

*Die sensomotorische Domäne im Research-  
Domain-Criteria-System: Fortschritte und  
Perspektiven*

**Dusan Hirjak, Stefan Fritze, Georg  
Northoff, Katharina M. Kubera & Robert  
Christian Wolf**

**Der Nervenarzt**

ISSN 0028-2804

Nervenarzt

DOI 10.1007/s00115-021-01144-7



**Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at [link.springer.com](http://link.springer.com)".**

Nervenarzt

<https://doi.org/10.1007/s00115-021-01144-7>

Angenommen: 30. April 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Dusan Hirjak<sup>1</sup> · Stefan Fritze<sup>1</sup> · Georg Northoff<sup>2</sup> · Katharina M. Kubera<sup>3</sup> · Robert Christian Wolf<sup>3</sup><sup>1</sup> Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland<sup>2</sup> Mind, Brain Imaging and Neuroethics Research Unit, The Royal's Institute of Mental Health Research, University of Ottawa, Ottawa, Kanada<sup>3</sup> Zentrum für Psychosoziale Medizin, Klinik für Allgemeine Psychiatrie, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

# Die sensomotorische Domäne im Research-Domain-Criteria-System: Fortschritte und Perspektiven

## Hintergrund

In den letzten drei Jahrzehnten haben sich zahlreiche Psychiater\*innen und Neurowissenschaftler\*innen mit verschiedenen Aspekten sensori- und psychomotorischen Verhaltens und Erlebens bei einer Vielzahl psychischer Erkrankungen beschäftigt [1–5]. Obwohl diese Initiative heute ein größeres Verständnis für die domänenbasierte und sensomotorische Forschung und Klassifikation der psychischen Erkrankungen fordert, war diese Perspektive auf sensomotorische Dysfunktion zumindest in der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts nicht selbstverständlich. So wurden in den 1980er-Jahren Autoren\*innen, die hypo- und hyperkinetische motorische Auffälligkeiten als integralen Bestandteil des Krankheitsprozesses bei psychischen Erkrankungen postulierten [3, 6], nicht selten marginalisiert, da sowohl in der klinischen als auch der wissenschaftlichen Landschaft

die über Jahrzehnte hinweg tradierte und untermauerte Überzeugung vorherrschte, dass Bewegungsstörungen bei psychischen Erkrankungen vorrangig als unerwünschte pharmakogene Wirkung zu betrachten seien. Angesichts der gut bekannten motorischen Nebenwirkungen der Antipsychotika der ersten Generation mag dies vielleicht nicht verwundern. Zugleich schienen die in der „präpharmakologischen“ Literatur vielfach beschriebenen, transnosologisch bedeutsamen sensori- und psychomotorischen Phänomene zunehmend in Vergessenheit zu geraten.

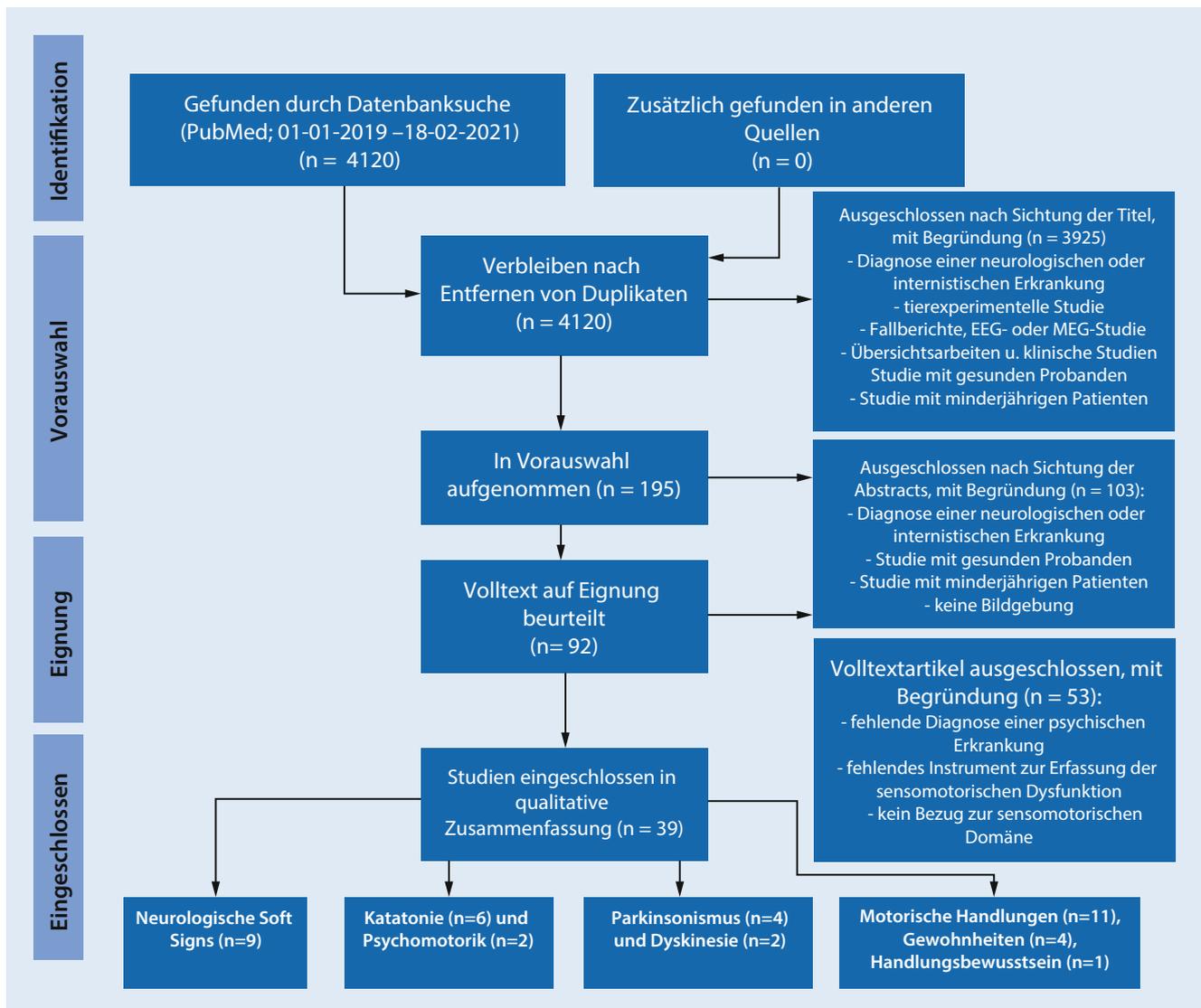
Besonders erwähnenswert ist an dieser Stelle die 1954 veröffentlichte Arbeit von Daniel Rogers [7], der unter Berücksichtigung historischer Pionierarbeiten (z. B. Kahlbaum, Maudsley, Dide, Farran-Ridge etc.) und einer eigenen Patient\*innenkohorte aus der „präpsycho-pharmakologischen“ Zeit den „Konflikt der Paradigmen“ abzubilden versuchte. Der zentrale „conflict of paradigms“ [7] reflektiert die auch heute noch vorherrschende nosologische Unsicherheit; bei Rogers betraf dies die ätiologische Einordnung sensomotorischer Symptome aus einer psychiatrischen bzw. neurologischen Perspektive. Rogers versuchte, diesen Konflikt aufzulösen, indem er sensomotorische Symptome ohne expliziten Bezug auf eine spezifische

neurologische oder psychiatrische Diagnose beschrieb; damit reflektiert dieser Ansatz ein klares transdiagnostisches Konzept. Für das heutige Verständnis psychischer Symptomdimensionen mag das zwar selbstverständlich wirken, für die damalige Zeit war dieser Ansatz aber keinesfalls selbstverständlich.

