

Perspektivwechsel-  
fMRT-Untersuchungen bei Gesunden und Patienten mit erhöhtem  
Psychoserisiko

Dissertation  
zur Erlangung der Würde  
eines Doktors der Naturwissenschaften  
der Universität Bielefeld

vorgelegt von  
Bettina Bewernick  
aus Bonn

Bielefeld 2007

## **Danksagung**

Die Experimente wurden in Kooperation mit dem Forschungszentrum Jülich durchgeführt. Mein herzlicher Dank gilt den MitarbeiterInnen dieser Einrichtung für Hilfe bei der Datenerhebung und Anregungen zur Analyse der fMRT-Daten. Meine ehemaligen Kolleginnen Natacha und Nicole haben mich in vielerlei Hinsicht unterstützt. E. gilt mein Dank für inhaltlichen und menschlichen Beistand, Frau Dr. Fußwinkel und Frau Prof. Schmutzler für ihr Engagement. Danke, Kathrin, für die zahlreiche fachliche Rückmeldung und die interessanten Diskussionen. Und ohne die vielen Stunden Babysitting von meinen lieben Schwiegereltern und Nora wäre diese Arbeit noch lange nicht fertig.

# Inhaltsverzeichnis

<b>I. Einleitung</b> .....	<b>8</b>
<b>II. Theorie und Grundlagen</b> .....	<b>9</b>
1. <i>Selbstbewusstsein</i> .....	9
2. <i>Perspektivität</i> .....	12
2.1. Perspektivität im Raum .....	12
2.2. Sozialer Perspektivwechsel (Theory of Mind, TOM).....	14
2.3. Selbst-Fremd-Unterscheidung.....	22
2.4. Zusammenhang zwischen räumlichem und sozialem Perspektivwechsel .....	24
3. <i>Schizophrenie und Früherkennung der Schizophrenie</i> .....	25
3.1. Prävalenz und Inzidenz .....	25
3.2. Diagnosekriterien und klinische Symptomatik .....	25
3.2.1. Aktuelle Diagnostik mittels ICD-10 und DSM-IV .....	25
3.2.2. Die DSM-III Kriterien für die Prodromalphase .....	27
3.3. Neuropsychologische Auffälligkeiten bei schizophrenen Psychosen .....	27
3.4. Krankheitsverlauf der Schizophrenie .....	28
3.5. Ursachen und Risikofaktoren der Schizophrenie .....	29
3.7. Die Frühverlaufsforschung der Schizophrenie.....	29
3.7.1. Das Basisstörungskonzept.....	30
3.7.2. Das Konzept des Kompetenznetzes Schizophrenie .....	31
3.8. Kognitive Funktionen bei erhöhtem Psychoserisiko.....	33
3.8.1. Neuropsychologische Untersuchungen bei erhöhtem Psychoserisiko .....	33
3.8.2. Bildgebende Verfahren bei erhöhtem Psychoserisiko.....	33
4. <i>Selbstbewusstsein und Perspektivwechsel bei schizophrenen Psychosen</i> .....	35
4.1. Ich-Störungen bei schizophrenen Psychosen .....	35
4.2. Störungen des räumlichen Perspektivwechsels bei schizophrenen Psychosen.....	38
4.3. Störungen des sozialen Perspektivwechsels (TOM) bei schizophrenen Psychosen .	39
4.3.1. Erklärungsmodelle zu TOM-Defiziten bei schizophrenen Psychosen.....	39
4.3.2. Aktuelle Befunde zu TOM-Störungen bei schizophrenen Psychosen .....	41
4.3.3. TOM-Defizite bei erhöhtem Psychoserisiko- State oder Trait ?.....	42
4.3.4. Bildgebende Studien zu TOM bei schizophrenen Psychosen .....	44
5. <i>Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)</i> .....	44
5.1. Physikalische Grundlagen .....	45
5.3. Grundlagen der funktionellen Kernspintomographie.....	47
5.4. Experimentelle Designs.....	48
5.5. Datenauswertung .....	49
5.6. Grenzen der funktionellen Kernspintomographie .....	51

### **III. Experimenteller Teil: Perspektivwechsel bei Gesunden und Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko..... 52**

1. Forschungsfragen an die Experimente .....	52
2. Experiment I - Räumlicher und sozialer Perspektivwechsel mit sicherer Zuschreibung bei Gesunden.....	55
2.1. Fragestellung und Hypothesen .....	55
2.1.1. Fragestellung .....	55
2.1.2. Hypothesen.....	55
2.1.2.1. Verhaltensdaten .....	55
2.1.2.2. fMRT-Daten .....	56
2.2. Versuchsgruppe und Methoden.....	57
2.2.1. Stichprobe.....	57
2.2.2. Stimulusmaterial, Aufgabe, Studiendesign .....	58
2.2.3. Durchführung .....	61
2.2.4. fMRT-Messparameter .....	62
2.2.5. Statistische Analyse der Verhaltensdaten .....	62
2.2.6. Bildverarbeitung und statistische Analyse der fMRT-Daten .....	62
2.3. Ergebnisse .....	64
2.3.1. Verhaltensdaten .....	64
2.3.2. fMRT-Daten .....	65
2.4. Diskussion .....	70
2.4.1. Verhaltensdaten .....	70
2.4.2. fMRT-Daten .....	71
2.4.2.1. Perspektivwechsel im Raum .....	71
2.4.2.2. Sozialer Perspektivwechsel .....	72
2.4.2.3. Erste-Person-Perspektive .....	73
2.4.2.4. Dritte-Person-Perspektive .....	75
2.4.2.5. Interaktionseffekte.....	75
2.4.3. Zusammenfassung, Grenzen der Studie und Ausblick.....	76
3. Experiment II – Perspektivwechsel bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko.....	78
3.1. Fragestellung und Hypothesen .....	78
3.1.1. Fragestellung .....	78
3.1.2. Hypothesen.....	79
3.1.2.1. Verhaltensdaten .....	79
3.1.2.2. fMRT-Daten .....	80
3.2. Versuchsgruppen und Methoden.....	82
3.2.1. Stichprobe.....	82
3.2.2. Stimulusmaterial, Aufgaben und Studiendesign .....	82
3.2.3. Durchführung .....	86
3.2.4. fMRT-Messparameter .....	87
3.2.5. Statistische Analyse der Verhaltensdaten .....	87
3.2.6. Bildverarbeitung und statistische Analyse der fMRT-Daten .....	87
3.3. Ergebnisse .....	88
3.3.1. Soziodemographische Daten und Verhaltensdaten .....	88
3.3.2. fMRT-Daten .....	90
3.3.2.1. Haupteffekte der Risikogruppe .....	90
3.3.2.2. Gruppenvergleich Kontroll- vs. Risikogruppe .....	93

3.4. Diskussion .....	99
3.4.1. Verhaltensdaten .....	100
3.4.2. fMRT-Daten .....	100
3.4.2.1. Hypofrontalität .....	102
3.4.2.2. Parietale Aktivierungsunterschiede .....	103
3.4.2.3. Okzipitallappen .....	105
3.4.2.4. Kognitive Dysmetrie .....	106
3.4.3. Zusammenfassung, Grenzen der Studie und Ausblick.....	107
<i>4. Experiment III - Sozialer Perspektivwechsel mit variierender Sicherheit der Zuschreibung bei Gesunden .....</i>	<i>109</i>
4.1. Fragestellung und Hypothesen .....	109
4.1.1. Fragestellung .....	109
4.1.2. Hypothesen .....	109
4.1.2.1. Verhaltensdaten .....	109
4.1.2.2. fMRT Daten .....	110
4.2. Versuchsgruppen und Methoden.....	111
4.2.1. Stichprobe.....	111
4.2.2. Stimulusmaterial, Aufgaben und Studiendesign .....	111
4.2.3. Durchführung .....	114
4.2.4. fMRT-Messparameter .....	114
4.2.5. Statistische Analyse der Verhaltensdaten .....	114
4.2.6. Bildverarbeitung und statistische Analyse der fMRT-Daten .....	114
4.3. Ergebnisse .....	116
4.3.1. Verhaltensdaten .....	116
4.3.2. fMRT-Daten .....	117
4.4. Diskussion .....	118
4.4.1. Verhaltensdaten .....	119
4.4.2. fMRT-Daten .....	119
4.4.2.1. Haupteffekt TOM.....	119
4.4.2.1.1. „Klassische“ TOM-Regionen.....	119
4.4.2.1.2. Das Verstehen von Gesten, Sprache und TOM.....	121
4.4.2.2. Unsicherheit der sozialen Zuschreibung- Korrelationsanalyse.....	123
4.5. Zusammenfassung, Grenzen der Studie und Ausblick.....	125
<b>IV. Zusammenfassende Diskussion und Ausblick.....</b>	<b>127</b>
<b>V. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>130</b>
<b>VI. Anhang.....</b>	<b>I</b>

## Abkürzungen

<b>1PP</b>	Erste-Person-Perspektive
<b>3PP</b>	Dritte-Person-Perspektive
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ACC /AC</b>	Anteriorer zingulärer Kortex
<b>ALM</b>	Allgemeines Lineares Modell
<b>ANOVA</b>	Varianzanalyse
<b>BA</b>	Brodman Areal
<b>BOLD</b>	Blood-oxygenation-level-dependend
<b>BSABS</b>	Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen
<b>D2</b>	Aufmerksamkeitsbelastungstest
<b>dmPFC</b>	Dorsomedialer Präfrontalcortex
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>EPI</b>	Echo-Planar-Imaging
<b>FC</b>	Frontalkortex
<b>FDR</b>	False Discovery Rate
<b>fMRT</b>	Funktionelle Magnetresonanz-Tomographie
<b>G.</b>	Gyrus
<b>HAWIE-R</b>	Hamburg-Wechsler Intelligenztest
<b>HF-Impuls</b>	Hochfrequenzimpuls
<b>ICD</b>	International Classification of Diseases
<b>IPL</b>	Inferiorer Parietallappen
<b>IPP</b>	Fragebogen zur Ich-Pathologie
<b>IQ</b>	Intelligenzquotient
<b>LPS</b>	Leistungs- Prüf- System
<b>MRT</b>	Magnetresonanz-Tomographie
<b>MWT-B</b>	Mehrfachwahl-Wortschatztest
<b>N.</b>	Nukleus
<b>OFC</b>	Orbitofrontalkortex
<b>PANSS</b>	Positive and negative Syndrome Scale
<b>PC</b>	Posteriorer zingulärer Kortex
<b>PET</b>	Positron- Emissions- Tomographie

<b>PFC</b>	Präfrontalkortex
<b>RAUM</b>	Räumlicher Perspektivwechsel
<b>rCBF</b>	Regionaler zerebraler Blutfluss
<b>ROI</b>	Region of Interest
<b>RT</b>	Reaktionszeit
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SI</b>	Subjektive Sicherheit
<b>SOZ</b>	Sozialer Perspektivwechsel
<b>STS</b>	Superiorer Sulcus Temporalis
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>TE</b>	Time to echo, Echozeit
<b>TMT</b>	Trailmaking-Test
<b>TOM</b>	Theory of Mind (Synonym gebraucht: mind reading, mentalising, sozialer Perspektivwechsel)
<b>TR</b>	Time to Repeat, Repetitionszeit
<b>vmPFC</b>	Ventromedialer Präfrontalkortex

## **I. Einleitung**

Um sich im Raum orientieren zu können, z.B. um Wegbeschreibungen zu verstehen, wird die Fähigkeit benötigt, sich die Welt aus anderen Blickwinkeln vorzustellen.

Auf sozialer Ebene erlaubt das Wechseln der Perspektive, sich in die Gedanken- und Gefühlswelt anderer Menschen hinein zu versetzen.

Sowohl die Fähigkeit zum Perspektivwechsel im Raum, als auch die Fähigkeit zum sozialen Perspektivwechsel können beeinträchtigt sein. Dies bringt erhebliche Nachteile im Alltag mit sich: räumliche Desorientierung und soziale Isolation. Es ist bekannt, dass Defizite im Perspektivwechsel insbesondere bei den Krankheitsbildern Schizophrenie und Autismus auftreten.

Die Vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Formen des Perspektivwechsels. Dabei wird mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht, welche neuronalen Korrelate räumlichem und sozialem Perspektivwechsel zu Grunde liegen. Da die Schwierigkeit des sozialen Perspektivwechsels durch den Grad an Wissen über die andere Person charakterisiert werden kann, wird erfasst, wie sich die Hirnaktivierung verändert, wenn unterschiedlich hohe Anforderungen an den Perspektivwechsel gestellt werden. Personen mit erhöhtem Schizophrenierisiko werden als prototypische psychiatrische Patientengruppe für Perspektivwechselstörungen mit gesunden Kontrollprobanden verglichen, um mögliche frühe Auffälligkeiten im Perspektivwechsel diagnostisch nutzbar zu machen.

In allen Experimenten kommen selbst erstellte Stimuli mit virtuellen Charakteren (Avatare) zum Einsatz, um die wesentlichen Aspekte des Perspektivwechsels zu operationalisieren und mögliche konfundierende Variablen auszuschließen, und um trotzdem ein möglichst lebensnahes Paradigma zu erreichen.

## **II. Theorie und Grundlagen**

Der folgende Theorieteil stellt den aktuellen Stand zu verschiedenen Aspekten des Perspektivwechsels dar. Die Einnahme der eigenen Perspektive wird in Kapitel eins behandelt, Perspektivwechsel im Raum und im sozialen Kontext wird in Kapitel zwei dargestellt. Da die Früherkennung der Schizophrenie ein neuer Forschungszweig ist, werden Diagnosekriterien, Forschungskonzepte und erste Ergebnisse zu kognitiven Auffälligkeiten ebenfalls behandelt (Kapitel drei). Über die Schizophrenie als prototypische Krankheit für Störungen des Perspektivwechsels, wird in Kapitel vier berichtet. Da es sich in der vorliegenden Arbeit um Experimente mittels fMRT handelt, ist Kapitel fünf der Erläuterung dieser Methode gewidmet.

### **1. Selbstbewusstsein**

Der Begriff Selbstbewusstsein bedeutet, sich seiner selbst bewusst zu sein, also seine körperlichen und mentalen Zustände als eigene Zustände wahrzunehmen. Selbstbewusstsein umfasst physische und psychische Aspekte und kann untergliedert werden in Meinigkeit, Perspektivität und transtemporale Einheit (Vogeley, Kurthen, Falkai & Maier, 1999). Meinigkeit bedeutete, sich darüber bewusst zu sein, dass man selbst etwas tut (sogen. Agentenschaft), etwas wahrnimmt, Gedanken hat usw.. Perspektivität ist auf den Körper als Mittelpunkt der Wahrnehmung bezogen, d.h. man zentriert die multimodalen Sinneseindrücke um den eigenen Körper, auch Erste- Person- Perspektive (1PP) genannt. Die transtemporale Einheit entsteht durch das Bewusstsein, längerfristige Überzeugungen, Persönlichkeitseigenschaften und autobiographische Erinnerungen zu haben (Vogeley et al., 1999).

Das Modell von Albert Newen beschreibt Selbstbewusstsein auf fünf Ebenen (Newen & Vogeley, 2003). Die einfachste Ebene stellen non-konzeptionelle Körperrepräsentationen dar (z.B. die Wahrnehmung von Hunger), gefolgt von der Fähigkeit, Objekte zu klassifizieren (z.B. sehen und ergreifen eines Balls), dem Kategorisieren von komplexen Szenen oder von dynamischen Ereignissen (z.B. Geburtstagsparties), der Attribution von propositionalen Einstellungen (z.B. Trennung zwischen eigenem und fremdem Wissen) und dem Verfügen über iterativ meta-repräsentationale propositionalen Einstellungen (d.h. die Fähigkeit über mentale Modelle anderer Personen über andere Personen nachzudenken, z.B. „John glaubt,

dass Mary glaubt, dass die Schokolade in der Küche ist“) (Newen & Vogeley, 2003, S. 532).

Physische und psychische Komponenten des Selbstbewusstseins wurden experimentell operationalisiert: Schon in den 70er Jahren untersuchte Gallup im Spiegeltest, ob Menschen und Affen ihr Gesicht als eigenes erkennen (Gallup, 1977). Später konnte mit diesem Test gezeigt werden, dass schon Babys mit 18-24 Monaten eine Vorstellung von sich selbst haben (Lewis, Sullivan, Stanger & Weiss, 1989). Das Wiedererkennen des eigenen Gesichts aus verfremdeten Bildern (Keenan, Ganis, Freund & Pascual-Leone, 2000), das Identifizieren der eigenen Handschrift, der eigenen Wurfbewegung, des eigenen Klatschens oder Klavierspielens (Flach, Knoblich & Prinz, 2004; Knoblich, Seigerschmidt, Flach & Prinz, 2002; Repp & Knoblich, 2004) sind weitere Paradigmen zur Erforschung des physischen Selbstbewusstseins. Auch die Beschreibung des Raumes aus der eigenen Perspektive gehört zum physischen Bereich der Selbstbewusstseinsforschung (Vogeley & Fink, 2003).

Zur Erforschung psychischer Komponenten des Selbstbewusstseins sollten Probanden beispielsweise entscheiden, ob Adjektive sie selbst beschreiben (Kircher et al., 2000), autobiographische Erlebnisse berichten oder Geschichten aus der eigenen Perspektive erzählen (Fink et al., 1996; Kelley et al., 2002; Vogeley et al., 2001).

Es wird vermutet, dass Selbstbewusstsein durch episodisch aktive neuronale Aktivierung eines Netzwerkes zustande kommt (Vogeley et al., 1999) und nicht durch eine einzige Hirnregion repräsentiert ist. Dieses Netzwerk ist aktiv, wenn die Erfahrung von Selbstbewusstsein auftritt, unabhängig von der Ebene, auf der Selbstbewusstsein repräsentiert ist (Newen & Vogeley, 2003).

In einem Überblicksartikel fassten Northoff und Bermpohl die neuronale Repräsentation von Selbstbewusstsein zusammen (Northoff & Bermpohl, 2004). Insbesondere medial gelegene kortikale Regionen werden für selbstbezügliche Informationsverarbeitung benötigt. Dazu gehören der mediale Präfrontalkortex, anteriorer und posteriorer zingulärer Kortex und Präkuneus (Kelley et al., 2002; Ruby & Decety, 2001; Vogeley et al., 2004) (s. Abb. 1). Laterale Hirnregionen, die mit selbstbezüglicher Informationsverarbeitung in Zusammenhang gebracht wurden, liegen meist im rechten Präfrontalkortex und im rechten Parietallappen (Northoff & Bermpohl, 2004). Agentenschaft geht beispielsweise mit Aktivierungen im rechten

inferioren Parietallappen und der Insula einher (N. David et al., 2006; Farrer & C. Frith, 2002; Ruby & Decety, 2001).

Northoff und Bermpohl unterscheiden zwischen der Repräsentation selbstbezoglicher Informationen im orbitomedialen Präfrontalkortex, der Bewertung im dorsomedialen Präfrontalkortex, dem Überwachen (Monitoring) im anterioren zingulären Kortex und der Integration selbstbezoglicher Informationen im posterioren zingulären Kortex (Northoff & Bermpohl, 2004).

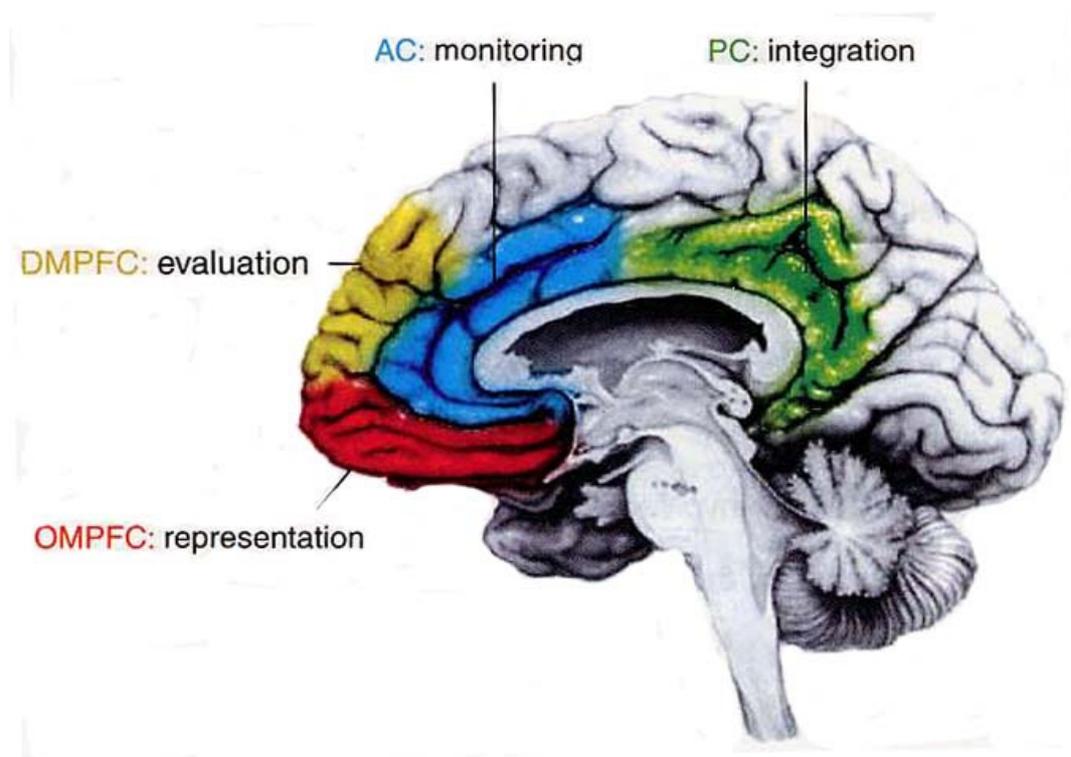


Abb. 1: Mediale Strukturen für die Verarbeitung selbstbezoglicher Informationen (OMPFC = orbitomedialer Präfrontalkortex, DMPFC = dorsomedialer Präfrontalkortex, AC = anteriorer zingulärer Kortex, PC = posteriorer zingulärer Kortex). Nach Northoff & Bermpohl, 2004.

Studien legen nahe, dass die neuronale Repräsentation des Selbstbewusstseins einen Zusammenhang mit dem so genannten Ruhemodus („Default Mode“) des Gehirns hat (Gusnard, Akbudak, Shulman & Raichle, 2001). In Ruhe, ohne experimentelle Aufgabe und bei geschlossenen Augen, konnte häufig ein bestimmtes Muster von Hirnaktivität in medialen kortikalen Arealen (posteriöer zingulärer Kortex, medialer PFC, Präkuneus) beobachtet werden, welches dem Netzwerk für die Verarbeitung selbstbezoglicher Informationen entspricht (Gusnard et al., 2001).

## 2. Perspektivität

Im folgenden Kapitel wird der aktuelle Forschungsstand zum räumlichen und sozialen Perspektivwechsel dargestellt. Zuletzt werden Befunde diskutiert, die einen potentiellen Zusammenhang beider Formen des Perspektivwechsels nahe legen.

Perspektivität bedeutet, die Welt von einem bestimmten Blickwinkel aus zu sehen. Diese Fähigkeit ist eine Komponente des Selbstbewusstseins und umfasst sowohl Perspektivnahme im Raum (räumlicher Perspektivwechsel), als auch die Fähigkeit, sich mental in eine Person hinein zu versetzen, der sogenannte soziale Perspektivwechsel.

### 2.1. Perspektivität im Raum

Räumliche Perspektivität ist die Fähigkeit, Informationen um einen Punkt im Raum zu zentrieren. Handelt es sich dabei um die eigene Körperachse, spricht man von „Erste- Person- Perspektive“ (1PP). Werden die Informationen auf die Körperachse einer anderen Person bezogen, spricht man von der „Dritte- Person- Perspektive“ (3PP) (Vogeley & Fink, 2003). Beides geschieht in einem egozentrischen Referenzrahmen, d.h. die Informationen werden um die eigene bzw. fremde Körperachse zentriert (Subjekt-zu-Objekt-Relationen) und nicht allozentrisch in Bezug zueinander (Objekt-zu-Objekt-Relationen wie bei Landkarten) betrachtet (Vogeley & Fink, 2003). 1PP und 3PP unterscheiden sich also darin, ob die Rauminformationen auf das Subjekt selbst bezogen sind (1PP) oder auf einen anderen Blickpunkt transponiert werden (3PP).

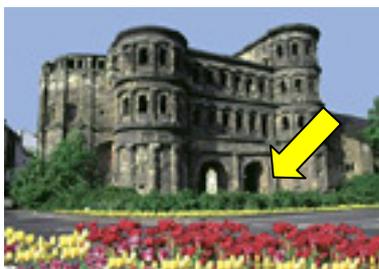


Abb. 2: Porta Nigra aus 1PP.

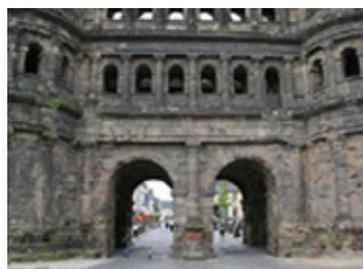


Abb. 3: Porta Nigra aus der Perspektive eines Touristen (3PP), der unter dem Torbogen steht (s. gelber Pfeil in Abb.2).

Räumlicher Perspektivwechsel wird schon lange in der Entwicklungspsychologie untersucht. Piaget (1971) nannte die Unfähigkeit von Kindern zur Perspektivübernahme Egozentrismus, den er unter anderem mit dem „Drei-Berge-

Versuch“ nachwies: einem Kind wird ein Modell mit drei Bergen vorgelegt. Es soll das Foto aussuchen, welches seine Sicht auf das Modell wiedergibt. Danach wird es gebeten, das Foto auszuwählen, welches das Modell aus der Perspektive einer anderen Person zeigt. Piaget postulierte, dass Kinder bis sieben Jahre unfähig zum Perspektivwechsel seien (Piaget, 1971).

Flavell und Kollegen (1981) unterteilten verschiedene Ebenen des räumlichen Perspektivwechsels und wiesen nach, dass Kinder schon wesentlich früher Fähigkeiten des Perspektivwechsels besitzen (Flavell et al., 1981). Level eins nach Flavell und Kollegen (1981) bedeutet zu wissen, dass ein anderer etwas sehen kann, was man selbst nicht sieht. Schon mit ca. zwei Jahren sind Kinder zu dieser Unterscheidung fähig. Dass ein Objekt aus einer anderen Perspektive unterschiedlich aussehen kann, kennzeichnet Level zwei. Erst Vierjährige erreichen diese Ebene (Flavell et al., 1981). Newcombe (1989) beschrieb verschiedene Faktoren, die den Erfolg von räumlichem Perspektivwechsel beeinflussen. So verändert sich der Schwierigkeitsgrad, wenn Objekte der Szenerie teilweise verdeckt werden und Puppen anstelle von Menschen zur Indikation der Perspektive genutzt werden (Newcombe, 1989).

Zwei kognitive Strategien werden beim räumlichen Perspektivwechsel unterschieden: egozentrischer Perspektivwechsel und mentale Rotation. Beim egozentrischen Perspektivwechsel stellt man sich vor, selbst einen anderen Blickwinkel im Raum einzunehmen. Bei der mentalen Rotation stellt man sich vor, dass die Objekte eine andere Lage im Raum einnehmen. Beide Fähigkeiten lassen sich experimentell operationalisieren. Das oben beschriebene Drei-Berge-Experiment (Piaget, 1971) basiert auf egozentrischem Perspektivwechsel, während zur Lösung der bekannten Shepard-Metzler-Figuren (Shepard & Metzler, 1971) mentale Rotation erfolgen muss. Bei vielen Raumkognitionsaufgaben können wahlweise beide Strategien angewendet werden. Fehler geben darüber Aufschluss, welche Strategie benutzt wurde: bei egozentrische Perspektivwechsel werden die Objekte mehr aus der aktuellen Position des Betrachters beschrieben, während keine systematischen Fehler bei der mentalen Rotation auftreten (Kozhevnikov & Hegarty, 2001). Eine Studie von Kozhevnikov und Kollegen (2001) legt nahe, dass ab 90 Grad Drehwinkel egozentrischer Perspektivwechsel bevorzugt wird. Es ist auch gezeigt worden, dass Fehler und Reaktionszeiten zunehmen, je größer das Areal ist, das betrachtet wird

und je größer der vorgestellte vom tatsächlichen Blickpunkt abweicht (Amorim & Stucchi, 1997).

Es gibt Hinweise, dass die Fähigkeit zum egozentrischen Perspektivwechsel im Alter stärker abnimmt als die Fähigkeit zur mentalen Rotation (Newcombe, 1989).

Zwei Theorien beschreiben die kognitive Leistung beim egozentrischen Perspektivwechsel: die Transformationstheorie besagt, dass zusätzliche kognitive Transformationsoperationen auf den zugrunde liegenden Raumrepräsentationen stattfinden. Die egozentrische wird auf die allozentrische Repräsentation aufgelegt (May, 2000). Die Interferenzhypothese erklärt die Schwierigkeit zum egozentrischen Perspektivwechsel damit, dass die aktuelle Repräsentation der Körperposition mit der vorgestellten Position interferiert. Die Nutzung alternativer Raumkodierungen wird durch die sensumotorisch wahrgenommene Objektlokalisierung behindert (May, 2000).

Studien mit bildgebenden Verfahren zeigen, dass besonders der Parietallappen und der prämotorische Kortex an räumlichem Perspektivwechsel (3PP) beteiligt sind (N. David et al., 2006; Vokeley & Fink, 2003; Zacks, Rypma, Gabrieli, Tversky & Glover, 1999). Es ist bekannt, dass der Parietallappen für verschiedene räumliche Funktionen wichtig ist, z.B. beim visuell-räumlichen Urteilen, während der Navigation im Raum und auch bei der mentalen Rotation von Objekten (Marshall & Fink, 2001; Zacks, Vettel & Michelon, 2003). Schädigungen des rechten Parietallappens führen zu egozentrischer Desorientierung (Aguirre & D'Esposito, 1999). Der dorsale visuelle Pfad endet im superioren Parietallappen und projiziert zu prämotorischen Arealen, die an egozentrische räumliche Verarbeitung, Planung und Ausführung von Bewegungen beteiligt sind (Andreasen, 1997; Creem et al., 2001).

## **2.2. Sozialer Perspektivwechsel (Theory of Mind, TOM)**

Der Begriff Theory of Mind (TOM) wurde von Premack und Woodruff in der Tierforschung eingeführt. *„In saying that an individual has a theory of mind, we mean that the individual imputes mental states to himself and to others (either to conspecifics or to other species as well)“* (Premack & Woodruff, 1978 S. 515). TOM ist also definiert als die Fähigkeit, anderen mentale Zustände bzw. propositionale Einstellungen (z.B. Gefühle, Gedanken, Ziele) zuzuschreiben, um deren Verhalten zu erklären oder vorausszusehen (Premack & Woodruff, 1978). Synonym verwendet werden in der Literatur Mentalising, Intentional Stance, Reflexive Awareness, Metarepräsentation, Mind Reading, mentale Zuschreibung, mentale Attribuierung und

mentaler/sozialer Perspektivwechsel (Harrington, Siegert & McClure, 2005). Zunehmend wird unter TOM auch die ursprünglich in der Definition von Premack und Woodruff enthaltene Fähigkeit verstanden, sich selbst eigene mentale Zustände zuzuschreiben (Abu-Akel, 2003; Premack & Woodruff, 1978; Vogeley et al., 2001). Unter TOM zweiter Ordnung versteht man die Attribuierung mentaler Zustände an eine andere Person, die sich mit den mentalen Zuständen einer weiteren Person beschäftigt, z.B. „Mary denkt, Pete mag keine Schokolade.“ (Vogeley et al., 2001). TOM ist Voraussetzung für die Teilnahme am sozialen Leben, für die Schaffung sozialer Beziehungen, für das Verständnis von Literatur und Kunst, für das Erkennen von Humor und Täuschung. TOM ist eine hoch anspruchsvolle kognitive Leistung, die den Mensch mit wenigen Ausnahmen vom Tier unterscheidet (Siegal & Varley, 2002). Möglicherweise wurde die Fähigkeit zu TOM entwickelt, um sich den steigenden komplexen sozialen Interaktionen anzupassen (Brune, 2005).

Das Forschungsfeld TOM umfasst u. a. Empathie, Erkennen von Täuschung, Emotionserkennung, Verstehen von Metaphern, Ironie und Witzen, Kooperation und Konkurrenz in Spielen. Es wird unterschieden, ob man retrospektiv („offline“) das Verhalten einer Person erklärt oder während eines gerade ablaufenden Geschehens („online“) sozialen Perspektivwechsel vollzieht (Gallagher & C. Frith, 2003) und ob Emotionen beim Perspektivwechsel mit beteiligt sind (Hynes, Baird & Grafton, 2006).

Als Vorstufen von TOM werden Fähigkeiten wie die Unterscheidung zwischen belebten und unbelebten Objekten, geteilte Aufmerksamkeit („Shared Attention“), Blickverfolgung, Imitationslernen und die Selbst-Fremd-Differenzierung verstanden (Abu-Akel, 1999). Generelles Wissen über die Welt (z.B. Skriptwissen), spezifisches Wissen über den anderen und die Fähigkeit zu beobachten, was die andere Person gerade tut, stellen essentielle kognitive Fähigkeiten für TOM dar (Gallagher & C. Frith, 2003). Dies zeigt, dass TOM eine sehr komplexe Fähigkeit ist, die nur durch das Zusammenspiel vieler kognitiver Prozesse zustande kommt. Bei Patienten mit psychiatrischen Krankheiten (z.B. bei Autismus, Schizophrenie) und bei Menschen mit frontalen Läsionen können diese Fähigkeiten gestört sein (Brune, 2005) (s. Kapitel „Störungen des sozialen Perspektivwechsels bei schizophrenen Psychosen“).

