zum idiopathischen oder symptomatischen Parkinson-Syndrom ist das neuroleptisch induzierte *Parkinsonoid* im wesentlichen durch die motorische Trias von Akinese, Rigor und Tremor gekennzeichnet. Akinese, Hypokinese oder Bradykinese – zusammenfassend als Akinese bezeichnet (Marsden 1989b) – kennzeichnen ein hinsichtlich Initiative, Ausmaß und Geschwindigkeit reduziertes Bewegungsverhalten, das bereits wenige Tage nach Beginn einer Neuroleptikamedikation auftreten kann, später gefolgt von Rigor, Tremor, Gang- und Haltungsanomalien sowie vegetativen Erscheinungen. Unter fortgesetzter Behandlung wird gelegentlich eine Art Toleranzentwicklung beobachtet, andererseits kann das Parkinsonoid u.U. auch noch Monate nach Absetzen der Neuroleptika persistieren. Ausdrucksloses Gesicht, fehlende Mitbewegungen, monotone Sprache, Handschriftverkleinerung und allgemein gehemmte Bewegungsabläufe charakterisieren das klinische Bild, das mit Hilfe von Fremdbeurteilungsinstrumenten wie der EPS-Skala (Simpson et al. 1970) – in der allerdings im Gegensatz zur Skala von Webster (1968) Items zur Mimik sowie zu Stimm- und Sprechcharakteristika fehlen – operationalisierter erfaßt werden kann.

Das Überschreiten der sog. neuroleptischen Schwelle – bestimmbar z.B. mit Hilfe eines Handschrifttests – ist entgegen früheren Vorstellungen (Haase 1977) kein *Sine qua non* der antipsychotischen Neuroleptikawirkung. Das Auftreten feinmotorischer Veränderungen stellt zwar keinen Responseprädiktor dar (Gaebel et al. 1988), erlaubt aber auch nach neueren Untersuchungen eine individuell optimale Dosisfindung hinsichtlich der Vermeidung unerwünschter grobmotorischer Nebenwirkungen (McEvoy et al. 1991).

Die klinische Inzidenz des Parkinsonoids wird – abhängig von der Art und Dosierung des Neuroleptikums, von Individualdisposition, Alter und Geschlecht – mit durchschnittlich 15% angegeben (Simpson et al. 1981), Prävalenzraten streuen zwischen 2–95% (Sovner u. DiMascio 1978). Im Berliner schizophrenen Krankengut lag die Prävalenz von Merkmalen der Symptomtrias bereits im Aufnahmebefund zwischen 5% (Hypokinese) und 8% (Rigor, Tremor), bei katatonen Schizophrenien deutlich höher (s. Tabelle 2). Mäßige Beziehungen bestehen zwischen Hypokinese und Neuroleptikaplasmaspiegel (Gaebel 1989b; Marder et al. 1991). Unabhängig vom Auftreten einer eigentlichen Hypomotorik ist der dämpfende Effekt der Neuroleptika auf die Psychomotilität im Sinne eines „akinetisch-abulischen“ Syndroms (Flügel u. Bente 1956) mit verminderter Spontaneität, verringertem Handlungsimpuls und veränderter Bewegungsweise bereits frühzeitig als integraler Bestandteil der neuroleptischen Wirkung und damit als Ausgangspunkt für die „Erforschung von funktionellen Verknüpfungen cerebraler Systeme und psychopathologischer Symptomatik“, d.h. für die Aufklärung der Pathogenese schizophrener Psychosen, verstanden worden (Freyhan 1957). Andererseits wird das Auftreten einer mit Apathie und sozialem Rückzug einhergehenden Akinese als „psychotoxische“ Neuroleptikawirkung gewertet (Rifkin et al. 1975; van Putten u. Marder 1987), die dosisabhängig auftritt (van Putten et al. 1990).

Eine *depressive* Symptomatik wird im Rahmen schizophrener Psychosen in allen Verlaufsabschnitten häufig beobachtet, im Aufnahmebefund des Berliner Krankenguts in 50% der Fälle (s. Tabelle 1, AMDP-Merkmal „deprimiert“). Vermutlich als Ausdruck von Differenzierungsschwierigkeiten werden katatone häufiger als schizoaffektive Psychosen als depressiv eingeschätzt (s. Tabelle 2). In einer prospektiven poststationären Dreijahresverlaufsstudie (ICD 9, n = 86; Gaebel 1989b) fand sich ein depressives Syndrom (AMP) bei Entlassung in 23%, nach einem Jahr in 31% und nach 3 Jahren in 27% der

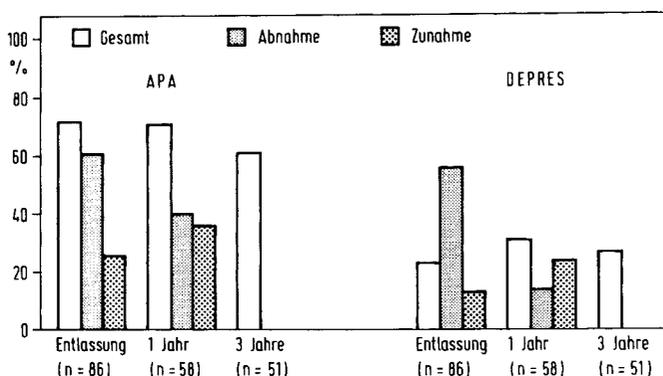


Abb. 1. Apathisches (APA) und depressive (DEPRES) AMP-Syndrom bei stationärer Entlassung sowie 1 und 3 Jahre später; n = 96 nach ICD 9 diagnostizierte Schizophrene (Gaebel 1989)

Fälle (Abb. 1), was den Angaben anderer Studien entspricht (McGlashan u. Carpenter 1976; Bandelow et al. 1990).

Hinsichtlich der Verlaufsstabilität wiesen im stationären Akutverlauf 56% Besserungen und nur 13% Verschlechterungen auf, nach einjährigem poststationärem Verlauf entsprechend 14% Besserungen und 24% Verschlechterungen. Diese Zahlen entsprechen für den Akutverlauf den Befunden von Möller u. von Zerssen (1981, 1982), während Lerner u. Moscovich (1985) über eine Persistenz depressiver Symptomatik unter neuroleptischer Akutbehandlung berichten. Trotz bestimmter Unterschiede weisen diese Befunde übereinstimmend darauf hin, daß Neuroleptika in der Mehrzahl der Fälle depressive Symptome bei schizophrener Grunderkrankung bessern oder unbeeinflusst lassen, an ihrem Neuaufreten jedoch nur in einer Minderzahl der Fälle beteiligt sind. Dies ist möglicherweise im poststationären Verlauf anders (Bandelow et al. 1990). Galdi et al. (1981) weisen unter pharmakogenetischem Aspekt darauf hin, daß Schizophrene mit depressiver Heredität unter Neuroleptika verschiedener Substanzklassen bevorzugt ein depressives Syndrom und Parkinson-Symptomatik entwickeln.

Zur Depressionsentstehung bei Schizophrenen sind verschiedene Hypothesen aufgestellt worden (Tabelle 3), die sich im wesentlichen auf das unterschiedlich akzentuierte Zusammenspiel morbogener, pharmakogener und psychoreaktiver Faktoren beziehen (Heinrich 1967; Helmchen u. Hippus 1967; Bandelow et al. 1990). Im Kontext der vorliegenden Arbeit sind zwei Varianten dieser Hypothesen von besonderer Bedeutung: die Vortäuschung einer Depression durch eine (pharmakogene) Akinese („akinetische depression“) oder durch eine (morbogene) Negativsymptomatik (s. unten).