Erst gegen Ende der 1990er-Jahre wurden erneut systematische wissenschaftliche Bestrebungen zur Konzeptualisierung sensomotorischer Defizite als intrinsische Komponente seelischer Erkrankungen sichtbar, dabei vorrangig im Kontext psychotischer Störungen. Neurobiologisch bedeutsam ist die Assoziation dieser Störungen mit einer striatalen Netzwerkdisfunktion (inkl. striatohalämischer Interaktionen) und ihrer Auswirkungen auf umschriebene psychopathologische Symptome (beispielhaft sei hier die Katatonie erwähnt), Kognition und Therapieoutcome [8–10]. Angesichts der damaligen Befundlage schienen insbesondere Patient\*innen mit psychotischen Störungen vulnerabel für sensomotorische Defizite zu sein [11], zumeist in Verbindung mit einer frontoparietal medierten exekutiven Dysfunktion [12]. Obwohl sensomotorische Defizite sehr häufig bei psychotischen Störungen vorgefunden werden können [13], liegt damit dennoch kein pathognomonisches Merkmal vor. Vielmehr



QR-Code scannen &amp; Beitrag online lesen



**Abb. 1** ▲ PRISMA(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)-Flussdiagramm für die systematische Übersichtsarbeit zu Bildgebungsstudien zu sensomotorischer Dysfunktion bei psychischen Erkrankungen. EEG Elektroenzephalographie, MEG Magnetoenzephalographie

werden sensomotorische Defizite auch bei affektiven Störungen und Zwangsstörungen oder bei Entwicklungsstörungen wie Autismus, Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und Tourette-Syndrom beschrieben [14]. Der transnosologische Aspekt sensomotorischer Defizite legt dabei eine gemeinsame neuronale Pathophysiologie nahe (eine umfangreiche systematische Übersicht findet sich z. B. bei [14]).

Zu den relevantesten Bereichen der aktuellen transdiagnostischen Forschung zu sensomotorischen Auffälligkeiten bei psychischen Erkrankungen gehören:

- sensomotorische Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen [15],
- sensomotorische Auffälligkeiten (z. B. neurologische „soft signs“ und subtile Dyskinesien) als Vulnerabilitätsmarker bei Personen mit Psychoserisikosyndrom [16, 17],
- sensomotorische Auffälligkeiten als Prädiktoren des klinischen Verlaufs bei Patient\*innen mit Erstmanifestation einer Psychose [18],
- neuronale Korrelate der sensomotorischen und psychomotorischen Dysfunktion bei psychotischen Störungen [19, 20],

- beeinträchtigte Gestik bei psychotischen Störungen [21, 22],
- Erfassung von Bewegungsauffälligkeiten mit objektiven Instrumenten [23] und
- sensomotorische Regionen als potenzielle Ziele für die transkranielle Magnetstimulation (TMS; [24]).

Die raschen Fortschritte in den sensomotorischen Neurowissenschaften [25] und die Ergebnisse des fruchtbaren wissenschaftlichen Diskurses in den vergangenen Jahren aufgreifend hat die National-Institute-of-Mental-Health(NIMH)-Initiative „Research Domain Criteria“

## Zusammenfassung · Abstract

(RDoC) im Januar 2019 eine sechste Domäne eingeführt, die sich den Defiziten des sensomotorischen Systems und den behavioralen Auffälligkeiten widmet [26]. Das primäre Ziel der „sensorimotor domain“ ist eine frühere und präzisere Identifizierung von Störungen des sensomotorischen Systems in der Psychopathologie psychischer Erkrankungen. Ein weiteres Ziel dieser Änderung ist es, die klinische Forschung in diesem über mehrere Jahrzehnte hinweg vernachlässigten Bereich zu stimulieren und effektivere Behandlungsmethoden zu entwickeln. Die sensomotorische Domäne besteht aus vier Konstrukten („motor action, agency and ownership, habit und innate motor patterns“), von denen das erste Konstrukt fünf weitere Dimensionen umfasst. Detaillierte Definitionen dieser Domänen und Konstrukte sind auf der RDoC-Seite der NIMH-Website (<https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/constructs/rdoc-matrix.shtml>) zu finden.

Die vorliegende Arbeit widmet sich der zentralen Frage, ob die im Januar 2019 eingeführte sensomotorische Domäne Eingang in die wissenschaftliche Praxis gefunden hat. Die vorliegende Arbeit fasst im Sinne einer systematischen Literaturübersicht die Ergebnisse rezenter Studien und Übersichtsarbeiten zum Thema sensomotorische Dysfunktion bei psychischen Störungen zusammen. Im Rahmen dieser Arbeit werden auch innovative Fragestellungen und zukünftige Forschungsperspektiven vor dem Hintergrund aktueller Studien präsentiert und diskutiert.

## Methoden

Zur Erfassung von Bildgebungsstudien wurde eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank PubMed (01.01.2019 bis 18.02.2021) durchgeführt. Zu den Suchbegriffen gehörten: „psychiatry“, „RDoC“, „MRI“, „magnetic resonance imaging“ und „neuroimaging“ in Kombination mit Begriffen zur Beschreibung der sensomotorischen Domäne: „sensorimotor dysfunction“, „sensorimotor domain“, „psychomotor abnormalities“, „psychomotor dysfunction“, „neurological soft signs“, „dyski-

Nervenarzt <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01144-7>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

D. Hirjak · S. Fritze · G. Northoff · K. M. Kubera · R. C. Wolf

## Die sensomotorische Domäne im Research-Domain-Criteria-System: Fortschritte und Perspektiven

### Zusammenfassung

In den vergangenen drei Jahrzehnten ist das Forschungsinteresse an sensomotorischen Auffälligkeiten bei psychischen Erkrankungen stetig gewachsen. Dieser Trend hat zu einer zunehmenden Anzahl wissenschaftlicher Initiativen geführt, die nicht nur die klinische Notwendigkeit der Früherkennung extrapyramidal-motorischer Symptome, tardiver Dyskinesien und Katatonie hervorgehoben, sondern auch zahlreiche neurobiologische Befunde und klinisch relevante Ergebnisse auf der Grundlage der Pathologie des sensomotorischen Systems bei Patient\*innen mit psychischen Erkrankungen geliefert haben. Diese Entwicklungen berücksichtigend hat die National-Institute-of-Mental-Health(NIMH)-Initiative „Research Domain Criteria“ (RDoC) im Januar 2019 eine sechste Domäne mit der Bezeichnung „sensorimotorische Domäne“ eingeführt, die sich mit Defiziten des sensomotorischen Systems und damit assoziierten Störungen befasst. Um den rasanten Fortschritt alleine

seit der Einführung der sensomotorischen Domäne abzubilden, wird eine zweijährige (01.01.2019 bis 18.02.2021) systematische Übersichtsarbeit vorgelegt, in der die jüngsten Ergebnisse der Bildgebung auf diesem Gebiet hervorgehoben und Herausforderungen für die zukünftige Forschung diskutiert werden. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bei psychischen Erkrankungen die sensomotorische Verarbeitung mit einer Dysfunktion des zerebello-thalamo-motorkortikalen Netzwerkes assoziiert ist, die mit (sozial)kognitiven und affektiven Systemen interagiert. Erste longitudinale und interventionelle Studien verweisen zudem auf das translationale Potenzial der sensomotorischen Domäne.