Verschiedene, nicht notwendigerweise nur soziale Stimuli, lösen automatisch TOM aus (Abu-Akel, 2003). Auch bewegten Objekten schreibt man bei bestimmten Bewegungen mentale Zustände zu (Castelli, C. Frith, Happe & U. Frith, 2002; Russell, Reynaud, Herba, Morris & Corcoran, 2006). Im Alltag, z.B. während eines

Gesprächs, ist man sich häufig nicht bewusst, dass man ständig Hypothesen über den inneren Zustand des Gesprächspartners bildet.

Verschiedene Theorien haben sich mit dem Mechanismus und den zum sozialen Perspektivwechsel notwendigen kognitiven Fähigkeiten beschäftigt: um TOM ausüben zu können, müssen propositionale Einstellungen vorhanden sein (glauben dass, so tun als ob, wollen dass etc.), d.h. eine primäre Repräsentation (z. B. „Heute ist Montag.“) wird in eine Metarepräsentation eingebettet (z. B. „Sophie glaubt, dass heute Montag ist.“). Die Verwendung von Metarepräsentationen koppelt den Inhalt der Proposition von der Realität ab („Es ist zwar Sonntag, aber Sophie glaubt, dass heute Montag ist.“) (Langdon, Coltheart & Ward, 2006).

Baron-Cohen beschrieb vier Module, die zu TOM beitragen: das Erkennen von Intentionen („Intentional Detector“), das Erkennen der Blickrichtung der anderen Person („Eye Direction Detector“), geteilte Aufmerksamkeit („Shared Attention Mechanism“) und der TOM-Mechanismus („Theory of Mind Mechanism“). Er betonte die Rolle des orbitofrontalen Kortex für diese Prozesse (Baron-Cohen et al., 1994).

Scholl und Leslie (1999) haben vorgeschlagen, dass ein Selektionsmechanismus („Selection Processor“) existiert, mit dessen Hilfe zwischen relevanten und irrelevanten Kontextinformationen unterschieden wird. Ein intakter Selektionsmechanismus erhöhe die Wahrscheinlichkeit, dass mentale Zustände korrekt zugeschrieben werden (Scholl & Leslie, 1999).

Besonders zwei Theorien haben seit 1992 Experimente angestoßen: die Simulationstheorie (Harris, 1992) und die Theorie-Theorie (Gopnik & Wellman, 1992). Die Simulationstheorie besagt, dass TOM dadurch möglich ist, dass man seine eigenen Haltungen auf eine andere Person projiziert. Die eigenen Vorstellungen dienen als Modell, um sich die Vorstellungen anderer Personen zu erschließen (Harris, 1992). Man braucht dazu keine Theorien oder ein Konzept für TOM. Diese Theorie wird seit der Entdeckung der Spiegel-Neurone (Rizzolatti, Fadiga, Fogassi & Gallese, 1999) im Bereich der Neurowissenschaften bevorzugt (Mitchell, Macrae & Banaji, 2006).

Die Theorie-Theorie besagt, dass TOM ein unterschiedliches, unabhängiges, über die Entwicklung gelerntes Wissen ist, das unabhängig von Selbstbewusstsein ist und auch unabhängige neuronale Korrelate von Selbstbewusstsein hat. Diese Theorie beinhaltet, dass man im Laufe des Lebens eine Alltagstheorie über die mentalen Zustände anderer entwickelt (Gopnik & Wellman, 1992).

Wahrscheinlich werden Prozesse aus Simulations- und Theorie-Theorie bei TOM angewendet (Vogeley et al., 2001).

Einigkeit herrscht darüber, dass zu TOM das Wissen gehört, dass mentale Zustände unabhängig von der Realität sein können, d.h. dass andere Personen eine falsche Überzeugung haben können (Gallagher & C. Frith, 2003; Siegal & Varley, 2002). Dazu muss das eigene Wissen über einen Sachverhalt gehemmt bzw. relativiert werden. Die Anne-und-Sally-Geschichte ist ein Beispiel für die Operationalisierung von sozialem Perspektivwechsel mit falschen Überzeugungen (False-Belief-Task, s. Abb. 4) (Sommer et al., 2007).

Neuere Operationalisierungen von TOM sind Paradigmen, in denen die 1PP mit einer 3PP kontrastiert wird, z.B. die Entscheidung, ob Adjektive einen selbst oder eine andere Person beschreiben (D'Argembeau et al., 2007; Kircher et al., 2002), oder die Zuschreibung mentaler Zustände zu sich selbst oder zu anderen mittels TOM-Geschichten (Vogeley et al., 2001).

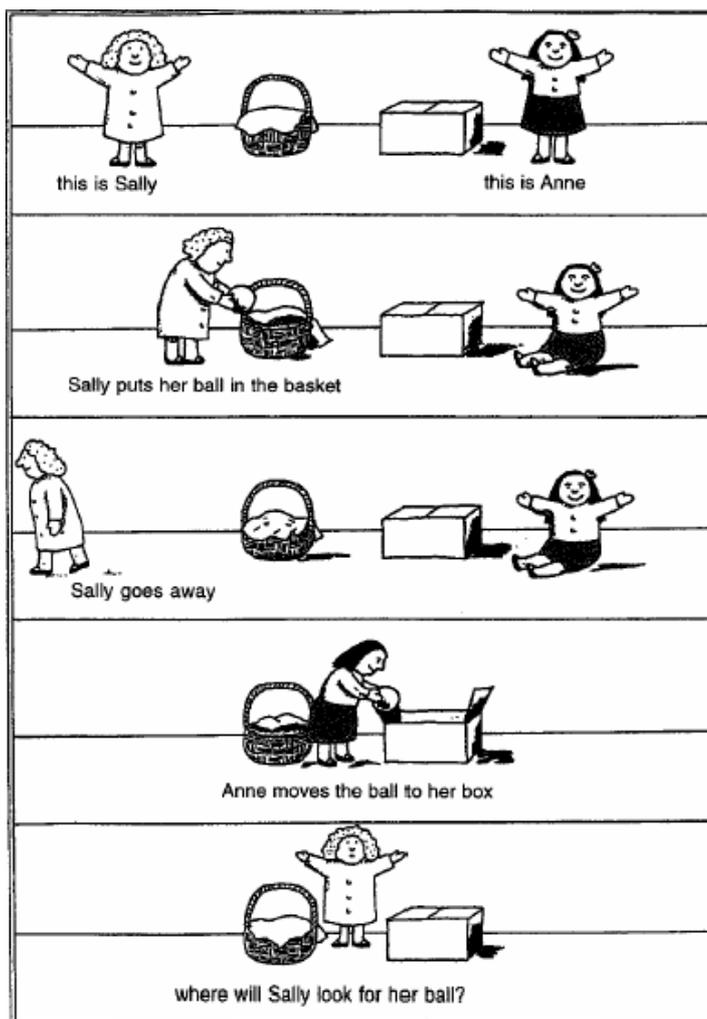


Abb. 4: False-Belief-Task (nach C. Frith & U. Frith, 1999).

Kritisch sei angemerkt, dass die meisten Untersuchungen ohne Berücksichtigung von Testgütekriterien erfolgen und die meisten TOM-Tests noch nicht standardisiert sind. Kritik an der Operationalisierung von TOM als False-Belief-Task bieten zudem Wellmann und Kollegen (2001). Die Autoren argumentieren, dass mehr nötig zum Erfolg von False-Belief-Tasks sei als ein Konzept von Überzeugung zu besitzen (z.B. Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache) und das Konzept TOM bestehe ferner nicht nur aus der Fähigkeit, False-Belief-Tasks zu lösen (Wellman et al., 2001).

Es ist auch bekannt, dass TOM häufig mit anderen kognitiven Fähigkeiten korreliert: Zusammenhänge mit Exekutivfunktionen, sprachlichen Fähigkeiten und logischem Schließen konnten gefunden werden (Brunet, Sarfati, Hardy-Bayle & Decety, 2003; Fletcher et al., 1995; Pickup & C. Frith, 2001; Saxe, Carey & Kanwisher, 2004). Es wird deshalb diskutiert, ob Kinder und Patienten in TOM-Aufgaben deshalb versagen, weil die anderen Fähigkeiten noch nicht entwickelt sind bzw. beeinträchtigt sind (Saxe et al., 2004). Um den Einfluss anderer kognitiver Leistungen zu minimieren, führten beispielsweise Gallagher und Kollegen (2000) eine Studie mit nonverbalem Stimulusmaterial durch.

Weiterhin ist unklar, ob TOM als eine eigenständige kognitive Fähigkeit betrachtet werden kann, implementiert als TOM-Modul im Gehirn (Apperly, Samson & Humphreys, 2005; Mitchell, 2007; Siegal & Varley, 2002; Stone & Gerrans, 2006).

Siegal und Varley (2002) stellten die Theorie auf, dass ein „Core System“ existiert, bestehend aus Amygdala, OFC und Gyrus Temporalis superior, welches unbedingt notwendig aber nicht hinreichend für TOM ist. Sprachliche Fähigkeiten, Exekutivfunktionen und visuell-räumliche Fähigkeiten sollen „Co-opt Systeme“ darstellen, also nur für manche TOM Aufgaben relevant sein (Siegal & Varley, 2002). Gegen ein TOM-Modul argumentieren unter anderen Stone und Gerrans (2006). Sie unterscheiden Domänen übergreifende Mechanismen (Exekutivfunktionen, Metarepräsentation) von Domänen spezifischen, einfachen kognitiven Mechanismen (Gesichtserkennung, Blickverfolgung, gemeinsame Aufmerksamkeit), deren Interaktion TOM ermöglicht. Sie argumentieren, dass bislang keine selektiven TOM-Defizite nachgewiesen werden konnten, sondern immer gleichzeitig eine oder mehrere der oben genannten Fähigkeiten gestört sind (Stone & Gerrans, 2006). Auch Apperly und Kollegen (2005) kommen zu dem Ergebnis, dass es keine neuropsychologische Evidenz für ein domänenspezifisches TOM-Modul gibt.

Kinder können TOM ungefähr ab dem Alter von vier Jahren (U. Frith & C. Frith, 2003; Saxe et al., 2004). Schon viel früher entwickeln sich soziale Fähigkeiten, die Vorstufen von TOM darstellen: mit drei Monaten bevorzugen Kinder soziale Stimuli und verfolgen sich selbst bewegende Objekte, mit sechs Monaten können Kinder zwischen belebten und unbelebten Objekten unterscheiden, im Alter von neun Monaten Ziele repräsentieren und mit einem Jahr sind Kinder fähig, die Blickrichtung und die emotionale Bedeutung von Gesten zu nutzen, um das Verhalten anderer, z. B. das Greifen von Gegenständen, vorher zu sagen (U. Frith & C. Frith, 2003). Mit 18 Monaten beherrschen Kinder das Symbolspiel und damit einen wichtigen Schritt, Realität und mentale Überzeugung zu trennen (U. Frith & C. Frith, 2003).

Selman und Byrne (1974) unterscheiden vier Level von TOM- Fähigkeiten und belegen diese mit Tests zu sozialen Dilemmas: Level eins bedeutet egozentrische Rollenübernahme: ab ca. vier Jahren ist diese vorhanden, die Selbst-Fremd-Differenzierung ist möglich, aber zwischen der eigenen Interpretation der sozialen Welt und der Interpretation anderer kann nicht unterschieden werden. Level zwei heißt subjektive Rollenübernahme, ab ca. sechs Jahren verstehen Kinder, dass verschiedene Menschen in der gleichen Situation unterschiedliche Informationen haben und daher die Situation verschieden interpretieren, zeitgleich kann jedoch nur die eigene oder die Perspektive eines anderen eingenommen werden, Level drei wird als Selbst-reflexive Rollenübernahme bezeichnet. Erst ab ca. acht Jahren wird verstanden, dass Menschen unterschiedlich empfinden oder denken können, weil sie unterschiedliche Werte oder Ideen haben, das eigene Verhalten kann vom Standpunkt einer anderen Person betrachtet werden, das Verhalten, Motive und Ziele anderer können antizipiert werden. Level vier, die wechselseitige Rollenübernahme ist erst ab ca. 10 Jahren möglich; die Situation kann „neutral“ von außen betrachtet werden, unabhängig vom Blickpunkt einer Person, können verschiedene Perspektiven simultan berücksichtigt werden (Selman & Byrne, 1974).

TOM wurde mit vielen Hirnarealen in Verbindung gebracht (s. Abb. 5): Areale des limbischen und paralimbischen Systems (Amygdala, orbitofrontaler Kortex, ventraler medialer PFC, anteriorer Teil des ACC), Insula, Strukturen im präfrontalen Kortex (dorsaler medialer PFC und inferolateraler FC) sowie im superioren Temporal-lappen (Temporo-parietaler Übergang, STS) (Abu-Akel, 2003; Blakemore, Winston & U. Frith, 2004; C. Frith, 2003; C. Frith & U. Frith, 1999; Gallagher & C. Frith, 2003; Saxe et al., 2004; Siegal & Varley, 2002).

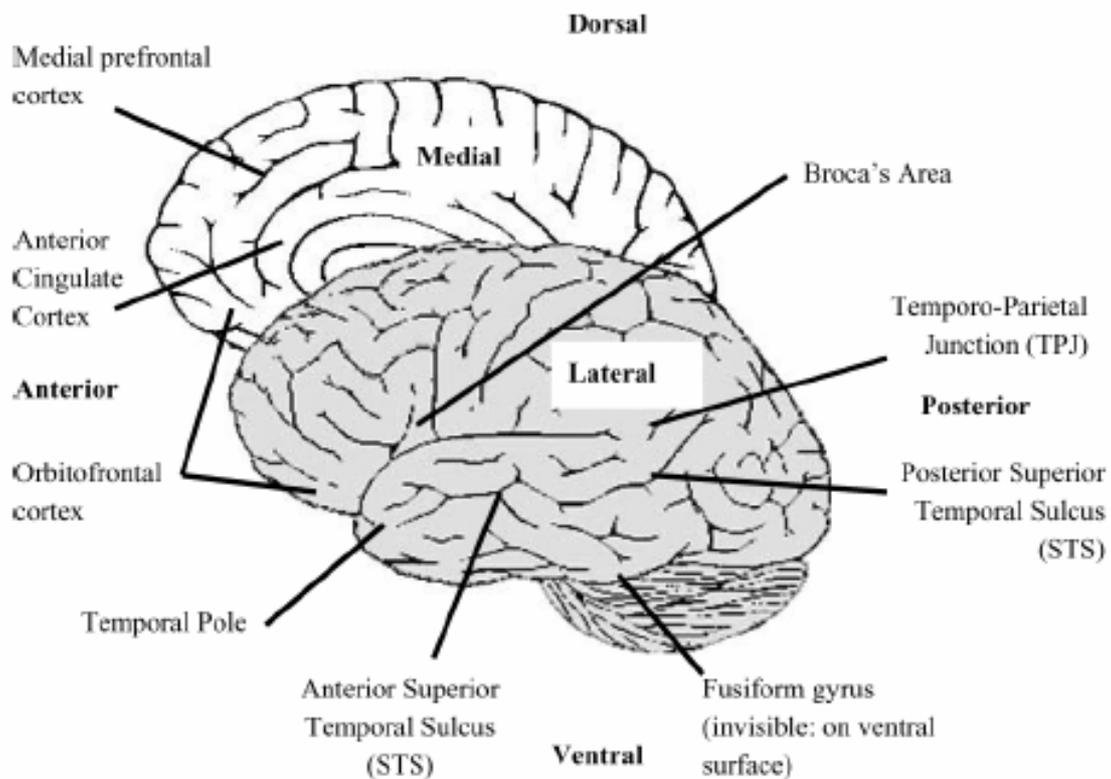


Abb 5: Hirnareale, die mit TOM in Verbindung gebracht werden (nach Saxe et al., 2004)

Studien, in denen die Zuschreibung eines mentalen Zustands an eine andere Person mit der Zuschreibung zu sich selbst kontrastiert wurde, konnten hingegen neuronale Aktivierung in parietalen Regionen, wie z.B. dem inferioren (Farrer & C. Frith, 2002; Ruby & Decety, 2001; Vogeley et al., 2001) und superioren Parietallappen (Vogeley et al., 2001) sowie im Prämotorischen Kortex (Vogeley et al., 2004) und im Präkuneus (Ruby & Decety, 2001) messen.

Trotz der Vielzahl der mit TOM in Verbindung gebrachten Hirnregionen und der Unterschiedlichkeit der Operationalisierung dieses Konstruktes kommen bestimmte Hirnregionen weitgehend in allen TOM-Studien vor (Abu-Akel, 2003; C. Frith, 2003; U. Frith & C. Frith, 2003; Gallagher & C. Frith, 2003). Der mögliche Beitrag dieser Hirnregionen wird im Folgenden beschrieben.

Der Mediale PFC ist beim Abruf autobiographischer Gedächtnisinhalte und beim Beginn von Kommunikation beteiligt (C. Frith, 2003). Möglicherweise findet hier auch das Abkoppeln der Realität statt und die zeitgleiche Verarbeitung der eigenen und fremden Perspektive (C. Frith, 2003). Speziell der rostrale Teil des anterioren zingulären Kortex (Nomenklatur nach Bush, Luu & Posner, 2000) wird mit TOM in Verbindung gebracht (D'Argembeau et al., 2007). Dieser Bereich spielt auch bei der

Verarbeitung emotionaler Reize eine Rolle (Bush et al., 2000). Exekutivfunktionen und kognitive Kontrolle, die auch mit dem ACC verbunden werden, sind hingegen im dorsalen Teil des ACC lokalisiert (Gallagher & C. Frith, 2003).

Der Temporalpol ist vermutlich am Abruf so genannter Scripts beteiligt, d.h. der Einbettung der aktuellen Situation in einen weiten semantischen und emotionalen Kontext. Diese Region trägt durch den Abruf autobiographischer Gedächtnisinhalte und dem Erkennen von Gesichtern, Szenen und Stimmen zu TOM bei (U. Frith & C. Frith, 2003). Im superioren Temporallappen (besonders STS) wird Wissen über komplexes Verhalten abgerufen, um den nächsten Schritt von Verhalten vorherzusagen. Auch beim Betrachten von biologischer Bewegung („Biological Motion“), Körperteilen, von Blickbewegung und bei geteilter Aufmerksamkeit („Shared Attention“) als Vorstufe von TOM wird der STS aktiviert (U. Frith & C. Frith, 2003).

Neben der großen Überlappung der neuronalen Aktivierung über verschiedene Paradigmen hinweg haben aktuelle Studien auch Unterschiede zwischen verschiedenen Aspekten von TOM gezeigt (Hynes et al., 2006):

Aktivierung des orbitofrontalen Kortex während mentaler Zuschreibung wurde besonders bei emotionalem TOM (z. B. der faux-pas test) beobachtet (Hynes et al., 2006; Shamay-Tsoory, Tomer, Berger, Goldsher & Aharon-Peretz, 2005). Inwiefern diese Region für TOM generell notwendig ist, wird diskutiert (Baron-Cohen et al., 1994; C. Frith, 2003; U. Frith & C. Frith, 2003). Möglicherweise ist der OFC an der Verarbeitung aversiver Reaktionen anderer Menschen beteiligt (Gallagher & C. Frith, 2003). Die Amygdala versieht Stimuli schnell und automatisiert mit emotionaler Bedeutung. Sie ist ebenfalls nicht durchgängig bei TOM-Studien aktiviert und hat möglicherweise bei der Entwicklung von TOM eine tragende Funktion (Gallagher & C. Frith, 2003). Wird TOM als Empathie operationalisiert, wurden neben dem „klassischen“ TOM-Netzwerk zusätzlich noch Regionen für emotionale Verarbeitung (Parazingulärer Kortex, Amygdala) rekrutiert (Vollm et al., 2006). In einer Studie, in der Probanden spontan anderen Personen mentale Zustände zuschreiben sollten (online-TOM), wurden zusätzlich das posteriore Zingulum, der Hippokampus und Regionen im Mittelhirn (Thalamus, Hypothalamus) rekrutiert (Raichle et al., 2001; Rilling, Sanfey, Aronson, Nystrom & Cohen, 2004).

Abou-Akel (2003) hat ein Modell vorgeschlagen, das den Informationsfluss in verschiedenen Hirnarealen während TOM beschreibt (s. Abb. 6): je nachdem, ob es sich um selbstbezügliche oder fremdbezügliche mentale Zuschreibung handelt,

werden die Informationen vom inferioren Parietallappen (Zuschreibung zu sich selbst) oder vom Sulcus Temporalis superior (Zuschreibung zu anderen) ausgehend in den gleichen Regionen weiter verarbeitet: die ankommenden Informationen aus Parietallappen oder STS werden im OFC, ventromedialen PFC und ACC kognitiv und affektiv integriert, so dass dann im PFC eine Entscheidung gefällt und ausgeführt wird.

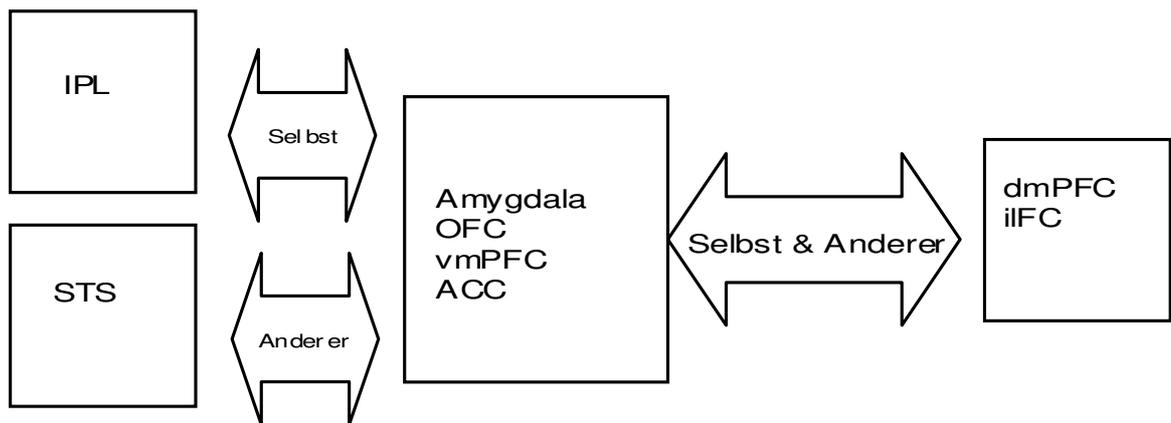


Abb. 6: Neuroanatomisches TOM-Modell (nach Abu-Akel, 2003): der Informationsfluss erfolgt durch verschiedene Hirnarealen, je nachdem, ob es sich um selbstbezügliche oder fremdbezügliche mentale Zuschreibung handelt. IPL = inferioren Parietallappen, STS = superiorer Sulcus Temporalis, OFC = orbitofrontaler Kortex, vmPFC = ventromedialer Präfrontalkortex, ACC = anteriorer zingulärer Kortex, dmPFC = dorsomedialer Präfrontalkortex, iFC = inferiorer Frontallappen.

### 2.3. Selbst-Fremd-Unterscheidung

Die Selbst-Fremd-Differenzierung ist eine wichtige kognitive Fähigkeit, deren Zusammenbruch zu Symptomen der Schizophrenie (z.B. Beeinflussungserleben) führt (s. Kapitel Ich-Störungen). Neurowissenschaftliche Studien haben untersucht, wo die Selbst-Fremd-Differenzierung im Hirn lokalisiert ist (beispielsweise Decety & Sommerville, 2003; Farrer et al., 2004; Meltzoff & Decety, 2003; Ruby & Decety, 2001; Vogeley et al., 1999). Es gibt Hinweise, dass die Netzwerke für die Repräsentation selbstbezüglicher und fremdbezüglicher Informationen teilweise überlappen (Decety & Sommerville, 2003; Ruby & Decety, 2001; Vogeley et al., 2004). Dies steht im Einklang mit der Simulationstheorie.

Studien zu Agentenschaft und TOM konnten zeigen, dass der inferiore Parietallappen sowohl in Bezug auf Urheberchaft, als auch in Bezug auf sozialen Perspektivwechsel einen wichtigen Beitrag zur Selbst-Fremd-Differenzierung leistet (Decety & Sommerville, 2003; Farrer et al., 2004; Meltzoff & Decety, 2003; Ruby & Decety, 2001; Vogeley et al., 1999). Insbesondere der rechte inferiore Parietallappen, sowie der Präkuneus und der somatosensorische Kortex werden als wichtige Regionen für die Selbst-Fremd-Differenzierung diskutiert (Abu-Akel, 2003; Decety & Chaminade, 2003; Decety & Sommerville, 2003; Ruby & Decety, 2001). Aktuell wird auch der Beitrag des extrastriatalen Kortex zur Selbst-Fremd-Unterscheidung untersucht (N. David et al., 2007).

Es wird angenommen, dass man für die Unterscheidung von selbst- und fremdbezüglichen Informationen eine besonders lebhaft Repräsentation von sich selbst haben muss (Ruby & Decety, 2001). In einer Studie zum vorgestellten Perspektivwechsel von Handlungen konnte während der 3PP vermehrte Aktivierung in Regionen für selbstbezügliche Informationsverarbeitung (inferiorer Parietallappen, Präkuneus und somatosensorischer Kortex) gezeigt werden (Ruby & Decety, 2001). Zusätzlich soll im anterioren rechten Präfrontalkortex die Koordination von selbst- und fremdbezüglichen Informationen lokalisiert sein und die Hemmung der eigenen Perspektive beim Perspektivwechsel stattfinden (Decety & Sommerville, 2003).

Samson und Kollegen (2005) fanden bei einer Einzelfallstudie erstmals Evidenz, dass die Hemmung der eigenen Perspektive bei räumlichem und sozialem Perspektivwechsel möglicherweise eine Funktion des inferioren Frontalkortex ist (Samson et al., 2005).

Außerdem scheint die zeitliche Dynamik der neuronalen Aktivierung innerhalb des gemeinsamen Netzwerks zur Selbst-Fremd-Unterscheidung beizutragen (Grezes, C. Frith & Passingham, 2004). In einem Experiment zu Agentenschaft konnten Grezes und Kollegen (2004) zeigen, dass in verschiedenen kortikalen Regionen die Aktivierung früher startete, wenn eigene Handlungen bewertet werden sollten.

Auf den Zusammenhang zwischen Selbst-Fremd-Differenzierung und Schizophrenie wird im Kapitel „Ich-Störungen“ eingegangen.

## **2.4. Zusammenhang zwischen räumlichem und sozialem Perspektivwechsel**

Schon Piaget (1971) sah einen Zusammenhang zwischen räumlichem und sozialem Perspektivwinkel. Folglich benutzte er den Begriff „Egozentrismus“ für beide Formen des Perspektivwechsels. Er war der Ansicht, dass die Unfähigkeit, einen anderen Blickwinkel als den eigenen anzunehmen durch Perspektiv- und Rollenübernahme, sozialen Austausch, Widerspruch und Erfahrung überwunden werden könne (Piaget, 1971).

Auch aktuelle Studien lassen darauf schließen, dass räumlicher Perspektivwechsel möglicherweise eine Voraussetzung für mentalen Perspektivwechsel darstellt (Langdon & Coltheart, 2001; Newen & Vogeley, 2003). TOM beinhaltet auch häufig Raumkognition, z.B. das Verfolgen von Objekten im Raum (Siegal & Varley, 2002).

Räumlicher und sozialer Perspektivwechsel haben auf kognitiver Ebene einiges gemeinsam: Bei 3PP muss in beiden Formen der Blickpunkt einer anderen Person berücksichtigt werden (Reed & Peterson, 1990). Zusätzlich müssen die unmittelbaren Informationen unterdrückt werden, die sich durch die eigene Perspektive aufdrängen (z.B. der Blick auf eine Szene, Wissen über die Welt, eigene Vorlieben). Stattdessen muss man hypothetischen Informationen über eine räumliche Szene oder über eine andere Person den Vorrang geben (z.B. fremde Wahrnehmung einer Szene oder die Meinung eines anderen) (Wellman et al., 2001).

Beide Formen des Perspektivwechsels unterscheidet, dass im Raum die eigenen perzeptuellen, also unmittelbaren Informationen genutzt werden, um den Blickpunkt des anderen zu simulieren (Vogeley, 2003). Es sind demnach Repräsentationen des Raums nötig, während beim sozialen Perspektivwechsel Wissen über den inneren Zustand der anderen Person unabdingbar ist (Reed & Peterson, 1990). Beim sozialen Perspektivwechsel werden so genannte Meta-Repräsentationen oder „second-order“ Repräsentationen benötigt, die unabhängig von der Wahrnehmung der äußeren Welt gebildet werden müssen (s. o.) (Baron-Cohen, 1988).

Es ist außerdem bekannt, dass räumlicher Perspektivwechsel früher erlernt wird als die Unterscheidung zwischen eigenen und fremden mentalen Zuständen.

Verhaltensexperimente, die den Zusammenhang zwischen beiden Formen des Perspektivwechsels untersucht haben, kommen zu kontroversen Ergebnissen: Baron-Cohen und Kollegen (Baron-Cohen, Baldwin & Crowson, 1997; Charman et al., 1997) argumentieren für einen Zusammenhang zwischen der Fähigkeit, jemandes Blickverhalten im Raum zu verfolgen und dem sozialen Perspektivwechsel.

Langdon und Coltheart (2001) fanden gestörte räumliche Perspektivwechselfähigkeiten bei Erwachsenen mit hohem Schizotypie-Wert. Nimmt man an, dass ein enger Zusammenhang zwischen dem Schizotypie-Konzept und der Schizophrenie besteht, welche bekanntlich im TOM-Defiziten einher geht, spricht auch dieser Befund für einen Zusammenhang von räumlichem und sozialem Perspektivwechsel. Eine aktuelle Untersuchungen fand entsprechend dieser Vermutung eine positiv Korrelation zwischen schlechtem TOM-Test und Schizotypie (Pickup, 2006).

Dem entgegen stehen Befunde zu selektiven Defiziten in einer Form des Perspektivwechsels: Autisten haben Defizite im sozialen Perspektivwechsel, scheinen aber im räumlichen Perspektivwechsel unbeeinträchtigt zu sein (Reed & Peterson, 1990; Yirmiya, Sigman & Zacks, 1994). Beim William's Syndrom sind dagegen soziale Basisfähigkeiten erhalten, aber diese Patienten haben Defizite in der Raumkognition (Pinkham, Penn, Perkins & Lieberman, 2003).

Insgesamt ist also unklar, ob es einen Zusammenhang von räumlichem und sozialem Perspektivwechsel gibt.

### **3. Schizophrenie und Früherkennung der Schizophrenie**

Das aktuelle Kapitel beginnt mit einem Überblick über Symptome, Epidemiologie und Verlauf der Schizophrenie, gefolgt von verschiedenen Forschungsansätzen zur Früherkennung schizophrener Psychosen.

#### **3.1. Prävalenz und Inzidenz**

Die Prävalenzrate der Schizophrenie schwankt zwischen 1,4 und 3,9/1000, die Inzidenzrate liegt bei etwa 0,10/1000 und ist in verschiedenen Ländern, Klimazonen und Kulturen hinweg ungefähr gleich hoch (Olbrich, Fritze, Lanczik & Vauth, 1999).

#### **3.2. Diagnosekriterien und klinische Symptomatik**

##### **3.2.1. Aktuelle Diagnostik mittels ICD-10 und DSM-IV**

Schon 1893 beschrieb Kraepelin das Krankheitsbild der Schizophrenie als „Dementia Praecox“ im Gegensatz zum „Manisch-Depressiven Irresein“, um zwischen zwei Typen endogener Psychosen zu unterscheiden. Bleuler charakterisierte eine Gruppe von Grundsymptomen, die alle aus einer Spaltung der Persönlichkeit resultieren sollten. Weiterhin trugen Schneiders Erstrangsymptome zur heutigen Diagnostik der Schizophrenie nach ICD bzw. DSM bei.

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien für schizophrene Störungen nach ICD-10, Forschungskriterien und DSM-IV (nach Watzl & Cohen, 1998)

ICD-10	DSM-IV
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gedankenlautwerden, -eingebung oder -entzug, -ausbreitung</li> <li>2. Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten deutlich bezogen auf Körper- oder Gliederbewegungen oder bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen</li> <li>3. Kommentierende oder dialogische Stimmen, die über den Patienten reden oder andere Stimmen, die aus bestimmten Körperteilen kommen</li> <li>4. Anhaltender, kulturell unangemessener, bizarrer Wahn, wie z.B. das Wetter kontrollieren zu können oder mit Außerirdischen in Verbindung zu stehen</li> <li>5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, täglich während mindestens eines Monats, begleitet von flüchtigen und undeutlich ausgebildeten Wahngedanken ohne deutliche affektive Beteiligung oder begleitet von anhaltenden überwertigen Ideen</li> <li>6. Neologismen, Gedankenabreißen oder Einschreibungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit oder Danebenreden führt</li> <li>7. Katatone Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder inadäquater Affekt (Es muss sichergestellt sein, dass diese Symptome nicht durch eine Depression oder eine neuroleptische Medikation verursacht werden)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>A1. Wahn</li> <li>A2. Halluzinationen</li> <li>A3. Desorganisierte Sprechweise (z.B. häufiges Entgleisen oder Zerfahrenheit)</li> <li>A4. Grob desorganisiertes oder katatones Verhalten</li> <li>A5. Negativsymptome, d.h. flacher Affekt, Alogie oder Willensschwäche</li> <li>B. Soziale /berufliche Leistungseinbußen: die Leistungen in Bereichen wie Arbeit, soziale Beziehungen und Selbständigkeit sind deutlich unter dem Niveau, das vor Beginn der Störung erreicht wurde.</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Von 1. bis 4. mindestens ein eindeutiges Symptom (zwei oder mehr, wenn weniger eindeutig) und mindestens zwei Symptome von 5. bis 8</li> <li>• Fast ständig während eines Monats oder länger</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens 2 A-Symptome oder nur eines, wenn es sich um bizarren Wahn, eine kommentierende oder um eine dialogische Stimme handelt</li> <li>• Mindestens 6 Monate kontinuierliche Störungen mindestens 1 Monat mit A-Symptomen</li> </ul>

Je nach Klassifikationsschema werden verschiedene Subtypen der Schizophrenie unterschieden: Die ICD–10 unterscheidet die paranoide Form mit Wahnideen, akustischen Halluzinationen, die hebephrene Form, bei der Affektveränderungen im Vordergrund stehen sowie die katatone Form mit Störungen der Psychomotorik, die undifferenzierte Schizophrenie, die postschizophrene Depression, das schizophrene Residuum und die Schizophrenia simplex mit schleichendem Leistungsabfall. Das DSM–IV unterscheidet den paranoiden, den desorganisierten, den katatonen, den undifferenzierten und den Residualtypus (Olbrich et al., 1999). Außerdem wird zwischen Negativ- (Affektverflachung, Anhedonie, sozialer Rückzug, Aufmerksamkeitsstörungen) und Positivsymptomen (Halluzinationen, Wahn, formale Denkstörungen) differenziert (Crow, 1980). Im Gegensatz zu den beschriebenen kategorialen Klassifikationen schlug Liddle einen dimensionalen Ansatz mit den drei Dimensionen Verarmung der Psychomotorik, Desorganisation und Realitätsverzerrung vor (Liddle, 1995).