Tabelle 3. Hypothesen zur Depressionsentstehung bei Schizophrenen

Spontaner Krankheitsverlauf
Demaskierte Depression
Verständliche Reaktion
Fehldiagnose
Zufälliges Zusammentreffen
Negativsymptomatik
Pharmakogene Depression
Akinetische Depression
Akinetische Pseudodepression

Am meisten im Fluß ist derzeit der konzeptuelle, methodische und empirische Forschungsstand zur sog. *Negativsymptomatik*. Fragen wie die nach exakter Definition, nosologischer Spezifität, Zeitstabilität, Verlaufsstadienspezifität, klinischen Korrelaten, Behandlungsansprechen, prognostischer Wertigkeit und Ätiopathogenese sind nach wie vor nicht befriedigend beantwortet (Gaebel 1989a, 1990b). Die Beobachtungshäufigkeit negativer Symptomatik hängt wesentlich von der Auswahl ihrer Definitionskriterien, d.h. von den benutzten Erhebungsinstrumenten (Walker u. Lewine 1988), aber auch von der betrachteten schizophrenen Untergruppe ab (s. Tabellen 1 und 2). Das apathische Syndrom (AMDP), das die wesentlichen Negativsymptome umfaßt, ist allerdings bei affektiven, insbesondere depressiven Psychosen noch stärker als bei schizophrenen Psychosen ausgeprägt (s. Tabellen 1 und 2). In der bereits genannten prospektiven Verlaufsstudie (Gaebel 1989b) fand sich ein apathisches Syndrom (AMP) bei Entlassung in 72%, nach einem Jahr in 71% und nach 3 Jahren in 61% der Fälle (s. Abb. 1). Hinsichtlich der Verlaufsstabilität wiesen im vorangehenden stationären Verlauf 61% Besserungen und 26% Verschlechterungen auf, nach einjährigem poststationärem Verlauf hatten sich 40% gebessert, 36% verschlechtert und 24% nicht verändert. Demnach muß insbesondere das postakute Syndrom als relativ persistent gelten (Pogue-Geile u. Harrow 1984, 1985; Johnstone et al. 1986). Aber auch im Akutverlauf erweist sich die Ausprägung einzelner Dimensionen der SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms; Andreasen 1982) bei Schizophrenen unter neuroleptischer Behandlung im Vergleich zu depressiven Patienten trotz ähnlicher Ausgangsbefunde als stärker veränderungsresistent (Abb. 2). Vergleichbare Befunde berichtet Lewine (1990).

Phänomenologische Differenzierung/Differentialdiagnose

Wie bereits in der Übersicht zur Epidemiologie der einzelnen Syndrome betont, hängt deren klinische Häufigkeit mit von der jeweiligen Konzeptualisierung und den benutzten Beobachtungsinstrumenten ab. Tabelle 1 zeigt darüber hinaus, daß einige Kernsymptome auch bei affektiven Psychosen in gleicher Häufigkeit beobachtet werden, was auf deren nosologische Unspezifität hinweist.

In einer stationären Verlaufsstudie an schizophrenen Psychosen (RDC, $n = 50$) der Berliner Psychiatrischen Universitätsklinik lag die Korrelation zwischen depressiver und negativer Symptomatik (BPRS) im Verlauf zwischen $r = 0,35$ bei Aufnahme und $r = 0,39$ (jeweils $p < 0,01$) bei Entlassung (Gaebel et al. 1988), im Verlauf der bereits erwähnten poststationären Verlaufsstudie (ICD 9, AMDP, $n = 86$) zwischen $r = 0,34$ bei Entlassung und $r = 0,57$ (jeweils $p < 0,001$) nach 3 Jahren (Gaebel 1989b). In einer weiteren poststationären Multicenter-Studie an Schizophrenen (RDC, BPRS, $n = 364$) lag die Korrelation 3 Monate nach Entlassung bei $r = 0,37$, $p < 0,001$ (Gaebel et al. 1990). Korrelationen zwischen Parkinson-Symptomatik (EPS) und depressiver Symptomatik lagen in dieser Studie bei $r = 0,33$ (Bandelow et al. 1990), zwischen EPS und negativer Symptomatik bei $r = 0,29$ (jeweils $p < 0,001$). Neuroleptische Lebenszeit- und Tagesdosierung korrelierten nicht signifikant mit depressiver, jedoch mit negativer Symptomatik ($r = 0,12-0,17$, $0,05 > p < 0,001$). Regressionsanalytisch zeigte sich, daß der größere Anteil der Varianz der Negativsymptomatik durch depressive Symptomatik, gefolgt von Merkmalen sozialer Anpassung und extrapyramidalmotorischer Symptomatik, aufgeklärt wird (Tabelle 4).

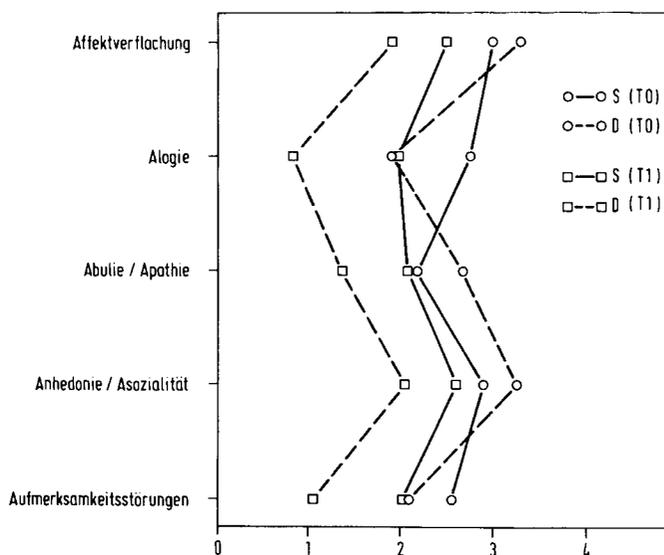


Abb. 2. Profil der 5 SANS-Dimensionen (Globalurteile) im 4wöchigen stationären Akutverlauf T0-T1; n = 34 Schizophrene und n = 23 Depressive (RDC) unter neuroleptischer bzw. antidepressiver Behandlung

Tabelle 4. Signifikante „Determinanten“ schizophrener Residualsymptomatik (BPRS-Faktor Anergie) (n = 364; schrittweise Regressionsanalyse)

	R	R2(%)
Angst/Depression ^a	0,37	13,4
Ausmaß nützlicher Arbeit ^b	0,48	22,8
Qualität sozialer Kontakte ^b	0,53	27,9
EPS ^c	0,56	30,9
Geschlecht	0,58	33,2
Subjektive Hilfsbedürftigkeit ^d	0,58	34,1

R multipler Korrelationskoeffizient
R2 summierte erklärte Varianz
^a BPRS
^b Strauss-Carpenter-Prognoseskala
^c Summenscore Simpson-Skala
^d Aitken-Skala

Ähnliche Befunde berichten Kulhara et al. (1989), sie führen den Zusammenhang zwischen depressiver und negativer Symptomatik aber auf unspezifische Merkmale wie motorische Verlangsamung zurück (s. unten).

Diese Befunde unterstreichen die in der Literatur vielfach beschriebene Schwierigkeit bei der wechselseitigen Abgrenzung dieser offensichtlich überlappenden Phänomene. Verschiedene Arbeiten befassen sich speziell mit Fragen der Abgrenzung von depressiver Symptomatik und Parkinsonoid (van Putten u. May 1978; Hogarty u. Munetz 1984; Siris 1987), von negativer Symptomatik und Parkinsonoid (van Putten et al. 1990), von depressiver und negativer Symptomatik (Siris et al. 1988; Kulhara et al. 1989) sowie von allen drei Syndromen (Rifkin et al. 1975; Craig et al. 1985; Lindenmayer u. Kay 1987;

Prosser et al. 1987; van Putten u. Marder 1987; Barnes et al. 1989; de Leon et al. 1989; Lewine 1990). Katatone Akinese spielt hingegen vor allem eine Rolle bei der Abgrenzung zum malignen neuroleptischen Syndrom (Caroff et al. 1991). Ein praktisch-therapeutisches Vorgehen zur klinischen Differenzierung der einzelnen Syndrome unter dem speziellen Blickwinkel primärer und sekundärer Negativsymptomatik schlugen Carpenter et al. (1985) vor.

Verschiedene faktoren- oder clusteranalytische Untersuchungen zeigen, daß der psychopathologische Beschreibungsraum schizophrener Erkrankungen adäquat nur mit 3–4 statt mit 2 Dimensionen (Positiv-/Negativsymptomatik) dargestellt werden kann (Bilder et al. 1985; Liddle 1987; Meltzer u. Zureick 1989; Kay u. Sandyk 1991). Insbesondere Negativsymptomatik ist danach kein einheitliches Konstrukt, sondern zerfällt in 2–3 Teilkonstrukte.

In einer Verlaufsstudie zur objektiven Verhaltensanalyse schizophrener Residualsyndrome (Gaebel u. Renfordt 1988; Gaebel 1990b) haben wir an 34 Schizophrenen (RDC) unter neuroleptischer Behandlung in 4wöchigem Abstand SANS (s. oben), BPRS, HAMD und EPS untersucht. Die Ergebnisse getrennter Faktorenanalysen zu beiden Zeitpunkten weisen darauf hin (Abb. 3), daß die Syndrommuster nicht verlaufsstabil sind und zu einer gewissen verlaufsabhängigen Entdifferenzierung tendieren (3faktorielle vs. 2faktorielle Lösung).