### Schlüsselwörter

Psychiatrische Erkrankungen · Sensomotorische Dysfunktion · Psychomotorik · Magnetresonanztomographie · Neurobildgebung

## The sensorimotor domain in the research domain criteria system: progress and perspectives

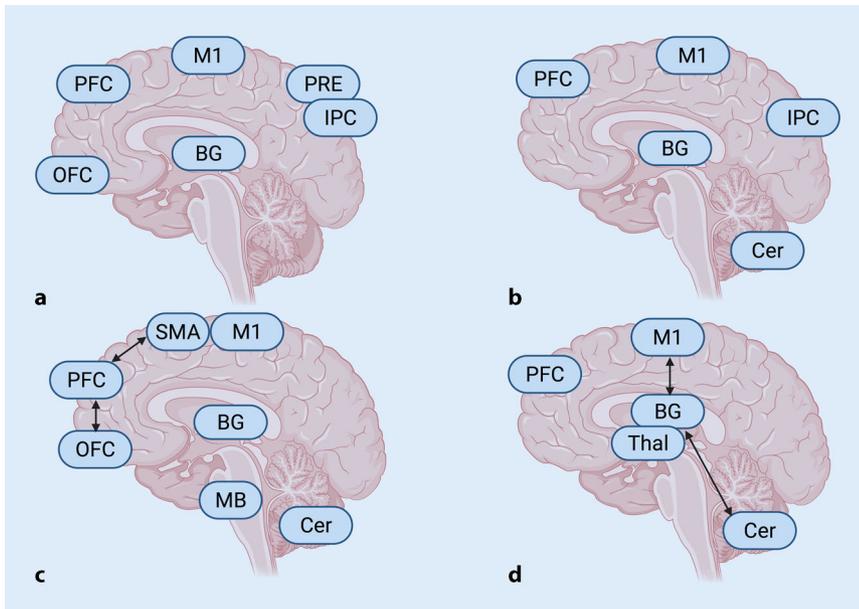
### Abstract

Over the past three decades research interest in hypokinetic, hyperkinetic, sensorimotor and psychomotor abnormalities in mental disorders has steadily increased. This development has led to an increasing number of scientific initiatives that have not only highlighted the clinical need for early detection of extrapyramidal motor symptoms, tardive dyskinesia and catatonia but also provided numerous neurobiological findings and clinically relevant results based on the pathology of the sensorimotor system in patients with mental disorders. In view of these developments in January 2019 the National Institute of Mental Health (NIMH) research domain criteria (RDoC) initiative introduced a sixth domain called the sensorimotor domain to address deficits in the sensorimotor system and associated behavioral abnormalities. To draw

attention to the rapid progress just since the introduction of the sensorimotor domain, a 2-year (1 January 2019–18 February 2021) systematic review is presented highlighting recent neuroimaging findings and discussing challenges for future research. In summary, aberrant sensorimotor processing in mental disorders is associated with dysfunction of the cerebello-thalamo-motor cortex network, which interacts with (social)cognitive and affective systems. Initial longitudinal and interventional studies highlight the translational potential of the sensorimotor domain.

### Keywords

Psychiatric illnesses · Sensorimotor dysfunction · Psychomotor · Magnetic resonance imaging · Neuroimaging



**Abb. 2** ▲ Regionen, die konsistente Assoziationen mit **a** RDoC (Research-Domain-of-Criteria)-Konstrukten, **b** neurologischen „soft signs“, **c** Katatonie und **d** Parkinsonismus bei psychischen Erkrankungen zeigen. (Erstellt mit freundl. Genehmigung © BioRender, <https://biorender.com>, alle Rechte vorbehalten.) BG Basalganglien, Cer Kleinhirn, IPC inferiorer Parietalkortex, MB Hirnstamm/Mittelhirn, M1 primär motorischer Kortex, OFC orbitofrontaler Kortex, PFC präfrontaler Kortex, PRE Precuneus, Thal Thalamus.

nesia“, „tardive dyskinesia“, „abnormal involuntary movements“, „catatonia“, „catatonic symptoms“, „psychomotor slowing“, „motor action“, „agency“, „ownership“, „habit“ und „innate motor patterns“. Die Suche wurde mithilfe der gängigen Internetsuchmaschinen (z. B. Google Scholar) vervollständigt.

Eingeschlossen wurden Bildgebungsstudien, die in einem englischsprachigen oder deutschsprachigen Journal mit Peer-Review publiziert wurden und eine etablierte klinische Skala oder ein instrumentelles Assessment zur Erfassung sensomotorischer Dysfunktion angewandt haben. Dabei wurden nur Studien mit Patient\*innen mit einer psychischen Erkrankung einbezogen, welche 18 Jahre oder älter waren. Ein besonderer Schwerpunkt wurde auf multimodale Neurobildgebung (z. B. neuronale Systeme und Netzwerke) und Studien mit Magnetresonanztomographie (MRT) gelegt.

Eine zusätzliche Suche erfolgte anhand der Literaturverzeichnisse gefundener Originalarbeiten. Fallberichte, klinische Studien oder Beiträge auf wissenschaftlichen Konferenzen wurden in dieser Übersichtsarbeit nicht berücksichtigt.

Die in dieser systematischen Literaturübersicht enthaltenen Artikel wurden auf systematischer Basis ausgewählt. Die identifizierten Artikel wurden anschließend im Konsens zwischen allen Autoren diskutiert. Trotz unserer umfangreichen Suche in PubMed und den verwendeten Suchbegriffen können wir nicht ausschließen, dass einige relevante Publikationen/Studien übersehen wurden.

## Ergebnisse

Die systematische Literaturrecherche nach den PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)-Empfehlungen unter den dargestellten Suchbegriffen ausschließlich im Titel und Abstract ergab eine Anzahl von insgesamt 4120 Treffern, welche die verwendeten Suchkriterien erfüllten. Nach Sichtung der Titel mussten insgesamt 3925 Arbeiten ausgeschlossen werden. 195 Arbeiten wurden in die Vorauswahl genommen. Nach Sichtung der Abstracts und Ausschluss nicht zur Fragestellung gehörender Arbeiten konnten insgesamt 92 Arbeiten/Volltexte auf Eignung geprüft werden. Insgesamt wurden 39 Arbeiten in die qualitati-

ve Analyse durch zwei Autoren (DH und KMK) eingeschlossen (■ **Abb. 1**; PRISMA-Flussdiagramm).

Im Kontext der sensomotorischen Domäne wurden motorische Handlungen am häufigsten untersucht ( $n=11$ ; [27–37]), gefolgt von neurologischen „soft signs“ (NSS;  $n=9$ ; [19, 38–45]), Katatonie ( $n=6$ ; [46–52]), Parkinsonismus ( $n=4$ ; [38, 53–55]), Gewohnheiten ( $n=4$ ; [56–59]), Dyskinesie ( $n=2$ ; [60, 61]), Psychomotorik ( $n=2$ ; [20, 62]), und Handlungsbewusstsein ( $n=1$ , [37]). In einer transdiagnostischen Studie wurde untersucht, ob eine zusätzliche hemmende repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) des supplementär-motorischen Areals (SMA) psychomotorische Verlangsamung beeinflussen kann [63]. Nicht zuletzt wurden fünf Übersichtsarbeiten [64–68] zu den einzelnen sensomotorischen Kategorien identifiziert.

## Diskussion

Aus der Studienlage seit der Einführung der sensomotorischen Domäne in die RDoC-Matrix im Januar 2019 gehen drei Hauptbefunde hervor:

- Die Anzahl der multimodalen bildgebenden Befunde hat in den letzten zwei Jahren deutlich zugenommen, was ein weiterhin wachsendes Interesse an sensomotorischen Neurowissenschaften bei psychischen Erkrankungen reflektiert.
- Die Ergebnisse der multimodalen Bildgebung bestätigen die pathophysiologische Relevanz des kortiko-zerebello-thalamo-kortikalen Netzwerkes (CCTCC; ■ **Abb. 2**).
- Die Mehrheit der MRT-Studien wurde an Patient\*innen mit Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis (SSF) durchgeführt.

## Ein transdiagnostisches neurobiologisches Modell der sensomotorischen Dysfunktion?

In den letzten zwei Jahren haben die multimodale Bildgebung und neue Datenanalysetechniken wesentlich zum Fortschritt in der sensomotorischen Neurowissenschaft bei psychotischen Störungen

gen beigetragen. Neben der klassischen voxelbasierten Morphometrie (VBM)-Analyse, die sich auf graue und weiße Substanzvolumina konzentriert, haben strukturelle MRT-Querschnittsstudien, die in den letzten zwei Jahren veröffentlicht wurden, auch andere fortgeschrittene Methoden [39, 48] und eine Vielzahl komplementärer struktureller Parameter [49, 52] untersucht. Viele MRT-Querschnittsstudien haben gezeigt, dass NSS mit Veränderungen der grauen und weißen Substanz bei Patient\*innen mit SSF in verschiedenen Stadien der Erkrankung assoziiert sind. Die Ergebnisse von Kong und Kolleg\*innen [41] deuten darauf hin, dass höhere NSS bei Personen mit Psychoserisikosyndrom ( $n=21$ ) mit einem reduzierten Volumen der grauen Substanz im superioren und medialen frontalen Kortex, dem prä- und postzentralen Kortex, der Insula, dem Nucleus caudatus und dem Kleinhirn assoziiert waren. Die Arbeitsgruppe um Kong und Kolleg\*innen [42] führte auch eine globale Netzwerkanalyse durch und konnte zeigen, dass NSS bei Patient\*innen mit SSF ( $n=101$ ) mit der Verteilung struktureller Netzwerk-Hubs assoziiert waren, die den oberen medialen frontalen Kortex, den oberen und mittleren temporalen Kortex, den postzentralen Kortex, die Amygdala und das Kleinhirn einschlossen. Hinsichtlich der Pathogenese der Katatonie gibt es vorläufige Hinweise darauf, dass kortikale Merkmale mit unterschiedlichen entwicklungsbiologischen Trajektorien und distinkter genetischer Modulation zur Katatonie bei Patient\*innen mit SSF ( $n=25$ ) beitragen [49].