### **3.2.2. Die DSM-III Kriterien für die Prodromalphase**

In den aktuellen Fassungen der ICD und des DSM werden keine Prodromalsymptome erwähnt. Im DSM-III-R waren folgende Symptome aufgelistet: soziale Isolierung oder Zurückgezogenheit, Beeinträchtigung der Rollenerfüllung, absonderliches Verhalten, Beeinträchtigung der persönlichen Hygiene, abgestumpfter, verflachter oder inadäquater Affekt, abschweifende, vage oder umständliche Sprache, eigentümliche Vorstellungen oder magisches Denken, ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse, Mangel an Initiative, Interesse oder Energie.

Da die Symptome nicht maßgeblich zur Diagnostik der Schizophrenie beigetragen hatten, da sie schwer zu erfassen und nicht sehr eindeutig sind, wurden sie in den aktuellen Ausgaben der Diagnosesysteme nicht mit aufgenommen.

### **3.3. Neuropsychologische Auffälligkeiten bei schizophrenen Psychosen**

In vielen neuropsychologischen Tests zeigten Schizophrene schlechtere Leistungen als Gesunde (Olbrich et al., 1999). Der Handlungs- IQ scheint stärker erniedrigt als der verbale IQ. Selektive Defizite konnten im Bereich Aufmerksamkeit (Orientierung auf neue Reize, Filterung relevanter Informationen, Daueraufmerksamkeit) nachgewiesen werden. Auch Einbußen in verschiedenen Gedächtnisfunktionen sowohl an verbalem als auch an non-verbalem Material sind beschrieben (Olbrich et

al., 1999). Auffälligkeiten der Exekutivfunktionen (Konzeptbildung, Problemlösen, kognitive Flexibilität) treten ebenfalls im Rahmen dieser Erkrankung auf. Diese Defizite legen Dysfunktionen in Regionen des FC und medialen Temporallappen nahe und sind teilweise schon vor Krankheitsbeginn nachweisbar (Olbrich et al., 1999). Studien ergaben bislang jedoch noch kein einheitliches neuropsychologisches Bild (Olbrich et al., 1999).

### **3.4. Krankheitsverlauf der Schizophrenie**

Der Verlauf der Schizophrenie ist sehr variabel. Schon Bleuler beschrieb 11 verschiedene Verläufe. Heute wird zwischen Prodromal-, Akut- und Residualphase unterschieden (Olbrich et al., 1999). Langzeitstudien ergaben, dass ca. 22% der Patienten vollständig remittieren, 35 % hingegen im schizophrenen Residualzustand verbleiben. Günstige Prädiktoren waren weibliches Geschlecht, Ehe, gute soziale Kontakte, akuter Krankheitsbeginn und kontinuierliche Medikation (Olbrich et al., 1999).

Aus Gründen der Relevanz zur vorliegenden Arbeit wird im Folgenden näher auf die Prodromalphase eingegangen:

Während der Prodromalphase tritt eine unspezifische Symptomatik auf. Die Mannheimer ABC-Studie (Häfner et al., 1995) zeigte, dass 73% der Schizophrenen eine Phase durchlaufen, die durch kontinuierliche oder häufig wiederkehrende unspezifische Symptomatik charakterisiert ist. Negativsymptome sind in dieser Phase dominierend. Die Prodromalphase beginnt ca. fünf Jahre vor Ausbruch der Psychose, darauf folgt eine ca. 1 Jahr dauernde psychotische Vorphase, deren Beginn durch erste positive Symptome definiert ist. Dabei kommt es zu einem sprunghaften Anstieg der psychotischen Symptome, woraufhin die Personen schließlich in die Klinik eingewiesen werden (Häfner et al., 1995). Es ist bekannt, dass ca. 1/3 der Personen im Prodromalstadium eine Schizophrenie entwickelt, 1/3 bleibt gesund bei Remission der Symptomatik und etwa 1/3 entwickelt eine affektive oder andere Psychose (McGorry et al., 2002). Somit kommt der Früherkennung und –behandlung der Prodromalphase eine große Bedeutung zu.

### **3.5. Ursachen und Risikofaktoren der Schizophrenie**

Dass der Schizophrenie genetische Ursachen zu Grunde liegen zeigt sich in der familiären Häufung der Erkrankung: eineiige Zwillinge haben mit 46% eine höhere Konkordanz als zweieiige Zwillinge (14%), 12% der Kinder schizophrener Kranker entwickeln im Laufe ihres Lebens ebenfalls eine Schizophrenie, Geschwister Schizophrener haben ein um zehnfach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Trotz umfangreicher Forschung zu Kandidatengenen, konnten bislang noch keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen Genen und dieser Erkrankung identifiziert werden (Olbrich et al., 1999). Biochemische Ursachen haben sich weitgehend indirekt, durch pharmakologische Evidenz, entwickelt. Eine tief greifende Störung insbesondere der dopaminergen Transmittersysteme wird angenommen (Olbrich et al., 1999). Morphologisch konnten in vielen Studien erweiterte Ventrikel und Volumenminderungen der grauen Substanz im limbischen System gezeigt werden. Des Weiteren wird häufig verminderte frontale Hirndurchblutung „Hypofrontalität“, in Studien zur funktionellen Morphologie berichtet (Olbrich et al., 1999). Im Sinne des Vulnerabilitäts-Stress-Modells tragen weitere Faktoren, wie kritische Lebensereignisse, Persönlichkeitsfaktoren und das familiäre Umfeld („High Expressed Emotion“) zum Ausbruch der Erkrankung bei (Olbrich et al., 1999).

Männer erkranken im Vergleich zu Frauen im Mittel 10 Jahre früher, insgesamt jedoch gleich häufig. Schizophrene sind zu 10 Prozent häufiger während der Wintermonate geboren. Ein niedriger sozioökonomischer Status sowie perinatale Komplikationen stellen ebenfalls Risikofaktoren dar (Olbrich et al., 1999). Der Zeitraum bis zu einer adäquaten Behandlung hängt negativ mit dem Therapieerfolg zusammen (Parnas, 1999). Um diesen Zeitraum zu verkürzen, wird zunehmend der frühe Verlauf der Schizophrenie erforscht, um Diagnosekriterien für die Prodromalphase zu entwickeln.

### **3.7. Die Frühverlaufsforschung der Schizophrenie**

In traditionellen Ansätzen werden Angehörige von Schizophrenen, häufig Kinder, untersucht, in wieweit diese schon vor einer möglichen Erkrankung kognitive, morphologische oder psychopathologische Auffälligkeiten zeigen. Diese Ansätze werden als „High-Risk-Forschung“ bezeichnet (beispielsweise Cunningham Owens & Johnstone, 2006; Niemi, Suvisaari, Tuulio-Henriksson & Lonnqvist, 2003; Sohlberg, 1985).

Ein anderer Ansatz erfragt retrospektiv schizophrene Patienten nach subjektiven Veränderungen vor der Akutphase (Huber, 1995). Beide Ansätze haben wichtige Beiträge zur Früherkennung der Schizophrenie geleistet.

Ein neuer Forschungszweig betrachtet Menschen mit so genannten „High Risk Mental States“ (Cunningham Owens & Johnstone, 2006). Dies sind Personen, die unabhängig von einer familiären Belastung Prodromalzeichen aufweisen. Hierzu wurden in einige Zentren groß angelegte Longitudinalstudien begonnen, beispielsweise die amerikanische Multicenterstudie (McGlashan, 2003; Miller et al., 2003), die Australische Studie (Yung et al., 2005), das New Yorker High-Risk-Projekt (Cornblatt, 2002; Cornblatt, Lencz & Obuchowski, 2002).

Im Folgenden werden verschiedene Vorläufer des zuletzt genannten Ansatzes vorgestellt. Zudem wird wegen der Relevanz zur aktuellen Arbeit auf das Konzept des deutschen „Kompetenznetzwerk Schizophrenie“ näher eingegangen.

### **3.7.1. Das Basisstörungskonzept**

Die systematische Untersuchung der Prodromalphase begann Anfang der 70er Jahre mit Hilfe des Konzeptes der Basisstörung (Huber, 1995). In diesem Ansatz wurden Patienten nach subjektiven Auffälligkeiten gefragt, die sie schon Jahre vor dem Ausbruch der Krankheit bemerkten. Diese subtilen, meist subklinischen Selbstwahrnehmungen spielen sich in den Bereichen Antrieb, Affekt, Denken und Sprache, Wahrnehmung, Propriozeption, Motorik und vegetative Funktionen ab und werden häufig schon zu diesem Zeitpunkt als belastend erlebt.

Diese Symptome bilden nach Huber (1995) die Basis von den später folgenden komplexen psychotischen Endphänomenen.

Huber stellte ein dreistufiges Entwicklungsmodell der Schizophrenie auf. In Stufe eins treten uncharakteristische Basissymptome (z.B. Erschöpfbarkeit, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, sensorische Überempfindlichkeiten, Appetitlosigkeit, Libidoverlust) auf. Stufe zwei besteht aus leidlich charakteristischen Basissymptomen (z.B. qualitativ eigenartige kognitive Denk-, Wahrnehmungs- und Handlungsstörungen, Coenästhesien). In Stufe drei existieren psychotische Endphänomene; danach erfolgen Remission oder Ausbildung eines Residuums.

Die Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen (BSABS) von Gross und Kollegen (1987) dient zur Erhebung der Basissymptome anhand der Kategorien

Informationsverarbeitung, Coenästhesien, Vulnerabilität, Aynamie, interpersonelle Verunsicherung.

Es konnte in einer Studie gezeigt werden, dass 77 von 110 Personen mit Prodromalsymptomen eine Psychose entwickelten, jedoch schließt das Fehlen von BSABS-Symptomen eine Psychose mit 96% aus (Klosterkötter, Hellmich & Schultze-Lutter, 2000). Symptome aus den Bereichen „Informations-verarbeitungsstörungen“, und „interpersonelle Verunsicherung“ scheinen auf eine sich entwickelnde Schizophrenie zu weisen. In der aktuellen Forschung wird eine weiter entwickelte Form der Symptomerhebung verwandt (s. u.).

### **3.7.2. Das Konzept des Kompetenznetzes Schizophrenie**

Da in dieser Arbeit über Patienten berichtet wird, die im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie behandelt wurden, wird auf dieses Konzept näher eingegangen. Es gehört zu den neuen Ansätzen der „High Risk Mental States“.

Das Kompetenznetz Schizophrenie ist ein vom Bundesministerium für Forschung und Erziehung gefördertes Verbundprojekt, an dem mehrere deutsche Universitätskliniken beteiligt sind. In der Unterabteilung „Früherkennung und Frühintervention“ werden in Köln und Bonn Instrumente zur Früherkennung von Psychosegefährdeten und Strategien zur Frühintervention erprobt (Hafner et al., 2004).

Im Folgenden wird die Diagnostik des Kompetenznetzes näher beschrieben (nach Hafner et al., 2004) :

Zunächst erfolgt ein Screening mit der Checkliste aus dem Early Recognition Inventory (ERlraos, Maurer & Häfner 2002) und gegebenenfalls die Überweisung in ein Früherkennungszentrum. Dort wird eine detaillierte Untersuchung mit verschiedenen Instrumenten durchgeführt: ERlraos Symptomliste (110 Symptome und Indikatoren für funktionelle und soziale Störungen z.T. aus den Instrumenten IRAOS und BSABS), Module anderer Früherkennungsstudien (Pharmakotherapie, Substanzabusus, Delinquenz, Funktionieren im Alltag, Geburtskomplikationen, Verzögerungen oder Anomalien der kindlichen Entwicklung), Neuropsychologische Parameter (verbales Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, verbale Flüssigkeit und visumotorische Funktion), Neurobiologische Parameter (MRT, fMRT). Die als psychosegefährdet eingestuften Probanden werden aufgrund dieser Testungen einer von zwei Gruppen zugewiesen, die sich durch die vermutete Nähe zur Psychose unterscheiden.

Tabelle 2: Zuordnung der Probanden als „psychosefern“ oder „psychosenah in Abhängigkeit der Symptome

<p><b>Psychosefernes Stadium</b></p> <p>Auftreten eines oder mehrerer der folgenden Basissymptome in den letzten 3 Monaten, mehrmals pro Woche</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gedankeninterferenzen</li> <li>• Gedankenperseveration</li> <li>• Gedankendruck</li> <li>• Gedankenblockaden</li> <li>• Störungen der rezeptiven Sprache, gehört oder gelesen</li> <li>• Verminderte Fähigkeit, zwischen Vorstellungen und Wahrnehmungen, Fantasie und echten Erinnerungen zu unterscheiden</li> <li>• Derealisation</li> <li>• Visuelle Wahrnehmungsstörungen</li> <li>• Akustische Wahrnehmungsstörungen</li> </ul>
<p><b>Und/oder</b> Verminderung des Global Assessment of Functioning Score (DSM IV) um wenigstens 30 Punkte, wobei der Bezugszeitraum das vergangene Jahr einschließt.</p>
<p><b>Und</b> mindestens einer der folgenden Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwandter ersten Grades mit der Diagnose Schizophrenie oder einer schizophrenen Spektrumsstörung</li> <li>• Prä- oder perinatale Komplikationen</li> </ul>
<p><b>Psychosenahes Stadium</b></p> <p>Auftreten von wenigstens einem der folgenden attenuierten Positivsymptome (APS) innerhalb der letzten drei Monate, mehrmals pro Woche während einer Dauer von wenigstens einer Woche:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beziehungsideen</li> <li>• Seltsame Überzeugungen oder magisches Denken</li> <li>• Ungewöhnliche Wahrnehmungserfahrungen</li> <li>• Misstrauen oder paranoide Vorstellungen</li> </ul>
<p><b>Und</b> Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS), deren Dauer weniger als eine Woche beträgt, und die spontan wieder remittieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Halluzinationen</li> <li>• Wahnvorstellungen</li> <li>• Formale Denkstörungen</li> <li>• Grob desorganisiertes oder katatones Verhalten</li> </ul>

Ausschlusskriterien sind Alkohol- und Drogenabusus, Krankheiten des Zentralnervensystems, sonstige kognitive oder psychische Störungen, die organische

Ursachen haben, gegenwärtige oder frühere Diagnosen aus den Bereichen Schizophrenie, schizophrenieforme, schizoaffektive oder bipolare Störungen.

Nach der Einteilung werden die psychosefernen Patienten psychotherapeutisch behandelt bzw. weiterhin ambulant psychiatrisch beobachtet. Die psychosenahen Personen werden entweder mit einem Neuroleptika behandelt oder lediglich psychiatrisch beobachtet. Erste Ergebnisse zeigen, dass durch Verhaltenstherapie weniger Personen vom psychosefernen ins psychosenahe bzw. akut psychotische Stadium übergegangen sind, und dass die Medikation der psychosenahen Personen die Positiv- sowie Negativsymptome, als auch die allgemeinen Psychopathologie und das generelle Funktionsniveau verbessert (Hafner et al., 2004).

### **3.8. Kognitive Funktionen bei erhöhtem Psychoserisiko**

#### **3.8.1. Neuropsychologische Untersuchungen bei erhöhtem Psychoserisiko**

In Überblicksartikeln wurden bislang nur neuropsychologische Parameter an Personen mit erhöhtem genetischen Schizophrenierisiko (High Risk) zusammengefasst (Erlenmeyer-Kimling, 2000; Keshavan, Diwadkar, Montrose, Rajarethinam & Sweeney, 2005). In diesen werden Auffälligkeiten in Aufmerksamkeit, räumlichem Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen mit erhöhtem Schizophrenierisiko verbunden (Erlenmeyer-Kimling, 2000; Keshavan et al., 2005). Wegen der Relevanz für die vorliegende Arbeit wird unten auf Auffälligkeiten in der Raumkognition bei schizophrenen Psychosen gesondert eingegangen (s. Kapitel „Störungen des räumlichen Perspektivwechsels bei schizophrenen Psychosen“).

#### **3.8.2. Bildgebende Verfahren bei erhöhtem Psychoserisiko**

Wenige Studien mit fMRT wurden bislang mit Personen mit erhöhtem Psychoserisiko durchgeführt. In den meisten wurden Verwandte von Schizophrenen untersucht (beispielsweise Keshavan et al., 2002; Whalley et al., 2004; Whalley et al., 2005). Nur eine Studie hat wie in der vorliegenden Arbeit Menschen mit Prodromalzeichen („High Risk Mental States“) erforscht (Morey et al., 2005).

Morey und Kollegen berichten (2005) bei einer Aufgabe zur selektiven Aufmerksamkeit einen Trend zu weniger differentieller Aktivierung in frontalen Regionen (ACC, inferiorer und mittlerer Gyrus Frontalis) und im Striatum bei Risikopersonen im Vergleich zu Gesunden. Sie interpretieren dies als Unfähigkeit

dieser Gruppe zwischen aufgabenrelevanten und –irrelevanten Stimuli zu unterscheiden, da die Risikogruppe auch schlechtere Verhaltensleistungen als die Gesunden aufwies.

In Studien an gesunden Angehörigen schizophrener Patienten („high risk“) wurden ebenfalls funktionelle Auffälligkeiten im Frontallappen, im Striatum und außerdem im Parietallappen, Zerebellum und Thalamus gefunden.

Für den Frontallappen liegen die meisten, häufig widersprüchlichen Ergebnisse vor: so wurden beispielsweise veränderte Aktivierungen im dorsolateralen PFC (Callicott et al., 2003; Keshavan et al., 2002), im medialen PFC (Whalley et al., 2004), Auffälligkeiten im ACC (D. H. Blackwood et al., 1999) und Aktivierungsunterschiede in verschiedenen Regionen des PFC (D. H. Blackwood et al., 1999; Brahmabhatt, Haut, Csernansky & Barch, 2006) berichtet. Es handelte sich interessanterweise dabei nicht immer um Hypoaktivierung im Sinne der „Hypofrontalitäts-Hypothese“. Andere Studien konnten keine Aktivierungsunterschiede (Berman, Torrey, Daniel & Weinberger, 1992) und keine Auffälligkeiten in der fronto-temporalen Konnektivität (Spence et al., 2000) finden.

Hypoaktivität des Parietallappens konnten Keshavan und Kollegen (2002) im inferioren Parietallappen und Hyperaktivierung Whalley und Kollegen (2004) im intraparietalen Sulcus zeigen. Bezüglich des Striatums legen bislang zwei Studien nahe, dass Angehörige geringere aufgabenrelevante Aktivierung des Striatums aufweisen (Raemaekers, Ramsey, Vink, van den Heuvel & Kahn, 2006; Vink, Ramsey, Raemaekers & Kahn, 2006).

Hypoaktivierung in Thalamus und Zerebellum berichten Whalley und Kollegen (2004).

Ebenfalls konnte von Whalley und Kollegen (2005) verminderte Konnektivität zwischen medialem PFC und kontralateralem Zerebellum und stärkere Konnektivität zwischen Parietallappen und PFC bei Angehörigen schizophrener Patienten nachgewiesen werden. Die Autoren spekulieren, dass Probleme mentale Prozesse zu koordinieren mit veränderter Konnektivität einhergehen könnten (Whalley et al., 2005).

Insgesamt konnten also bei Personen mit erhöhtem Psychoserisiko funktionelle Auffälligkeiten in verschiedenen Hirnarealen beobachtet werden. Diese Unterschiede waren nur teilweise mit reduzierter Verhaltensleistung verbunden. Dies legt den Einsatz von Kompensationsmechanismen nahe.

## **4. Selbstbewusstsein und Perspektivwechsel bei schizophrenen Psychosen**

In diesem Kapitel werden relevante Forschungsergebnisse und Erklärungsmodelle zu Selbstbewusstsein und Perspektivwechsel bei Schizophrenie vorgestellt. Es wird gesondert auf TOM-Defizite bei erhöhtem Psychoserisiko und auf bildgebende Studien zu TOM bei schizophrenen Psychosen eingegangen.

### **4.1. Ich-Störungen bei schizophrenen Psychosen**

Unter Ich-Störungen (synonym: Störungen der Meinhaftigkeit des Erlebens, Störungen des Selbstbewusstseins) werden verschiedene Symptome erfasst. Gemeinsam ist diesen Symptomen, dass die eigenen seelischen Vorgänge als von anderen gemacht, gelenkt und kontrolliert empfunden werden (Olbrich et al., 1999). Erklärt wird dieses Empfinden von den Patienten häufig mit Beeinflussung durch fremde Kräfte oder Hypnose.

Folgende Symptome werden als Ich-Störungen bezeichnet (Olbrich et al., 1999): Gedankeneingebung (fremde Gedanken werden eingegeben), Gedankenentzug (andere Menschen nehmen die Gedanken weg), Gedankenausbreitung (andere können die Gedanken lesen) und Willensbeeinflussung (eigene Handlungen werden als von anderen gemacht oder beeinflusst erlebt).

In der angloamerikanischen Literatur werden Ich-Störungen unter den Wahnphänomenen klassifiziert (Olbrich et al., 1999). Ich-Störungen sind häufig bei der Schizophrenie vorhanden und schon 1911 von Bleuler beschrieben (Bleuler, 1911). In der psychoanalytischen Tradition wird diese Symptomgruppe als grundlegende Störungen der Schizophrenie besonders betont (z.B. Sullivan, 1962)

Nach Scharfetter bildet diese Symptomgruppe den Kern der Schizophrenie (Scharfetter, 1995). Seine Beschreibung der Ich-Störungen auf fünf Dimensionen ging in die aktuelle Klassifikation ein: Ich-Vitalität (die Erfahrung, als lebendiges menschliches Wesen zu existieren), Ich-Aktivität (sich intentional gerichteter Handlungen und Gedanken bewusst zu sein, Meinigkeit), Ich-Konsistenz (konsistente und kohärente Einheit der Person), Ich-Identität (die Erfahrung, dass man eine bestimmte Geschichte, ein bestimmtes Aussehen, Geschlecht und soziale Funktion hat) und Ich-Demarkation (bei dem Ich handelt es sich um etwas von der Außenwelt Unterschiedenes).

In einer Pilotstudie konnten Parnas und Kollegen zeigen, dass in 70% der Patienten Ich-Störungen schon vor Ausbruch der Psychose vorhanden waren (Parnas,

Jansson, Sass & Handest, 1998). Die Autoren stellen fest, dass Ich-Störungen einen wichtigen Hinweis zur Identifizierung von Prodromen darstellen.

Bislang gibt es noch kein einheitlich anerkanntes Modell zu Ich-Störungen (C. Frith, 1992; T. T. Kircher & Leube, 2003; Vogeley et al., 1999).

C. Frith (1992) stellte ein neuropsychologisches Modell der Schizophrenie auf. Ich-Störungen werden in diesem Modell als Störungen der Agentenschaft („Willed Action“) und der Selbstüberwachung („Self Monitoring“) beschrieben.

Nach C. Frith haben Schizophrene Probleme, ihre eigenen Intentionen wahr zu nehmen, Handlungen erscheinen ihnen daher nicht mehr als selbst intendiert (C. Frith, 1992). Als Konsequenz treten Störungen der Agentenschaft auf, die sich im Symptom der Willensbeeinflussung äußern. Auch Negativsymptome und Desorganisiertheit werden in diesem Modell auf Störungen der Agentenschaft zurückgeführt. C. Frith zieht Analogien zum Feedback-Modell der Bewegungsplanung (s. Abbildung 7) und postuliert eine Störung in der Repräsentation des vorhergesagten Zustands der Motorik. Der Patient kann eine Handlung planen und korrekt durchführen, ihm fehlt aber das Bewusstsein, die Handlung selbst initiiert zu haben. Auch die vorhergesagten Konsequenzen sind dem Patienten nicht bewusst. Er hat das Gefühl, seine Intentionen werden überwacht und seine Handlungen durch eine äußere Kraft ausgeführt (für eine detailliertere Darstellung siehe C. Frith, Blakemore & Wolpert, 2000).

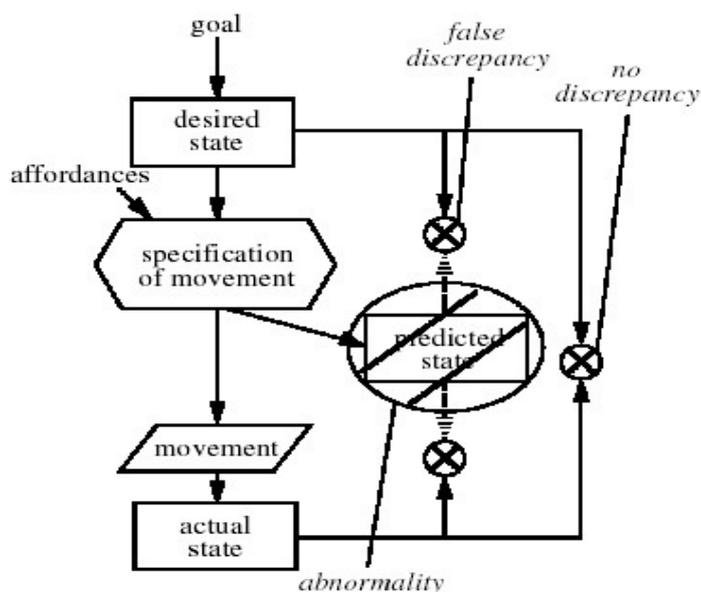


Abb. 7: Feedback-Modell der Bewegungsplanung als Modell zur Erklärung von Fremdbeeinflussungserleben (aus C. Frith et al., 2000): der Patient kann eine Handlung planen und korrekt durchführen, ihm fehlt aber das Bewusstsein, die Handlung selbst initiiert zu haben, auch die vorhergesagten Konsequenzen sind dem Patienten nicht bewusst.

Defizite in der Selbstüberwachung bedeutet nach C. Frith (1992), dass Schizophrene nicht mehr die Quelle ihrer Gedanken in sich selbst sehen, sondern sie als von außen kommend erleben. Dies führt zu Fremdbeeinflussungserleben wie Gedankeneingebung und Gedankenentzug. Defizite in der Selbstüberwachung führen außerdem dazu, dass Schizophrene ihre eigenen Überzeugungen fälschlicherweise mit der Realität gleich setzen. Daher können sie nicht zwischen subjektiver und objektiver Realität unterscheiden. Daraus entstehen laut C. Frith (1992) Wahnhafte Überzeugungen.

Auch Baker und Morrison postulieren, dass Schizophrene eine Tendenz zeigen, interne Ereignisse einer externen Quelle zuzuordnen (Baker & Morrison, 1998). Vogeley sieht einen Zusammenhang zwischen Wahrnehmung (mit äußerem Reiz), Vorstellungen (ohne äußeren Reiz, im Wissen, dass es sich um innere Vorstellungen handelt) und Halluzinationen (ohne äußeren Reiz, ohne Wissen, dass es sich um innere Vorgänge handelt) (Vogeley, 2003). Er argumentiert, dass ein Kontinuum von Wahrnehmung über Vorstellung bis hin zu Halluzinationen existiere, da überlappende anatomische und neuro-funktionale Prozesse in der Entstehung dieser drei kognitiven Zustände beteiligt seien (Vogeley, 2003). An C. Frith`s Modell kritisiert Vogeley, dass es nicht erklären könne, dass die Patienten sich ihrer Halluzinationen als *fremd* gemacht so sicher seien, sondern nur, dass Halluzinationen entstünden (Vogeley, 2003). In Ergänzung zum Ansatz von C. Frith schlägt Vogeley ein Selbstmodell vor, das aus den Komponenten Meinigkeit, Perspektivität, und transtemporale Einheit besteht (s. Kapitel „Selbstbewusstsein“). Nach diesem Modell führen Störungen in der Meinigkeit bei Schizophrenen zu den Symptomen der Gedankeneingebung und -ausbreitung. Auch Halluzinationen entstehen aus einer Störung der Meinigkeit: die Patienten nehmen die mit den Halluzinationen verbundenen Vorstellungen (Bilder, Stimmen) nicht mehr als selbstinduzierte, interne Prozesse wahr (Vogeley et al., 1999). Störungen der Perspektivität führen nach Vogeley zu Depersonalisation und Derealisation. Dysfunktionen in der transtemporalen Einheit führten ebenfalls zu Depersonalisation und Ich-Störungen. Vogeley und Kollegen (1999) haben den Beitrag von Hirnstrukturen zu Ich-Störungen beschrieben. Die Autoren betonen die Rolle des PFC in der neuronalen Implementierung von Selbstbewusstsein (Vogeley et al., 1999). Störungen des Arbeitsgedächtnisses und der Verbindung des Präfrontalkortex mit anderen Assoziationsarealen führen zum Verlust der Meinigkeit (Agentenschaft), da die

Sequenz von Ereignissen nicht mehr adäquat repräsentiert werden kann. So entstehen beispielsweise Fehler beim Zuordnen von Bewegungen als eigene Bewegungen. Störungen im fronto-parietalen Netzwerk, welches kontinuierlichen Input über interne Zustände liefert, haben Probleme der Perspektivität zur Folge. Eine Schädigung des im Temporallappen lokalisierten autobiographischen Gedächtnis, führt zum Verlust der transtemporalen Einheit (Vogeley et al., 1999).

Die Rolle des inferioren Parietallappen in Bezug zu Ich-Störungen, insbesondere dem Verlust von Agentenschaft in der Schizophrenie wurde in zwei Studien untersucht (Farrer et al., 2004; Spence et al., 1997). Beide Studien kamen zu dem Ergebnis, dass bei Schizophrenen Hyperaktivität des inferioren Parietallappen während selbst generierter Handlungen zu einem Verlust von Agentenschaft führt. Parietale Hyperaktivität steht in engem Zusammenhang mit Fremdbeeinflussungserleben (Spence et al., 1997).

## **4.2. Störungen des räumlichen Perspektivwechsels bei schizophrenen**

### **Psychosen**

Es wurde bislang keine Studie zum räumlichen Perspektivwechsel bei Schizophrenen durchgeführt. Jedoch haben Langdon und Coltheart (2001) räumlichen Perspektivwechsel bei Erwachsenen mit hohem Schizotypie-Wert untersucht. Ein hoher Schizotypie-Wert kann ebenfalls psychotische Symptome hervor bringen, daher sehen die Autoren ein Kontinuum von Schizotypie zu Schizophrenie. Die Probanden sollten in einer Bedingung eine visuell dargebotene 3d- Szene danach beurteilen, wie diese von einem anderen Blickpunkt aus aussieht (3PP). Sie fanden gestörte egozentrische räumliche Perspektivwechsel-Fähigkeiten (3PP) bei dieser Probandengruppe.

Auffälligkeiten in diversen Aspekten der visuo-räumlichen Verarbeitung werden häufig bei Schizophrenen beobachtet: schon 1976 kamen Czernik und Steinmeyer anhand verschiedener visuell-räumlicher Tests zu dem Ergebnis, dass Schizophrene beim Erfassen der Gestalt, dem Verhältnis von Teilen zum Ganzen und in der Raumrepräsentation quantitativ beeinträchtigt sind (Czernik & Steinmeyer, 1976). In einer aktuellen Studie konnten Kelemen und Kollegen zeigen, dass TOM-Defizite mit einer erhöhten Schwelle für die Wahrnehmung von Kohärenz in Bewegungen zusammen hängen (Kelemen et al., 2005). In einer Aufgabe zum Gedächtnis von Wegen fanden Daniel und Kollegen (2006) bei Schizophrenen vermehrt Fehler (Vergessen von Drehungen, weniger Landmarken, Reihenfolgefehler) im Vergleich

zu Gesunden. Auffälligkeiten im räumlichen Arbeitsgedächtnis sind bei Schizophrenen ebenfalls beschrieben (Leiderman & Strejilevich, 2004; Stratta et al., 1999).

Die wenigen Studien zum visuo-räumlichen Vorstellungsvermögen (spatial imagery) von Schizophrenen konnten hingegen keine Defizite nachweisen (Aleman, de Haan & Kahn, 2005; A. S. David & Cutting, 1993).

Geringere Aktivierung des prämotorischen Kortex, des ventralen PFC und des Parietallappens konnte bei Menschen mit schizotyper Persönlichkeitsstörung in einer Aufgabe zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis gefunden werden (Koenigsberg et al., 2005).