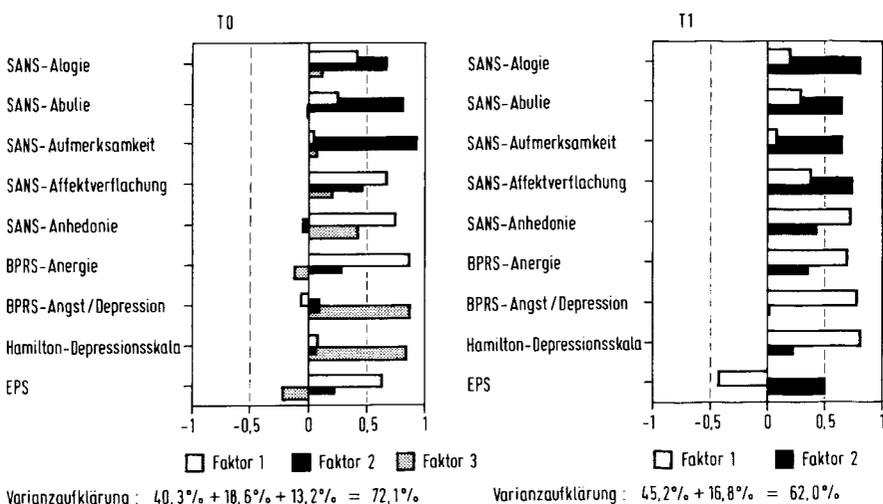


Abb. 3. Faktorladungen (-1/+1) ausgewählter psychopathologischer Merkmale (SANS-Globalurteile, BPRS-Faktoren Anergie und Angst/Depression, HAMD- und EPS-Skala); n = 34 stationäre Schizophrene (vgl. Abb. 2) bei Behandlungsbeginn (T0) sowie nach vierwöchiger neuroleptischer Behandlung (T1)

Insbesondere ein Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und Teilaspekten der Negativsymptomatik stellt sich erst im Verlauf dar, die Beziehung untereinander variiert wiederum verlaufsabhängig. EPS stellt sich in relativ konsistenter positiver Beziehung zu Affektverflachung (SANS) und tendenziell negativer Beziehung zu depressiver Symptomatik (BPRS, HAMD) dar.

Das differentialdiagnostische Dilemma wird teilweise entschärft, wenn die Phänomenologie aller 4 Syndrome unter dem Aspekt des nosologisch unspezifischen Achsensyndroms einer *psychomotorischen Retardierung* betrachtet wird, die mit subjektiv unspezifischen

(Tabelle 5) und objektiv charakteristischen mentalen (Bradyphrenie) und motorischen Phänomenen einhergeht (Benson 1990). Alle Bewegungen sind nicht nur durch eine Verlangsamung (Bradykinese), sondern auch durch eine allgemeine Reduktion, Verzögerung und erschwerte Initiierung charakterisiert (s. Tabelle 5).

Tabelle 5. Subjektive und objektive Charakteristika psychomotorischer Retardierung. (Modifiziert nach Benson 1990)

<i>Subjektiv</i>
Interessenverlust
Verminderte Leistungsfähigkeit
Vermindertes Aktivitätsniveau
Müdigkeit, Energieverlust
Verminderte Kommunikation
Sozialer Rückzug
Verlangsamungsgefühl
Insuffizienzgefühl
Hoffnungslosigkeit
Hilflosigkeit, Nutzlosigkeit
Freudlosigkeit
Libidoverlust
<i>Objektiv</i>
Verlangsamung
Denken
Bewegen
Sprechen
Gehen
Verzögerter Beginn (Latenzverlängerung)
Motorische Reaktionen
Verbale Reaktionen
Affektstörung
Verminderte Stimmodulation
Verminderte Gestik
Starrer Gesichtsausdruck
Bewegungsstörungen
Wenig Spontanbewegungen
Erschwerter Bewegungsbeginn
Minimale motorische Reaktionen

Tabelle 5 unterstreicht die engen Beziehungen zwischen Motorik, Affekt, Antrieb und Kognition, die hier formal in gleichsinniger Weise verändert sind. Bereits Kleist (1912) schrieb: „Das akinetische Verhalten unserer Kranken muß also nicht als Folge einer allgemeinen psychischen Störung gedacht werden, sondern erklärt sich z.T. unmittelbar aus dem Ausfall an Antrieb zu willkürlicher Bewegung und aus dem Ausfall an Ausdrucks- und Begleitbewegungen, zum anderen Teil mittelbar aus einer erst durch den Bewegungsausfall herbeigeführten allgemeinen Denkstörung.“ Denken wird hier als bewegungsanaloger Prozeß internalen Handelns verstanden. Interessant in diesem Zusammenhang ist der Befund, daß ein beim Parkinson-Syndrom gehäuft auftretendes depressives Syndrom – in etwa 40–50% der Fälle (Mayeux 1990) – in seiner Ausprägung Beziehungen zum Schweregrad gleichzeitiger kognitiver Defizite aufweist, die wiederum nicht von denen bei primär depressiver Grunderkrankung unterscheidbar sind (Starkstein u. Robinson 1991).

Bei dem Versuch einer systematischen psychopathologischen Einordnung der hier erörterten Phänomene stößt man in der älteren psychiatrischen Literatur auf Störungen des „Wollens, Handelns und Sprechens“ (Bumke 1929) bzw. der „zentrifugalen“ psychischen Funktionen, zu denen Bleuler (1920) neben affektiven und triebhaften Strebungen „Psychomotilität“ und „Motilität“ rechnete. Die – nosologieübergreifende – Differenzierung verschiedener Störungen, wie Abulie, Apathie, Stupor, psychomotorische Hemmung, depressive Tätigkeitshemmung oder schizophrene Akinese, beruht wesentlich auf der Unterscheidung beeinträchtigter proximaler und distaler Handlungskomponenten unter Berücksichtigung intervenierender emotionaler und kognitiver Faktoren.

Aus neuropsychologischer Sicht wird neuerdings versucht, das gesamte schizophrene Symptomspektrum weitgehend unter dem Aspekt gestörter Handlungskontrolle zu integrieren (Frith 1987; Fritz u. Done 1988; Gray et al. 1991). In einer hypothetischen Handlungskette repräsentieren die einzelnen Handlungselemente (Ziele/Pläne, willentliche Intentionen, Handlungen; Frith 1987) hierarchisch geordnete Funktionssysteme des effektorischen Schenkels eines „psychischen Reflexbogens“ (Wernicke 1900), die entweder primär oder sekundär im Gefolge defizitärer Kontrollsysteme gestört sind.

Beobachtbare *Verhaltensstörungen*, d.h. abnorme (mehr oder weniger komplexe) motorische Phänomene bilden demnach die gemeinsame Endstrecke eines direkt oder indirekt dysfunktionalen „Handlungsapparates“. Auch *Affektstörungen* müssen – entsprechend dem Glossar des DSM-III-R (APA 1987) – folgerichtig hierunter subsumiert werden, da sie phänomenologisch zunächst nichts anderes als quantitative oder qualitative Veränderungen der *Ausdrucksmotorik* sind. Benson (1989) analysierte, ausgehend von der Prämisse, „verbal output is crucial to the understanding of many neuropsychiatric disorders and both verbal content and output mechanisms must be monitored“, Schizophrenie, Depression und Parkinson-Syndrom als „verbal output disorders“ im Hinblick auf kognitive, sprachinhaltliche, sprechmotorische und nonverbale Merkmale. Erkrankungen mit psychomotorischer Retardierung (Benson 1990), wie Depression und Parkinson-Erkrankung, werden als „slow output disorders“ zusammengefaßt. Schizophrene mit Negativsymptomatik sind hier mit einzuordnen, während solche mit Positivsymptomatik zu den „rapid output disorders“ rechnen. Eine entsprechende Anwendung auf die hier interessierenden Phänomene könnte wie in Tabelle 6 aussehen.