### » Auch der Hirnstamm ist an der Entstehung katatoner Symptome beteiligt

Eine weitere MRT-Studie konnte zeigen, dass auch der Hirnstamm an der Entstehung katatoner Symptome bei Patient\*innen mit SSF ( $n=30$ ) beteiligt ist [48]. Das ist pathophysiologisch wichtig, weil strukturelle Veränderungen im Hirnstamm und der Substantia nigra zu abnormer Freisetzung von Dopamin in den Basalganglien (über die Fibrae

nigrostriatales zum Striatum) im Sinne einer dopaminergen Überstimulation führen können [3, 69]. Eine Veränderung des dopaminergen Gleichgewichts könnte für katatone motorische Symptome verantwortlich sein. Zwei weitere MRT-Querschnittsstudien zu Katatonie haben außerdem gezeigt, dass Veränderungen der weißen Substanz im kortikospinalen Trakt und des Clusterkoeffizienten des linken orbitofrontalen Kortex, des primären motorischen Kortex, der SMA und des Putamens zur Katatonie bei SSF Patient\*innen ( $n=30$  und  $n=13$ ) beitragen könnten [51, 52]. Eine andere MRT-Querschnittsstudie konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen [46].

Bis 2018 war die Mehrheit der publizierten MRT-Studien unimodal und lieferte meist separate Informationen über strukturelle Veränderungen oder neuronale Aktivität, die der sensomotorischen Dysfunktion separat zugrunde liegen. Kürzlich wurden die ersten multimodalen MRT-Querschnittsstudien zu NSS und Katatonie veröffentlicht. So konnten Hirjak und Kolleg\*innen [19] mithilfe multimodaler „Data-fusion“-Verfahren, d.h. der simultanen multivariaten Verarbeitung struktureller und funktioneller bildgebender Daten, die über eine deskriptive Gegenüberstellung einzelner Modalitäten hinausgeht, supramodal veränderte Muster sowohl der grauen Substanz als auch der intrinsischen neuronalen Aktivität (INA) bei SSD-Patient\*innen mit NSS zeigen. Eine rezente MRT-Querschnittsstudie legt außerdem nahe, dass die Entkopplung von funktioneller Konnektivität zwischen Kleinhirn und Großhirnrinde den NSS bei SSF-Patient\*innen (Hauptdatensatz:  $n=51$  und Replikationsdatensatz:  $n=34$ ) zugrunde liegen könnte [45]. In einer weiteren MRT-Studie konnten Wolf und Kolleg\*innen [44] zeigen, dass regionale Homogenität (ReHo) des rechten inferioren Parietallappens sowie NSS-Werte in der Lage sind, verbal-akustische Halluzinationen (AVH) bei SSF-Patient\*innen ( $n=42$ ) vorherzusagen. Diese multimodale MRT-Querschnittsstudie lieferte den ersten Hinweis für einen gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus, der zu unterschiedlichen klinischen Phänotypen wie NSS

und AVH führen könnte. Darüber hinaus verweist diese Studie erstmals auf eindeutige Assoziationen zwischen zwei distinkten Funktionsdomänen, die bei psychotischen Erkrankungen klinisch relevant sind, d.h. Sensomotorik und auditorische Wahrnehmung, damit auch einem der entscheidenden Postulate des RDoC-Konzepts gerecht werdend, dass die einzelnen Domänen nicht als isolierte Konstrukte betrachtet werden können, sondern auf interagierender funktioneller Ebene. So gelang hier erstmals auf multiplen Beschreibungsebenen (behavioral, psychometrisch, neuronal) der Nachweis einer engen Interaktion zwischen sensomotorischen und kognitiven (vorrangig perzeptuellen und sprachbezogenen) Domänen. Die konsequente Weiterverfolgung eines domänenbasierten Ansatzes unter Berücksichtigung weiterer bedeutsamer Dimensionen, bspw. der affektiven Domäne, wird, so unsere Überzeugung, weitere bedeutsame Beiträge zur Nosologie und neurobiologischen Modellentwicklung psychotischer Erkrankungen fördern, wie auch die Identifizierung und Validierung neuer biologischer Marker begünstigen, insbesondere auf dem Gebiet der Sensomotorik und den damit assoziierten vielfältigen Interaktionen mit Kognition und Affektivität.

### » Sensomotorische Auffälligkeiten bei SSF haben einen gemeinsamen Pathomechanismus

In der Zusammenschau der Befunde darf vorläufig festgehalten werden, dass strukturelle und funktionelle Veränderungen der Großhirnrinde, subkortikalen Strukturen (Thalamus und Striatum) und des Kleinhirns invers mit NSS-Subskalen korreliert sind. Darüber hinaus lässt sich auch ein gemeinsamer Pathomechanismus der sensomotorischen Auffälligkeiten bei SSF postulieren [5], wobei noch nicht abschließend geklärt ist, warum (und welche) Patient\*innen NSS, Katatonie oder Parkinsonismus entwickeln.

## Leitthema

Darüber hinaus stehen die identifizierten Studien auch im Einklang mit einer kürzlich veröffentlichten Studie, welche die koordinaten- und voxelbasierte „Activation-likelihood-estimation“ (ALE)-Metaanalyse mit einer metaanalytischen Modellierung der funktionellen Konnektivität kombinierte [70]. Diese Arbeit zeigte neben einer abnormen Aktivierung des ventralen Striatums bei Schizophrenie eine Dyskonnektivität zwischen ventralem Striatum und sensomotorischen Regionen, insbesondere dem präsupplementären Areal, dem Mittelhirn und dem Kleinhirn [70]. Die metaanalytische Evidenz in Verbindung mit den o. a. Ergebnissen legt nahe, dass belohnungsverarbeitende und sensomotorische Systeme in der Pathophysiologie psychotischer Störungen enger miteinander verbunden sind als ursprünglich vermutet.

### » Zwischen belohnungsassoziertem und sensomotorischem System besteht eine transdiagnostische Relevanz

Zusammenhänge zwischen einer Dysfunktion des sensomotorischen Systems und einer gestörten Belohnungsverarbeitung werden in den letzten Jahren auch bei Suchterkrankungen oder Zwangsstörungen diskutiert. Eine rezente Studie von Ersche und Kolleg\*innen [58] identifizierte mithilfe 7-T-MRT und Magnetresonanztomographie (MRS) eine signifikante Reduktion der Glutamatkonzentration und des Glutamatumsatzes im Putamen bei Patient\*innen mit Kokainabhängigkeit, die signifikant mit dem Niveau des selbstberichteten täglichen Kokainkonsums (gemessen mit Obsessive-Compulsive Drug Use Scale [71]) korrelierte. Andere MRT-Querschnittsstudien, bspw. die Arbeiten von van Straten und Kolleg\*innen [59], zeigten bei Patient\*innen mit einer Zwangsstörung eine Reduktion der funktionellen Konnektivität zwischen dem Nucleus caudatus und dem Präkuneus während der inneren Anspannung, die positiv mit der Zwanghaftigkeit, aber nicht mit dem Schweregrad der Obsession korreliert war. Die-

se Ergebnisse deuten darauf hin, dass Zwanghaftigkeit mit einer veränderten Konnektivität zwischen dem sensomotorischen und dem sog. „default-mode network“ (DMN) während innerer Anspannung assoziiert ist [59]. Wegen seiner Verbindung zum Belohnungssystem und dem DMN bei psychischen Erkrankungen besitzt das sensomotorische Netzwerk eine hohe wissenschaftliche und klinische Relevanz. Die aktuelle Befundlage legt damit eine transdiagnostische Relevanz belohnungsassoziierter und sensomotorischer Systeme nahe.