Neben anderen kognitiven Funktionen waren räumliches Arbeitsgedächtnis und schnelle visuelle Verarbeitung auch bei Menschen mit erhöhtem Psychoserisiko schlechter (Bartok, Berecz, Glaub & Degrell, 2005) als bei Gesunden.

Insgesamt sind Auffälligkeiten in verschiedenen Bereichen der Raumkognition bei Schizophrenen vorhanden und erste Hinweise existieren, dass auch bei erhöhtem Psychoserisiko Defizite in visuell-räumlichen Funktionen bestehen.

### **4.3. Störungen des sozialen Perspektivwechsels (TOM) bei schizophrenen Psychosen**

#### **4.3.1. Erklärungsmodelle zu TOM-Defiziten bei schizophrenen Psychosen**

Der Zusammenhang von Schizophrenie und TOM-Defiziten ist ein relativ neuer Forschungszweig. Dementsprechend existieren vor allem Verhaltensstudien und nur wenige Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren.

Die aktuelle Datenlage spricht jedoch eindeutig dafür, dass TOM-Defizite bei Schizophrenen zumindest in der Akutphase zu beobachten sind (siehe Überblickartikel von Brune, 2005; Harrington et al., 2005).

Drei Modelle haben sich maßgeblich mit dem Zusammenhang von TOM und Schizophrenie befasst:

In dem neuropsychologischen Modell von C. Frith (1992) werden TOM-Störungen (Störungen der Fremdüberwachung, „Other Monitoring“) neben Defiziten der Agentenschaft und der Selbstüberwachung (s. Kapitel „Ich-Störungen“) angenommen, um Symptome der Schizophrenie zu erklären. Nach C. Frith resultieren formale Denkstörungen und Verfolgungswahn aus der defizitären Wahrnehmung und Interpretation der sozialen Signale und Intentionen anderer.

Schizophrene schreiben anderen Personen deshalb häufig inadäquate Intentionen zu. Dieses Phänomen wird als TOM-Störung bezeichnet.

C. Frith's Theorie macht konkrete Vorhersagen, welche schizophrenen Patienten in TOM beeinträchtigt sind: Patienten mit Negativsymptomen und desorganisiertem Verhalten sollen TOM Schwierigkeiten aufweisen. Auch paranoide Patienten sollen bei TOM schlecht abschneiden, da sie Schwierigkeiten haben, die Intentionen anderer und Informationen über den situativen Kontext korrekt zu berücksichtigen. Schizophrene mit Passivphänomenen (Verlust der Agentenschaft bzgl. Motorik und Gedanken) sollen hingegen unbeeinträchtigt sein (Pickup & C. Frith, 2001). Es handelt sich hierbei nicht wie beim Autismus um das Fehlen von TOM von Kindheit an, sondern um den Zusammenbruch von TOM in der Akutphase der Schizophrenie, so dass mentale Zustände falsch zugeschrieben werden (C. Frith, 1992).

Hardy-Bayle stellt in seinem Konzept die Rolle von Sprache und Kommunikation im Zusammenhang mit TOM in den Vordergrund (Hardy-Bayle, Passerieux, Claudel, Olivier & Chevalier, 1994). TOM-Defizite sind nach diesem Konzept besonders bei Schizophrenen mit desorganisierten sprachlichen und kommunikativen Fähigkeiten vorhanden und hängen mit Exekutiv- und Planungsschwierigkeiten zusammen (Hardy-Bayle et al., 1994; Hardy-Bayle, Sarfati & Passerieux, 2003). Schizophrene seien unfähig, die eigenen Handlungen zu überwachen und zu repräsentieren und kontextuelle Informationen zu integrieren. Dies führt dazu, dass auch die Handlungen anderer nicht adäquat berücksichtigt werden könnten. Dieses Modell sagt voraus, dass einzig Patienten mit Denkstörungen und Sprachstörungen besondere Beeinträchtigungen bei TOM aufweisen und steht der Simulationstheorie (s. Kapitel „Sozialer Perspektivwechsel“) näher (Hardy-Bayle et al., 1994).

Ein interessanter dritter Ansatz stammt von Abou-Akel (Abu-Akel, 1999). Er postuliert, dass Schizophrene mit Positivsymptomatik „Hyper-TOM“ haben, d.h. sie interpretieren zu sehr Intentionen in eigenes und fremdes Verhalten hinein. Dieses Phänomen findet seinen Ausdruck in Halluzinationen. Abou Akel und Bailey (2000) gehen von einem Kontinuum der TOM-Fähigkeit aus: die absolute Unfähigkeit zu TOM, normales TOM aber Unfähigkeit TOM anzuwenden, Hyper-TOM mit quantitativ zu vielen Hypothesen über die Intentionen anderer.

In Anlehnung an die Simulationstheorie (s. Kapitel „Sozialer Perspektivwechsel“) haben Langdon und Kollegen einen anderen Erklärungsansatz für TOM-Defizite (Fähigkeit zu Empathie) vorgeschlagen (Langdon et al., 2006). Die Autoren

kritisieren, dass das Modell, welches den TOM- Mechanismus bei Gesunden erklärt, hauptsächlich durch Autismusforschung entstanden ist. Die Unfähigkeit der Autisten Metarepräsentationen zu bilden, könne aber nicht die TOM-Defizite Schizophrener erklären. Im Gegensatz zu Autisten sei bei Schizophrenen zusätzlich zu TOM auch der visuelle Perspektivwechsel gestört (Langdon & Coltheart, 2001; Langdon et al., 2006). Ein defizitärer Entkoppelungsmechanismus, welcher mentale Zustände von der Realität trennt, könne nicht die Probleme beim visuellen Perspektivwechsel erklären, da man visuelle Perzepte nicht in der Weise fehl interpretieren könne wie mentale Zustände (Langdon et al., 2006). Außerdem führten Schizophrene im Gegensatz zu Autisten TOM durch, wenn auch in inadäquater Weise. Die Tatsache, dass sowohl visueller als auch sozialer Perspektivwechsel bei Schizophrenen gestört sei, lege ein domänenunabhängiges Defizit nahe: die Unfähigkeit zu erkennen, was eine Person sieht und was eine andere Person denkt.

Langdon und Kollegen nehmen an, dass Schizophrene die subjektiven Umstände, in denen andere sich befinden, z.B. deren emotionale innere Zustände, nicht korrekt wahrnehmen und simulieren können. Im Sinne der Simulationstheorie werden die bei anderen wahrgenommenen Gefühle normalerweise zunächst auf sich selbst bezogen, um dann auf dessen inneren Zustand zu schließen (Langdon et al., 2006). Dieser Prozess kann durch die Schwierigkeiten Schizophrener, Emotionen bei anderen zu erkennen, nicht fehlerfrei ablaufen (Langdon et al., 2006).

Es gibt noch keine Entscheidung, welchem der Modelle den Vorzug gegeben wird (Brune, 2005). Die klinische Heterogenität der Störung und eine fehlende Vereinheitlichung der Klassifikation der Schizophrenie und ihrer Symptome (z.B. durch Symptomgruppierung in Negativ- und Positivsymptome) erschwert häufig einen Vergleich zwischen Studien (Harrington et al., 2005). Es scheint jedoch, dass Schizophrene mit Negativsymptomatik und paranoiden Symptomen besonders schlecht in TOM sind (Brune, 2005; Harrington et al., 2005). Dies unterstützt das Modell von C. Frith. Gegen das Modell von Hardy-Bayle spricht, dass auch Patienten ohne Denk- und Sprachstörungen Defizite in TOM aufweisen (Brune, 2005).

#### **4.3.2. Aktuelle Befunde zu TOM-Störungen bei schizophrenen Psychosen**

Im Folgenden werden kurz einzelne Aspekte aktueller TOM-Forschung skizziert.

Es ist ungeklärt, ob es sich bei den TOM-Störungen Schizophrener um ein spezifisches Defizit vergleichbar mit der Unfähigkeit zur Metarepräsentation der Autisten handelt oder ob die Auffälligkeiten Konsequenzen aus anderen Problemen

(z.B. Aufmerksamkeit, Exekutivfunktion, Gedächtnis, Intelligenz) darstellen (Brune, 2005). Nach Brüne (2005) spricht die aktuelle Befundlage für ein spezifisches Defizit. Aufmerksamkeitsdefizite, schlechte Exekutivfunktionen, niedrige Intelligenz können die Leistung in TOM negativ beeinflussen, jedoch bleiben die TOM-Defizite auch bestehen, wenn für diese Variablen kontrolliert wird und treten unabhängig von dem verwendeten TOM-Paradigma auf (Brune, 2005).

Die folgenden Faktoren beeinflussen die TOM-Fähigkeit Schizophrener. Einen Zusammenhang mit überstarkem externem Attributionsstil und schlechtem TOM konnte bei Schizophrenen mit Verfolgungswahn gefunden werden (Randall, Corcoran, Day & Bentall, 2003). Probleme beim Abruf autobiographischer Informationen wurden als weiterer Faktor zur Erklärung von TOM-Defiziten bei schizophrenen vorgeschlagen (Corcoran & C. Frith, 2003). Einen Zusammenhang zwischen dysfunktionaler Kontextverarbeitung und TOM konnten erstmals Schenkel und Kollegen an einer Stichprobe schizophrener Patienten zeigen (Schenkel, Spaulding & Silverstein, 2005). Des Weiteren scheint sich die Krankheitsdauer negativ auf TOM auszuwirken (Harrington et al., 2005). Zusammenhänge mit der Medikation konnten bislang nicht gefunden werden (Brune, 2005).

Ergebnisse aus der Forschung zum sozialen Perspektivwechsel fanden bislang noch wenig Anwendung im klinischen Alltag. Ein interessanter erster Ansatz von Kayser und Kollegen (2006) ist der Versuch, TOM bei Schizophrenen zu trainieren. Sie konnten an einer Stichprobe mit chronischem Verlauf zeigen, dass die Analyse von Videosequenzen, bei der besonders auf die mentalen Zustände der Agenten geachtet werden sollte, deren TOM- und kommunikative Fähigkeiten verbesserte (Kayser et al., 2006).

Gambini und Kollegen haben sich sozialen Perspektivwechsel im Zusammenhang mit Krankheitseinsicht zu Nutze gemacht. Im Gespräch mit den Patienten über deren Symptome konnten sie zeigen, dass der Gebrauch der 3PP in Formulierungen zu stärkerer Krankheitseinsicht bei den Patienten führte als der Gebrauch der 1PP (Gambini, Barbieri & Scarone, 2004).

#### **4.3.3. TOM-Defizite bei erhöhtem Psychoserisiko- State oder Trait ?**

Es ist unklar, ob TOM-Defizite nur in der akuten Krankheitsphase der Schizophrenie vorhanden sind („State“) oder ob es sich um ein unveränderliches Kennzeichen („Trait“) handelt, welches auch außerhalb schizophrener Episoden und bei Menschen mit erhöhtem Psychoserisiko vorhanden ist. Wenige Studien wurden dazu an

remittierten Schizophrenen und an Personen mit schizotyper Persönlichkeitsstörung durchgeführt (Brune, 2005; Harrington et al., 2005). Diese sprechen eher für ein Trait-Defizit (Herold, Tenyi, Lenard & Trixler, 2002; Langdon & Coltheart, 1999; Schiffman et al., 2004).

Vergleichbar wenige Studien existieren, die TOM an Menschen mit erhöhtem Psychoserisiko (High Risk und High Risk Mental States) untersucht haben. Diese weisen häufig Mängel wie z.B. kleine Stichprobengröße, fehlende Kontrolle potentieller konfundierender Variablen auf.

Kelemen und Kollegen (2004) konnten keine Defizite bei Angehörigen ersten Grades von Schizophrenen im Augen-TOM-Test nach Baron-Cohen (der Augenpartie werden Gefühlen zugeordnet) finden. Sie berücksichtigten jedoch nur IQ und Alter und weisen selbst kritisch darauf hin, dass dieser mehr Emotionserkennung als TOM prüft (Kelemen et al., 2004). Wykes und Kollegen (2001) fanden bei Verwandten von Schizophrenen trotz Kontrolle dieser Variablen Defizite in verschiedenen TOM-Tests. Marjoram und Kollegen (2006) haben diverse TOM-Paradigmen an Menschen mit erhöhtem Psychoserisiko aus der Edinburgh High Risk Studie untersucht. Sie konnten zeigen, dass in der TOM-Aufgabe nach Brüne besonders diejenigen Risikopersonen schlechter abschnitten, die in den letzten 10 Jahren schizophrene Symptome hatten (Marjoram, Miller et al., 2006). Wegen der kleinen Stichprobengröße (n = 12 je Gruppe) sollte dieses Ergebnis jedoch als vorläufig interpretiert werden. In einer Studie mit größeren Stichproben (ca. n = 40 je Gruppe) konnten Janssen und Kollegen (2003) zeigen, dass schlechtes Abschneiden in der Hinting Task nach Corcoran und C. Frith mit dem Psychoserisiko zusammen hängt. Unter Berücksichtigung von möglichen konfundierenden Variablen lag die Leistung der Angehörigen von Schizophrenen bei dieser Aufgabe zwischen dem Ergebnis der Gesunden und Schizophrenen. In einer False-Belief-Aufgabe konnte nur ein Trend in die gleiche Richtung gefunden werden (Janssen et al., 2003).

Insgesamt spricht die Datenlage für ein TOM-Defizit im Sinne eines stabilen Merkmals (Trait) der Schizophrenie und sollte deshalb auch bei Personen mit erhöhtem Psychoserisiko nachweisbar sein.

#### **4.3.4. Bildgebende Studien zu TOM bei schizophrenen Psychosen**

TOM wurde bei Schizophrenen nur in wenigen Studien mittels Bildgebender Verfahren untersucht (Brunet et al., 2003; Russell et al., 2000). Brunet und Kollegen konnten in einer PET-Untersuchung bei einer nonverbalen TOM-Aufgabe zeigen, dass bei Schizophrenen die Aktivierung im rechten PFC fehlte (Brunet et al., 2003). Russell fand bei Schizophrenen in einem fMRT-Experiment fehlende Aktivierung im linken PFC (BA 44/45) im Augen- TOM- Test nach Baron-Cohen (Russell et al., 2000).

Nur eine fMRT-Studie hat bislang TOM bei Menschen mit erhöhtem Psychoserisiko untersucht (Marjoram, Miller et al., 2006). Marjoram und Kollegen (2006) haben verschiedene Gruppen von Angehörigen (gruppiert je nach Vorliegen von Positivsymptomen) mit einer Aufgabe zum Verständnis von Witzen untersucht. Sie konnten zeigen, dass die klassischen TOM-Regionen bei allen Gruppen aktivierten. Es bestanden jedoch Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen im inferioren Parietallappen und in TOM-assoziierten Regionen des PFC (BA 8, 9). Die Autoren schlussfolgern, dass Risikopersonen ein beeinträchtigt neuronales TOM-Netzwerk haben und dies durch vermehrte Aktivierung in TOM assoziierten und anderen Regionen ausgleichen (Marjoram, Job et al., 2006). Die Unterschiede zwischen den Gruppen werden als State-Effekt interpretiert (Marjoram, Job et al., 2006). Die Autoren weisen selbst auf Einschränkungen hin (kleine Gruppengröße, Vermischung von Humorverständnis mit TOM, möglicherweise TOM auch in der Kontrollbedingung) (Marjoram, Job et al., 2006). Darüber hinaus sind die fMRT-Analysen zum Teil wenig nachvollziehbar oder fehlen (z.B. Risikopersonen vs. Kontrollen), so dass man keine weitreichenden Schlussfolgerungen aus dieser Studie ziehen sollte.

#### **5. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)**

Die Methode der Magnetresonanztomographie (MRT) wurde 1973 von Lauterbur und Mansfield entdeckt. Seit den 90er Jahren wird die MRT auch eingesetzt um funktionelle Untersuchungen am Gehirn durchzuführen, die so genannte funktionelle MRT (fMRT). Heute werden fMRT-Untersuchungen in Psychiatrie, Neurologie und im Bereich der kognitiven Neurowissenschaften durchgeführt. Im Folgenden werden einzelne Aspekte der funktionellen Magnetresonanztomographie dargestellt, da in allen drei Experimenten diese Methode verwendet wird.

## 5.1. Physikalische Grundlagen

Protonen drehen sich mit einer bestimmten Frequenz um die eigene Achse. Dieses Phänomen wird Kernspin genannt und hat ein magnetisches Moment zur Folge (Stöcker & Shah, 2007). Zu einem äußeren Magnetfeld, wie im MRT erzeugt, richten sich die Protonen parallel und zu einem geringen Teil antiparallel aus. Dadurch entsteht eine Summenmagnetisierung, die so genannte Längsmagnetisierung, parallel zum äußeren Magnetfeld. Die Protonen verfallen außerdem in eine Präzessionsbewegung, d.h. die Drehachse des Protons beschreibt eine Kegelfigur. Die Frequenz dieser Präzessionsbewegung hängt von der Stärke des äußeren Magnetfeldes ( $B_0$ ) und dem gyromagnetischen Verhältnis des Protons ( $\gamma$ ) ab.

Die Larmor-Gleichung gibt die Präzessionsfrequenz ( $\omega$ ) der Spins in einem Magnetfeld an (Stöcker & Shah, 2007):

$$\omega = \gamma B_0$$

Wird eine kurze elektromagnetische Welle (Hochfrequenzimpuls, HF-Impuls) von außen angelegt, kommt es zu einer antiparallelen Ausrichtung der Summenmagnetisierung, der so genannten Transversalmagnetisierung. Außerdem bewegen sich die Protonen „in Phase“, d.h. ihre Magnetfelder heben sich nicht mehr gegenseitig auf, sondern addieren sich zu einer gemeinsamen magnetischen Kraft quer zum äußeren Magnetfeld (Quermagnetisierung). Der Summenvektor aus Längs- und Quermagnetisierung bewegt sich mit der Präzessionsfrequenz auf eine Antenne zu und wird in Form von elektrischem Strom gemessen, dem MRT-Signal (Stöcker & Shah, 2007).

Man unterscheidet HF-Impulse nach ihrem Winkel, den sie zwischen Längs- und Quermagnetisierung erzeugen (Flipwinkel,  $\alpha$ ).

Nach Beendigung des Impulses kehrt das System wieder in seinen Ruhezustand zurück. Die Längsmagnetisierung baut sich auf (Relaxation), die Quermagnetisierung nimmt ab und die Protonen geraten wieder außer Phase. Dadurch nimmt das MR-Signal ab. Zwei Werte können in diesem Prozess ermittelt werden: T1 (Zeit bis zum Aufbau der Längsmagnetisierung nach Abschaltung des Hochfrequenzimpulses) und T2 (Zeit bis zum Abbau der Transversalmagnetisierung nach Abschaltung des Hochfrequenzimpulses).

Gewebe unterscheiden sich in ihren T1- und T2-Werten. Die Qualität des MRT-Bildes hängt unter anderem von den T1- und T2-Werten und der Protonendichte des untersuchten Gewebes ab (Stöcker & Shah, 2007).

Während einer Messung werden mehrfach Hochfrequenzimpulse ausgestrahlt. Die Repetitionszeit (Time to Repeat, TR) ist definiert als die Zeit, die zwischen zwei Impulsen verstreicht. Die Echozeit (Time to Echo, TE) ist die Zeit, die zwischen einem Impuls und dem Auslesen des Signals (der Messung) vergeht. TR und TE bestimmen die Gewichtung des Bildes (Buxton, 2003): T1 gewichtetes Bild (kurze TR unter 500 msek, Signalunterschiede durch die unterschiedlichen T1-Zeiten der Stoffe) und T2 bzw.  $T2^*$  gewichtetes Bild (lange TE, größer als 80 msek).

Bei T1 gewichteten Bildern lassen sich graue und weiße Hirnsubstanz deutlich unterscheiden, daher wird diese Methode bei anatomischen Messungen angewendet. T2 gewichtete Bilder sind besonders sensitiv für Änderungen in den magnetischen Eigenschaften des gemessenen Stoffes und für Inhomogenitäten des Magnetfeldes. Die Zeitkonstante des exponentiellen Signalabfalls wird mit  $T2^*$  bezeichnet und ist immer kleiner als T2.  $T2^*$  Gewichtung wird in der funktionellen MRT genutzt, da hier die Schwankungen der magnetischen Eigenschaften des Blutes von Interesse sind (s. u. BOLD) (Stöcker & Shah, 2007).

Um feststellen zu können, von welchem Punkt des gemessenen Körpers das MRT-Signal kommt, muss eine Ortskodierung stattfinden. Diese erfolgt durch zusätzliches Einschalten von Gradienten. Gradienten verändern die Frequenzen der Protonen in definierter Abhängigkeit von ihrer räumlichen Lage (Stöcker & Shah, 2007).

Die zu messenden Schichten werden mittels eines zusätzlichen externen Magnetfeldes mit abnehmender Feldstärke bestimmt. Die Dicke jeder Schicht bestimmt ebenfalls maßgeblich die Qualität des Bildes. Ein Frequenzkodiergradient wird angelegt, um Spalten innerhalb einer Schicht auswählen zu können. Dieser beeinflusst die Präzessionsfrequenz der angeregten Protonen. Um einzelne Punkte innerhalb einer Spalte dekodieren zu können, benötigt man kurzzeitig einen weiteren Gradienten, der die Protonen desynchronisiert. Das daraus resultierende Signal bestehend aus unterschiedlichen Frequenzen und Phasen wird mittels der Fourier-Transformation aufbereitet, so dass eine exakte Lokalisation des Signals erfolgen kann (Stöcker & Shah, 2007).

Die Methode des Echo-Planar-Imaging (EPI) nutzt Gradienten, um eine Erhöhung der zeitlichen Auflösung der Bildgebung zu erreichen. Sie ermöglicht durch extrem

schnell geschaltete Gradienten eine Schicht in weniger als einer zehntel Sekunde aufzunehmen, jedoch ist die räumliche Auflösung der EPI-Sequenz in der Regel gering (Stöcker & Shah, 2007).

### 5.3. Grundlagen der funktionellen Kernspintomographie

Ziel der funktionellen Kernspintomographie ist, einen Kontrast zwischen aktiver und ruhender Hirnregion abzubilden (Buxton, 2003).

Es ist bekannt, dass bei zerebraler neuronaler Aktivität der regionale Glukose- und Sauerstoffverbrauch ansteigen. Um die Neurone adäquat mit beidem zu versorgen erhöht sich der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) in der aktiven Region. Bei neuronaler Aktivierung steigt zunächst für circa zwei Sekunden die Sauerstoffextraktion aus dem Blut. Nach einer kurzen Latenz steigt der rCBF an, die Sauerstoffextraktion bleibt konstant. Nach circa vier bis sechs Sekunden erreicht der rCBF ein Plateau. Ist die neuronale Aktivität beendet, verringert sich der rCBF mit einer Latenz von einigen Sekunden und befindet sich nach ca. 10 Sekunden wieder auf dem Ausgangsniveau vor der neuronalen Erregung (s. Abb. 8). Dieses Phänomen wird neurovaskuläre Kopplung genannt (Buxton, 2003). Obwohl die Physiologie dieses Zusammenhangs nicht vollständig verstanden ist, ist der zeitliche Ablauf gut bekannt (Stöcker & Shah, 2007).

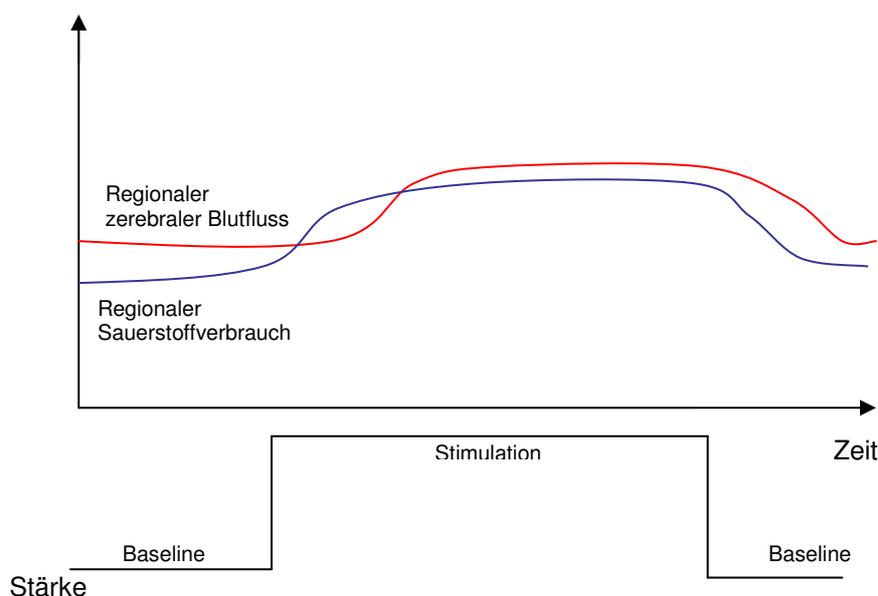


Abb. 8: Zusammenhang der rCBF und des regionalen Sauerstoffverbrauchs.

Die Änderung der Sauerstoffsättigung des Blutes bildet der Blood-Oxygenation-Level-Dependent- (BOLD-) Kontrast ab (Aguirre & D'Esposito, 2000). Blut besitzt

aufgrund des Anteils von Desoxyhämoglobin zu Oxyhämoglobin intrinsische Kontrasteigenschaften. Infolge des Sauerstoffverbrauchs steigt der Anteil von Desoxyhämoglobin bis ca. zwei Sekunden nach Beginn der neuronalen Aktivität und nimmt dann mit Anstieg des rCBF schnell ab. Zusammen mit dem Anstieg des rCBF nimmt dann der Anteil an Oxyhämoglobin zu (Aguirre & D'Esposito, 2000). Da Desoxyhämoglobin paramagnetisch ist, inhomogenisiert es das umgebende Magnetfeld. Dadurch nimmt das MRT-Signal bei Beginn neuronaler Aktivität kurzfristig in dieser Region ab. Zwei Sekunden nach Beginn der neuronalen Aktivität nimmt das MRT-Signal wieder an der aktiven Stelle zu (Aguirre & D'Esposito, 2000). Der BOLD-Kontrast verändert allerdings bei einem 1,5-Tesla Tomographen nur ca. 0,5-5% des MR-Signals, daher werden hohe Anforderungen an den Versuchsaufbau gestellt und es kommen spezielle Auswertestrategien zur Anwendung (Stöcker & Shah, 2007). Das BOLD-Signal ist kein exaktes quantitatives Maß für den Anteil von Desoxyhämoglobin, da das gemessene Signal auch durch andere Faktoren beeinflusst wird. Auch der Mechanismus der neuronalen Kopplung wird durch physiologische Parameter wie Blutdruck und vaskuläre Mikroarchitektur verändert (Aguirre & D'Esposito, 2000). Deshalb werden in experimentellen Untersuchungen immer relative Signaländerungen zwischen verschiedenen experimentellen Bedingungen gemessen (Aguirre & D'Esposito, 2000) (s. Kapitel „Datenauswertung“).

#### **5.4. Experimentelle Designs**

Neben den oben besprochenen physikalischen und physiologischen Gegebenheiten ist die Wahl des experimentellen Designs entscheidend für die Qualität der Daten.

Die Höhe des BOLD-Signals kann nicht absolut interpretiert werden, weshalb fMRT-Experimente immer relative BOLD-Signaländerungen, d.h. Unterschiede zwischen experimentellen Bedingungen testen (Aguirre & D'Esposito, 2000). Man unterscheidet generell Block- und Event-Related- Design.

Das Block-Design ist ein kategoriales Substraktionsdesign. Verschiedene experimentelle Bedingungen werden als Block (in Kategorien) dargeboten und statistisch miteinander verglichen. Es wird die Hirnaktivierung über die gesamte Blocklänge berücksichtigt. Meist wird eine experimentelle Bedingung, z.B. die Präsentation emotionaler Bilder in Vergleich zu einer Kontrollbedingung gesetzt, die sich nur in dem interessierenden kognitiven Prozess von der Experimentalbedingung unterscheidet (z.B. die Präsentation von Bildern ohne emotionalen Gehalt). Differenzen der neuronalen Aktivität können dann auf den kognitiven Prozess zurück

geführt werden (Aguirre & D'Esposito, 2000). Der zu untersuchende kognitive Prozess bestimmt die Präsentationslänge der Stimuli und das Inter-Stimulus-Intervall. Dem Substraktionsdesign liegt als Annahme zugrunde, dass sich zusätzliche kognitive Prozesse einfach aufaddieren („Pure Insertion“), ohne die anderen kognitiven Prozesse zu beeinflussen. Weiterhin wird angenommen, dass sich neuronale Aktivität und BOLD-Signal linear verändern (Aguirre & D'Esposito, 2000). Block-Designs ermöglichen keine randomisierte Stimulusdarbietung, und die Erwartung über die Art der Aufgabe kann die kognitiven Prozesse konfundieren. Jedoch spricht die höhere statistische Power häufig für die Wahl dieses Designs (Aguirre & D'Esposito, 2000).

Im Event-Related-Design werden je Stimulus die Signaländerungen errechnet, da die experimentellen Bedingungen mit jedem Stimulus variieren. Hierbei entfällt die im Block-Design mögliche Konfundierung durch die Erwartungshaltung des Probanden, da die Stimuli in randomisierter Reihenfolge dargeboten werden können. Außerdem ist es möglich post-hoc einzelne Stimuli zu analysieren, z.B. nur die korrekt gelösten Stimuli (Aguirre & D'Esposito, 2000). Der Abstand zwischen zwei Stimuli der gleichen Bedingung spielt in diesem Design für die statistische Power eine große Rolle.

Parametrische Designs sind eine Form des Event-Related-Designs und werden genutzt, um variierende Ausprägungen kognitiver Prozesse zu untersuchen. Dabei wird die Korrelation zwischen MRT-Signal und einer unabhängigen Variable bestimmt (Aguirre & D'Esposito, 2000).

## **5.5. Datenauswertung**

Ziel von fMRT-Experimenten in den kognitiven Neurowissenschaften ist es meist zu erfahren, in welchem Ausmaß eine bestimmte Hirnregion an der Ausübung eines bestimmten kognitiven Prozesses (z.B. Gedächtnisabruf) beteiligt ist. Dazu muss erst der Zusammenhang zwischen BOLD-Signal und experimentellem Paradigma analysiert werden und die funktionellen Daten mit anatomischen Daten in Übereinstimmung gebracht werden (Wohlschläger, Kellermann & Habel, 2007). Dieser gesamte Prozess lässt sich in Vorverarbeitung und statistische Analyse aufteilen.

In der Vorverarbeitung werden Bildartefakte, beispielsweise die Kopfbewegung des Probanden (Bewegungskorrektur, Realignment), oder die zeitlich gestaffelte Aufnahme der Einzelschichten in der EPI-Messung (Slice Timing) ausgeglichen. Weiterhin werden die funktionellen Aufnahmen mit den anatomischen Aufnahmen

des Probanden abgeglichen (Koregistrierung). Durch die Anpassung der Daten an ein Standardgehirn (Normalisierung) wird eine Vergleichbarkeit über mehrere Probanden hergestellt. Zuletzt werden die Daten mittels eines Filters geglättet (Smoothing) um die Statistik zu verbessern und die Daten zwischen den Probanden vergleichbar zu machen (Wohlschläger et al., 2007).

Die statistische Analyse erfolgt im Rahmen des Allgemeinen Linearen Modells (ALM) durch Zerlegung der Varianz in verschiedene Anteile (Friston et al., 1995). Zunächst wird auf Ebene des Einzelprobanden (Single Subject, Analyse erster Ebene) und dann auf Gruppenebene (Analyse zweiter Ebene) getestet, ob das gemessene Signal an einem Voxel tatsächlich mit der Präsentation der einzelnen Bedingungen des Experimentes zusammen hängt.

Hier wird am Beispiel von drei experimentellen Bedingungen die mathematische Vorhersage des ALM aufgestellt (Wohlschläger et al., 2007):

$$y = \beta_1 x_e + \beta_2 x_n + \beta_3 c + \varepsilon$$

y: Empirisch beobachtete Zeitreihe in einem Voxel

$x_e, x_n$ : Prädiktoren für 2 experimentelle Bedingungen

c: Konstante

$\varepsilon$ : Fehlerterm, gibt die Differenz zwischen dem Modell und jedem der Datenpunkte in der Zeitreihe (y) an

$\beta_1, \beta_2$ : Prädiktoren (Beta-Gewichte)

Im ALM werden die Beta-Gewichte ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ ) und  $\varepsilon$  so geschätzt dass  $\varepsilon$  minimiert und die durch die Beta-Gewichte erklärte Varianz maximiert wird. Die gemessene Signaländerung entsteht aus der linearen Kombination der Prädiktoren und dem Fehlerterm (Wohlschläger et al., 2007).

Durch das ALM wird also jeder experimentellen Bedingung je Voxel eine Effektgröße  $\beta$  zugeordnet. Sie gibt den Einfluss der Bedingung an dem spezifischen Ort des Gehirns wieder. Durch Kontrastierung verschiedener experimenteller Bedingungen wird die Zahl der Prädiktoren eingeschränkt und nur die interessierenden Prädiktoren im statistischen Vergleich berücksichtigt (Wohlschläger et al., 2007). Wegen der vielen Einzelvergleiche (ein Vergleich pro Voxel) kommen verschiedene Korrekturverfahren für multiples Vergleichen, z.B. Bonferroni-Korrektur, „Familywise

Error Rate“ (FWE) oder „False Discovery Rate“ (FDR) zur Anwendung. Gibt es im Vorhinein Hypothesen, in welcher anatomischen Region in Abhängigkeit von der experimentellen Bedingung eine Aktivierungsänderung auftreten wird, können einzelne „Regions Of Interest“ (ROIs) abgesteckt werden (Wohlschläger et al., 2007). In der Analyse erster Ebene ergibt dann jeder Kontrast je Voxel einen t- Wert. Um von einer Stichprobe auf die zugrunde liegende Population schließen zu können, wird die so genannte Random-Effects-Analyse gerechnet (Holmes & Friston, 1998). Zum Vergleich zweier unterschiedlicher Populationen wird der t-Test für unabhängige Stichproben häufig eingesetzt (Wohlschläger et al., 2007).