Tabelle 6. Motorisch-verbales Verhalten, subjektives Befinden und physiologische Korrelate bei Parkinsonoid (EPS), Akinese, negativer (NS) und depressiver Symptomatik (DS)

	EPS	Akinese	NS	DS
Motorisch	↓	↓	↓	↓
Verbal	↓	↓	↓	↓
Subjektiv	(+)	?	(+)	–
Physiologisch	?	?	↓	↓

↓ Reduziert, –/+ negative/ungestörte subjektive Befindlichkeit, ? unbekannt

Neurobiologische Grundlagen/Pathophysiologie

Die klinische Ähnlichkeit der Akinese beim Parkinson-Syndrom und bei schwerer Depression weist auf Gemeinsamkeiten in der Störung der Motorikontrolle hin, weitere Ähnlichkeiten betreffen die beiden gemeinsame Bradyphrenie. Rigor und Tremor weisen

auf zusätzliche Störungen anderer motorischer Funktionssysteme hin, die bei der Depression – differentialdiagnostisch bedeutsam – offensichtlich nicht betroffen sind (Marsden 1989a). Es erscheint daher von heuristischem Wert, neuroleptisch induzierte Akinese und depressive Symptomatik ebenso wie katatone Minusphänomene und Negativsymptomatik bei Schizophrenen unter dem pathophysiologischen Aspekt einer Involvierung gleicher zerebraler Funktionssysteme zu analysieren, wie dies bereits die Wernicke-Kleist-Leonhard-Schule vertreten hat. Dazu gehört auch die Berücksichtigung des Verlaufs und der pharmakologischen Beeinflussbarkeit.

Nach Marsden (1989b) liegt der Akinese im Rahmen des Parkinson-Syndroms eine Störung in der automatischen Ausführung motorischer Pläne zugrunde, weil die dazu benötigten motorischen Programme nicht zum richtigen Zeitpunkt und in der korrekten Abfolge aufgerufen werden können. Bei ungestörter Handlungsintention und -planung wird aufgrund einer Fehlfunktion der Basalganglien der prämotorische Kortex bei der Parameterselektion für die erforderlichen Motorprogramme fehlgesteuert – mit der Folge einer Desintegration bzw. Entkopplung von motorischen Plänen und Programmen.

Nach den theoretischen Überlegungen von Frith (1987) ähneln sich Parkinson-Kranke (P), Patienten mit Frontalhirnläsionen (F) und Schizophrene mit Negativsymptomatik (N) in ihrer Einschränkung, willentlich intendierte Handlungen auszuführen, wenngleich die zugrundeliegenden Störungen unterschiedliche Teilfunktionen des „Handlungsapparates“ betreffen: P können willentliche Intentionen nur schwer in Handlungen umsetzen, F können nur schwer Pläne ausbilden, N können Pläne schwer in willentliche Intentionen umsetzen. Man könnte hinzufügen, daß der Handlungsapparat bei Depressiven (D) nicht adäquat zur Verfügung steht, weil die emotionale Ansteuerung der Motorik gestört ist. Dies trifft aber deren Defizit offensichtlich nur bedingt, da D in der mimischen *Willkür*-motorik (Gaebel u. Wölwer 1992a) sowie in visuomotorischen Leistungsaufgaben (Gaebel u. Wölwer 1992b) ähnliche Handlungsdefizite wie Schizophrene aufweisen, die mutmaßlich mit ihrer Antriebs- und/oder kognitiven Störung in Zusammenhang stehen. zu den katatonen Bewegungsstörungen schließlich hatte bereits Bleuler (1920) bemerkt, daß „das, was wir Willen nennen, selbständig in falsche Bahnen zu geraten“ scheint.

Das gemeinsame neuronale Substrat derartiger Störungen wird von verschiedener Seite in dysfunktionalen striatopallidothalamokortikalen Schaltkreisen vermutet (Early et al. 1989; McHugh 1989; Benson 1990; Taylor 1990; Robbins 1990), die Basalganglienstrukturen via Thalamus mit verschiedenen Arealen des Präfrontalkortex in parallel organisierten, geschlossenen Funktionskreisen verbinden (Alexander et al. 1986). Die mit diesen Syndromen in Verbindung gebrachte Frontalhirnstörung wäre demnach Folge einer innerhalb oder außerhalb dieser Funktionskreise gelegenen Störung. Schizophrenie könnte somit z.B. – zumindest unter Bezug auf den phänomenologischen Teilaspekt der Negativsymptomatik – als Variante der Parkinson-Erkrankung aufgefaßt werden (Kay u. Sandyk 1991). Basalganglienveränderungen konnten in morphometrischen Postmortem-Untersuchungen an Schizophrenen allerdings nur am Pallidum internum, nicht an striatalen Strukturen, wie Putamen, N. caudatus (Hauptprojektion der beim Parkinson-Syndrom defizienten nigrostriatalen dopaminergen Bahn) oder N. accumbens, nachgewiesen werden (Bogerts et al. 1985, 1990). Andererseits wird eine – genuine oder iatrogene (Goldberg 1985) – Störung dopaminerg mesokortikaler Bahnsysteme für eine Hypofunktion des Präfrontalkortex verantwortlich gemacht, die wiederum (durch Enthemmung oder Exzitation) zu einer Überaktivität mesolimbischer Bahnen – mut-

maßliches Substrat produktiver Symptomatik – führen soll (Weinberger 1987). Beide Modelle sind aufgrund heutiger Kenntnisse über die funktionale Integration mesokortikaler, mesolimbischer und mesostriataler Subsysteme, d.h. die Integration limbischer und motorischer Funktionen (Scheel-Krüger u. Willner 1991), miteinander kompatibel (Gray et al. 1991). Danach würde sich eine primäre Störung in handlungsüberwachenden septohippokampalen Strukturen via N. accumbens auf handlungsausführende Basalganglienstrukturen auswirken.

Für depressive Syndrome werden aufgrund klinischer und tierexperimenteller Befunde – trotz vieler ungelöster Fragen – ebenfalls Störungen dopaminerger mesokortikolimbischer und mesostriataler Strukturen, u.a. aufgrund ihrer Beziehung zu Reward-Mechanismen, diskutiert (Willner et al. 1991; Zacharko u. Anisman 1991; Fibiger 1991). Positronenemissionstomographische Befunde zeigen im übrigen eine vergleichbare Minderung des frontalen Glukosestoffwechsels bei Schizophrenen und Depressiven (Buchsbbaum et al. 1984; Cohen et al. 1989).

Auch auf der Ebene der mutmaßlichen Transmitterpathologie finden sich Analogien zwischen den verschiedenen Syndromen. Während beim Parkinson-Syndrom – neben anderen Transmitterdefiziten – ein absoluter Dopaminmangel besteht (Ludin 1988) und beim neuroleptikainduzierten Parkinsonoid ein relativer Mangel unterstellt werden kann, wird auch in Zusammenhang mit schizophrener Negativsymptomatik (Meltzer 1985; Davila et al. 1988) sowie depressiver Symptomatik (Willner 1983; Willner et al. 1991) ein derartiger Mangel diskutiert. Aber auch Veränderungen am noradrenergen (van Kammen et al. 1990) und serotonergen System (Bleich et al. 1988) – üblicherweise in Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen diskutiert – wurden mit Negativsymptomatik in Verbindung gebracht. Gleiches gilt für die Hypothese cholinergischer Überaktivität (Tandon u. Greden 1989), die auch bei Depressionen diskutiert wird (Janowsky et al. 1980).

Es ist davon auszugehen, daß die genannten – für hypothesengeleitete Therapieversuche relevanten – Befunde jeweils nur pathophysiologische Teilaspekte eines komplexen interaktionellen Regulationssystems reflektieren. Fragen wie die nach der Syndrom-, State-/Trait- und Nosologiespezifität der gefundenen Veränderungen sowie nach deren primärer und sekundärer (adaptiver, kompensatorischer, restaurativer etc.) Qualität sind noch weitgehend unbeantwortet.

Therapeutische Aspekte

Ausgehend von der klinischen Überlappung von Negativsymptomatik, depressiver Symptomatik und neuroleptisch induzierter Akinese einerseits sowie zum Ausschluß anderer möglicher Ursachen einer „sekundären“ Negativsymptomatik andererseits, schlugen Carpenter et al. (1985) ein gestuftes therapeutisches Vorgehen ex juvantibus vor (Tabelle 7). Bleibt nach diesem Vorgehen Negativsymptomatik bestehen, so wäre sie als „primär“ – und damit nach den Vorstellungen von Crow (1985) auf derzeit nicht behandelbare Ursachen rückführbar – einzuschätzen. Die wesentlichen Behandlungsprinzipien umfassen demnach pharmakotherapeutische und psycho-/soziotherapeutische Maßnahmen. Im folgenden sollen die wesentlichen *pharmakotherapeutischen* Möglichkeiten näher ausgeführt werden (Tabelle 8).