### Konzeptuelle Weiterentwicklung der sensomotorischen Domäne

Neben dem Konzept der (reinen) sensomotorischen Dysfunktion hat in den letzten zwei Jahren (ursprünglich beginnend in den frühen 1800er-Jahren, bspw. bei K. Kahlbaum) auch das Konzept der psychomotorischen Dysfunktion bei psychischen Störungen eine weitere Ausdifferenzierung erfahren, hier sind insbesondere die Arbeiten von Georg Northoff und Kolleg\*innen zu nennen [66, 72]. Dieses Konzept betrachtet sensomotorische Phänomene nicht isoliert, sondern geht wesentlich von einer direkten Interaktion zwischen psychischer und motorischer Funktion aus (so bspw. für die Katatonie postuliert [65]), unter sorgfältiger Berücksichtigung der zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen. Auf neuronaler Ebene beschreibt ein psychomotorischer Mechanismus, wie die primäre motorische Funktion (d. h. dopaminerge und subkortikal-kortikale motorische Netzwerke) durch nichtmotorische Funktionen, d. h. Kognition und Emotion und ihre typischen Netzwerke, moduliert wird. Ein ähnliches Bild haben wir in unserer narrativen Übersichtsarbeit über psychomotorische Mechanismen und ihre biochemische Modulation skizziert [66]. Anstatt spezifische und exklusive Regionen oder Bahnen zu rekrutieren, können diese psychomotorischen Mechanismen als Störungen der funktionellen Konnektivität zwischen verschiedenen Netzwerken oder der neurochemischen Balance in verschiedenen Neurotransmittersystemen charakterisiert werden, wie z. B. das Gleichgewicht von

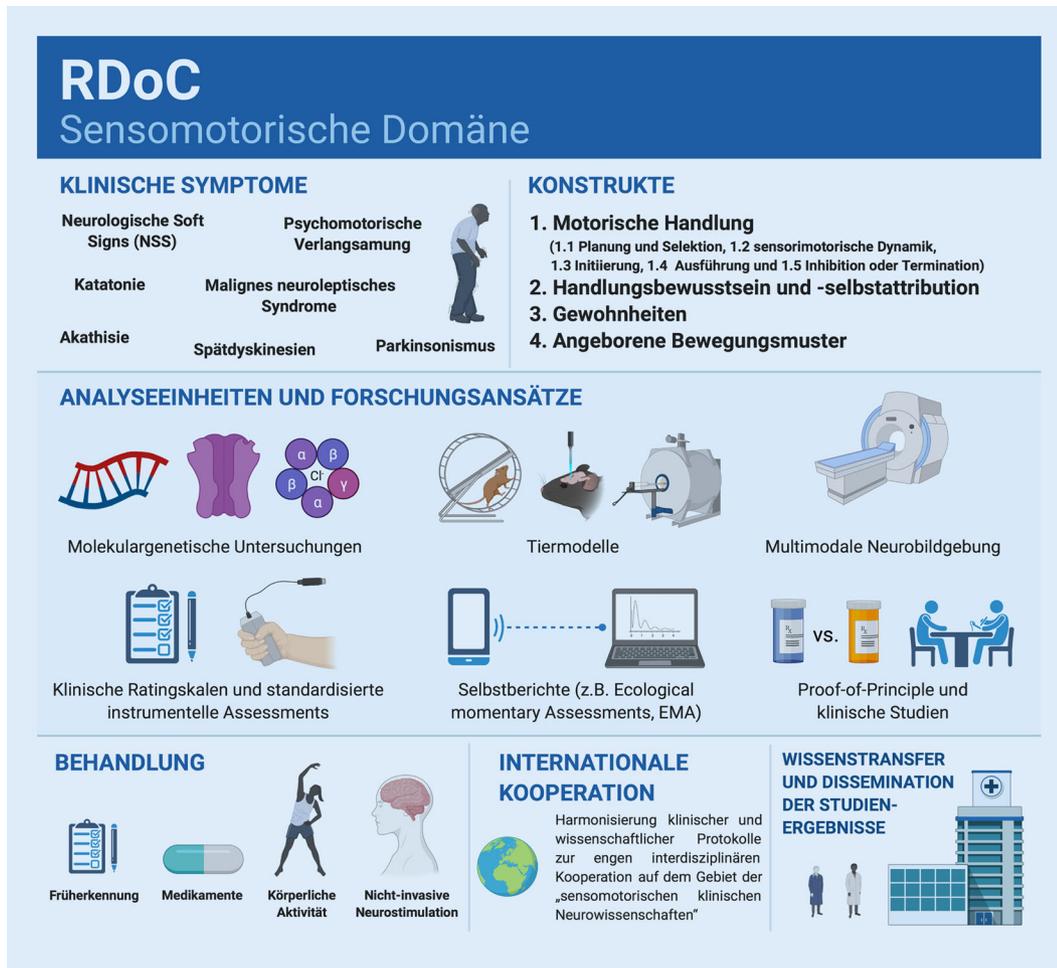
- dopamin- und Substantia-nigra-basierten subkortikal-kortikalen motorischen Netzwerken durch die primär nichtmotorischen subkortikalen Raphekerne und Serotonin über Basalganglien und Thalamus (sowie durch Glutamat und GABA),
- kortikalen motorischen Systemen zu anderen Netzwerken wie dem sog. „Default-mode“- und sensorischen Netzwerken und
- globaler kortikaler Aktivität zum primär-motorischen Kortex [66, 72].

### » Psychomotorische Dysfunktion kann durch spezifische Symptommuster charakterisiert werden

Aus klinischer Sicht kann eine psychomotorische Dysfunktion durch spezifische Symptommuster charakterisiert werden, d. h. durch bestimmte Konstellationen motorischer, affektiver und kognitiver Symptome [4]. So tritt z. B. psychomotorische Unruhe gemeinsam mit positiven Emotionen (Grandiosität) und kognitiv-attentionalen Defiziten auf [73], während psychomotorische Verlangsamung bei Depression von negativen Emotionen (Traurigkeit) und erhöhter selbstbezogener Aufmerksamkeit begleitet wird [74–76]. Solche Symptommuster legen spezifische neuronale Interaktionen des subkortikal-kortikalen motorischen Systems mit dem nichtmotorischen kortikalen affektiven und kognitiven Netzwerken nahe [77, 78].

### Fallstricke und Empfehlungen für weitere wissenschaftliche Untersuchungen

Ungeachtet des rasanten Fortschritts auf dem Gebiet der sensomotorischen Neurowissenschaften ist ihr Potenzial für den klinischen Alltag bei weitem noch nicht ausgeschöpft. Dies ist zum Teil durch die vorwiegende Verwendung univariater und nicht primär datenintegrativer Analysetechniken begründet sowie auch durch begrenzte Stichprobengrößen und fehlende externe Validierung potenzieller sensomotorischer



**Abb. 3** ◀ Die sensomotorische Domäne im Research-Domain-Criteria(RDoC)-System: Perspektiven für zukünftige Forschung und Klinik. (Teile der Abbildung [Icons] wurden erstellt mit freundl. Genehmigung © BioRender, <https://biorender.com>, alle Rechte vorbehalten)

Biomarker und aktuell noch allenfalls beginnender Integration nichtbildgebender Marker (z.B. genetische, klinische, instrumentelle, digitale und kognitive Parameter). Erschwerend kommt hinzu, dass bislang keine longitudinalen bildgebenden Arbeiten zur therapeutischen Outcomeprädiktion durchgeführt wurden. Die systematische Recherche konnte auch keine dezidierten Arbeiten zu den vier Konstrukten der sensomotorischen Domäne gemäß RDoC identifizieren. Auch wurde bisher kein diagnostischer oder prognostischer sensomotorischer Biomarker identifiziert, was aber angesichts des vergleichsweise noch jungen Forschungsfelds nur wenig verwundert.