Die anatomische Zuordnung von Aktivierungen erfolgt durch Überlagerung auf einem koregistrierten anatomischen Bild. Die Lokalisation wird meist anhand von MNI- oder Talairach-Koordinaten angegeben. Zur Veranschaulichung werden die Aktivierungen häufig zusätzlich durch Grafiken, z.B. als Überlagerung auf ein Gehirn dargestellt (Wohlschläger et al., 2007).

## **5.6. Grenzen der funktionellen Kernspintomographie**

Der Einsatz von fMRT erlaubt mögliche Veränderungen der funktionellen Architektur des ZNS zu untersuchen.

Die Datengewinnung mittels technisierter Messapparate wie dem MRT geht immer mit Einbußen der externen Validität einher. Mittels fMRT kann die neuronale Aktivität nur indirekt über das BOLD-Signal gemessen werden. Die neuronale Aktivierung (gemessen über BOLD) liefert zudem keine absolut quantifizierbaren Werte. Deshalb werden experimentelle Bedingungen immer gegeneinander kontrastiert. Es ist also von entscheidender Bedeutung für die erhaltenen Aktivierungen, gegen welche Bedingung die Zielbedingung kontrastiert wird. Dabei ist die Wahl einer adäquaten Baseline bzw. anderen experimentellen Bedingung von großer Relevanz. Bislang ist noch unklar, ob das BOLD-Signal durch exzitatorische oder inhibitorische neuronale Prozesse entsteht (Arthurs & Boniface, 2002). Durch die Verzögerung der hämodynamischen Antwort ist zudem das zeitliche Auflösungsvermögen der fMRT begrenzt. Aufgrund des statistischen Vorgehens sind Einzelfallanalysen schwer möglich.

Vorteile der Methode bestehen darin, dass in vivo und nicht invasiv zerebrale Prozesse dargestellt werden können. Insbesondere wegen seines hohen räumlichen Auflösungsvermögens ist fMRT die Methode der Wahl für viele neurowissenschaftlichen Fragestellungen.

### **III. Experimenteller Teil: Perspektivwechsel bei Gesunden und Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko**

#### **1. Forschungsfragen an die Experimente**

Die vorliegende Arbeit untersucht verschiedene Aspekte des Perspektivwechsels.

Wie in den vorigen Kapiteln beschrieben, hat die Erforschung des räumlichen und sozialen Perspektivwechsels eine lange Tradition in der Verhaltensforschung. Die Nutzung von bildgebenden Verfahren für die Kognitionswissenschaften ermöglicht auch zunehmend exaktere Beschreibungen der zugrunde liegenden neuronalen Korrelate. Insbesondere zu TOM wurden viele Studien mittels fMRT durchgeführt. Übereinstimmend wurden meist Aktivierungsveränderungen im medialen PFC, den Temporalpolen und dem orbitofrontalen Kortex beschrieben (Baron-Cohen et al., 1994; Gallagher & C. Frith, 2003; Marjoram, Miller et al., 2006; Saxe et al., 2004; Stone & Gerrans, 2006). Es existieren nur wenige fMRT-Studien zu räumlichem Perspektivwechsel, jedoch scheinen der rechte Parietallappen und der prämotorische Kortex an dieser Funktion beteiligt zu sein (Creem et al., 2001; N. David et al., 2006; Zacks et al., 1999; Zacks et al., 2003).

Es ist noch unerforscht, in wie fern sich die Hirnregionen bei räumlichem und sozialem Perspektivwechsel unterscheiden. In Experiment I sollen deshalb erstmals in einem gemeinsamen Paradigma beide Formen des Perspektivwechsels operationalisiert werden. Es soll überprüft werden, ob während sozialem Perspektivwechsel andere Hirnregionen beteiligt sind als bei räumlichem Perspektivwechsel.

Dass die Einnahme einer bestimmten Perspektive (1PP, 3PP) mit Aktivitätsveränderung in verschiedenen Hirnregionen einhergeht, ist bekannt: selbstbezügliche Information wird insbesondere im medialen PFC, der Insula und im rechten Parietallappen verarbeitet (N. David et al., 2006; Gusnard et al., 2001; Kelley et al., 2002; Northoff & Bermpohl, 2004), die Einnahme der Perspektive eines anderen geht häufig mit Veränderungen im superioren Temporallappen und ACC einher (N. David et al., 2006; Ramnani & Miall, 2004; Vogeley et al., 2001). Die Hirnregionen unterscheiden sich jedoch je nach gewähltem experimentellen Paradigma. In den meisten Studien wurde darüber hinaus auf eine explizite Kontrastierung zwischen 1PP und 3PP verzichtet. Experiment I ermöglicht den

direkten Vergleich der neuralen Korrelate von 1PP und 3PP in einem gemeinsamen Paradigma. Es sollen die neuralen Korrelate der einzelnen Perspektiven (1PP, 3PP), die unabhängig der Ebene des Perspektivwechsels (räumlicher und sozialer) auftreten beschrieben werden.

Unklar ist bislang, wie der räumliche Perspektivwechsel mit dem sozialen Perspektivwechsel zusammen hängt. Möglicherweise stellt räumlicher Perspektivwechsel eine Voraussetzung für den sozialen Perspektivwechsel dar (Langdon & Coltheart, 1999, 2001). Dagegen sprechen allerdings Studien an Patienten, die selektive Defizite einer der beiden Funktionen nachweisen konnten (Pinkham et al., 2003; Reed & Peterson, 1990; Yirmiya et al., 1994).

Die Symptome der Schizophrenie werden als prototypisch für Störungen des Perspektivwechsels diskutiert (C. Frith, 1992; C. Frith & Corcoran, 1996; Vogeley et al., 2001). In Verhaltensexperimenten ist gezeigt worden, dass Störungen von TOM auch außerhalb der akuten Krankheitsphase auftreten (Herold et al., 2002; Langdon & Coltheart, 2001; Schiffman et al., 2004). Erste Hinweise sprechen auch für Veränderungen der neuronalen Aktivierungsmuster während TOM (Brunet et al., 2003; Russell et al., 2000). Verhaltensstudien zum räumlichen Perspektivwechsel, die Charakterisierung der neuronalen Korrelate des räumlichen Perspektivwechsels und der einzelnen Perspektiven (1PP, 3PP) bei schizophrenen Patienten existieren bislang nicht. Deshalb soll in Experiment II untersucht werden, ob sich Menschen mit einem erhöhten Psychoserisiko in der Fähigkeit zum Perspektivwechsel von Gesunden unterscheiden. Dazu soll auf Verhaltensebene überprüft werden, ob sich Personen mit erhöhtem Psychoserisiko in der Fähigkeit zum räumlichen oder sozialen Perspektivwechsel von Gesunden unterscheiden. Insbesondere wird untersucht, ob eventuell eine Form des Perspektivwechsels selektiv gestört ist oder ob die Probanden möglicherweise in beiden Bereichen des Perspektivwechsels Defizite aufweisen. Dies würde Hinweise auf einen Zusammenhang von räumlichem und sozialem Perspektivwechsel geben.

Weiterhin sollen die neuronalen Korrelate dieser Funktionen mit Gesunden verglichen werden. Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko wurden gewählt, um Effekte der Krankheitsdauer und der Medikation auszuschließen. Da die Erforschung des Prodromalstadiums ein neuer und aktueller Forschungszweig ist, wurde auch untersucht, ob sich die neurale Aktivität der Personen mit erhöhtem Psychoserisiko insgesamt von der Aktivität der Gesunden unterscheidet und so mittels fMRT vorab

Hinweise auf eine sich entwickelnde Schizophrenie zu erhalten sind. So könnten möglicherweise Perspektivwechselstörungen für die Früherkennung der Schizophrenie nutzbar gemacht werden.

In Experiment I und II wurde TOM als sichere Zuschreibungsbedingung operationalisiert. Diese Herangehensweise steht im Unterschied zu den „klassischen“ TOM-Studien, die meist einen Unsicherheitsfaktor bei TOM-Studien beinhalten (U. Frith & C. Frith, 2003; Grezes et al., 2004; Saxe et al., 2004). Auch im Alltag wird sozialer Perspektivwechsel unter unsicheren Umständen durchgeführt, d.h. es sind nicht alle relevanten Fakten über die andere Person bekannt, sondern man muss über deren mentale Zustände spekulieren. Es ist bislang nicht erforscht, ob spezielle Hirnregionen bei unsicheren mentalen Zuschreibungen aktiviert werden. Daher soll in Experiment III erstmals untersucht werden, welche Hirnregionen besonders an sozialem Perspektivwechsel unter unsicheren Bedingungen beteiligt sind. Dazu wurde der Faktor Sicherheit der mentalen Zuschreibung systematisch variiert.

Die Vermischung vieler kognitiver Prozesse (z.B. logisches Schließen, Gedächtnis), die die meisten TOM-Paradigmen in der Literatur aufweisen, erschwert eine eindeutige Zuordnung von Hirnregionen zu dieser Fähigkeit. Auch die Entscheidung über Defizite im sozialen Perspektivwechsel bei Patienten wird durch den Beitrag dieser kognitiven Leistungen konfundiert. In den vorliegenden Experimenten wurden daher neue Paradigmen entwickelt, die selektiv einen Aspekt des komplexen Konzeptes Perspektivwechsel untersuchen. Dadurch sollen die neuronalen Korrelate aufgedeckt werden, die für Perspektivwechsel unbedingt notwendig sind. Die Verwendung virtueller Charaktere erlaubte durch die maximale Kontrolle über die Stimuli eine aufs Wesentliche beschränkte Präsentationsform und minimierte dadurch mögliche Konfundierungen. In Studien wurden häufig artifizielle Paradigmen mit hohem analytischen Gehalt verwendet (z.B. Geschichten), die sehr wenig mit dem alltäglichen Perspektivwechsel zu tun haben, den der gesunde Mensch täglich scheinbar mühelos absolviert. Es wurde deshalb besonders darauf geachtet, einen möglichst lebensnahen Perspektivwechsel zu operationalisieren.

## **2. Experiment I - Räumlicher und sozialer Perspektivwechsel mit sicherer Zuschreibung bei Gesunden**

### **2.1. Fragestellung und Hypothesen**

#### **2.1.1. Fragestellung**

Es ist unklar, wie räumlicher und sozialer Perspektivwechsel zusammen hängen. In diesem Experiment soll erstmals in einem gemeinsamen fMRT-Paradigma untersucht werden, welche Hirnareale an beiden Formen des Perspektivwechsels beteiligt sind. Insbesondere interessiert dabei, welche Hirnareale aktivieren, wenn über den räumlichen Perspektivwechsel hinaus eine einfache Form des sozialen Perspektivwechsels vollzogen wird.

Durch den direkten Vergleich des räumlichen und sozialen Perspektivwechsels soll auch der Einfluss zusätzlicher kognitiver Prozesse minimiert werden.

Des Weiteren wird untersucht, welche Hirnareale aufgabenunabhängig mit der Einnahme einer bestimmten Perspektive (1PP bzw. 3PP) aktiviert werden. Dabei wird überprüft, ob die Einnahme einer Perspektive (1PP oder 3PP) und die Form des Perspektivwechsels (räumlich oder sozial) miteinander auf neuronaler Ebene interagieren.

#### **2.1.2. Hypothesen**

Zu den Fragestellungen wurden folgende Hypothesen formuliert.

##### **2.1.2.1. Verhaltensdaten**

**Hypothese 1:** Es bestehen Unterschiede zwischen dem räumlichen und sozialen Perspektivwechsel: der soziale Perspektivwechsel führt zu längeren RT und mehr Fehlern.

Bei der Aufgabe zum sozialen Perspektivwechsel muss zusätzlich zum Blickfeld des virtuellen Charakters (Avatar) dessen jeweilige Präferenz berücksichtigt werden. Deshalb werden längere Reaktionszeiten und mehr Fehler in der Zuschreibungsaufgabe erwartet.

**Hypothese 2:** Es bestehen Unterschiede zwischen der Erste-Person-Perspektive und der Dritte-Person-Perspektive: die 3PP führt zu höheren RT und mehr Fehlern.

Es ist wahrscheinlich, dass die Einnahme der Perspektive eines anderen immer mit kognitivem Mehraufwand verbunden ist, da die 1PP die Perspektive ist, die der Mensch im Alltag einzunehmen gewohnt ist. Es werden aus diesem Grund längere Reaktionszeiten und mehr Fehler in 3PP erwartet.

#### 2.1.2.2. fMRT-Daten

**Hypothese 3:** Die neuronalen Korrelate des räumlichen Perspektivwechsels befinden sich vor allem im Parietallappen.

Räumlicher Perspektivwechsel wurde bislang besonders mit Regionen des Parietallappens in Verbindung gebracht (N. David et al., 2006; Vogeley & Fink, 2003; Zacks et al., 1999). Es wird daher Aktivierung im superioren Parietallappen erwartet.

**Hypothese 4:** Die neuronalen Korrelate des sozialen Perspektivwechsels befinden sich in einem Netzwerk fronto-temporaler Regionen (medialer PFC, superiorer Temporallappen).

Es wird vermutet, dass Regionen, die typischerweise bei sozialem Perspektivwechsel in TOM-Paradigmen aktivieren, auch im vorliegenden Paradigma aktivieren. Dies sind Areale im medialen PFC (incl. anteriorer ACC) und im superioren Temporallappen (STS, Temporalpole) (C. Frith, 2003).

**Hypothese 5:** Die neuronalen Korrelate der Erste-Person-Perspektive befinden sich Aufgaben übergreifend in einem Netzwerk bestehend aus medialem Präfrontalkortex (incl. ACC), Insula, superiorem Temporallappen und superiorem Parietallappen.

Es konnte in verschiedenen Paradigmen gezeigt werden, dass die Verarbeitung selbstbezügliche Informationen mit Aktivierungen im medialen PFC, superioren Temporallappen und superioren Parietallappen einhergehen (Northoff & Bermpohl, 2004; Ruby & Decety, 2001; Vogeley et al., 2004). Aktivität dieser Regionen wird auch in 1PP erwartet.

**Hypothese 6:** Die neuronalen Korrelate der Dritte-Person-Perspektive befinden sich im medialen PFC, superioren Temporallappen und Parietallappen.

Es wurde bislang keine Studie zu Perspektivwechsel im Raum und sozialem Perspektivwechsel in Kombination durchgeführt, aus der anatomische Hypothesen abgeleitet werden könnten. Es wird aber vermutet, dass Regionen, die mit einer Form des Perspektivwechsels assoziiert sind (räumlicher oder sozialer), im Haupteffekt 3PP aktivieren. Dies sind Regionen des medialen PFC, des superioren Temporallappens und des Parietallappens (C. Frith, 2003; Vogeley & Fink, 2003; Zacks et al., 2003).

**Hypothese 7:** Die eingenommene Perspektive (1PP, 3PP) und die Form des Perspektivwechsels (räumlicher, sozialer) interagieren auf neuronaler Ebene. Sozialer Perspektivwechsel in der 1PP geht mit Aktivierung des inferioren Parietallappens einher, sozialer Perspektivwechsel in der 3PP hängt mit Aktivierung im STS zusammen.

Nach dem Modell von Abou-Akel (Abu-Akel, 2003) moduliert die eingenommene Perspektive beim sozialen Perspektivwechsel die neuronale Aktivität. Es wird deshalb erwartet, dass beim sozialen Perspektivwechsel je nach Perspektive andere Hirnregionen aktiviert sind. In der 1PP wird beim sozialen Perspektivwechsel Aktivierung im inferioren Parietallappen, in der 3PP im STS erwartet. Ob diese Strukturen auch beim räumlichen Perspektivwechsel zwischen den Perspektiven differentiell aktivieren oder ob andere Hirnareale beim räumlichen Perspektivwechsel von der eingenommenen Perspektive moduliert werden, bleibt offen.

## **2.2. Versuchsgruppe und Methoden**

### **2.2.1. Stichprobe**

Fünfzehn gesunde, rechtshändige Männer nahmen an dem Experiment teil (s. Tabelle 1 im Anhang). Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden angewendet: Die Personen waren freiwillige Probanden des Forschungszentrum Jülich.

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien für Experiment I

<b>Einschlusskriterien</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Männliches Geschlecht</li><li>• Alter zwischen 18 und 40 Jahren</li><li>• Rechtshändigkeit</li></ul>
<b>Ausschlusskriterien</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Neurologische oder psychiatrische Erkrankung</li><li>• Kognitive Dysfunktion (s. Tabelle 2 im Anhang)</li><li>• Unkorrigierte Sehschwäche (Fehlsichtigkeit, Farbenblindheit)</li><li>• Metallteile (z.B. Knochennägel), Tätowierungen oder elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher) im Körper</li><li>• Drogenkonsum (schädlicher Gebrauch von Alkohol, illegale Drogen)</li></ul>

Die Studie wurde vom Ethikkomitee der Universität Bonn genehmigt.

### **2.2.2. Stimulusmaterial, Aufgabe, Studiendesign**

Die Stimuli wurden mittels der Software 3D Studio Max (Version 5.1, Discreet, Division of Autodesk, Inc.) selbst erstellt. Die Präsentationsform mit virtuellen Charakteren (Avataren) hat den Vorteil, dass absolute Kontrolle über das Stimulusmaterial besteht (z.B. Gesichtsausdruck, äußere Erscheinung, Beleuchtung), um konfundierende Variablen auszuschließen und gleichzeitig eine naturalistische Darstellung sozialer Prozesse möglich ist.

Ein Raum mit leicht grauen Wänden wurde gezeigt, in dessen Mitte pro Stimulus jeweils einer von zwei möglichen männlichen Avatare stand. Beide Avatare unterschieden sich nur in Gesichtsform, Haarschnitt und -farbe. Der Avatar war von ein bis drei Objekten umgeben (Kugeln oder Würfel in roter oder blauer Farbe). Dieser Grundaufbau der Szene war für alle Stimuli gleich (s. Abb. 9).

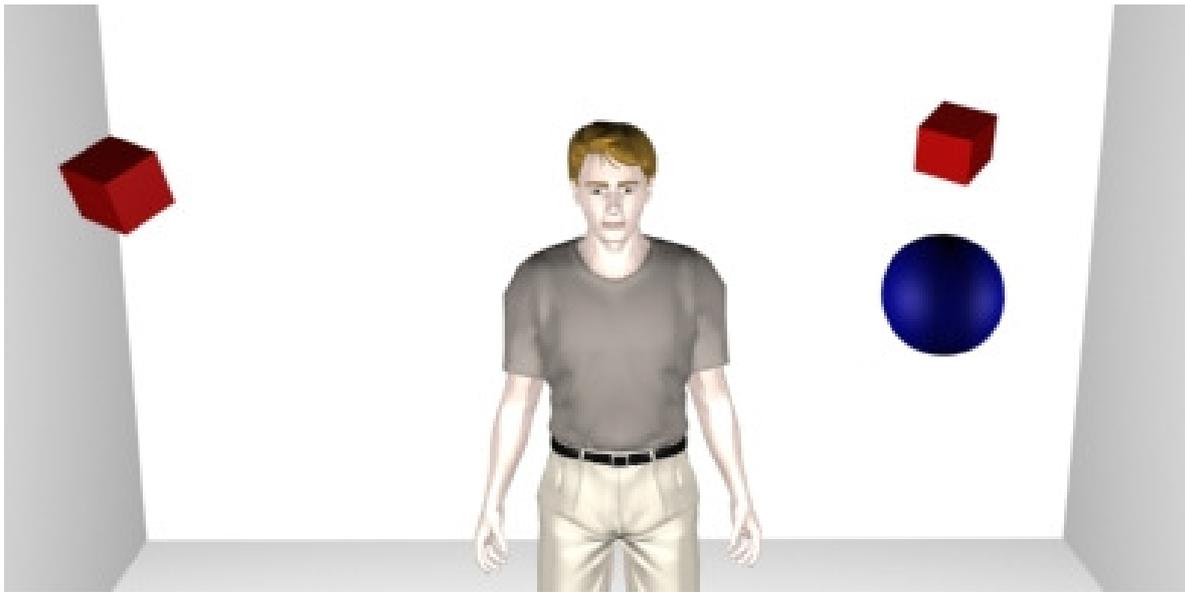


Abb. 9: Grundszenen für Experiment I.

Systematisch variiert wurden die Körperorientierung des jeweiligen Avatars (6 Positionen, in 60 Grad Drehungen), die Anzahl der Objekte einer Kategorie und die Anzahl der Objekte (1-3). Die Position der Objekte variierte (12 Positionen, in 30 Grad um den Avatar gedreht). 96 Stimuli wurden als JPEG-Dateien mit einer räumlichen Auflösung von 400 x 200 Pixeln erstellt. Alle Stimuli wurden einmal in jeder experimentellen Bedingung gezeigt.

Die Aufgaben waren in einem zweifaktoriellen Design mit den Faktoren Perspektive (1PP, 3PP) und Aufgabe (räumlicher und sozialer Perspektivwechsel) angeordnet.

In allen Bedingungen waren die Probanden instruiert, die Anzahl der Objekte je nach Aufgabentyp zu zählen.

Die Aufgabe zum räumlichen Perspektivwechsel (RAUM) wurde an das Paradigma von Vogeley und Fink (2003) angelehnt, da dieses mittels fMRT erprobt ist. In dieser Aufgabe sollten die Probanden diejenigen Objekte zählen, die aus der eigenen Perspektive sichtbar waren (1PP-RAUM) oder die im Blickfeld des Avatars (150 Grad) lagen (3PP-RAUM). In der Aufgabe zum sozialen Perspektivwechsel (SOZ), sollte die Anzahl der Objekte im jeweiligen Blickfeld gezählt werden, die der Vorliebe des Probanden (1PP-SOZ) oder die der Vorliebe des Avatars entsprachen (3PP-SOZ) (s. Abb. 10).

Für die Bedingung 3PP-SOZ hatten die Probanden zuvor gelernt, welchen Objekttyp der jeweilige Avatar bevorzugte (Avatar I: blaue Objekte, Avatar II: Würfel). In Vorbereitung der Bedingung 1PP-SOZ sollten die Probanden frei einen Objekttyp

(Farbe oder Form) wählen, den sie spontan bevorzugten und behielten diese Wahl während des gesamten Experimentes bei.

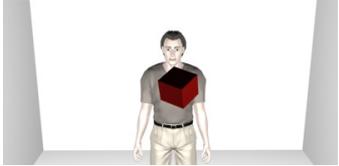
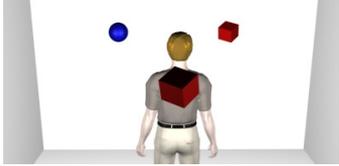
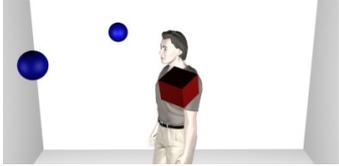
		Aufgabe	
		RAUM	SOZ
Perspektive	1PP	 <p>„Wie viele Objekte sehen Sie?“</p>	 <p>„Wie viele Objekte Ihrer Wahl sehen Sie?“</p>
	3PP	 <p>„Wie viele Objekte sieht er?“</p>	 <p>„Wie viele Objekte seiner Wahl sieht er?“</p>

Abb. 10: Experimentelles Design und Beispielstimuli.

Bei der Aufgabe zum sozialen Perspektivwechsel wurde bewusst vom „klassischen“ TOM-Paradigma abgewichen und zwar aus folgenden Gründen: es ist bekannt, dass die Einstellungen einer Person ihr Verhalten und ihre Entscheidungen beeinflussen (Rosenberg & Hovland, 1960). Wissen über eine andere Person beeinflusst sozialen Perspektivwechsel (U. Frith & C. Frith, 2003). Folgendes Beispiel soll diesen Zusammenhang erläutern: Ich weiß, dass meine Freundin Schokolade mag, weil sie mir das erzählt hat oder weil ich sie schon einmal Schokolade essen gesehen habe. Wird ihr nun in einer Situation ein Apfel oder ein Schokoladenpudding angeboten, werde ich vermuten, dass sie den Schokoladenpudding wählen würde. Der Abruf von Wissen über eine Person beeinflusst also meine Einschätzung von ihr und ihrem Verhalten in einer aktuellen Situation.

Ein weiterer Grund für die Wahl dieser Aufgabe war die Notwendigkeit wegen der Substraktionsanalysen im fMRT, den Unterschied zwischen der Raumkognitionsaufgabe und der Aufgabe zum sozialen Perspektivwechsel so gering wie möglich zu halten, um konfundierende kognitive Prozesse zu minimieren. Die Aufgabe zum sozialen Perspektivwechsel sollte sich daher nur darin unterscheiden, dass zusätzlich propositionale Einstellungen („Ich weiß, dass Avatar I rote Objekte mag.“) benötigt werden, die über den rein perzeptuellen Perspektivwechsel hinaus gehen. Dadurch handelt es sich bei dieser Aufgabe eher um eine Proto-Form von TOM. Die Bedingungen 1PP und 3PP unterschieden sich systematisch dahingehend, dass in 1PP immer alle Objekte im Blickfeld des Probanden lagen, während in 3PP nicht immer alle Objekte im Blickfeld des Avatars lagen. Daher waren die Antworten in den 3PP-Bedingungen meist eine geringere Anzahl der Objekte. Bei SOZ im Vergleich zu den RAUM wurden weniger Objekte gezählt, da in SOZ nur die präferierten Objekte gezählt wurden.

### **2.2.3. Durchführung**

Vor der fMRT-Messung wurden die Probanden mittels einer standardisierten Diashow instruiert, in welcher mittels Beispielstimuli das Blickfeld der Avatare gelernt wurde, sowie deren Präferenzen bezüglich der Objekte. Die Probanden wurden so lange trainiert, bis sie 80% korrekte Antworten in der Bedingung 3PP-SOZ aufwiesen, um zu überprüfen, dass Blickfeld und Präferenz der Avatare sicher gelernt waren.

Die vier Experimentalbedingungen (1PP-RAUM, 3PP-RAUM, 1PP-SOZ, 3PP-SOZ) wurden als Blockdesign durchgeführt. Die Stimulusdauer betrug 2,5 Sekunden. Die Stimuli wurden mittels der Software Presentation (Version 7,6, Neurobehavioral Systems, Inc.) in der Mitte eines 15 inch großen Schirms auf einem schwarzen Hintergrund präsentiert. 12 Stimuli wurden pro Block gezeigt, was zu einer Blocklänge von 30 Sekunden führte. Die Instruktion, welche die aktuelle Bedingung angab, wurde vor jedem Block für 6 Sekunden gezeigt. Jeweils acht Blöcke mit pseudo-randomisierter Reihenfolge der Bedingungen wurden in vier experimentellen Durchgängen (Sessions) durchgeführt. Eine Fixationsbedingung wurde für 16 Sekunden zwischen den Blöcken und am Ende jeder Session integriert. Jede Session dauerte ca. 7,8 Minuten.

Reaktionszeiten (RT) und Anzahl korrekter Antworten (Richtige) wurden mittels einer Antwortbox mit vier Antwortknöpfen aufgezeichnet („Lumitouch“, Lightwave Medical

Industries, CST Cosdswitch Technologies, Inc.). Alle antworten wurden mit Fingern der rechten oder linken Hand gegeben. Die Hände wurden je Session gewechselt um der Aktivierung einer Hemisphäre durch die Fingerbewegungen vorzubeugen.

#### **2.2.4. fMRT-Messparameter**

Die funktionelle MRT-Messung wurde als EPI-Sequenz an einem 1,5 Tesla-Tomographen (SIEMENS Sonata VISION, Erlangen, FRG) durchgeführt. Das ganze Gehirn wurde in einer Standardspule berücksichtigt. Die Sequenzen umfassten folgende Parameter: TR = 3020 ms, TE = 60 ms, Blickfeld = 200 x 200 mm<sup>2</sup>,  $\alpha = 90^\circ$ , Matrixgröße = 64 x 64, Voxelgröße = 3.1 x 3.1 x 4 mm<sup>3</sup>, midsagittales Scout-Bild, 30 axiale Schichten (0.4 mm Zwischenschichtabstand). Die Messung verlief kontinuierlich während einer Session. 151 Bilder wurden pro Session aufgenommen. Die ersten vier Bilder je Session wurden gelöscht, um T1-Saturierung zu erlangen. Zusätzlich wurden anatomische Ganzhirnaufnahmen mittels einer T1-gewichteten, 3D Gradienten Echosequenz (MP-RAGE) mit folgenden Parametern gemessen: TR = 2200 ms, TE = 3.93 ms,  $\alpha = 15^\circ$ , Blickfeld = 240 x 240 mm<sup>2</sup>, Matrixgröße = 200 x 256, 128 sagittale Schichten mit fünf mm Dicke. Insgesamt dauerte die Messzeit ca. 40 Minuten.

#### **2.2.5. Statistische Analyse der Verhaltensdaten**

Die statistische Analyse der Verhaltensdaten wurde mit SPSS für Windows (Version 11,0) durchgeführt. Abhängige Variablen waren Reaktionszeit (RT) und Anzahl korrekter Antworten. Der Median der RT und korrekten Antworten wurde erst für jeden Block ermittelt, um den Einfluss von Ausreißern zu minimieren. Aus den Medianen wurden dann über alle Blöcke der Mittelwert pro Proband und Bedingung bestimmt. Das Signifikanzlevel wurde für alle Analysen auf  $p < 0,05$  gesetzt.

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung auf den Faktoren Perspektive (1PP, 3PP) und Aufgabe (RAUM, SOZ) wurde gerechnet. Signifikante Interaktionen wurden mit Paarvergleichen weiter analysiert.

#### **2.2.6. Bildverarbeitung und statistische Analyse der fMRT-Daten**

Die MRT-Bilder wurden mit der Software "Statistical Parametrical Mapping 2002" (SPM2, The Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) implementiert in MATLAB 6.5 (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA) verarbeitet und analysiert. Um eine höhere anatomische Aussagekraft zu erlangen wurden die Bilder

anhand der Linie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur reorientiert. Um Artefakten durch Augenbewegungen entgegen zu wirken, wurde das Signal, das durch die Augen entstanden ist, mit einer auf MATLAB basierenden Routine des Instituts für Medizin am Forschungszentrum Jülich maskiert. Die Vorverarbeitung mit SPM2 beinhaltete eine Bewegungskorrektur auf das erste Bild der Zeitreihe (Realignment und Unwarping), Koregistrierung und eine Normalisierung auf das Referenzgehirn des Montreal Neurologischen Instituts (MNI, Montreal, Canada), sowie Glättung (Smoothing, Gauß'scher Kernel = 10 mm). Die Statistische Analyse erfolgte im ALM als Blockdesign. Probandenspezifische niederfrequente Abweichungen (Drifts) im Signal wurden mit einem Standard-High-Pass-Filter (128 s) entfernt. Globale Signaländerungen wurden herausgerechnet.

Alle statistischen Analysen wurden mit der so genannten False Discovery Rate (FDR) für multiples Vergleichen korrigiert (Genovese, Lazar & Nichols, 2002).

Die statistische Schwelle wurde für alle Vergleiche bei  $p < 0,05$  angesetzt. Es wurden nur Aktivierungen berücksichtigt, die mindestens 20 Voxel umfassten (Extent Threshold).

Um die neuronale Aktivierung zu bestimmen, die mit den Haupteffekten (1PP, 3PP, RAUM, SOZ) und Interaktionen (Perspektive x Aufgabe) assoziiert war, wurden individuelle t-Tests (1PP vs. 3PP, 3PP vs. 1PP, RAUM vs. SOZ, SOZ vs. RAUM) je Proband gerechnet (Single Subject). Die daraus resultierenden Kontrastbilder gingen in den Gruppenvergleich ein (Random Effects Model) (Friston et al., 1995).

Stereotaktische MNI-Koordinaten (nach dem Atlas des Montreal Institute of Neurology) des Voxels im lokalen Maximum der signifikanten Aktivierung wurden bestimmt. Brodmann-Regionen (BA) wurden soweit vorhanden bestimmt und zur leichteren Vergleichbarkeit mit anderen Studien angegeben.

Um den Beitrag der einzelnen Bedingung zu dem jeweiligen Haupteffekt zu bestimmen, wurden Region-Of-Interest-Analysen (ROI) um das stärkste aktivierte Voxel jedes Haupteffektes gerechnet (Kugel mit Radius von 5mm). Die Betas wurden pro Versuchsperson errechnet, über die Gruppe gemittelt und z-standardisiert.

Um etwaige Artefakte durch Korrelationen zwischen globalem Signalverlauf und den Experimentalbedingungen aufzudecken (Aguirre, Zarahn & D'Esposito, 1998) wurden Korrelationsanalysen zwischen dem Mittelwert des globalen Signals und der kontrastgewichteten Designmatrix pro Session je Proband gerechnet.

## 2.3. Ergebnisse

### 2.3.1. Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten (RT und korrekte Antworten) sind in Tabelle 3 im Anhang aufgeführt. Die ANOVA ergab signifikante Effekte des Faktors Perspektive und Aufgabe für die Reaktionszeiten (s. Tabelle 4 im Anhang). Für die korrekten Antworten zeigte die ANOVA signifikante Effekte des Faktors Perspektive und eine signifikante Interaktion Perspektive x Aufgabe (s. Tabelle 5 im Anhang). Geplante Vergleiche ergaben, dass die Probanden in 1PP-RAUM weniger Fehler machten als in 3PP-RAUM sowie im Vergleich mit 1PP-SOZ (s. Tabelle 6 im Anhang).