Tabelle 7. Ablaufschema zur Untersuchung und Behandlung schizophrener Negativsymptomatik. (Modifiziert nach Carpenter et al. 1985)

Akute Psychose?	Neuroleptika Reizabschirmung
Akinese?	Anticholinergika Neuroleptikareduktion
Dysphorie?	Antidepressiva Anxiolytika Neuroleptikareduktion Psychotherapie
Frisch abgelaufene Psychose?	Stützende Therapie Abwarten
Reizarme Umgebung?	Aktivierung Sozialtraining
Chronische Medikation?	Absetzversuch

Tabelle 8. Pharmakotherapeutische Möglichkeiten bei akinetischer, depressiver und negativer Symptomatik

Neuroleptika Anticholinergika L-Dopa Bromocriptin Stimulanzien Antidepressiva
--

Neuroleptika

Es kann davon ausgegangen werden, daß typische Neuroleptika verschiedene Komponenten der Negativsymptomatik – ebenso wie die depressive Symptomatik – zumindest im Rahmen einer psychotischen Exazerbation günstig beeinflussen (Goldberg 1985; Meltzer 1985, 1987). Allerdings sind in diesen Untersuchungen differentielle Wirkungs- (z.B. hoch- vs. mittelpotent) und Nebenwirkungseffekte (EPS) verschiedener Neuroleptika bisher nicht berücksichtigt worden. Wie sich beispielsweise im 4wöchigen Behandlungsvergleich von Perazin und Haloperidol zeigen ließ, weisen – bei gleicher antipsychotischer und antidepressiver Wirksamkeit – die SANS-Dimensionen Alogie und Aufmerksamkeitsstörung unter beiden Neuroleptika eine signifikante Besserung auf, während sich Abulie und Anhedonie nicht bessern. Für Affektverflachung weist hingegen eine Interaktion (auch nach kovarianzanalytischer Berücksichtigung von EPS) darauf hin, daß es unter Perazin zu einer relativen Besserung kommt (Abb. 4). Der Verlauf unter 4wöchiger Perazinbehandlung war auch in einer anderen Studie für die BPRS-Faktoren Anergie als tendenziell, für Angst/Depression als hochsignifikant gebessert beurteilt worden (Gaebel et al. 1988).

Clozapin hat, vermutlich aufgrund seines atypischen Rezeptorbindungsprofils, eine gesicherte Wirkung auf Negativsymptomatik (Kane et al. 1988; Meltzer u. Zureick 1989). Aber auch von selektiven D2-Antagonisten wie Pimozid und den (substituierten) Benzamiden

liegen günstige Berichte vor (Meltzer 1987). Über Neuroleptika der neueren Generation wie Zotepin oder Risperidon ist noch kein abschließendes Urteil möglich (Müller-Spahn 1990), die Entwicklung weiterer Substanzen nicht nur auf dem Boden der Dopaminhypothese läßt in den nächsten Jahren neue Ergebnisse erwarten (Meltzer 1991).

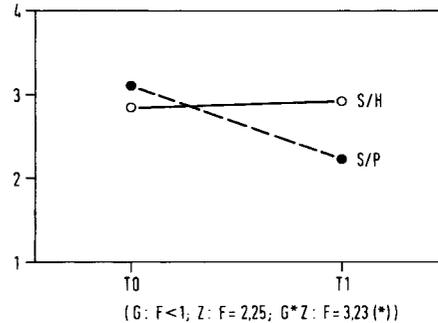


Abb. 4. Verlauf des SANS-Globalurteils Affektverflachung; n = 34 Schizophrene (vgl. Abb. 2, 3) unter 4wöchiger Akutbehandlung mit Perazin (S/P; n = 21) bzw. Haloperidol (S/H; n = 13)

Anticholinergika

Anti-Parkinson-Mittel, wie Biperiden, Trihexyphenidyl, Procyclidin u.a., sind nicht nur zentralwirksame Anticholinergika, sondern aufgrund ihrer präsynaptischen Reuptake-Hemmung auch indirekte Dopamin-, Noradrenalin- und (in geringerem Umfang) Serotoninagonisten (Modell et al. 1989). Sowohl bei Negativsymptomatik und Parkinsonoid mit einer vermuteten Hypoaktivität dopaminerger und/oder Hyperaktivität zentraler cholinergischer Systeme sowie bei depressiver Symptomatik mit einer Hypoaktivität noradrenerger und/oder serotonerger Systeme wären demnach vom Einsatz dieser Substanzgruppe therapeutische Effekte zu erwarten. Während Anticholinergika bei den beiden letztgenannten Indikationen – Parkinsonoid und „akinetische“ Depression – routinemäßig (bzw. ex juvantibus) mit Erfolg eingesetzt werden, ist die Anwendung bei Negativsymptomatik bisher ein experimentelles Behandlungsverfahren. Allerdings sind Anticholinergika beim akinetischen Parkinson-Syndrom unwirksam (Ludin 1988). Neben komplexen Subgruppeninteraktionen in einer kontrollierten Studie (Singh et al. 1987) haben offene Studien an kleiner Fallzahl in Kombination mit neuroleptischer Basisbehandlung positive Effekte auf Negativsymptomatik (Tandon u. Greden 1988) bzw. allgemeines Energieniveau und Sozialverhalten erbracht (Fisch 1987). Dabei ist der euphorisierende Effekt der Anticholinergika zu berücksichtigen (Dilsaver 1988), der die Einordnung der Effekte erschwert. Eine abschließende Bewertung der insgesamt eher mäßigen Effekte steht noch aus.

L-Dopa

Theoretisch interessant ist auch der Einsatz des Dopaminpräkursors L-Dopa bei schizophrener Negativsymptomatik, der bei Parkinson-Akinese das Mittel der ersten Wahl darstellt. In plazebokontrollierten Studien wurden klinisch relevante Besserungen bei 10–30% der Patienten nach mehrwöchiger Behandlung mit Tagesdosen bis zu 2 g (mit und ohne Dekarboxylasehemmer), zumeist in Kombination mit Neuroleptika, beobachtet (Christison

et al. 1991). Dabei ergaben sich Hinweise darauf, daß Patienten mit einer Krankheitsdauer unter 5 Jahren eher von der L-Dopa-Behandlung profitieren (Inanaga et al. 1975). Da L-Dopa selbst psychotogen wirkt (Angrist et al. 1973), scheint ein Behandlungsversuch in Kombination mit Neuroleptika auch im Hinblick auf die unbehandelt höhere Rezidivneigung sicherer.

Bromocriptin

Auch direkte Dopaminagonisten wie Bromocriptin wurden mit einem gewissen Erfolg bei Negativsymptomatik eingesetzt (Meltzer 1985). Levi-Minzi et al. (1991) berichten kasuistisch über klinische Erfolge mehrjähriger Behandlung mit Bromocriptin zusätzlich zur neuroleptischen Dauermedikation, nachdem eine Behandlung mit Anticholinergika zunächst erfolglos geblieben war. Sowohl residuale als auch depressive Symptomatik besserten sich bei guter Langzeitverträglichkeit. Kontrollierte Studien an psychopathologisch definierten Stichproben sollten diese Effekte überprüfen.

Stimulanzien

Therapeutische Erfahrungen bei Negativsymptomatik liegen mit dem indirekten Dopaminagonisten Dextro(d)-Amphetamin vor. Angrist et al. (1980b) fanden differentielle Effekte einer oralen Amphetamin-„challenge“ auf die Items der BPRS-Anergieskala. Van Kammen u. Boronow (1988) beobachteten nach einer Amphetamininfusion eine signifikante Besserung im Anergiefaktor und dessen Einzelitems sowie im Item „depressive Stimmung“ (nicht jedoch im Faktor Angst/Depression), gleichzeitig eine Zunahme produktiver Symptomatik. Einzelfallbefunde, wonach Besserung der Negativsymptomatik unter Amphetamin deren Besserung unter Pimozid prädiziert, wie auch differentielle Effekte auf Positivsymptomatik (Angrist et al. 1980b) weisen auf die Komplexität der Zusammenhänge hin, die mit dem einfachen Modell dopaminerger Hypo-/Hyperaktivität nicht ohne Zusatzannahmen zu erklären ist. Meltzer (1985) versucht dies z.B. durch Rekurs auf das auch von Weinberger (1987) favorisierte Modell eines wechselseitig inhibitorischen Zusammenspiels mesokortikaler und mesolimbischer Bahnsysteme, die (unter der Zusatzannahme einer regionalen Spezifität von Agonisten und Antagonisten) selektiv aktiviert oder inhibiert werden.

Antidepressiva

Indikationen für den Einsatz von Antidepressiva in Kombination mit Neuroleptika sind depressive Syndrome, die im Rahmen akuter schizoaffektiver oder im postakuten Stadium schizophrener Psychosen als „postremissives Erschöpfungssyndrom“ (Heinrich 1967) vorkommen können. Nach Ausschluß neuroleptikainduzierter depressiogener Effekte stellt sich die Indikation sowohl für morbogen wie psychogen bedingte Depressionen (Helmchen u. Hippus 1967).