Die derzeitige Befundlage lässt einen vielfältigen Optimierungsbedarf für die Zukunft erkennen (▣ **Abb. 3**):

Sensomotorische Auffälligkeiten sind in den aktuellen Diagnosesystemen nicht enthalten, mit Ausnahme psychomotorischer Verhaltensstörungen, welche

im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-5) unter A-Kriterien der SSF enthalten sind. Ein wesentlicher Fortschritt im DSM-5 ist jedoch die Aufnahme eines Katatonie-„Specifiers“, basierend auf den Ergebnissen empirischer Studien [79]. Weder NSS noch extrapyramidalmotorische Störungen werden derzeit in den diagnostischen Kriterien für SSF berücksichtigt; lediglich ein Verweis auf NSS ist bei neuronalen Entwicklungsstörungen (z. B. ADHS) erkennbar. Die RDoC-Matrix und die sensomotorische Domäne könnten in der Zukunft größere Revisionen der psychischen Krankheitsentitäten und deren Kriterien stimulieren.

Sensomotorische Auffälligkeiten wurden in den bisherigen MRT-Studien in Form subjektiver Beschwerden und klinischer Phänomene (beobachtbar, körperlich untersucht oder durch Bewegungen hervorgerufen) sowie Verhaltensweisen definiert und mithilfe klinischer Rating-

skalen bewertet. Die Komplexität der sensomotorischen Auffälligkeiten erfordert für ihre Beurteilung eine Kombination aus Selbstberichten, psychopathologischer und neurologischer Untersuchung. Seit wenigen Jahren ist es auch möglich, sensomotorische Auffälligkeiten mithilfe präziser instrumenteller Messungen zu quantifizieren, bspw. durch hochsensible Bewegungssensoren. Die Quantifizierung sensomotorischer Symptome ist dadurch objektiver, genauer und sensibler geworden [23]. Nicht zuletzt können dadurch Probleme wie die Interratervariabilität und unzureichende Abbildung subtiler sensomotorischer Auffälligkeiten in den gängigen klinischen und psychometrischen Ratingskalen überwunden werden [80]. Deshalb sollten klinische Ratingskalen in Kombination mit standardisierten instrumentellen Verfahren [23], einschließlich Ecological-momentary-assessment(EMA)-Ansätze, zur Messung der sensomotorischen

## Leitthema

Dysfunktion bei psychischen Erkrankungen verwendet werden. Wenn möglich, sollten möglichst viele verschiedene Konstrukte (NSS, Dyskinesie, Parkinsonismus, Katatonie, Akathisie etc.) unter Verwendung verschiedener Analyseeinheiten innerhalb transdiagnostischer Studienstichproben untersucht werden. Nicht zuletzt sollten auch die aktuellen Kriterien/Definitionen der jeweiligen sensomotorischen/psychomotorischen Kategorie spezifiziert werden.

### » Mit hochsensiblen Bewegungssensoren lassen sich sensomotorische Auffälligkeiten besser quantifizieren

Eine weitere Differenzierung sensomotorischer Domänen bei psychischen Erkrankungen ist notwendig, um die komplexe Interaktion zwischen der sensomotorischen Domäne und anderen nichtmotorischen Domänen des RDoC-Konzeptes (z. B. Kognition und Emotion) besser zu verstehen. Weitere Forschungsbemühungen sollten sich auch auf die Beziehung zwischen genuinen und antipsychotikaassoziierten sensomotorischen/psychomotorischen Auffälligkeiten konzentrieren [81]. Groß angelegte und transnosologische Studien werden den prädiktiven Wert der sensomotorischen/psychomotorischen Funktionen bei der Verlaufsbeurteilung einer psychischen Erkrankung hervorheben [82] und gleichzeitig dazu beitragen, die modulierenden Effekte der Behandlung auf genuine sensomotorische/psychomotorische Auffälligkeiten besser zu verstehen.

### » Genetische Faktoren werden bei sensomotorischen Auffälligkeiten noch deutlich unterschätzt

Eine weitere Schlussfolgerung, die aus der o. g. Literaturrecherche gezogen werden kann, ist, dass sensomotorische Auffälligkeiten bei psychischen Erkrankungen von der genetischen Forschung

noch deutlich unterschätzt wurden. In einer rezenten „Umbrella-Übersicht“ von van der Burg et al. [83] wurden genetische Faktoren im Zusammenhang mit medikamentenassoziierten Bewegungsstörungen wie Spätdyskinesien, Parkinsonismus, Akathisie und Dystonie untersucht. Die Autoren identifizierten 15 Metaanalysen und konnte zeigen, dass Patient\*innen mit diesen Syndromen überlappende Genpolymorphismen (z. B. DRD2, DRD3, COMT und CYP2D6) aufweisen [83]. Die beobachteten niedrigen Odds Ratios (OR) sind konsistent mit mehreren genetischen Varianten, die komplexe Phänotypen beeinflussen. Bislang sind nur sehr wenige Arbeiten zur Pharmakogenetik medikamentenassoziiertes sensomotorischer Symptome verfügbar, die Evidenz hierzu keinesfalls belastbar. Angesichts der klinischen Relevanz medikamentenassoziiertes Bewegungsstörungen, u. a. auch lebensbedrohlicher sensomotorischer Syndrome wie die maligne Katatonie oder das maligne neuroleptische Syndrom [84], sind Studien mit einer ausreichenden Anzahl tief phänotypisierter Patient\*innen essenziell.

Schließlich sollte das Feld mit der Durchführung von Interventionsstudien beginnen, um die sensomotorischen Auffälligkeiten bei Patient\*innen mit psychischen Erkrankungen zu verbessern, wobei medikamentöse Therapien, körperliche Bewegung und Hirnstimulation getestet werden sollten. Nach einer Reihe von Pilot- und Proof-of-principle-Studien sollten randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt werden, welche das Potenzial haben, Eingang in störungsspezifischen Behandlungsleitlinien zu finden. Die Fokussierung auf die klinischen Auswirkungen sensomotorischen Verhaltens ist zentral und wird für klinisch Tätige auch weiterhin von Interesse sein [24].

### Fazit für die Praxis

- Die Einführung der sensorimotorischen Domäne in die RDoC (Research-Domain-Criteria)-Matrix markiert eine neue, innovative und dynamische Entwicklung in der Psychiatrie, der Psychotherapie und den klinischen

Neurowissenschaften, die absehbar weitere grundlagenwissenschaftlich wichtige Ergebnisse erzielen und bedeutsame Einsichten fördern wird, die schließlich auch zu entscheidenden Verbesserungen in der klinischen Versorgung führen können.

- Diese Entwicklung wird durch eine Vielzahl neuerer wissenschaftlicher und klinischer Initiativen reflektiert, bspw. durch die neu gegründete „European collaboration on movement and sensorimotor/psychomotor functioning in schizophrenia and other psychoses“ (ECSP).
- Über RDoC hinaus lassen sich daher auch auf europäischer Ebene eindeutige Bestrebungen zur Harmonisierung klinischer und wissenschaftlicher Protokolle und zur engen interdisziplinären Kooperation auf dem Gebiet der „sensomotorischen klinischen Neurowissenschaften“ identifizieren, die neben grundlegenden transdiagnostischen Fragestellungen stets auch die Optimierung der klinischen Versorgung im Blick haben.