Der soziale Perspektivwechsel war mit höheren RT verbunden. Auch wurden als Trend beim sozialen Perspektivwechsel vermehrt Fehler gemessen. Dies führte zur Annahme der Hypothese 1. Die 3PP ergab höhere RT und weniger korrekten Antworten im Vergleich zur 1PP. Hypothese 2 wurde deshalb angenommen. Die Verhaltensdaten werden in Abb. 11 und 12 dargestellt.

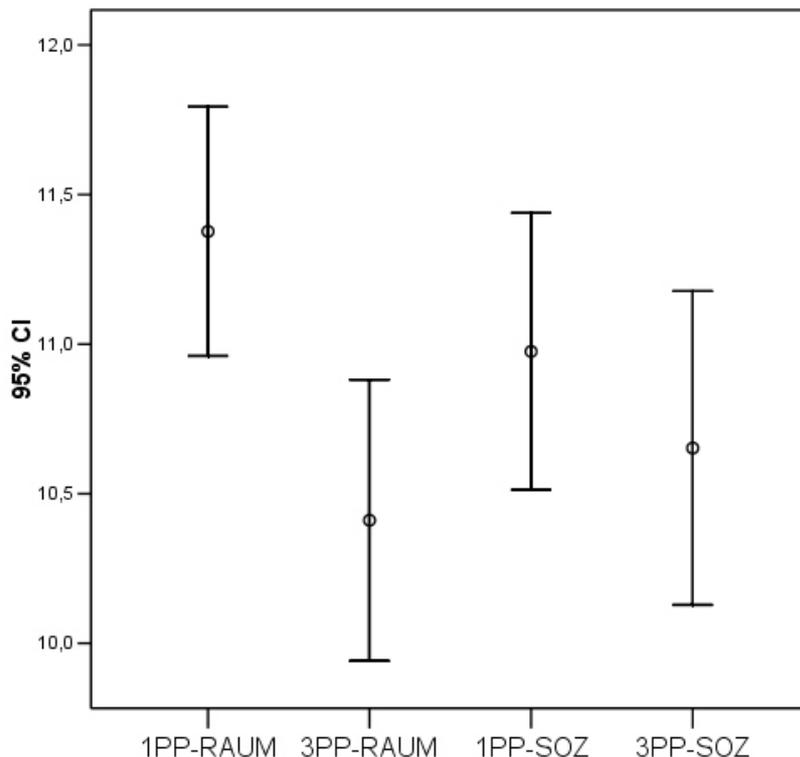


Abb. 11: Mittlere Anzahl korrekter Antworten in den vier Experimentalbedingungen (Fehlerbalken).

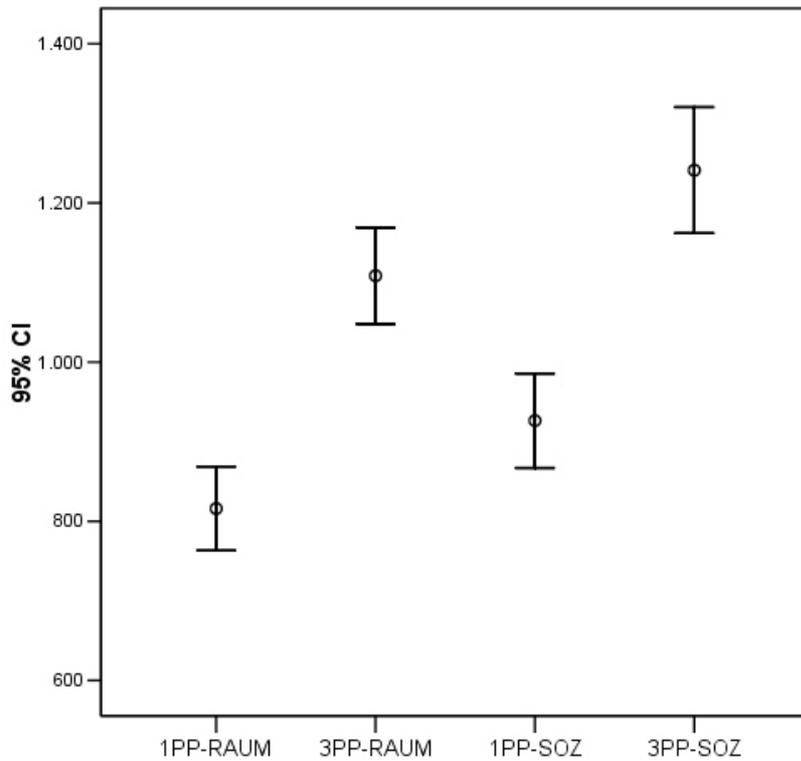


Abb. 12: Mittlere Reaktionszeiten in den vier Experimentalbedingungen (Fehlerbalken).

### 2.3.2. fMRT-Daten

Der Haupteffekt RAUM zeigte Aktivierungen im medialen Frontallappen (Gyrus Frontalis, rechter ACC), im Gyrus Präzentralis, im Temporallappen (rechter Gyrus Temporalis superior, linker mittlerer Gyrus Temporalis) und im rechten Kuneus (s. Tabelle 7 und Abb. 13). Da der Schwerpunkt der Aktivierung nicht im Parietallappen lag, wurde Hypothese 3 abgelehnt.

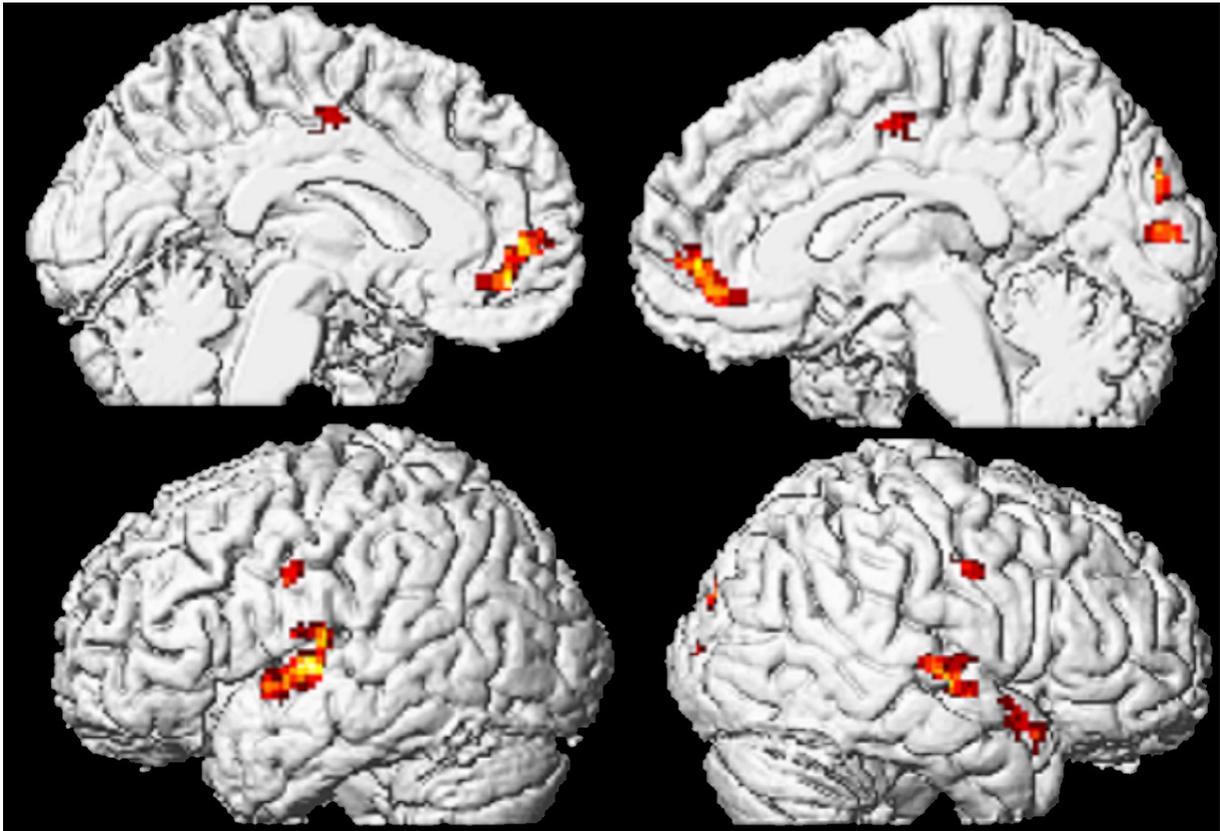


Abb. 13: Hirnaktivität im Haupteffekt RAUM.

Der Haupteffekt SOZ war mit Aktivierung im linken Frontallappen (linker mittlerer Gyrus Frontalis, linker ACC), in parietalen Regionen (linker superiorer Parietallappen, rechter inferiorer Parietallappen, Präkuneus bilateral) und im rechten Zerebellum verbunden (s. Tabelle 8 im Anhang und Abb. 14). Dies sind nicht die klassischen TOM-Areale, deshalb wurde Hypothese 4 abgelehnt.

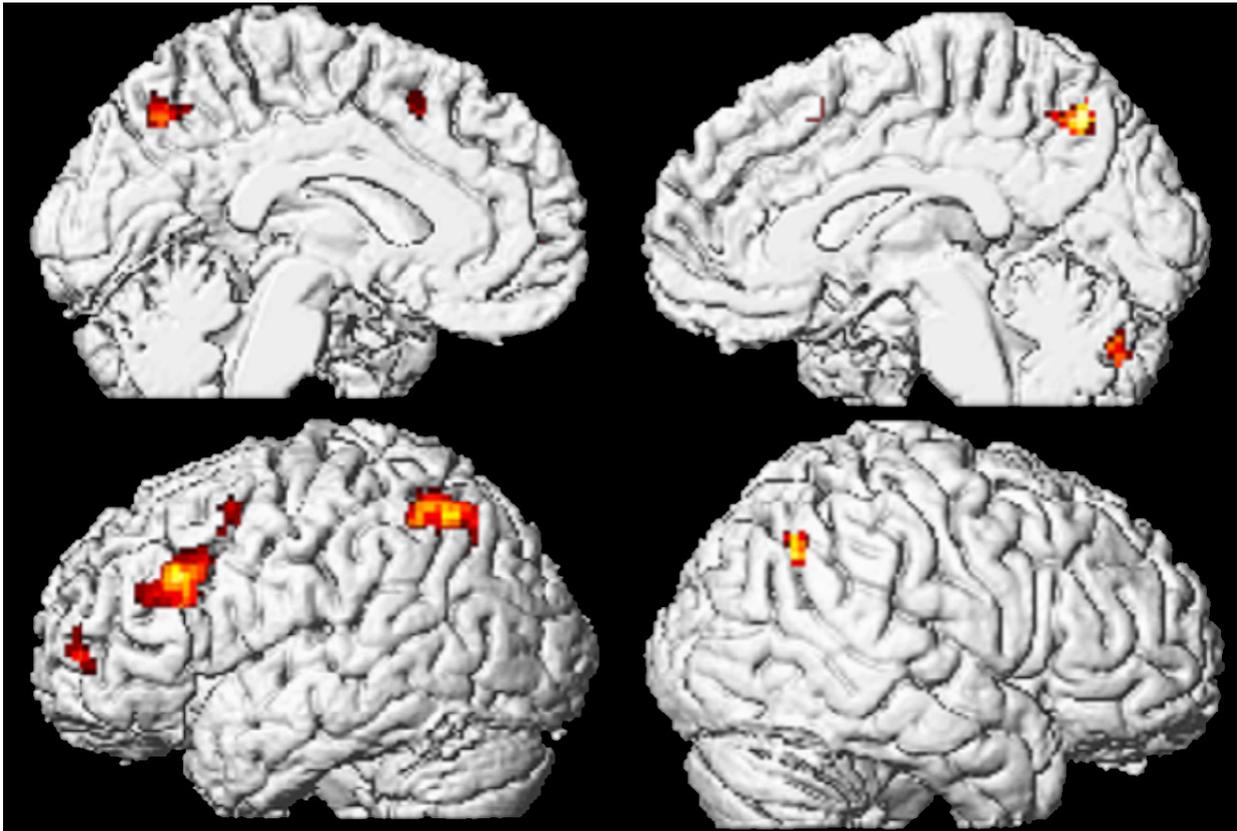


Abb. 14: Hirnaktivität im Haupteffekt SOZ.

Der Haupteffekt 1PP war mit Aktivierung in einem Netzwerke aus Regionen im medialen PFC (rechter medialer Gyrus Frontalis, linker ACC), im Frontallappen (mittlerer und inferiorer Gyrus Frontalis, Gyrus Prä- und Postzentralis), im Temporallappen (superiorer und mittlerer Gyrus Temporalis, rechter Gyrus Parahippocampalis), sowie mit Aktivierung der rechten Insula und des rechten Zerebellum verbunden (s. Tabelle 9 im Anhang und Abb. 15). Hierbei handelte es sich um Hirnregionen, die mit 1PP assoziiert werden. Dies führte zur Annahme von Hypothese 5.

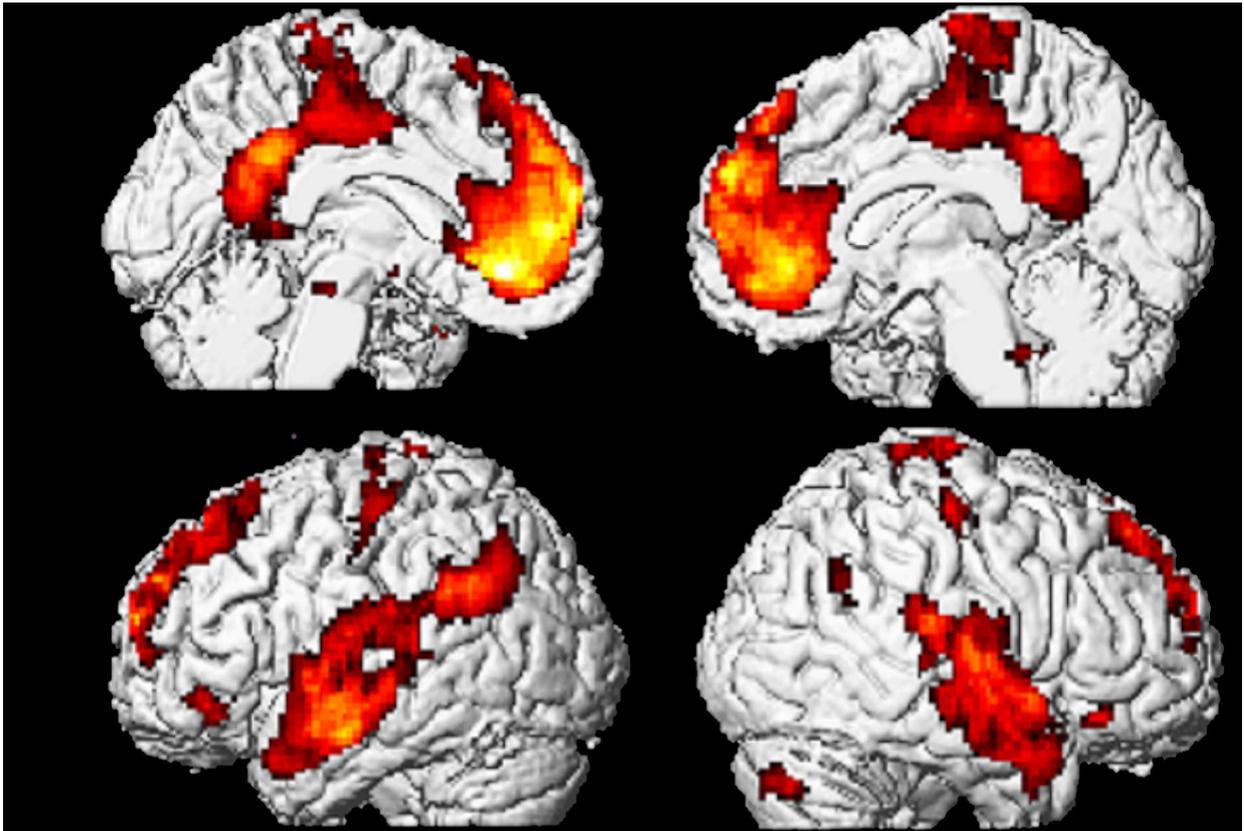


Abb. 15: Hirnaktivität im Haupteffekt 1PP.

Der Haupteffekt 3PP zeigte Aktivierung in frontalen Arealen (mittlerer Gyrus Frontalis, linker superiorer Gyrus Frontalis, linker Gyrus Präzentralis, rechter medialer Gyrus Frontalis und rechter inferiorer Gyrus Frontalis), in parietalen Arealen (linker inferiorer Parietallappen, rechter Präkuneus) sowie Aktivierung der linken Insula und des Zerebellum (s. Tabelle 10 im Anhang und Abb. 16). Da es sich bei den gefundenen Regionen nicht um die typischen Aktivierungsmuster der TOM-Aufgaben handelt, wurde trotz vorhandener parietaler Aktivierung die Hypothese 6 abgelehnt.

Keine signifikante Interaktion konnte zwischen den Faktoren Aufgabe und Perspektive gefunden werden. Hypothese 7 wird deshalb abgelehnt.

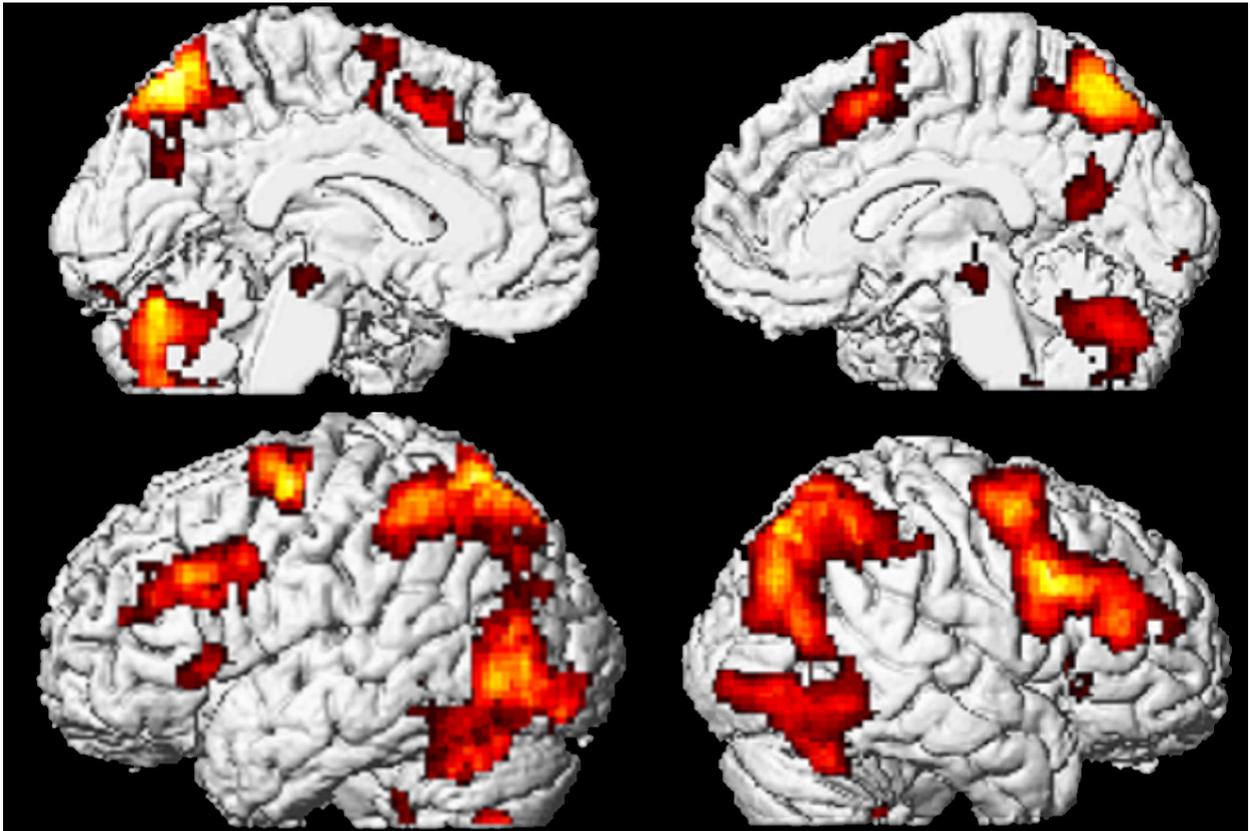


Abb. 16: Hirnaktivität im Haupteffekt 3PP.

Es konnten keine Korrelationen zwischen Globalem Signal und den Experimentalbedingungen gefunden werden (s. Tabelle 11 im Anhang).

Die Ergebnisse werden durch Abbildungen der Betas verdeutlicht. Der Beitrag der einzelnen Bedingungen zu dem jeweiligen Haupteffekt ist dargestellt (s. Abb. 17).

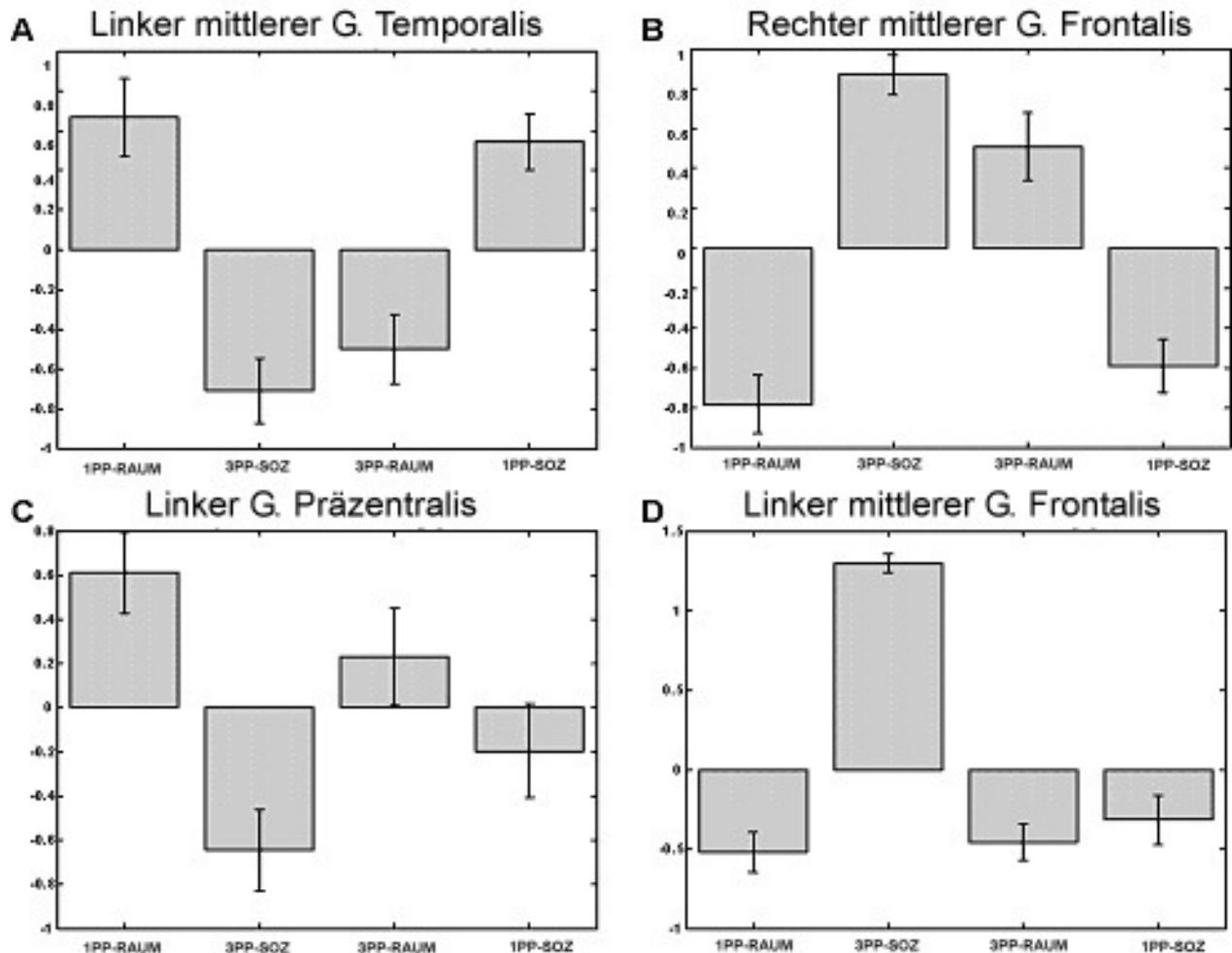


Abb. 17: Beitrag der einzelnen Bedingungen zu den Haupteffekten. Betas der ROIs um das am stärksten aktivierte Voxel je Haupteffekt werden dargestellt: A) 1PP ( $x = -54, y = -10, z = -20$ ); B) 3PP ( $x = 52, y = 14, z = 34$ ); C) RAUM ( $x = -64, y = -6, z = 32$ ); D) SOZ ( $x = -50, y = 26, z = 32$ ).

## 2.4. Diskussion

Es ist unklar, wie räumlicher und sozialer Perspektivwechsel zusammen hängen. In diesem Experiment soll erstmals in einem gemeinsamen fMRT-Paradigma untersucht werden, welche Hirnareale an beiden Formen des Perspektivwechsels beteiligt sind und welche Hirnregionen für die Einnahme einer bestimmten Perspektive rekrutiert werden.

### 2.4.1. Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten wurden analysiert, um zu klären, ob der jeweilige erwünschte kognitive Zielzustand erreicht worden ist. Dies zeigte die große Anzahl korrekt gelöster Stimuli in allen Bedingungen. Also konnten die Hirnaktivierungen in Bezug

zur jeweiligen experimentellen Bedingung interpretiert werden. Durch das Üben der Bedingung 3PP-SOZ vor dem Experiment bis zum Erreichen von 80% korrekter Antworten, kam es bezüglich der korrekten Antworten vermutlich zu Veränderungen der Signifikanzen auf Ebene der Verhaltensdaten. Diese werden als unbedeutend angesehen, da insgesamt fast alle Aufgaben von allen Probanden korrekt gelöst worden sind.

Außerdem wurde überprüft, ob es Unterschiede in RT oder korrekter Antworten zwischen den Bedingungen gab. Die RT unterschieden sich signifikant zwischen den Bedingungen: 1PP und RAUM wurden schneller gelöst und auch von den Probanden als einfacher empfunden. Es war vom experimentellen Design nicht möglich, das Schwierigkeitsniveau aller Aufgaben anzugleichen (s. Kapitel „Zusammenfassung, Grenzen der Studie und Ausblick“). Inwiefern auch beim sozialen Perspektivwechsel immer Prozesse der Raumkognition mitspielen, wird in Kapitel „Dritte-Person-Perspektive“ diskutiert.

#### **2.4.2. fMRT-Daten**

Im Folgenden wird diskutiert, welche Hirnregionen an verschiedenen Formen des Perspektivwechsels (räumlicher, sozialer) und an der Einnahme einer bestimmten Perspektive (1PP, 3PP) beteiligt sind.

##### **2.4.2.1. Perspektivwechsel im Raum**

Es sollte untersucht werden, welche Hirnareale beim Perspektivwechsel im Raum im direkten Vergleich zum sozialen Perspektivwechsel beteiligt sind.

Perspektivwechsel im Raum ergab Aktivierungen in medial kortikalen Regionen und in den superioren Temporallappen. Dies waren nicht die erwarteten Areale im Parietallappen und prämotorischen Kortex, die mit räumlichem Perspektivwechsel verbunden werden (N. David et al., 2006; Vogele & Fink, 2003; Zacks, Ollinger, Sheridan & Tversky, 2002; Zacks et al., 1999). Die während des räumlichen Perspektivwechsels aktivierten Areale wurden vielmehr im Ruhezustand beschrieben und sind meist während kognitiver Aufgaben deaktiviert. Dieses Muster an Hirnaktivierung wurde „Default Mode“ genannt (Gusnard et al., 2001; Raichle et al., 2001). Die Verhaltensdaten haben gezeigt, dass der räumliche Perspektivwechsel die kognitiv weniger anspruchsvolle Aufgabe im Vergleich zum sozialen Perspektivwechsel darstellt. Viele Studien beschreiben nur eine kognitive Zielbedingung im Vergleich zu einer ähnlichen, inhaltlich nicht interessierenden

Kontrastbedingung im Substraktionsdesign (s. Kapitel „Datenauswertung“). Die hier gefundene Aktivierung des Default-Mode-Netzwerkes legt die Hypothese nahe, dass womöglich immer Ruheareale aktivieren, wenn in einem Design eine kognitiv leichtere Aufgabe gegen eine anspruchsvollere Bedingung kontrastiert wird (s. a. Kapitel „Erste-Person-Perspektive“).

#### **2.4.2.2. Sozialer Perspektivwechsel**

Ein besonderer Fokus des Experiments lag auf der Beschreibung der Hirnregionen, die über den räumlichen Perspektivwechsel hinaus an einer einfachen Form des sozialen Perspektivwechsels beteiligt sind.

Der soziale Perspektivwechsel war mit Aktivierung in einem Netz fronto-parietaler Regionen der linken Hemisphäre assoziiert. Diese Strukturen sind nicht die „klassischen“ TOM-Areale (D'Argembeau et al., 2007; U. Frith & C. Frith, 2003; Gallagher & C. Frith, 2003; Saxe et al., 2004). Das vorliegende Paradigma unterschied sich von den TOM-Studien in mehreren Aspekten: Während klassischer TOM-Aufgaben müssen sehr komplexe Sachverhalte analysiert werden (z.B. Kurzgeschichten). Spontan werden anderen mentale Zustände unter Berücksichtigung von aktuell zugänglichen Kontextinformationen (z.B. situativer Zusammenhang in Geschichten) zugeschrieben. Auch müssen die mentalen Zustände der Personen meist erschlossen werden. Für den sozialen Perspektivwechsel in diesem Experiment hingegen war für die Lösung der Aufgabe allein das Vorwissen, das der Proband über den Avatar hatte, ausschlaggebend. Die Zuschreibung konnte also mit 100 Prozentiger Sicherheit erfolgen, da es sich um den Abruf von Wissen handelte. Diese Operationalisierung stellte bewusst nur ein Bruchteil der TOM-Fähigkeit dar.

Das links dominierende fronto-parietale Aktivierungsmuster während des sozialen Perspektivwechsels kam vermutlich durch kognitive Kontrollprozesse, Antwortselektion und durch den Abruf gelernter Assoziationen zustande und wird im Folgenden besprochen.

Der laterale PFC aktiviert meist bei Aufgaben zur kognitiven Kontrolle (Casey, Tottenham & Fossella, 2002). Außerdem ist er für die Objekterkennung (D'Esposito et al., 1998) relevant. Die Art der Objekte spielte nur beim sozialen Perspektivwechsel eine Rolle. Weiterhin wurde der linke PFC mit der Repräsentation von Strategien und regelbasierter Antwortselektion in Verbindung gebracht (Bunge,

2004; Goldberg, Podell & Lovell, 1994). Es ist möglich, dass die Probanden sich die Vorlieben der Avatare als Antwortregel („Zähle beim Avatar I alle eckigen Objekte, ziehe diejenigen außerhalb des Blickfelds ab“) gemerkt haben. Aktivierung im linken superioren Parietallappen (incl. Präkuneus) wurde bei Aufgaben zur Antwortinhibition (Hazeltine, Poldrack & Gabrieli, 2000), zu visuellem Arbeitsgedächtnis (Crottaz-Herbette, Anagnoson & Menon, 2004), bei der Rekognition assoziativer Paare (Mottaghy et al., 1999) und beim Gedächtnisabruf (Fernandes, Moscovitch, Ziegler & Grady, 2005; Krause et al., 1999; Lundstrom, Ingvar & Petersson, 2005; Lundstrom et al., 2003) beschrieben.

Die Aktivierung im ACC lag posterior zu den TOM-Regionen (C. Frith & U. Frith, 1999; Gallagher et al., 2000; Vogeley et al., 2001) im „kognitiven“ Abschnitt des anterioren zingulären Kortex (Nomenklatur nach Bush et al., 2000). Aktivierung des kognitiven ACC wurde bislang bei Aufgaben zu Exekutivfunktionen (Stephan et al., 2003; Vogt, Finch & Olson, 1992), beispielsweise bei kognitiver Kontrolle, Monitoring (Northoff & Bermpohl, 2004) und bei sich widersprechenden Antworttendenzen (Kerns et al., 2004) berichtet. Insgesamt spricht das gefundene neuronale Netzwerk für den hohen Einfluss von Gedächtnis und Kontrollprozessen während dieser Form des sozialen Perspektivwechsels.

Aktivierung im rechten inferioren Parietallappen nahe des temporo-parietalen Übergangs war in einem TOM-Paradigma während der Zuschreibung mentaler Prozesse zu sich selbst (vs. zu anderen) aktiviert (Vogeley et al., 2001). Ebenso aktivierte diese Region während der Vorstellung selbst ausgeführter Handlungen (im Gegensatz zur Vorstellung von Handlungen anderer) (Ruby & Decety, 2001). Der inferiore posteriore Parietallappen scheint also eine Rolle über den räumlichen Perspektivwechsel hinaus zu spielen und auch bei sozialem Perspektivwechsel involviert zu sein (Mitchell, 2007; Sommer et al., 2007). Möglicherweise ist er modalitätsunabhängig an der Selbst-Fremd-Unterscheidung, einer Proto-Form von TOM, beteiligt (Ruby & Decety, 2001) (s. Kapitel „Selbst-Fremd-Unterscheidung“).