Kontrollierte Studien zur Kombination von Neuroleptika mit trizyklischen Antidepressiva an akuten (Chouinard et al. 1975; Hanlon et al. 1969, 1970; Michaux et al. 1966; Vestre et al. 1969) und chronisch schizophrenen Patienten (Becker 1970; Casey et al. 1961) konnten diese gegenüber einer neuroleptischen Monotherapie mit einer Ausnahme (Collins u. Dundas 1967) nicht als signifikant überlegen ausweisen. Wie das günstigere

Ergebnis von Subgruppenanalysen zeigt (Hanlon et al. 1969), dürfte bei den negativen Befunden die nivellierende Heterogenität der Stichproben eine Rolle gespielt haben. So weist eine Indikationsbeschränkung auf – nicht durch extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen oder Negativsymptomatik konfundierte – postpsychotische Depressionen die Kombinationsbehandlung gegenüber neuroleptischer Monotherapie doch als überlegen aus (Siris et al. 1978, 1987).

Kontrollierte Studien zur Kombination mit klassischen MAO-Hemmern haben ebenfalls bis auf einige Ausnahmen (Casey et al. 1961; Hedberg et al. 1971; Hordern et al. 1962) die Kombination gegenüber neuroleptischer Monotherapie nicht als überlegen ausgewiesen (Schiele et al. 1963). In 3 Studien war die Kombination dem MAO-Hemmer allein gleichwertig (Mena et al. 1964; Sharpley et al. 1964) bzw. unterlegen (Hedberg et al. 1971). Auch hier begrenzt die Heterogenität der Stichproben die Interpretierbarkeit der Befunde.

Schlußfolgerungen

Zusammengefaßt ergibt sich der Eindruck, daß der hier untersuchte phänomenologische Raum im Überschneidungsbereich neuropsychiatrischer Erkrankungen neben aller methodischen Disparität nach wie vor an einer mangelnden begrifflichen und konzeptuellen Klarheit leidet (Alpert et al. 1989). Die Vermessung dieses Raums entlang emotionaler, intentionaler, kognitiver, affektiv-motorischer und kommunikativer Dimensionen erfordert ein adäquates methodisches Instrumentarium, wie es derzeit nur bedingt verfügbar oder eingesetzt worden ist. Solange weiterhin „unsaubere“, d.h. unterschiedliche Konstrukte und Beobachtungsquellen vermengende Skalen Verwendung finden, ist mit widersprüchlichen Ergebnissen zu rechnen.

Der hier skizzierte handlungstheoretische Bezug ist unter wissenschaftstheoretischem (und ethischem) Aspekt von grundsätzlicher Relevanz für die Konzeptualisierung psychiatrischer, insbesondere psychotischer Erkrankungen (Fulford 1991). Eine stärker am Verhalten orientierte psychopathologische Funktionsdiagnostik stellt darüber hinaus eine entscheidende Voraussetzung für die Anwendbarkeit neurobiologischer Theoriebildung dar (Gaebel 1990a). Obwohl die grundsätzliche Bedeutung eines derartigen Ansatzes für die biologische Psychiatrie seit längerem bekannt ist, wurde er bisher nicht konsequent in die Forschungspraxis umgesetzt. Bei derartigen Differenzierungsversuchen müssen – außer den bisher prävalierenden subjektiv-verbale Informationen – paraverbale und non-verbale Merkmale verschiedener *Verhaltenssektoren* herangezogen werden. Erst eine konzeptuell angeleitete experimentelle Differenzierung läßt entscheiden, ob es sich im einzelnen z.B. um eine zugrundeliegende intentionale, kognitive oder emotionale Störung handelt. Untersuchungssituation und Aufgabenstellung wären entsprechend zu differenzieren, meßmethodisch wäre die – bisher ebenfalls weitgehend vernachlässigte – physiologische Untersuchungsebene stärker zu berücksichtigen (Holzman 1988). Erst unter diesen Voraussetzungen läßt sich der Informationsgehalt krankhaften Verhaltens im Grenzgebiet von Psychiatrie und Neurologie im Sinne der beiden Eingangszitate wissenschaftlichem Verständnis voll erschließen.

Literatur

- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 9: 357–381
- Alpert M, Rosen A, Welkowitz J, Sobin C, Borid JC (1989) Vocal acoustic correlates of flat affect in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 154: 51–56
- Andreasen NC (1979) Affective flattening and the criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 126: 944–947
- Andreasen NC (1982) Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 39: 784–788
- Angrist B, Sathananthan G, Gerson S (1973) Behavioral effects of L-dopa in schizophrenic patients. *Psychopharmacology* (Berling) 31: 1–12
- Angrist B, Rotrosen J, Gershon S (1980a) Responses to apomorphine, amphetamine, and neuroleptics in schizophrenic subjects. *Psychopharmacology* 67: 31–38
- Angrist B, Rotrosen J, Gershon S (1980) Differential effects of amphetamine and neuroleptics in negative vs positive symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacol* 72: 17–19
- APA American Psychiatric Association (1987) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R). APA, Washington/DC
- Bandelow B, Müller P, Gaebel W et al. (1990) Depressive syndromes in schizophrenic patients after discharge from hospital. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 240: 113–120
- Barnes TRE, Liddle PF, Curson DA, Patel M (1989) Negative Symptoms, tardive dyskinesia and depression in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 155: 99–103
- Becker RE (1970) Evaluation of an amitriptyline-perphenazine combination in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 127: 827–831
- Benson DF (1989) Disorders of verbal expression in neuropsychiatry. In: Reynolds EH, Trimble MR (eds) *The bridge between neurology and psychiatry*. Churchill Livingstone, Edinburgh London Melbourne New York, pp 88–105
- Benson DF (1990) Behavioral aspects of movement disorders. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 3: 1–2
- Bilder RM, Mukherjee S, Rieder RO, Pandurangi AK (1985) Symptomatic and neuropsychological components of defect states. *Schizophr Bull* 14: 409–417
- Bleich A, Brown S-L, Kahn R, van Praag HM (1988) The role of serotonin in schizophrenia. *Schizophr Bull* 14: 297–315
- Bleuler E (1920) *Lehrbuch der Psychiatrie*, 3. Aufl. Springer, Berlin
- Bogerts B, Meertz E, Schönfeldt-Bausch R (1985) Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 42: 784–791
- Bogerts B, Falkai P, Haupts M, Greve B, Ernst S, Tapernon-Franz U, Heinzmann U (1990) Post-mortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics. *Schizophr Res* 3: 296–301
- Buchsbaum MS, DeLisi LE, Holcomb HH et al. (1984) Anteroposterior gradients in cerebral glucose use in schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 41: 1159–1166
- Bumke O (1929) *Lehrbuch der Geisteskrankheiten*, 3. Aufl. Bergmann, München
- Caroff SN, Mann SC, Lazarus A, Sullivan K, MacFadden W (1991) Neuroleptic malignant syndrome: Diagnostic issues. *Psychiatr Ann* 21: 130–147
- Carpenter WT, Heinrichs DW, Alphas LD (1985) Treatment of negative symptoms. *Schizophr Bull* 11: 440–452
- Casey JF, Hollister LE, Klett CJ, Lasky JJ, Caffey EM (1961) Combined drug therapy of chronic schizophrenic. *Am J Psychiatry* 117: 997–1003
- Chouinard G, Annable L, Serrano M, Albert JM, Charette R (1975) Amitriptyline-perphenazine interaction in ambulatory schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 32: 129–1207
- Christison GW, Kirch DG, Wyatt RJ (1991) When symptoms persist: Choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia. *Schizophr Bull* 17: 217–245
- Cohen RM, Semple WE, Gross M, Nordahl TE, King AC, Pichar D, Post RM (1989) Evidence for common alternations in cerebral glucose metabolism in major affective disorders and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2: 241–254
- Collins AD, Dundas J (1967) A double-blind trial of amitriptyline-perphenazine, perphenazine and placebo in chronic withdrawn inert schizophrenics. *Br J Psychiatry* 113: 1425–1429