### Korrespondenzadresse



© Zi Mannheim/  
Daniel Lukac

**apl. Prof. Dr. Dusan Hirjak**  
Zentralinstitut für  
Seelische Gesundheit,  
Klinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie, Medizinische  
Fakultät Mannheim,  
Universität Heidelberg  
J5, 68159 Mannheim,  
Deutschland  
dusan.hirjak@  
zi-mannheim.de

**Danksagung.** Die Abbildungen 2 und 3 wurden mit BioRender (<https://biorender.com>) erstellt.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** D. Hirjak, S. Fritze, G. Northoff, K.M. Kubera und R.C. Wolf geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

1. Walther S, Strik W (2012) Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology* 66(2):77–92
2. Peralta V, Cuesta MJ (2017) Motor abnormalities: from neurodevelopmental to neurodegenerative through „functional“ (Neuro)psychiatric disorders. *Schizophr Bull* 43(5):956–971
3. Whitty PF, Owoeye O, Waddington JL (2009) Neurological signs and involuntary movements in schizophrenia: intrinsic to and informative on systems pathobiology. *Schizophr Bull* 35(2):415–424
4. Mittal VA, Bernard JA, Northoff G (2017) What can different motor circuits tell us about psychosis? An RDoC perspective. *Schizophr Bull* 43(5):949–955
5. Hirjak D et al (2015) Motor dysfunction within the schizophrenia-spectrum: A dimensional step towards an underappreciated domain. *Schizophr Res* 169(1–3):217–233
6. Waddington JL, Crow TJ (1988) Abnormal involuntary movements and psychosis in the preneuroleptic era and in unmedicated patients: implications for the concept of tardive dyskinesia. In: Wolf M (Hrsg) *Tardive dyskinesia: Biological mechanisms and clinical aspects*. American Psychiatric Press, Washington, DC, S51–66
7. Rogers D (1985) The motor disorders of severe psychiatric illness: a conflict of paradigms. *Br J Psychiatry* 147:221–232
8. Yarden PE, Discipio WJ (1971) Abnormal movements and prognosis in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 128(3):317–323
9. Chouinard G et al (1979) Factors related to tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 136(1):79–82
10. Pappa S, Dazzan P (2009) Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychol Med* 39(7):1065–1076
11. Quinn J et al (2001) Vulnerability to involuntary movements over a lifetime trajectory of schizophrenia approaches 100%, in association with executive (frontal) dysfunction. *Schizophr Res* 49(1–2):79–87
12. Waddington JL (1995) Psychopathological and cognitive correlates of tardive dyskinesia in schizophrenia and other disorders treated with neuroleptic drugs. In: Weiner WJ, Lang AE (Hrsg) *Behavioral neurology of movement disorders*. Raven Press, New York, S211–229
13. Walther S et al (2020) Movement disorder and sensorimotor abnormalities in schizophrenia and other psychoses—European consensus on assessment and perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol* 38:25–39
14. Hirjak D et al (2018) Motor dysfunction as research domain across bipolar, obsessive-compulsive and neurodevelopmental disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 95:315–335
15. Filatova S et al (2018) Early motor developmental milestones and schizotypy in the northern Finland birth cohort study 1966. *Schizophr Bull* 44(5):1151–1158
16. Bernard JA, Mittal VA (2014) Cerebellar-motor dysfunction in schizophrenia and psychosis-risk: the importance of regional cerebellar analysis approaches. *Front Psychiatry* 5:160
17. Mittal VA et al (2014) Neurological soft signs predict abnormal cerebellar-thalamic tract development and negative symptoms in adolescents at high risk for psychosis: a longitudinal perspective. *Schizophr Bull* 40(6):1204–1215
18. Cuesta MJ et al (2018) Motor abnormalities in first-episode psychosis patients and long-term psychosocial functioning. *Schizophr Res* 200:97–103
19. Hirjak D, Rashidi M, Fritze S, Bertolino AL, Geiger LS, Zang Z, Kubera KM, Schmitgen MM, Sambataro F, Calhoun VD, Weisbrod M, Tost H, Wolf RC (2019) Patterns of co-altered brain structure and function underlying neurological soft signs in schizophrenia spectrum disorders. *Hum Brain Mapp* 40(17):5029–5041. <https://doi.org/10.1002/hbm.24755>. PMID: 31403239; PMCID: PMC6865492
20. Martino M et al (2020) Abnormal functional relationship of sensorimotor network with neurotransmitter-related nuclei via subcortical-cortical loops in manic and depressive phases of bipolar disorder. *Schizophr Bull* 46(1):163–174
21. Walther S et al (2016) Gesture performance in schizophrenia predicts functional outcome after 6 months. *Schizophr Bull* 42(6):1326–1333
22. Walther S et al (2015) Nonverbal social communication and gesture control in schizophrenia. *Schizophr Bull* 41(2):338–345
23. van Harten PN et al (2017) The clinical and prognostic value of motor abnormalities in psychosis, and the importance of instrumental assessment. *Neurosci Biobehav Rev* 80:476–487
24. Mittal VA, Walther S (2019) As motor system pathophysiology returns to the forefront of psychosis research, clinical implications should hold center stage. *Schizophr Bull* 45(3):495–497
25. Hirjak D, Meyer-Lindenberg A, Sambataro F, Wolf RC (2021) Sensorimotor neuroscience in mental disorders: progress, perspectives and challenges. *Schizophrenia Bulletin*
26. Sanislow CA et al (2019) Advancing translational research using NIMH research domain criteria and computational methods. *Neuron* 101(5):779–782
27. Fryer SL et al (2019) Should I stay or should I go? fMRI study of response inhibition in early illness schizophrenia and risk for psychosis. *Schizophr Bull* 45(1):158–168
28. Atkinson-Clement C et al (2020) Structural and functional abnormalities within sensori-motor and limbic networks underpin intermittent explosive symptoms in Tourette disorder. *J Psychiatr Res* 125:1–6
29. Panagiotaropoulou G et al (2019) Hypo-activity of the dorsolateral prefrontal cortex relates to increased reaction time variability in patients with schizophrenia. *Neuroimage Clin* 23:101853
30. Ueltzhoffer K et al (2019) Whole-brain functional connectivity during script-driven aggression in borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 93:46–54
31. Bertsch K et al (2019) Out of control? Acting out anger is associated with deficient prefrontal emotional action control in male patients with borderline personality disorder. *Neuropharmacology* 156:107463
32. Zhou X et al (2019) Cue reactivity in the ventral striatum characterizes heavy cannabis use, whereas reactivity in the dorsal striatum mediates dependent use. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 4(8):751–762
33. Ersche KD et al (2020) Brain networks underlying vulnerability and resilience to drug addiction. *Proc Natl Acad Sci USA* 117(26):15253–15261
34. Kikuchi T et al (2019) Neural responses to action contingency error in different cortical areas are attributable to forward prediction or sensory processing. *Sci Rep* 9(1):9847
35. Jones NP et al (2020) Reduced activation in the Pallidum-thalamic-motor pathway is associated with deficits in reward-modulated inhibitory control in adults with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 5(12):1123–1133
36. Unruh KE et al (2019) Cortical and subcortical alterations associated with precision visuomotor behavior in individuals with autism spectrum disorder. *J Neurophysiol* 122(4):1330–1341
37. Koreki A et al (2019) Dysconnectivity of the agency network in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Front Psychiatry* 10:171
38. Cuesta MJ, Lecumberri P, Moreno-Izco L, López-Ilundain JM, Ribeiro M, Cabada T, Lorente-Omeñaca R, de Erausquin G, García-Martí G, Sanjuan J, Sánchez-Torres AM, Gómez M, Peralta V (2020) Motor abnormalities and basal ganglia in first-episode psychosis (FEP). *Psychol Med*. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000343>. PMID: 32114994
39. Fritze S et al (2019) Differential contributions of brainstem structures to neurological soft signs in first- and multiple-episode schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 210:101–106
40. Herold CJ, Essig M, Schroder J (2020) Neurological soft signs (NSS) and brain morphology in patients with chronic schizophrenia and healthy controls. *PLoS ONE* 15(4):e231669
41. Kong L et al (2019) Neurological soft signs and grey matter abnormalities in individuals with ultra-high risk for psychosis. *Psych J* 8(2):252–260
42. Kong L, Herold CJ, Cheung EFC, Chan RCK, Schröder J (2020) Neurological soft signs and brain network abnormalities in schizophrenia. *Schizophr Bull* 46(3):562–571. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz118>. PMID: 31773162; PMCID: PMC7147582
43. Quispe Escudero D et al (2020) Neurological soft signs (NSS) and gray matter volume (GMV) in first-episode psychosis: an analysis of NSS motor subscores. *Psychiatry Res Neuroimaging* 300:111067
44. Wolf RC, Rashidi M, Schmitgen MM, Fritze S, Sambataro F, Kubera KM, Hirjak D (2021) Neurological soft signs predict auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 47(2):433–443. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa146>. PMID: 33097950; PMCID: PMC7965075
45. Cai XL, Wang YM, Wang Y, Zhou HY, Huang J, Wang Y, Lui SSY, Möller A, Hung KSY, Mak HKF, Sham PC, Cheung EFC, Chan RCK (2021) Neurological soft signs are associated with altered cerebellar-cerebral functional connectivity in schizophrenia. *Schizophr Bull*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa200>. PMID: 33479738
46. Dean DJ et al (2020) Cognitive motor impairments and brain structure in schizophrenia spectrum disorder patients with a history of catatonia. *Schizophr Res* 222:335–341
47. Foucher JR et al (2019) A brain imaging-based diagnostic biomarker for periodic catatonia: preliminary evidence using a Bayesian approach. *Neuropsychobiology* p:1–14
48. Fritze S et al (2020) Brainstem alterations contribute to catatonia in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 224:82–87
49. Hirjak D et al (2019) Cortical contributions to distinct symptom dimensions of catatonia. *Schizophr Bull* 45(6):1184–1194
50. Hirjak D et al (2020) Multimodal magnetic resonance imaging data fusion reveals distinct patterns of abnormal brain structure and function in catatonia. *Schizophr Bull* 46(1):202–210
51. Viher PV et al (2020) Altered diffusion in motor white matter tracts in psychosis patients with catatonia. *Schizophr Res* 220:210–217