#### **2.4.2.3. Erste-Person-Perspektive**

Die Einnahme der 1PP zeigte das typische Aktivierungsmuster selbstbezüglicher Informationsverarbeitung: der mediale PFC, der zinguläre Kortex, die Insula und der superiore und mittlere Gyrus Temporalis wurden rekrutiert. Diese Regionen sind in vielen Studien zu räumlicher und sozialer Perspektivnahme, über verschiedenes

Stimulusmaterial hinweg aktiviert (D'Argembeau et al., 2007; Kelley et al., 2002; Northoff & Bermpohl, 2004; Ruby & Decety, 2001; Vogeley et al., 1999).

Aktivierung im medialen PFC wurde in 1PP in einer Aufgabe zum räumlichen Perspektivwechsel berichtet (Vogeley et al., 2004). Ruby und Decety (2001) zeigten Aktivierung des medialen PFC bei der Vorstellung selbst durchgeführter Handlungen, Kelly und Kollegen berichteten Aktivierungen in dieser Region, wenn Probanden entscheiden mussten, ob Adjektive sie selbst beschreiben (Kelley et al., 2002). Northoff und Bermpohl (2004) haben den Beitrag des medialen PFC und des zingulären Kortex in der Repräsentation, der Überwachung (Monitoring), Integration und Bewertung selbstreferentieller Informationen diskutiert.

Der Insula wird im Zusammenhang mit 1PP eine wesentliche Funktion bei der Repräsentation des Körperschemas zugesprochen (Farrer & C. Frith, 2002; Ruby & Decety, 2003; Vogeley et al., 2004).

Aktivierung des Gyrus Postzentralis wurde ebenfalls in Studien über selbstreferentielle Informationsverarbeitung beschrieben (Kircher et al., 2002; Ruby & Decety, 2003; Vogeley et al., 2004). Diese Region wird mit der Verarbeitung emotionaler Stimuli, Entscheidungsfindung und der Repräsentation des Körperschemas in Verbindung gebracht (Adolphs, Damasio, Tranel, Cooper & Damasio, 2000; A.R. Damasio, 1994). Diese Funktionen sind für die Verarbeitung selbstbezogener Informationen von Bedeutung.

Insgesamt brachte die vorliegende Studie also weitere Evidenz, dass Regionen des medialen PFC, der anteriore zinguläre Kortex, sowie Insula und Gyrus Postzentralis für die Verarbeitung selbstbezüglicher Informationen bei verschiedenen kognitiven Aufgaben relevant sind.

Die Verhaltensdaten sprechen dafür, dass es sich bei 1PP um die einfachere Bedingung handelt im Vergleich zu 3PP. Es scheint plausibel, dass die Einnahme unserer gewohnten, eigenen Perspektive kognitiv weniger anspruchsvoll ist als die Einnahme einer fremden Perspektive. Daher ist es nicht verwunderlich, dass das aktivierte Netzwerk in 1PP auch den Arealen des Default Mode (Gusnard et al., 2001; Raichle et al., 2001) entspricht. Den Zusammenhang von 1PP und dem Default Mode stellten schon Gusnard und Kollegen explizit her, indem sie besonders auf die Rolle des medialen PFC und die Verarbeitung selbstbezüglicher Informationen verwiesen (Gusnard et al., 2001).

#### **2.4.2.4. Dritte-Person-Perspektive**

Das vorliegende Experiment zeigt, dass bei der Lösung von Aufgaben aus der 3PP hauptsächlich auf Hirnareale zurückgegriffen wurde, die mit räumlicher Informationsverarbeitung assoziiert werden. Im Einklang mit anderen Experimenten zeigte sich ein Netzwerk aus fronto-parietaler Aktivierung in 3PP (Farrer & C. Frith, 2002; Ruby & Decety, 2001; Vokeley et al., 2004).

Der Parietallappen (inferiorer Parietallappen, Präkuneus) wird als wichtige Struktur der Selbst-Fremd-Unterscheidung diskutiert (s. Kapitel „Selbst-Fremd-Unterscheidung“) (Decety & Sommerville, 2003; Ruby & Decety, 2001; Vokeley & Fink, 2003). Der Parietallappen ist außerdem bei verschiedenen räumlichen Fähigkeiten involviert und an Störungen der Orientierung beteiligt. So wird der Parietallappen bei Aufgaben zum visuell-räumlichen Urteilen (Marshall & Fink, 2001), bei räumlicher Navigation, bei mentaler Rotation (Zacks et al., 2003) rekrutiert und ist bei egozentrischer Desorientiertheit gestört (Aguirre & D'Esposito, 1999).

Die Beteiligung des Parietallappens in 3PP, welcher sich aus räumlichem und sozialem Perspektivwechsel zusammensetzt, unterstützt die Annahme, dass auch beim sozialen Perspektivwechsel Raumkognition notwendig ist. Diese wird beim sozialen Perspektivwechsel wahrscheinlich sogar verstärkt benötigt, um das Blickfeld der anderen Person zu berücksichtigen oder um sich Handlungen der anderen Person besser vorstellen zu können (Ruby & Decety, 2001) und um effektiv zwischen sich selbst und dem anderen trennen zu können (Abu-Akel, 2003; Decety & Sommerville, 2003).

#### **2.4.2.5. Interaktionseffekte**

Es konnte keine Interaktion zwischen den Faktoren Aufgabe und Perspektive auf neuronaler Ebene gefunden werden. Dies lässt vermuten, dass den Perspektiven und Aufgaben unterschiedliche neuronale Prozesse zugrunde liegen. Hirnareale, die mit selbst- oder fremdbezüglicher Informationsverarbeitung assoziiert sind, scheinen also unabhängig von dem Inhalt der Informationen zu operieren. Ebenfalls wird die neuronale Aktivierung auf räumlicher bzw. sozialer Ebene nicht wesentlich durch die eingenommene Perspektive moduliert. Dieses Ergebnis steht nicht im Gegensatz zum Modell von Abu-Akel (2003), der inferior parietale Aktivierung bei TOM in der

1PP, Aktivierung des STS bei TOM in der 3PP annimmt, da sich dieses Modell nur auf sozialen Perspektivwechsel bezieht.

### **2.4.3. Zusammenfassung, Grenzen der Studie und Ausblick**

Im vorliegenden Experiment sollte erstmals in einem gemeinsamen fMRT-Paradigma untersucht werden, welche Hirnareale an räumlichem und sozialem Perspektivwechsels beteiligt sind. Insbesondere interessierte dabei, welche Hirnareale aktiviert sind, wenn über den räumlichen Perspektivwechsel hinaus eine einfache Form des sozialen Perspektivwechsels vollzogen wird.

Es konnte gezeigt werden, dass sich räumlicher und sozialer Perspektivwechsel in ihren neuronalen Korrelaten unterscheiden. Die hier untersuchte Form des sozialen Perspektivwechsels rekrutierte vor allem Regionen des linken Frontallappens, die mit Gedächtnisabruf und kognitiver Kontrolle assoziiert sind und sich von klassischen TOM-Regionen unterscheiden.

Des Weiteren wurde untersucht, welche Hirnareale aufgabenunabhängig mit der Einnahme einer bestimmten Perspektive (1PP bzw. 3PP) einhergehen. Dabei wurde überprüft, ob die Einnahme einer Perspektive (1PP oder 3PP) und die Form des Perspektivwechsels (räumlich oder sozial) miteinander auf neuronaler Ebene interagieren. Die eingenommene Perspektive zeigte sich auf neuronaler Ebene unabhängig zur Form des Perspektivwechsels: während der 1PP wurden Regionen des Default Modes aktiviert, die 3PP rekrutierte parietale Regionen, die mit Raumkognition und Selbst-Fremd-Unterscheidung in Verbindung gebracht werden. Bestimmte Hirnregionen unterstützen also aufgabenunabhängig die Einnahme einer Perspektive. Die Einnahmen der jeweiligen Perspektive (1PP oder 3PP) war mit unterschiedlichem Schwierigkeitsgrad verbunden. Es wird angenommen, dass die eigene, gewohnte Perspektive immer weniger kognitiven Aufwand benötigt als das Hineinversetzen in eine fremde, ungewohnte Perspektive.

Da in der Bedingung SOZ auch Raumkognition verlangt wurde (die Berücksichtigung des Blickwinkels), wurde der Faktor RAUM nicht gegen eine andere Bedingung ohne Raumkognition kontrastiert. Eine mögliche Lösung wäre die Einführung einer weiteren Bedingung, in der nur die jeweils bevorzugten Objekte zu zählen wären. Dies hätte das Experiment verlängert und zu kleineren Effekten geführt, da jeweils eine experimentelle Bedingung je nach Kontrast in die Varianz der Baseline mit eingegangen wäre. Aus diesen Gründen wurde darauf verzichtet und es wird auf

eine Studie von Voegeley und Kollegen (2004) verwiesen, die nur räumlichen Perspektivwechsel untersucht hat.

Für zukünftige Experimente könnten weitere kognitive Prozesse isoliert betrachtet werden, die zu sozialem Perspektivwechsel beitragen, beispielsweise der Beitrag von Vorwissen im Sinne von Stereotypen oder die Bedeutung der aktuellen Situation, in der mentale Zuschreibung abläuft.

### **3. Experiment II – Perspektivwechsel bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko**

#### **3.1. Fragestellung und Hypothesen**

##### **3.1.1. Fragestellung**

Die Schizophrenie gilt als die prototypische psychiatrische Erkrankung, bei der Defizite im Perspektivwechsel auftreten (Brune, 2005; C. Frith & Corcoran, 1996; Harrington et al., 2005). Wie im Theorieteil berichtet liegt der Schwerpunkt der Forschung allerdings auf dem sozialen Perspektivwechsel. Der Erkennung von Frühzeichen einer beginnenden Schizophrenie wird heute größte Bedeutung zugesprochen. Möglicherweise ließen sich Auffälligkeiten im Perspektivwechsel für eine frühe Diagnostik nutzen.

Räumlicher Perspektivwechsel wurde noch nicht an Personen mit erhöhtem Psychoserisiko untersucht. Jedoch sprechen Auffälligkeiten in visuo-räumlichen Aufgaben für ein potentielles Defizit im räumlichen Perspektivwechsel (Bartok et al., 2005). Nur wenige TOM-Studien wurden als Verhaltensexperimente bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko durchgeführt (Janssen et al., 2003; Kelemen et al., 2004; Marjoram, Miller et al., 2006; Wykes et al., 2001). Lediglich in einem fMRT-Experiment wurde dieses Patientenkollektiv erforscht (s. Kapitel „Bildgebende Studien zu TOM bei schizophrenen Psychosen“). Diese Studie legt ein Defizit im Perspektivwechsel schon im Vorfeld einer schizophrenen Erkrankung nahe (Marjoram, Miller et al., 2006). Auch hirnfunktionelle Unterschiede während einer TOM-Aufgabe wurden in dieser Studie berichtet (Marjoram, Miller et al., 2006). Störungen der 1PP gehören als Ich-Störungen zum Krankheitsbild der Schizophrenie und treten häufig schon in der Prodromalphase der Erkrankung auf (Parnas et al., 1998).

Im vorliegenden Experiment wurden mit dem in Experiment I beschriebenen kombinierten Paradigma zum räumlichen und sozialen Perspektivwechsel Personen mit erhöhtem Psychoserisiko (Risikogruppe) untersucht (s. Abb. 10). Es sollte erforscht werden, ob sich diese Patienten in der Fähigkeit zum räumlichen und sozialen Perspektivwechsel und in der Einnahme einer bestimmten Perspektive (1PP, 3PP) von der Kontrollgruppe unterscheiden. Weiterhin sollen die zugrunde liegenden neuronalen Korrelate dieser Fähigkeiten an der Risikogruppe gemessen

und mit der Kontrollgruppe aus Experiment I verglichen werden. Es wurde ebenfalls untersucht, ob sich die Hirnaktivität der Probanden insgesamt von der Aktivität der Gesunden unterscheidet, da möglicherweise vor einer Auffälligkeit im Verhalten schon diskrete Hinweise auf eine veränderte Hirnfunktion zu erhalten sind.

Es handelt sich hier um ein kognitives fMRT-Experiment mit unmedizierten Personen, die noch keine lange Krankheitsgeschichte aufweisen. Es bietet die seltene Möglichkeit, Verhaltensleistung und Hirnaktivität unabhängig von Veränderungen durch Medikamentenkonsum oder Dauer der Erkrankung betrachten zu können.

### **3.1.2. Hypothesen**

#### **3.1.2.1. Verhaltensdaten**

Die Verhaltensdaten und neuropsychologischen Testverfahren dienen in erster Linie zur Kontrolle, um die fMRT-Daten uneingeschränkt interpretieren zu können. Es wurde eine umfangreiche neuropsychologische Testbatterie angewendet, um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu garantieren.

**Hypothese 1:** Kontroll- und Risikogruppe unterscheiden sich in relevanten kognitiven Funktionen (Neuropsychologische Testbatterie).

Um einen möglichen Einfluss von Arbeitsgedächtnis, Konzentration und Exekutivfunktionen zu kontrollieren wurde eine neuropsychologische Testbatterie erhoben. Es wird erwartet, dass die Risikopersonen entsprechend früherer Studien wegen ihres Zustandes schlechter in den kognitiven Tests abschneiden (Erlenmeyer-Kimling, 2000; Keshavan et al., 2005).

**Hypothese 2:** Kontrollgruppe und Risikogruppe unterscheiden sich hinsichtlich der Fähigkeit zu mentaler Rotation (Untertest im LPS).

Da wahrscheinlich Prozesse der mentalen Rotation in die 3PP-Aufgabe mit eingehen (Kozhevnikov & Hegarty, 2001) wird kontrolliert, inwieweit sich die Gruppen in dieser Fähigkeit unterscheiden.

**Hypothese 3:** Kontroll- und Risikogruppe unterscheiden sich hinsichtlich der Fähigkeit zu TOM (TOM-Test nach Fletcher).

TOM-Defizite bei schizophrenen Patienten sind häufig berichtet worden und stellen wahrscheinlich einen Trait dar (Brune, 2005; Harrington et al., 2005). Es wird deshalb erwartet, dass sich diese Defizite schon bei den Risikopersonen zeigen.

**Hypothese 4:** Kontroll- und Risikogruppe unterscheiden sich auf Verhaltensebene hinsichtlich ihrer Fähigkeit zum räumlichen und sozialen Perspektivwechsel sowie in der Einnahme der 1PP und 3PP (RT und Korrekte Antworten).

Auffälligkeiten in der Raumkognition (Bartok et al., 2005), Defizite in TOM (Brune, 2005; Harrington et al., 2005) sowie Störungen der Selbst-Fremd-Differenzierung gehören zum Krankheitsbild der Schizophrenie (Olbrich et al., 1999; Scharfetter, 1995). Daher wird erwartet, dass auch die Risikogruppe in diesen Bereichen Auffälligkeiten zeigt.

### 3.1.2.2. fMRT-Daten

**Hypothese 5:** Kontroll- und Risikogruppe unterscheiden sich hinsichtlich ihrer neuronalen Korrelate in der Erste-Person-Perspektive (medialer PFC).

Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere der medialer Präfrontalkortex eine Rolle für selbstbezügliche Information spielt (Gusnard et al., 2001; Northoff & Bermpohl, 2004). Da bei der Schizophrenie Hypofrontalität häufig berichtet wird, wird erwartet, dass sich die Gruppen in medialen frontalen Regionen unterscheiden.

**Hypothese 6:** Kontroll- und Risikogruppe unterscheiden sich hinsichtlich ihrer neuronalen Korrelate in der Dritte-Person-Perspektive (Parietallappen).

In einer Studie mit Gesunden zum Perspektivwechsel konnten Vogeley und Kollegen die Funktion des Parietallappens bei der Einnahme der 3PP im Raum nachweisen (Vogeley & Fink, 2003). Da diskutiert wird, ob diese Region auch eine Rolle bei der Trennung von 1PP und 3PP spielt (Ruby & Decety, 2001) und bei der Schizophrenie

Schwierigkeiten bei der Selbst-Fremd-Unterscheidung vorliegen (C. Frith, 1992), werden funktionelle Unterschiede im Parietallappen erwartet.

**Hypothese 7:** Kontroll- und Risikogruppe unterscheiden sich hinsichtlich ihrer neuronalen Korrelate im räumlichen Perspektivwechsel (Prämotorischer Kortex, ventraler PFC, Parietallappen).

Auffälligkeiten in visuell-räumlichen Funktionen konnten bei schizophrenen Patienten- und in ersten Studien auch bei Risikopersonen- nachgewiesen werden (Bartok et al., 2005; Langdon & Coltheart, 2001; Leiderman & Strejilevich, 2004). In Anlehnung an die einzige fMRT-Studie zu visuell-räumlichen Funktionen bei Risikopersonen (Koenigsberg et al., 2005) werden Unterschiede in prämotorischen Kortex, im ventralen PFC und im Parietallappen erwartet.

**Hypothese 8:** Kontroll- und Risikogruppe unterscheiden sich hinsichtlich ihrer neuronalen Korrelate im sozialen Perspektivwechsel (Präfrontalkortex, inferiorer Parietallappen).

Bildgebungs-Studien konnten Aktivierungsunterschiede im PFC bei schizophrenen Patienten während der Lösung von TOM-Aufgaben finden (Brunet et al., 2003; Russell et al., 2000). Die bislang einzige TOM-Studie bei Risikopersonen zeigte ebenfalls Auffälligkeiten in frontalen Regionen und im inferioren Parietallappen (Marjoram, Miller et al., 2006). Die Autoren vermuten, dass schon Risikopersonen ein beeinträchtigt neuronales TOM-Netzwerk haben und dies durch vermehrte Aktivierung in TOM-assoziierten und anderen Regionen auszugleichen versuchen (Marjoram, Job et al., 2006). Daher werden Aktivierungsunterschiede in Bereichen des PFC und inferioren Parietallappens erwartet.

**Hypothese 9:** Kontroll- und Risikogruppe unterscheiden sich in Arealen, die bei vielen kognitiven Aufgaben auffällige Aktivierungen zeigen (Frontalkortex, Parietallappen, Zerebellum, Thalamus, Striatum).

Die fMRT-Studien mit Risikopersonen zeigten Auffälligkeiten im Frontallappen (Morey et al., 2005), Parietallappen (Keshavan et al., 2002; Whalley et al., 2004), Zerebellum (Keshavan et al., 2002; Whalley et al., 2004; Whalley et al., 2005),

Thalamus (Whalley et al., 2004) und Striatum (Raemaekers et al., 2006; Vink et al., 2006). Daher wird vermutet, dass möglicherweise aufgabenunabhängig Aktivierungsunterschiede in diesen Regionen auftreten.

## 3.2. Versuchsgruppen und Methoden

### 3.2.1. Stichprobe

Es nahmen 14 Personen mit diagnostiziertem erhöhten Psychoserisiko (durch das Auftreten von Symptomen, High Risk Mental States) aus der Langzeitstudie des Kompetenznetzes Schizophrenie an dem Experiment teil (s. Tabelle 12 im Anhang für demographische Informationen und Psychopathologie). 6 Probanden waren als psychosefern, acht Probanden als psychosenah klassifiziert. Diese wurden mit den 15 in Experiment I untersuchten gesunden Probanden verglichen (s. Tabelle 1 im Anhang für demographische Informationen über die Kontrollgruppe). Die schriftliche Zustimmung zum Experiment wurde vorher gegeben und konnte jeder Zeit widerrufen werden. Die Studie wurde vom Ethikkomitee der Universität zu Köln genehmigt.

Ein- und Ausschlusskriterien waren zusätzlich zu denen in Experiment I beschriebenen bei den Risikopersonen folgende:

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Risikogruppe in Experiment II

<b>Einschlusskriterien der Risikogruppe</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Prodromalsyndrom nach den diagnostischen Kriterien der Früherkennungsambulanzen des Kompetenznetzwerkes Schizophrenie (KNS) Köln</li></ul>
<b>Ausschlusskriterien der Risikogruppe</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Antipsychotische Medikation (Neuroleptika o.ä.)</li><li>• Psychose</li></ul>

### 3.2.2. Stimulusmaterial, Aufgaben und Studiendesign

Einzelne Testverfahren zu den Bereichen Intelligenz, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen, mentale Rotation, sowie Aufgaben zu Theory of Mind wurden erhoben. Auch Skalen zur Erhebung der Psychopathologie (Psychosesymptome, Depressionssymptome, Ich-Pathologie) wurden durchgeführt. Diese werden im Folgenden kurz beschrieben.

### **Mehrfachwahl–Wortschatz-Test (MWT-B)**

Der Mehrfachwahl–Wortschatz-Test von Lehrl (1977) misst das allgemeine kristalline Intelligenzniveau. Die Aufgabe besteht darin, das existierende Wort in einer Reihe von einem Wort und vier Nichtwörtern in jeder der 37 Zeilen zu finden. Für jedes richtig erkannte Wort wird ein Punkt gegeben. In der Normentabelle können zur Gesamtpunktzahl Prozentrang, IQ-Wert und Standardwert abgelesen werden.

### **Zahlennachsprechen aus dem HAWIE-R**

Der Untertest „Zahlennachsprechen“ aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) (Tewes, 1991) dient der Messung des Kurzzeitgedächtnisses sowie des Arbeitsgedächtnisses. Der Test erfasst im ersten Teil die Zahlenspanne vorwärts, im zweiten Teil die Zahlenspanne rückwärts.

Im ersten Teil (Zahlenspanne vorwärts) wird der Proband instruiert, Zahlenreihen nachzusprechen. Der Test besteht aus sieben Aufgaben mit zunehmender Anzahl der Zahlen je Reihe (drei bis neun Zahlen je Reihe). Für jede Aufgabe sind zwei Versuche mit unterschiedlichen Zahlen vorgegeben.

Im zweiten Teil (Zahlenspanne rückwärts) soll der Proband die vorgelesenen Zahlenreihen rückwärts wiedergeben. Das Vorgehen ist wie im ersten Teil, jedoch umfasst die erste Reihe zwei, die letzte acht Zahlen.

Die maximale Punktzahl für den gesamten Test beträgt 28 Punkte. Die Rohwerte können anhand einer Tabelle in Wertpunkte transformiert werden. Es handelt sich dabei um die Abweichungswerte von den Erwartungswerten der Altersgruppe der 20–34-jährigen. Die Wertpunktskala hat einen Mittelwert von 10 Punkten und eine Standardabweichung von drei Punkten.

### **Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2)**

Der Aufmerksamkeitsbelastungstest d2 von Brickenkamp (1994) erfasst Geschwindigkeit, Sorgfalt und Konzentrationsleistung.

Auf einem Blatt sind 14 Zeilen mit jeweils 47 Zeichen (die Buchstaben d und p) aneinandergereiht. Über, unter oder über und unter den Buchstaben befinden sich entweder ein, zwei oder kein Strich in Form eines Apostrophs. Jedem Buchstaben sind zwischen einem und vier Striche zugeordnet. Diejenigen d sind durchzustreichen, denen insgesamt zwei Striche zugeordnet sind, unabhängig davon, ob diese sich beide oberhalb oder unterhalb des d befinden, oder ob jeweils

ein Strich sich über und einer unter dem d befindet. Der Proband hat für jede der 14 Zeilen 20 Sekunden Bearbeitungszeit. Die gesamte Bearbeitungszeit beträgt vier Minuten und 40 Sekunden.

Zu den Rohwerten der insgesamt bearbeiteten Zeichen sowie der Anzahl der gefundenen Zielitems- abzüglich der Anzahl der falsch Positiven- können, nach Altersstufen unterschieden, Standardwerte abgelesen werden.

Die Bearbeitungsgeschwindigkeit wird aus der Zahl der insgesamt bearbeiteten Items errechnet, die Konzentrationsleistung wird aus der Anzahl der gefundenen Zielitems- abzüglich der falsch Positiven- ermittelt. Die Sorgfalt lässt sich mit der Höhe des prozentualen Anteils der Fehler in Form des Prozentranges bestimmen.

### **Trailmaking–Test (TMT A/B)**

Der Trailmaking–Test von Reitan (1979) misst die Verarbeitungsgeschwindigkeit visuell dargebotener Informationen. Im ersten Teil (TMT-A) sollen die Zahlen von 1–25 in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich miteinander verbunden werden. Im zweiten Teil (TMT-B) sollen abwechselnd Zahlen in aufsteigender Reihenfolge und Buchstaben in der Reihenfolge des Alphabets verbunden werden. Je nach Altersgruppe stehen Prozentrangwerte für die Bearbeitungsdauer zur Verfügung.

### **Untertest Mentale Rotation aus dem Leistungsprüfsystem**

Der Untertest „Mentale Rotation“ aus dem Leistungsprüfsystem von Horn (1983) testet die Fähigkeit, dreidimensionale Gegenstände in der Vorstellung zu drehen. Er umfasst 40 Testaufgaben und zwei Beispielaufgaben.

Die Probanden sollen bestimmen, wie viele Seiten die abgebildeten dreidimensionalen Körper haben. Die Testzeit beträgt drei Minuten. Für jede richtig gelöste Aufgabe gibt es einen Punkt. Die Rohwerte werden mit Hilfe von Tabellen für die verschiedenen Altersgruppen in T-Werte umgewandelt werden. Die T–Wert-Skala hat einen Mittelwert von 50 und eine Standardabweichung von 10.

### **TOM– Aufgabe nach Fletcher**

Die verbalen TOM–Aufgaben von Fletcher (Fletcher et al., 1995) umfassen drei Aufgabenarten: Gedächtnisaufgaben, physikalische und die eigentlichen TOM–Aufgaben (s. Anhang). Es handelt sich um kurze Texte, die vom Probanden gelesen

werden. Danach ist eine Frage zum Text je nach Aufgabentyp (Gedächtnis, physikalischer Zusammenhang, TOM) zu beantworten. Der Text wurde für eine Untersuchung von Vogeley und Newen übersetzt und von einem Sprachwissenschaftler hinsichtlich Wortanzahl und syntaktischer und semantischer Komplexität auf Vergleichbarkeit mit dem englischen Original überprüft (Vogeley et al., 2001).

Wie in der zitierten Studie von Vogeley und Mitarbeitern (2001) wurde eine dichotomisierte Bewertung der Antworten vorgenommen: Bei falschen Antworten wurden null Punkte gegeben, bei richtigen Antworten ein Punkt.

### **Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)**

Die PANSS von Kay und Mitarbeitern (1990; 1987; 1988) ist ein Fremdbeurteilungsinstrument und dient der Erfassung schizophrener Positiv- und Negativsymptomatik sowie der allgemeinen Psychopathologie. Grundlage der Beurteilung ist ein Interview sowie das Verhalten des Patienten in den letzten sieben Tagen.

Auf der Positivskala werden sieben Items beurteilt: Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenideen, Misstrauen/Verfolgungsideen sowie Feindseligkeit. Auf der Negativskala werden ebenfalls sieben Items beurteilt: Affektverflachung, emotionaler Rückzug, mangelnder affektiver Rapport, soziale Passivität und Apathie, Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache und stereotype Gedanken.

Die Skala Allgemeine Psychopathologie umfasst folgende 16 Items: Sorge und die Gesundheit, Angst, Schuldgefühle, Anspannung, Manierismen und unnatürliche Körperhaltung, Depression, motorische Verlangsamung, unkooperatives Verhalten, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, mangelnde Aufmerksamkeit, Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht, Willensschwäche, mangelnde Impulskontrolle, Selbstbezogenheit und aktives soziales Vermeidungsverhalten.

Die Skalierung der Beurteilung reicht von 1 (Symptom nicht vorhanden) bis 7 (Symptom extrem ausgeprägt). Für jede Skala wird ein Gesamtwert errechnet. Bei der Positiv- und der Negativskala können zwischen sieben (Symptomatik nicht vorhanden) und 49 Punkte (Symptomatik extrem ausgeprägt) erreicht werden, bei der Skala Allgemeinpathologie zwischen 16 (Symptomatik nicht vorhanden) und 112 Punkte (Symptomatik extrem ausgeprägt).

### **Beck–Depressions–Inventar (BDI)**

Das BDI (Beck, 1961; Hautzinger, 1991) misst als Selbstbeurteilungsinstrument die Schwere depressiver Symptomatik. Verwendet wurde die Langform, die folgende 21 Items umfasst: traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Strafbedürfnis, Selbsthass, Selbstanklagen, Selbstmordimpulse, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug und Isolierung, Entschlussunfähigkeit, negatives Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie und Libidoverlust.

Zu jedem der 21 Items gibt es vier Aussagen. Hier sind die depressiven Symptome in aufsteigender Schwere von 0 (nicht vorhanden) über 1 (leichte Ausprägung), 2 (mäßige Ausprägung) bis 3 (starke Ausprägung) beschrieben. Der Proband soll diejenige Aussage auswählen, die die letzten sieben Tage am besten beschreibt. Die angekreuzten Aussagen werden addiert. Je Gruppe geht nur die jeweils am höchsten zählende Aussage in den Summenwert ein. Der Maximalwert beträgt 63 Punkte. Werte unter 11 Punkten gelten als unauffällig, Werte zwischen 11 und 17 Punkten weisen auf eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome hin, als klinisch relevant gelten Punktwerte ab 18.

### **Ich-Pathologie (IPP) nach Scharfetter**

Der Fragebogen zur Ich-Pathologie (Scharfetter, 1995) erfasst Symptome aus fünf Dimensionen von Ich – Bewusstsein (s. Kapitel „Ich-Störungen bei schizophrenen Psychosen“) mittels 53 Items (Ich–Vitalität, Ich–Aktivität, Ich–Konsistenz, Ich-Identität, Ich-Demarkation).

Es wird unterschieden, ob der Patient befürchtet, unter solchen Symptomen zu leiden (1 Punkt), das erfragte Symptom erlebt hat (2 Punkte) und ob die Antwort des Patienten für den Untersucher nicht eindeutig ist (keine Wertung des Items). Zu Zwecken dieser Studie wurde nur erhoben, wie viele der teilweise sehr abstrusen Symptome im Bereich Ich-Störungen nach Scharfetter bei der Risikogruppe vorlagen. Maximal konnten also 53 Symptome berichtet worden sein.

### **3.2.3. Durchführung**

Die Studie wurde analog zu Experiment I durchgeführt. Da es sich um Patienten der Universitätskliniken Bonn und Köln handelte, wurde die Diagnostik zur Psychosegefährdung in den jeweiligen Kliniken durchgeführt, ebenso die PANSS,

jedoch zeitnah zur Untersuchung. Die Probanden wurden im Forschungszentrum Jülich mittels MRT untersucht. Dort fanden auch die neuropsychologische Testung und die Erhebung des BDI am gleichen Tag statt. Die Tests und Fragebögen wurden wie in Experiment I in randomisierter Reihenfolge durchgeführt um Reihenfolgeeffekte auszuschließen. Dabei wurde aus organisatorischen Gründen ein Teil der Diagnostik vor und nach der MRT-Untersuchung erhoben.

#### **3.2.4. fMRT-Messparameter**

Die Messparameter sind in Experiment I beschrieben.

#### **3.2.5. Statistische Analyse der Verhaltensdaten**

Um die Gruppen hinsichtlich ihrer soziodemographischen Daten zu vergleichen wurden Alter und Bildungsniveau mittels zweiseitiger t-Tests für unabhängige Stichproben analysiert. Des Weiteren wurden zweiseitige t-Tests für unabhängige Stichproben gerechnet, um beide Gruppen in kognitiven Variablen zu vergleichen. Die Anzahl korrekter Antworten und die Reaktionszeiten wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) für Messwiederholung auf den Faktoren Perspektive und Aufgabe und mit dem festen Faktor Gruppe analysiert. Zur Überprüfung eines möglichen linearen Zusammenhangs zwischen Werten im LPS Untertest „mentale Rotation“ und der Experimentalbedingungen 3PP-RAUM wurden Korrelationen nach Spearman gerechnet.

Bei allen Analysen wurde von einem Signifikanzniveau von 0,05 ausgegangen.

#### **3.2.6. Bildverarbeitung und statistische Analyse der fMRT-Daten**

Die Bildverarbeitung entsprach Experiment I. Zusätzlich zur Gruppenanalyse, der auch hier ein FDR korrigiertes Signifikanzniveau von 0,05 zugrunde gelegt wurde, wurden t-Tests für unabhängige Stichproben zum Vergleich der Risikopersonen mit der Kontrollgruppe gerechnet. Das Signifikanzniveau wurde in dieser Gruppenanalyse (t-Tests für unabhängige Stichproben) auf 0,01 unkorrigiert gesetzt, um auch geringere Abweichungen zwischen den Gruppen aufdecken zu können. Durch das Substraktionsverfahren, welches die Methode der funktionellen Bildgebung zwingend erforderlich macht, gehen sonst im Vergleich von mehreren Gruppen geringere Aktivierungsunterschiede verloren (s. Kapitel „Datenanalyse“). Das 2faktorielle Design des vorliegenden Experiments erlaubt Differenzbildung in beide Richtungen innerhalb eines Faktors (z.B. RAUM vs. SOZ und SOZ vs. RAUM).

Im Gruppenvergleich ist deshalb allein durch den 2sample t-Test nicht eindeutig definierbar, durch welche Differenz die Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen zurück zu führen sind:

$$[(A_1+B_1)-(C_1+D_1)] - [(A_2+B_2)-(C_2+D_2)] = [(C_2+D_2) - (A_2+B_2)] - [(C_1+D_1)-(A_1+B_1)]$$

A,B,C,D: vier experimentelle Bedingungen

1, 2: unterschiedliche Experimentalgruppen

Es werden also dieselben Aktivierungen beobachtet, gleichgültig, ob man die Kontrollgruppe gegen die Risikogruppe im Kontrast 1PP vs. 3PP vergleicht oder ob man die Risikogruppe gegen die Kontrollgruppe im Kontrast 3PP vs. 1PP vergleicht. Zur Verdeutlichung der Zwischen-Gruppen-Effekte wurden deshalb für die am stärksten signifikanten Voxel je Vergleich Grafiken über die Betas angefertigt. Durch Darstellung der Betas konnte eindeutig ermittelt werden, ob Effekte durch stärkere Aktivierung der Kontrollgruppe oder der Risikogruppe in einem Vergleich hervorgerufen wurden und welchen Beitrag die einzelnen Bedingungen zu einem Haupteffekt leisten.