- Craig TJ, Richardson MA, Pass R, Bregman Z (1985) Measurement of mood and affect in schizophrenic inpatients. *Am J Psychiatry* 142: 1272–1277
- Crow TJ (1985) The two-syndrome concept: Origins and current status. *Schizophr Bull* 11: 471–485
- Davila R, Manero E, Zumarraga M, Andia I, Schweitzer JW, Friedhoff AJ (1988) Plasma homovanillic acid as a predictor of response to neuroleptics. *Arch Gen Psychiatry* 45: 564–567
- de Leon J, Wilson WH, Simpson GM (1989) Measurement of negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatr Dev* 3: 211–234
- Dilsaver SC (1988) Antimuscarinic agents as substance of abuse: a review. *J Clin Psychopharmacol* 8: 14–22
- Early TS, Posner MI, Reiman EM, Raichle ME (1989) Hyperactivity of the left striato-pallidal projection. Part I: Lower level theory. *Psychiatr Dev* 2: 85–108
- Fibiger HC (1991) The dopamine hypotheses of schizophrenia and mood disorders: contradictions and speculations. In: Willner P, Scheel-Krüger J (eds) *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. Wiley, Chichester New York Brisbane Toronto Singapore, pp 616–637
- Fisch RJ (1987) Trihexiphenidyl abuse: therapeutic implications for negative symptoms of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 75: 91–94
- Flügel F, Bente D (1956) Das akinetisch-abulische Syndrom und seine Bedeutung für die pharmakologisch-psychiatrische Forschung. *Dtsch Med Wochenschr* 81: 138–146
- Franzek E (1990) Influence of Carl Wernicke on Karl Leonhard's nosology. *Psychopathology* 23: 277–281
- Freyhan FA (1957) Psychomotilität, extra-pyramidale Syndrome und Wirkungsweisen neuroleptischer Therapien. *Nervenarzt* 28: 504–509
- Frith CD (1987) The positive and negative symptoms of schizophrenia reflect impairments in the perception and imitation of action. *Psychol Med* 17: 631–648
- Frith CD, Done DJ (1988) Towards a neuropsychology of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 153: 437–443
- Fulford W (1991) The concept of disease. In: Block S, Chodoff P (eds) *Psychiatric ethics*, 2nd edn. Oxford University Press, Oxford New York Melbourne, pp 77–99
- Gaebel W (1989a) Treatment course, clinical and neurobiological correlates of negative symptoms – towards an integrative model of schizophrenia. *Schizophr Res* 2: 62
- Gaebel W (1989b) Indikatoren und Prädiktoren schizophrener Krankheitsstadien und Verlaufsausgänge. Habilitationsschrift, Freie Universität Berlin
- Gaebel W (1990a) Verhaltensanalytische Forschungsansätze in der Psychiatrie. *Nervenarzt* 61: 527–535
- Gaebel W (1990b) Erfassung und Differenzierung schizophrener Minussymptomatik mit objektiven verhaltensanalytischen Methoden. In: Möller HJ, Pelzer E (Hrsg) *Neuere Ansätze zur Diagnostik und Therapie schizophrener Minussymptomatik*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 79–90
- Gaebel W, Renfordt E (1988) Objektivierende Verhaltensanalyse schizophrener Residualsyndrome im Verlauf verschiedener therapeutischer Interventionen. Bewilligtes Forschungsvorhaben im Förderschwerpunkt „Therapie und Rückfallprophylaxe psychischer Erkrankungen im Erwachsenenalter“ des BMFT
- Gaebel W, Wölwer W (1992a) Facial expression and emotional face recognition in schizophrenia and depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242: 46–52
- Gaebel W, Wölwer W (1992b) Blick- und Manumotorik: Modellsysteme zur neurobiologischen Verhaltensanalyse endogener Psychosen. In: Gaebel W, Laux G (Hrsg) *Biologische Psychiatrie – Synopsis 1990/1991*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 163–166
- Gaebel W, Pietzcker A, Ulrich G, Schley J, Müller-Oerlinghausen B (1988) Möglichkeiten der Voraussage des Behandlungserfolgs einer Akutbehandlung mit Perazin anhand der Reaktion auf eine Perazintestdosis. In: Helmchen H, Hippus H, Tölle R (Hrsg) *Therapie mit Neuroleptika – Perazin*. Thieme, Stuttgart New York, S 159–172
- Gaebel W, Köpcke W, Linden M, Müller P, Müller-Spahn F, Pietzcker A, Tegeler J (1990) Determinanten schizophrener Residualsymptomatik. In: Lingershausen E, Kaschka WP, Wittkowski RJ (Hrsg) *Affektive Psychosen*. Schattauer, Stuttgart New York, S 403–405
- Galdi J, Rieder RO, Silber D, Bonato RR (1981) Genetic factors in the response to neuroleptics in schizophrenia: a psychopharmacogenetic study. *Psychol Med* 11: 713–728
- Goldberg E (1985) Akinesia, tardive dysmentia, and frontal lobe disorder in schizophrenia. *Schizophr Bull* 11: 255–263
- Goldberg SC (1985) Negative and deficit symptoms in schizophrenia do respond to neuroleptics. *Schizophr Bull* 11: 453–456

- Gray JA, Feldon J, Rawlins JNP, Hemsley DR, Smith AD (1991) The neuropsychology of schizophrenia. *Behav Brain Sci* 14: 1–84
- Haase HJ (1977) Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches Befinden beeinflussenden Medikamenten. Schattauer, Stuttgart New York
- Hanlon TE, Ota KY, Agallianos DD, Bergmann SA, Bethan GD, Kobler F, Kurland AA (1969) Combined drug treatment of newly hospitalized acutely ill psychiatric patients. *Dis Nerv Syst* 30: 104–116
- Hanlon TE, Ota KY, Kurland AA (1970) Comparative effects of fluphenazine, fluphenazine-chlor-diazepoxide and fluphenazine-imipramine. *Dis Nerv Syst* 31: 171–177
- Hedberg DL, Houck JH, Glueck BC (1971) Tranylcypromine-trifluoperazine combination in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 127: 114–1146
- Heinrich K (1967) Zur Bedeutung des postremisiven Erschöpfungs-Syndroms für die Rehabilitation Schizophrener. *Nervenarzt* 38: 487–491
- Helmchen H, Hippus H (1967) Depressive Syndrome im Verlauf neuroleptischer Therapie. *Nervenarzt* 38: 455–458
- Hogarty GE, Munetz MR (1984) Pharmacogenetic depression among outpatient schizophrenic patients: A failure to substantiate. *J Clin Psychopharmacol* 4: 17–24
- Holzman PS (1988) Basic behavioral sciences panel. In: National Institute of Mental Health (ed) A national plan for schizophrenia research. Report of the National Advisory Mental Health Council, Maryland, pp 28–33
- Hordern A, Somerville DM, Krupinski J (1962) Does chronic schizophrenia respond to a combination of a neuroleptic and antidepressant? *J Nerv Ment Dis* 134: 361–376
- Inanaga K, Nakazawa Y, Inoue K et al. (1975) Double-blind controlled study of L-dopa therapy in schizophrenia. *Folia Psychiatr Neurol Japon* 29: 123–143
- Janowsky DS, Risch C, Parker D, Huey L, Judd L (1980) Increased vulnerability to cholinergic stimulation in affective-disorder patients. *Psychopharmacol Bull* 16: 29–31
- Johnstone EC, Owens DGC, Frith CD, Crow TJ (1986) The relative stability of positive and negative features in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 150: 60–64
- Kahlbaum K (1874) Die Katatonie. Hirschwald, Berlin
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H et al. (1988) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry* 45: 789–796
- Kay SR, Sandyk R (1991) Experimental models of schizophrenia. *Int J Neurosci* 58: 69–82
- Kleist K (1912) Der Gang und der gegenwärtige Stand der Apraxieforschung. In: Vogt H, Bing R (Hrsg) Ergebnisse der Neurologie und Psychiatrie, Bd 1. Fischer, Jena, S 343–452
- Kulhara P, Avasthi A, Chadda R, Chandiramani K, Mattoo SK, Kota SK, Joseph S (1989) Negative and depressive symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 154: 207–211
- Leonhard K (1986) Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie. Akademie-Verlag, Berlin
- Lerner Y, Moscovich D (1985) Depressive symptoms in acute schizophrenic hospitalized patients. *J Clin Psychiatry* 46: 483–484
- Levi-Mintzi S, Bermannohn PC, Siris SG (1991) Bromocriptine for „negative“ schizophrenia. *Compr Psychiatry* 32: 210–216
- Lewine RRJ (1990) A discriminant validity of negative symptoms with a special focus on depression and antipsychotic medication. *Am J Psychiatry* 147: 1463–1466
- Liddle PF (1987) The symptoms of chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 151: 145–151
- Lindenmayer JP, Kay SR (1987) Affective impairment in young acute schizophrenics: Its structure, course and prognostic significance. *Acta Psychiatr Scand* 75: 287–296
- Ludin HP (1988) Das Parkinsonsyndrom. Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln Mainz
- Marder SR, Midha KK, Van Putten T et al. (1991) Plasma levels of fluphenazine in patients receiving fluphenazine decanoate. *Br J Psychiatry* 158: 658–665
- Marsden CD (1989a) Movement disorders in neuropsychiatry. In: Reynolds EH, Trimble MR (eds) The bridge between neurology and psychiatry. Churchill Livingstone, Edinburgh London Melbourne New York, pp 151–158
- Marsden CD (1989b) Slowness of movement in Parkinson's disease. *Mov Disord* 4: 26–37
- Mayeux R (1990) Parkinson's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 3: 3–14
- McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S (1991) Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 48: 739–745