52. Wasserthal J et al (2020) Multiparametric mapping of white matter microstructure in catatonia. *Neuropsychopharmacology* 45(10):1750–1757
53. Viher PV et al (2019) Aberrant fronto-striatal connectivity and fine motor function in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* 288:44–50
54. Wertz CJ et al (2019) Disconnected and hyperactive: a replication of sensorimotor cortex abnormalities in patients with schizophrenia during proactive response inhibition. *Schizophr Bull* 45(3):552–561
55. Wolf RC et al (2020) A neural signature of parkinsonism in patients with schizophrenia spectrum disorders: a multimodal MRI study using parallel ICA. *Schizophr Bull* 46(4):999–1008
56. Lim TV et al (2019) Impairments in reinforcement learning do not explain enhanced habit formation in cocaine use disorder. *Psychopharmacology* 236(8):2359–2371
57. Chase HW et al (2020) Neural mechanisms of persistent avoidance in OCD: A novel avoidance devaluation study. *Neuroimage Clin* 28:102404
58. Ersche KD, Lim TV, Murley AG, Rua C, Vaghi MM, White TL, Williams GB, Robbins TW (2021) Reduced glutamate turnover in the putamen is linked with automatic habits in human cocaine addiction. *Biol Psychiatry* 89(10):970–979. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.12.009>. PMID: 33581835; PMCID: PMC8083107
59. van der Straten A et al (2020) The effect of distress on the balance between goal-directed and habit networks in obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry* 10(1):73
60. Li Y et al (2020) Pyrosequencing analysis of IRS1 methylation levels in schizophrenia with tardive dyskinesia. *Mol Med Rep* 21(4):1702–1708
61. Kindler J et al (2019) Functional and structural correlates of abnormal involuntary movements in psychosis risk and first episode psychosis. *Schizophr Res* 212:196–203
62. Magioncalda P et al (2020) Intrinsic brain activity of subcortical-cortical sensorimotor system and psychomotor alterations in schizophrenia and bipolar disorder: A preliminary study. *Schizophr Res* 218:157–165
63. Walther S et al (2020) Inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation to treat psychomotor slowing—a transdiagnostic, mechanism based randomized double-blind controlled trial. *Schizophr Bull Open*. <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgaa020>
64. Walther S et al (2019) Structure and neural mechanisms of catatonia. *Lancet Psychiatry* 6(7):610–619
65. Hirjak D et al (2020) Going back to Kahlbaum's psychomotor (and GABAergic) origins: is catatonia more than just a motor and dopaminergic syndrome? *Schizophr Bull* 46(2):272–285
66. Northoff G, Hirjak D, Wolf RC, Magioncalda P, Martino M (2020) All roads lead to the motor cortex: psychomotor mechanisms and their biochemical modulation in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 26(1):92–102. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0814-5>. PMID: 32555423
67. Haroche A et al (2020) Brain imaging in catatonia: systematic review and directions for future research. *Psychol Med* 50(10):1585–1597
68. Rathod B et al (2020) Neurological soft signs and brain abnormalities in schizophrenia: a literature review. *Cureus* 12(10):e11050
69. Nopoulos PC et al (2001) An MRI study of midbrain morphology in patients with schizophrenia: relationship to psychosis, neuroleptics, and cerebellar neural circuitry. *Biol Psychiatry* 49(1):13–19
70. Chase HW et al (2018) Meta-analytic evidence for altered mesolimbic responses to reward in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 39(7):2917–2928
71. Franken IH, Hendriks VM, van den Brink W (2002) Initial validation of two opiate craving questionnaires: the obsessive compulsive drug use scale and the desires for drug questionnaire. *Addict Behav* 27(5):675–685
72. Northoff G, Hirjak D, Wolf RC, Magioncalda P, Martino M (2020) Why is there symptom coupling of psychological and motor changes in psychomotor mechanisms? Insights from the brain's topography. *Mol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00945-7>. PMID: 33203994
73. Barroilhet SA, Ghaemi SN (2020) Psychopathology of mixed states. *Psychiatr Clin North Am* 43(1):27–46
74. Northoff G (2016) Spatiotemporal psychopathology I: No rest for the brain's resting state activity in depression? Spatiotemporal psychopathology of depressive symptoms. *J Affect Disord* 190:854–866
75. Northoff G et al (2011) The „resting-state hypothesis“ of major depressive disorder—a translational subcortical-cortical framework for a system disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 35(9):1929–1945
76. Hirjak D et al (2019) Antipsychotic-induced motor symptoms in schizophrenic psychoses-Part 1 : dystonia, akathisia und parkinsonism. *Nervenarzt* 90(1):1–11
77. Martino M et al (2016) Contrasting variability patterns in the default mode and sensorimotor networks balance in bipolar depression and mania. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(17):4824–4829
78. Northoff G et al (2018) Too fast or too slow? Time and neuronal variability in bipolar disorder—a combined theoretical and empirical investigation. *Schizophr Bull* 44(1):54–64
79. Peralta V et al (2010) DSM-IV catatonia signs and criteria in first-episode, drug-naive, psychotic patients: psychometric validity and response to antipsychotic medication. *Schizophr Res* 118(1–3):168–175
80. FitzGerald JJ et al (2018) Quantifying motor impairment in movement disorders. *Front Neurosci* 12:202
81. Peralta V, Cuesta MJ (2020) The effect of antipsychotic medication on neuromotor abnormalities in neuroleptic-naive nonaffective psychotic patients: a naturalistic study with haloperidol, risperidone, or olanzapine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 12(2):PCC.09m00799. <https://doi.org/10.4088/PCC.09m00799gry>. PMID: 20694120; PMCID: PMC2911000
82. Sambataro F, Fritze S, Rashidi M, Topor CE, Kubera KM, Wolf RC, Hirjak D (2020) Moving forward: distinct sensorimotor abnormalities predict clinical outcome after 6 months in patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 36:72–82. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.05.002>. PMID: 32522386
83. van der Burg NC et al (2020) The genetics of drug-related movement disorders, an umbrella review of meta-analyses. *Mol Psychiatry* 25(10):2237–2250
84. Hirjak D et al (2019) Antipsychotic-induced motor symptoms in schizophrenic psychoses-Part 2 : Catatonic symptoms and neuroleptic malignant syndrome. *Nervenarzt* 90(1):12–24
85. Hirjak D et al (2019) Antipsychotic-induced motor symptoms in schizophrenic psychoses-Part 3 : Tardive dyskinesia. *Nervenarzt* 90(5):472–484