- McGlashan TH, Carpenter WT (1976) An investigation of the postpsychotic depressive syndrome. *Am J Psychiatry* 133: 14–19
- McHugh PR (1989) The neuropsychiatry of basal ganglia disorders. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2: 239–247
- Meltzer HY (1985) Dopamine and negative symptoms in schizophrenia: Critique of the type I-II hypothesis. In: Alpert M (ed) *Controversies in schizophrenia*. Guilford, New York London, pp 110–136
- Meltzer HY (1987) Effect of neuroleptics on the schizophrenic syndrome. In: Dahl SG, Gram LF, Paul SM, Potter WZ (eds) *Clinical pharmacology in psychiatry*. Psychopharmacology series 3. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 255–265
- Meltzer HY (1991) The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophr Bull* 17: 263–287
- Meltzer HY, Zureick J (1989) Negative symptoms in schizophrenia: a target for new drug development. In: Dahl SG, Gram LF (eds) *Clinical pharmacology in psychiatry*. Psychopharmacology series 7. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 68–77
- Mena A, Heistad G, Schiele BC, Janecek J (1964) A comparison of tranlycypromine alone with tranlycypromine plus trifluoperazine in the treatment of chronic outpatients. *J Neuropsychiatry* 5: 542–550
- Michaux MH, Kurland AA, Agalianos DD (1966) Chlorpromazine-chlordiazepoxide and chlorpromazine-imipramine treatment of newly hospitalized, acutely ill psychiatric patients. *Curr Ther Res [Suppl]*: 117–152
- Modell JG, Tandon R, Beresford TP (1989) Dopaminergic activity of the antimuscarinic antiparkinsonian agents. *J Clin Psychopharmacol* 9: 347–351
- Möller HJ, von Zerssen D (1981) Depressive Symptomatik im stationären Behandlungsverlauf von 280 schizophrenen Patienten. *Pharmacopsychiatry* 14: 172–179
- Möller HJ, von Zerssen D (1982) Depressive states occurring during the neuroleptic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 8: 109–117
- Müller-Spahn F (1990) Die Bedeutung von Neuroleptika der neueren Generation in der Therapie schizophrener Patienten mit Munissymptomatik. In: Möller HJ, Pelzer E (Hrsg) *Neuere Ansätze zur Diagnostik und Therapie schizophrener Minussymptomatik*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 208–215
- Pogue-Geile MF, Harrow M (1984) Negative and positive symptoms in schizophrenia and depression: A follow up. *Schizophr Bull* 10: 371–387
- Pogue-Geile MF, Harrow M (1985) Negative symptoms in schizophrenia: Their longitudinal course and prognostic importance. *Schizophr Bull* 11: 427–439
- Prosser ES, Csernansky JG, Kaplan J, Thiemann S, Becker TJ, Hollister LE (1987) Depression, Parkinsonian symptoms, and negative symptoms in schizophrenics treated with neuroleptics. *J Nerv Ment Dis* 175: 100–105
- Rifkin A, Quitkin F, Klein DF (1975) Akinesia. A poorly recognized drug-induced extrapyramidal behavioral disorder. *Arch Gen Psychiatry* 32: 672–674
- Rigby JC, Wood SM, Mindham RHS (1989) The significance of stupor in the long-term outcome of chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 155: 352–355
- Robbins TW (1990) The case for frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 16: 391–402
- Scheel-Krüger J, Willner P (1991) The mesolimbic system: principles of operation. In: Willner P, Scheel-Krüger J (eds) *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. Wiley, Chichester New York Brisbane Toronto Singapore, pp 559–597
- Schiele BC, Vestre NC, McNaughton DV (1963) Treatment of hospitalized schizophrenics with trifluoperazine plus tranlycypromine. *Compr Psychiatry* 4: 66–79
- Sharpley P, Mena A, Schiele BC (1964) A comparison of pargyline and tranlycypromine with and without the addition of trifluoperazine. *Curr Ther Res* 6: 344–352
- Simpson GM, Angus CHB, Angus JWS (1970) A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 212: 11–19
- Simpson GM, Pi EH, Sramek JJ (1981) Adverse effects of antipsychotic agents. *Drugs* 21: 138–151
- Singh MM, Kay SR, Opler LA (1987) Anticholinergic-neuroleptic antagonism in term of positive and negative symptoms of schizophrenia: implications for psychobiological subtyping. *Psychol Med* 17: 39–48
- Siris SG (1987) Akinesia and postpsychotic depression: A difficult differential diagnosis. *J Clin Psychiatry* 48: 240–243
- Siris SG, van Kammen DP, Docherty JP (1978) Use of antidepressant drugs in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 35: 1368–1377

- Siris SG, Morgan V, Fagerstrom R, Rifkin A, Cooper TB (1987) Adjunctive imipramine in the treatment of postpsychotic depression. *Arch Gen Psychiatry* 44: 533–539
- Siris SG, Adan F, Cohen M, Mandeli J, Aronson A, Casey E (1988) Postpsychotic depression and negative symptoms: An investigation of syndromal overlap. *Am J Psychiatry* 145: 1532–1537
- Sovner R, DiMascio A (1978) Extrapyramidal syndromes and other neurological side effects of psychotropic drugs. In: Lipton MA, DiMascio A, Killam KF (eds) *Psychopharmacology: a generation of progress*. Raven Press, New York, pp 1021–1032
- Starkstein SE, Robinson RG (1991) Dementia of depression in Parkinson's disease and stroke. *J Nerv Ment Dis* 179: 593–601
- Tandon R, Greden JF (1988) Trihexiphenidyl treatment of negative schizophrenic symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 76: 732
- Tandon R, Greden JF (1989) Cholinergic hyperactivity and negative schizophrenic symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 46: 745–753
- Taylor MA (1990) Catatonia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 3: 48–72
- Teichmann G (1990) The influence of Karl Kleist on the nosology of Karl Leonhard. *Psychopathology* 23: 267–276
- Van Kammen DP, Boronow JJ (1988) Dextro-amphetamine diminishes negative symptoms in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 3: 111–121
- Van Kammen DP, Peters J, Yao J, van Kammen WB, Neylan T, Shaw D, Linnoila M (1990) Norepinephrine in acute exacerbations of chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 47: 161–168
- Van Putten T, Marder SR (1987) Behavioral toxicity of antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 48: 13–19
- Van Putten T, May PRA (1978) Akinetic depression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 35: 1101–1107
- Van Putten T, Marder SR, Mintz J (1990) A controlled dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 47: 754–758
- Vestre ND, Dehnel LL, Schiele BC (1969) A sequential comparison of amitriptyline, perphenazine and the amitriptyline-perphenazine combination in recently admitted anergic schizophrenics. *Psychosomatics* 10: 296–303
- Walker E, Lewine RJ (1988) The positive/negative symptom distinction in schizophrenia. *Schizophr Res* 1: 315–328
- Webster DD (1968) Clinical analysis of the disability in Parkinson's disease. *Mod Treat* 5: 257–282
- Weinberger DR (1987) Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44: 660–669 (1987)
- Wernicke C (1900) *Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen*. Thieme, Leipzig
- Willner P (1983) Dopamine and depression: A review of recent evidence. I. Empirical studies. *Brain Res Rev* 6: 211–224
- Willner P, Muscat R, Papp M, Sampson D (1991) Dopamine, depression and anti-depressant drugs. In: Willner P, Scheel-Krüger J (eds) *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. Wiley, Chichester New York Brisbane Toronto Singapore, pp 387–410
- Zacharko RM, Anisman H (1991) Stressor-provoked alterations of intracranial self-stimulation in the mesocorticolimbic system: an animal model of depression. In: Willner P, Scheel-Krüger J (eds) *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. Wiley, Chichester New York Brisbane Toronto Singapore, pp 411–442