### **3.3. Ergebnisse**

#### **3.3.1. Soziodemographische Daten und Verhaltensdaten**

Die t-Tests ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Alters. Gruppenunterschiede hinsichtlich der Bildungsjahre konnten jedoch gezeigt werden. Die Gesunden wiesen im Vergleich eine signifikant höhere Bildung auf (s. Tabelle 13 im Anhang). Für die neuropsychologischen Leistungen wurden deshalb falls möglich die bildungskorrigierten Werte verwendet. Signifikante Gruppenunterschiede wurden in den folgenden Tests gefunden: Leistungsprüfsystem (Untertest mentale Rotation), d2 (Fehler, Geschwindigkeit, Konzentrationsleistung), TOM- Test (Gedächtnisteil, TOM-Geschichten). In diesen Tests schnitten die Gesunden besser ab als die Risikogruppe (s. Tabelle 2 im Anhang). Dies führte zur Annahme der Hypothesen 1, 2 und 3. Jedoch muss bei den Unterschieden im LPS und TOM-Test auf die reduzierte Gruppengröße der Kontrollgruppe verwiesen werden. Aus organisatorischen Gründen konnten diese Tests nicht an allen Probanden der Kontrollgruppe erhoben werden.

Für die Reaktionszeiten des fMRT-Paradigmas ergab die ANOVA signifikante Effekte der Faktoren Aufgabe und Perspektive. RAUM war mit kürzerer RT verbunden, als SOZ. Ebenso führte die 1PP zu kürzeren Reaktionszeiten als die 3PP. Der Faktor Gruppe war nicht signifikant. Weiterhin wurde eine signifikante Interaktion Perspektive x Aufgabe gefunden: Mittelwertsvergleiche zeigen, dass die Bedingung 3PP-SOZ zu stärker erhöhten Reaktionszeiten im Vergleich zu den anderen Bedingungen führte. (s. Tabelle 14 und 15, im Anhang und Abb. 18).

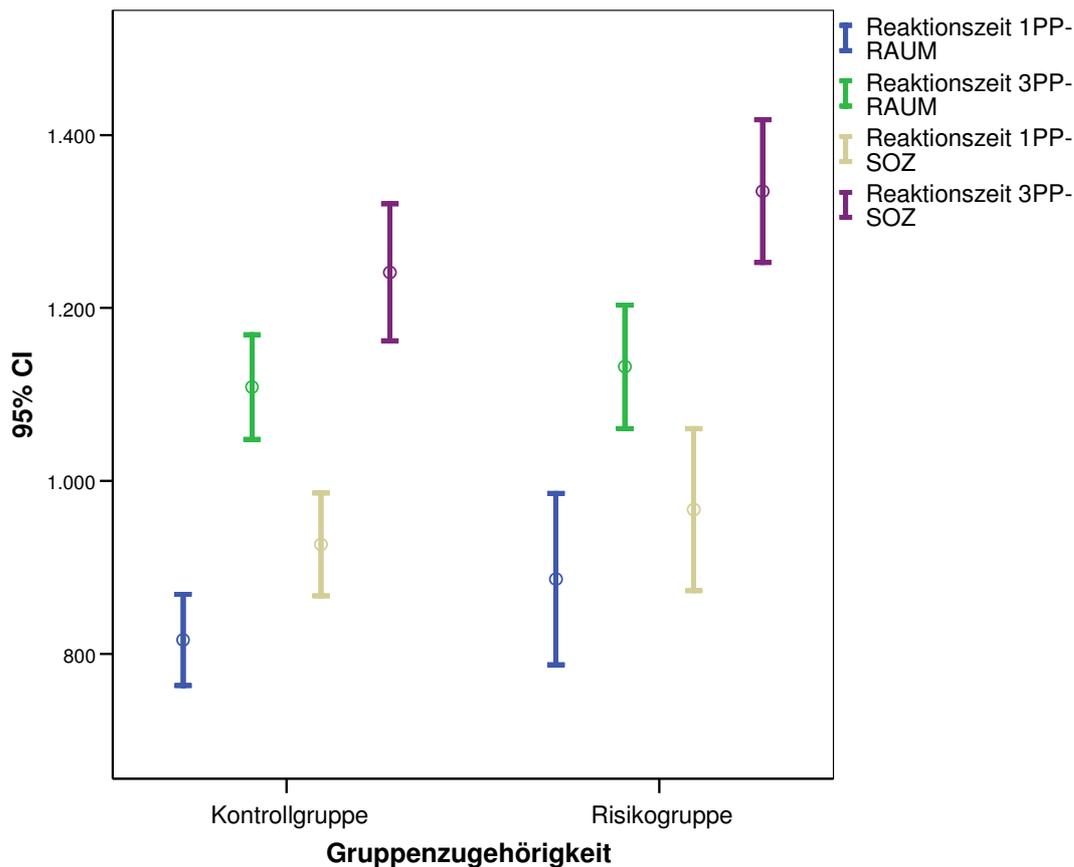


Abb. 18: Reaktionszeiten je Experimentalbedingungen nach Gruppen getrennt (blau: 1PP-RAUM, grün: 3PP-RAUM, rosé: 1PP-SOZ, lila: 3PP-SOZ).

Die ANOVA über die korrekten Antworten ergab einen signifikanten Effekt des Faktors Perspektive. Aus 3PP wurden mehr Fehler gemacht als aus 1PP. Der Faktor Aufgabe zeigte einen Trend ( $p = 0,05$ ). Es wurden mehr Fehler in der SOZ gemacht. Der Faktor Gruppe war wie auch bei den RT nicht signifikant (s. Tabelle 16 und 17 im Anhang). Die Mittelwerte für die korrekten Antworten lagen in allen Bedingungen dicht beieinander, im Durchschnitt wurden fast alle Aufgaben vollständig korrekt gelöst.

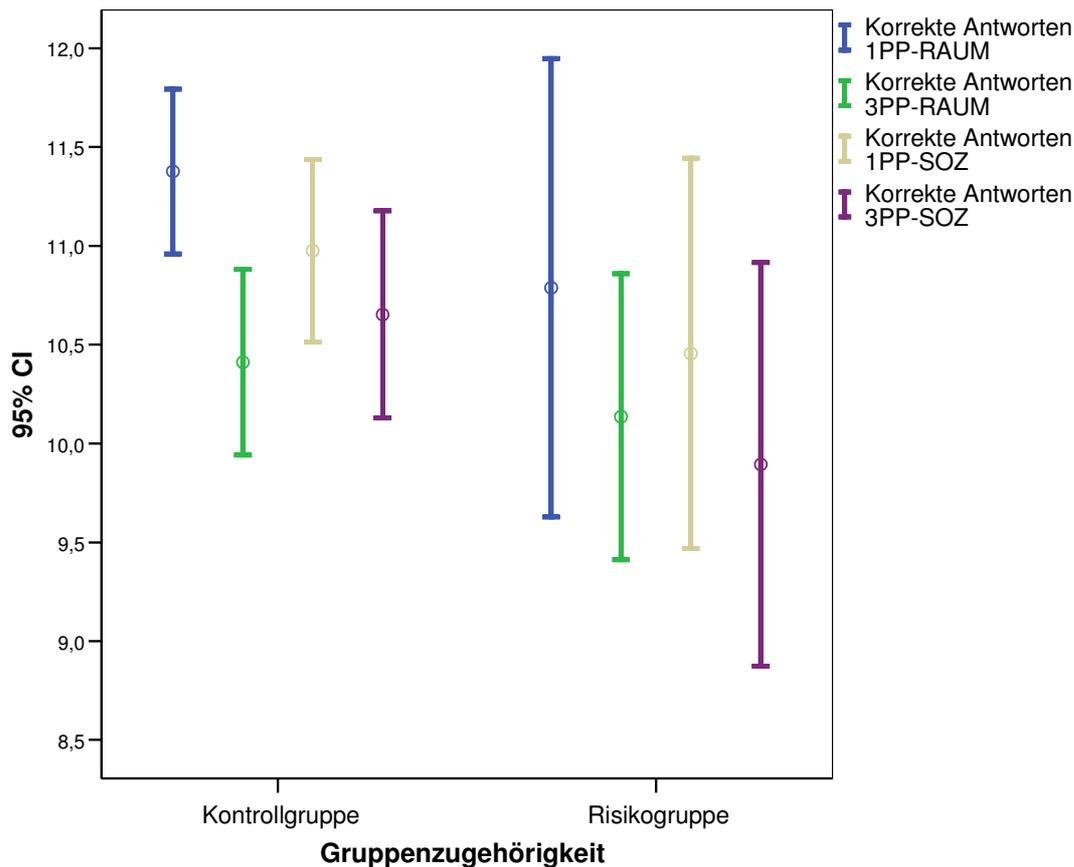


Abb. 19: Anzahl korrekter Antworten je Experimentalbedingungen nach Gruppen getrennt.

Da sich die Gruppen weder in den RT noch in der Anzahl korrekter Antworten unterschieden, wurde Hypothese 4 abgelehnt. Die Verhaltensdaten sind in Abb. 18 und 19 graphisch dargestellt.

Es konnte kein korrelativer Zusammenhang zwischen mentaler Rotation (LPS) und der Bedingung 3PP-RAUM (RT) mittels Korrelationen nach Spearman gefunden werden (Tabelle 18).

### 3.3.2. fMRT-Daten

Im Folgenden werden erst die Effekte aus dem 1sample-t-Test für die Risikogruppe berichtet, dann die Ergebnisse des statistischen Gruppenvergleichs (2sample t-Test). Für die Darstellung der Ergebnisse der Kontrollgruppe im 1sample-t-Test wird auf Experiment I verwiesen.

#### 3.3.2.1. Haupteffekte der Risikogruppe

Der Haupteffekt 1PP der Risikogruppe zeigte Aktivierungen in medialen kortikalen Strukturen (linker ACC mit Ausdehnung in parazinguläre Areale), in frontalen

Regionen (rechter orbitofrontaler Kortex, linker mittlerer Gyrus Frontalis, rechter Gyrus Postzentralis), in temporalen Regionen (linker superiorer Gyrus Temporalis, rechter inferiorer Gyrus Temporalis, rechter Gyrus Parahippocampalis), in parietalen Arealen (linker Gyrus Angularis, rechter inferiorer und superiorer Parietallappen) sowie im rechten Zerebellum (s. Tabelle 19 im Anhang, Abb. 20).

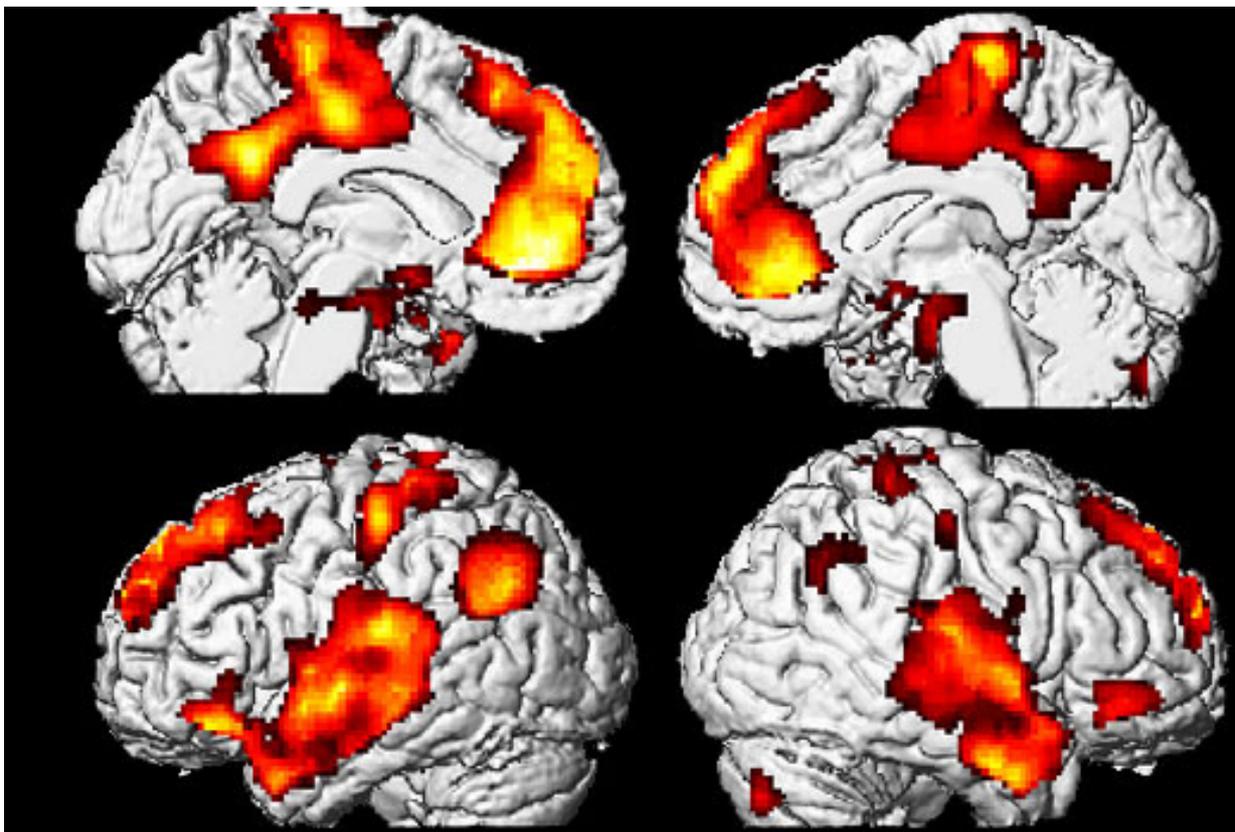


Abb. 20: Hirnaktivierung der Risikogruppe im Haupteffekt 1PP.

Der Haupteffekt 3PP zeigte Aktivierungen in frontalen Regionen (rechter superiorer Gyrus Frontalis, linker Gyrus Präzentralis, linker superiorer medialer Frontalkortex), im Gyrus Supramarginalis, bilateral im inferioren Okzipitallappen (inklusive Gyrus Fusiformis), in der rechten Insula und im rechten Nukleus Kaudatus (s. Tabelle 20 im Anhang, Abb. 21).

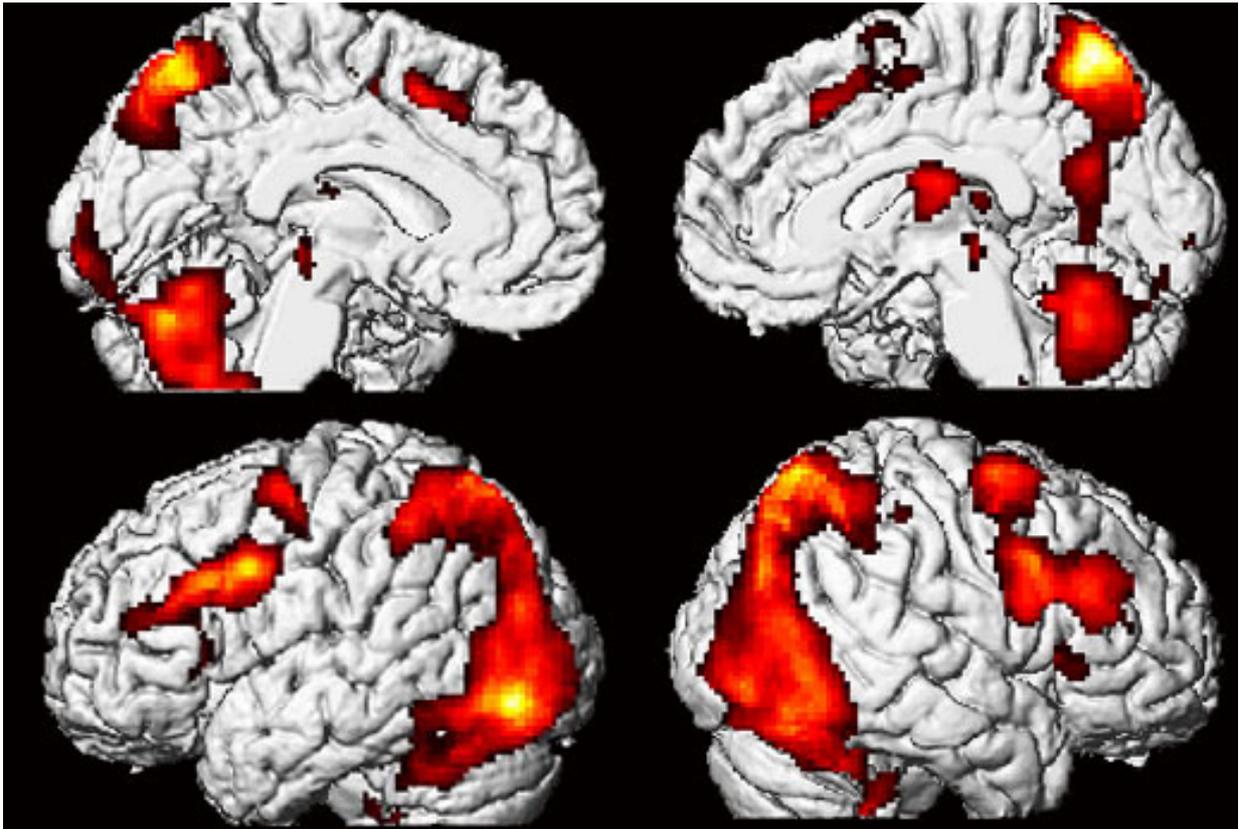


Abb. 21: Hirnaktivierung der Risikogruppe im Haupteffekt 3PP.

Der Haupteffekt RAUM ergab keine signifikanten Aktivierungen auf dem angenommenen statistischen Niveau ( $p < 0,05$  FDR korrigiert).

Der Haupteffekt SOZ zeigte linksbetonte Aktivierungen in frontalen Arealen (SMA, Gyrus Präzentralis, ACC), in der linken Insula und im rechten inferioren Frontalkortex (Pars Triangularis), in parietalen Regionen (linker Kuneus, linker inferiorer Parietallappen, rechter Gyrus Angularis), im linken inferioren Okzipitallappen, im linken Gyrus Lingualis, bilateral im Zerebellum und im linken Thalamus (s. Tabelle 21 im Anhang, Abb. 22).

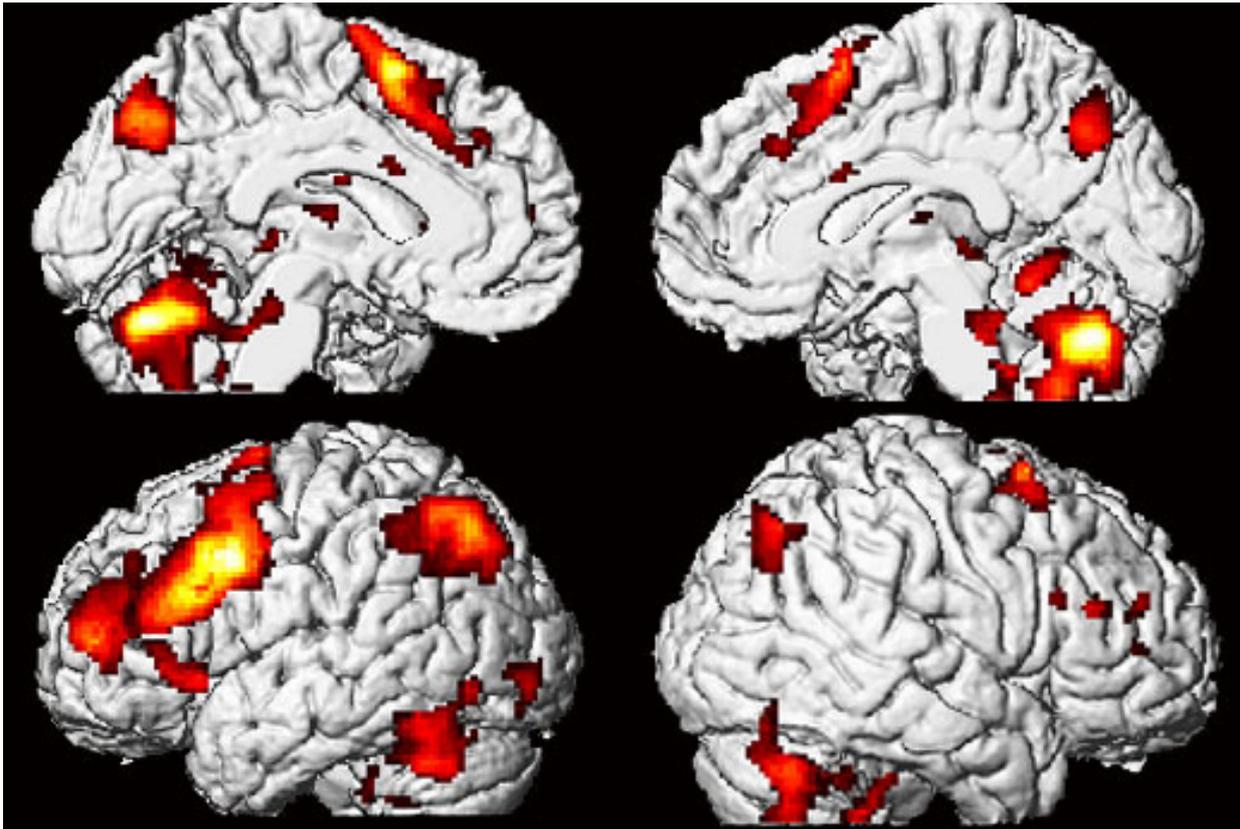


Abb. 22: Hirnaktivierung der Risikogruppe im Haupteffekt SOZ.

Keine signifikante Interaktion wurde zwischen den Faktoren Aufgabe und Perspektive gefunden.

### 3.3.2.2. Gruppenvergleich Kontroll- vs. Risikogruppe

Der Gruppenvergleich wurde auf einem liberalen statistischen Niveau ( $p < 0,01$  unkorrigiert) durchgeführt.

Beim Vergleich Kontrollgruppe vs. Risikogruppe im Faktor 1PP (analog Risiko- vs. Kontrollgruppe im Faktor 3PP) konnten Aktivierungsunterschiede im linken mittleren und inferioren Okzipitallappen, im rechten Gyrus Fusiformis, und im linken Gyrus Supramarginalis gefunden werden (s. Tabelle 22 im Anhang, Abb. 23). Die graphische Darstellung der Betas für das am stärksten aktivierte Cluster im mittleren linken Okzipitallappen zeigt, dass dieser Aktivierungsunterschied auf starke Aktivierungszunahme der Risikogruppe unter den 3PP-Bedingungen (3PP-RAUM, 3PP-SOZ) im Vergleich zur Kontrollgruppe zurück zu führen ist (s. Abb.24). Da sich beide Gruppen nicht in der Aktivierung des medialen PFC unterschieden, wurde Hypothese 5 abgelehnt.

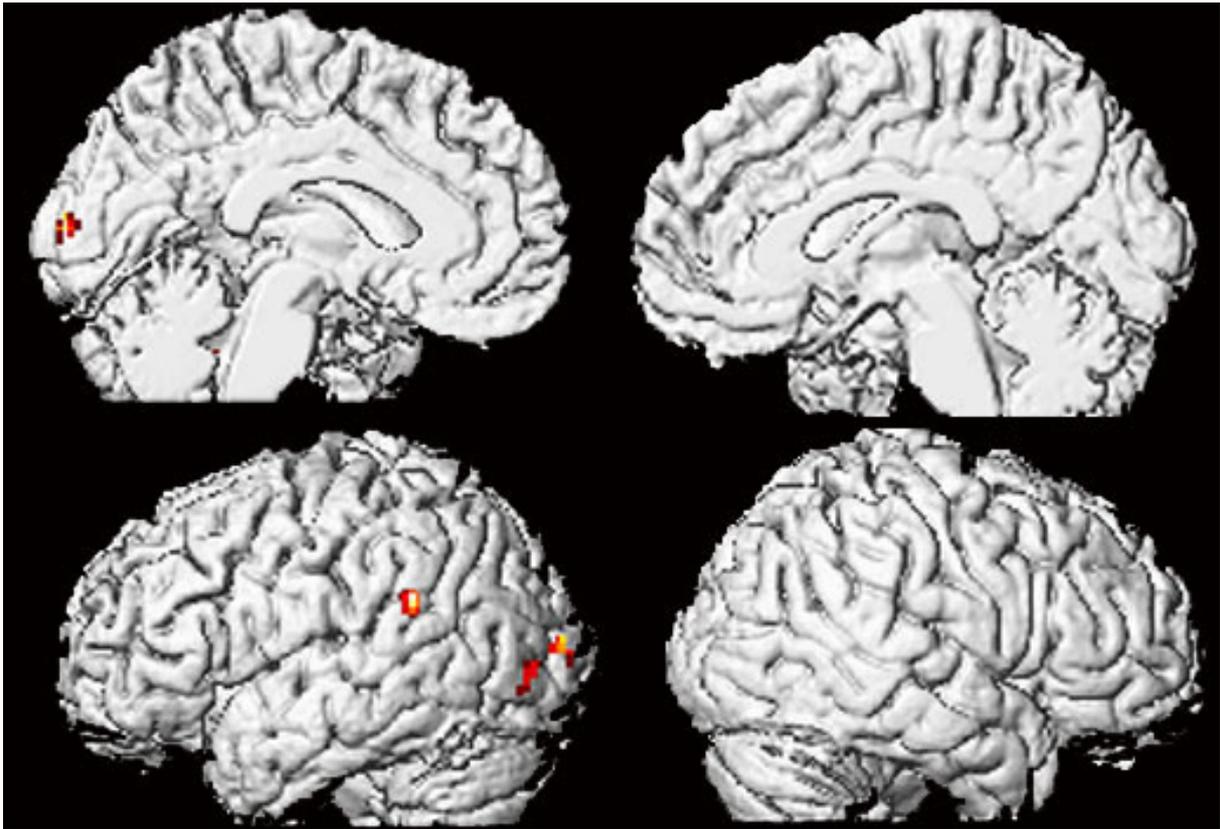


Abb. 23: Hirnaktivierung der Kontrollgruppe vs. Risikogruppe im Haupteffekt 1PP.

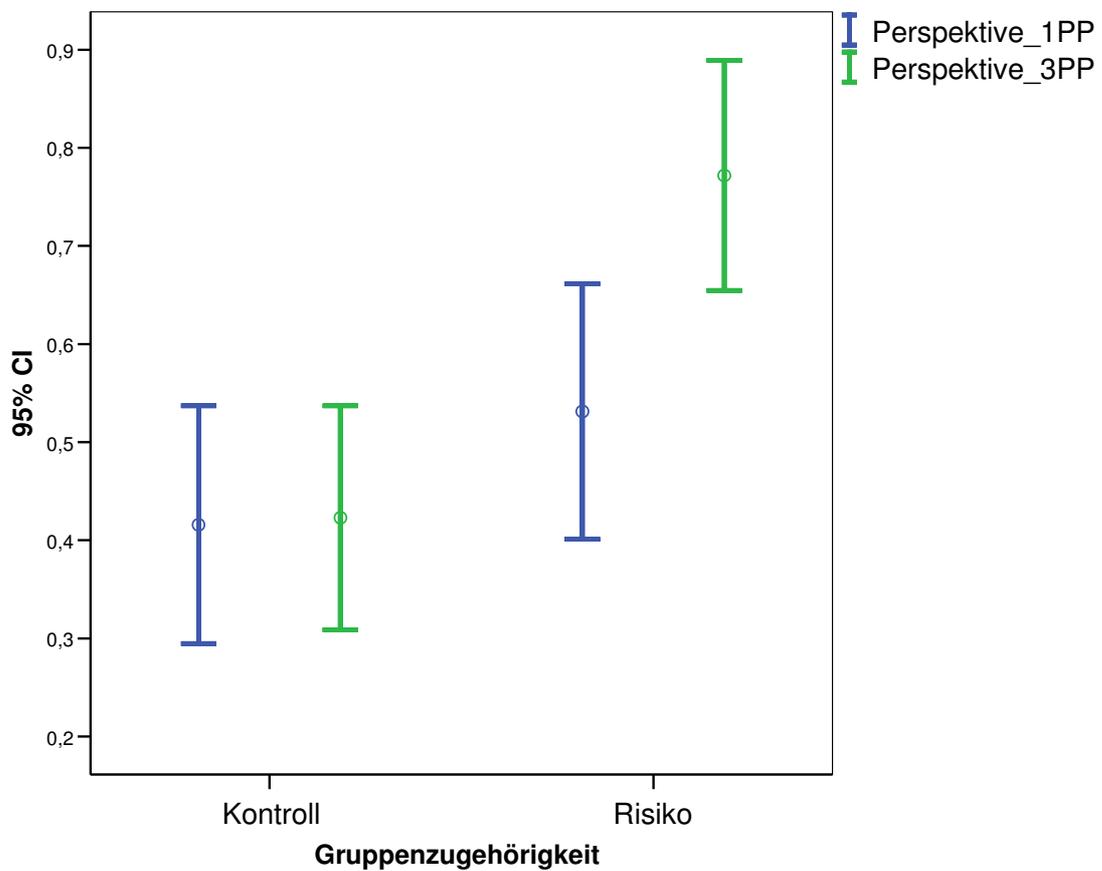


Abb. 24: Betas für den linken mittleren Okzipitallappen ( $x=-20$ ,  $y=-96$ ,  $z=10$ ), Haupteffekt 1PP.

Beim Vergleich Kontrollgruppe vs. Risikogruppe im Faktor 3PP (analog Risiko- vs. Kontrollgruppe im Faktor 1PP) konnten Aktivierungsunterschiede im linken superioren und inferioren Parietallappen, im rechten mittleren Okzipitallappen, im rechten Gyrus Angularis und Gyrus Supramarginalis und im rechten Zerebellum gefunden werden (s. Tabelle 23 im Anhang, Abb. 25). Die graphische Darstellung der Betas für das am stärksten aktivierte Cluster im linken superioren Parietallappen zeigt, dass der Aktivierungsunterschied auf relative Aktivierungszunahme der Kontrollgruppe unter 3PP (bes. 3PP-SOZ) im Vergleich zur Risikogruppe zurück zu führen ist. (s. Abb. 26). Da sich beide Gruppen in der Aktivierung des Parietallappens unterschieden, wurde Hypothese 6 angenommen.

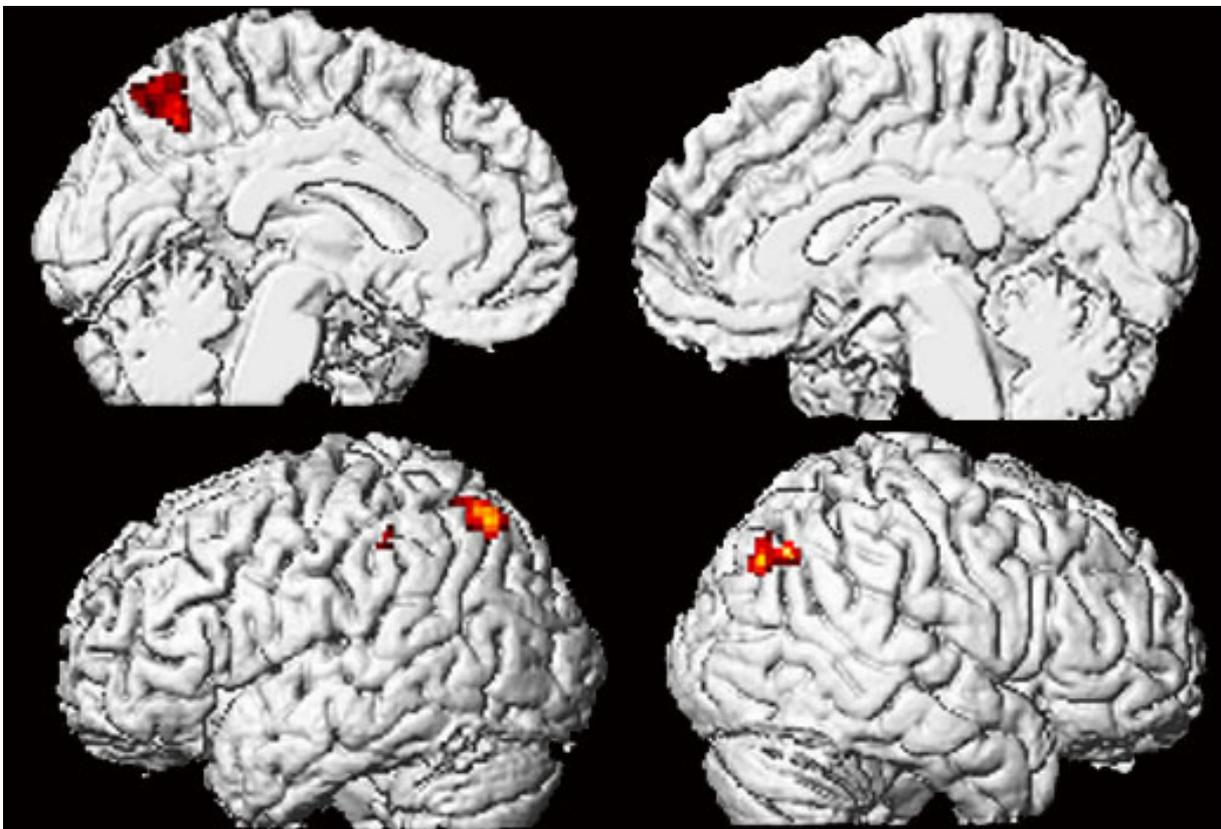


Abb. 25: Hirnaktivierung der Kontrollgruppe vs. Risikogruppe im Haupteffekt 3PP.

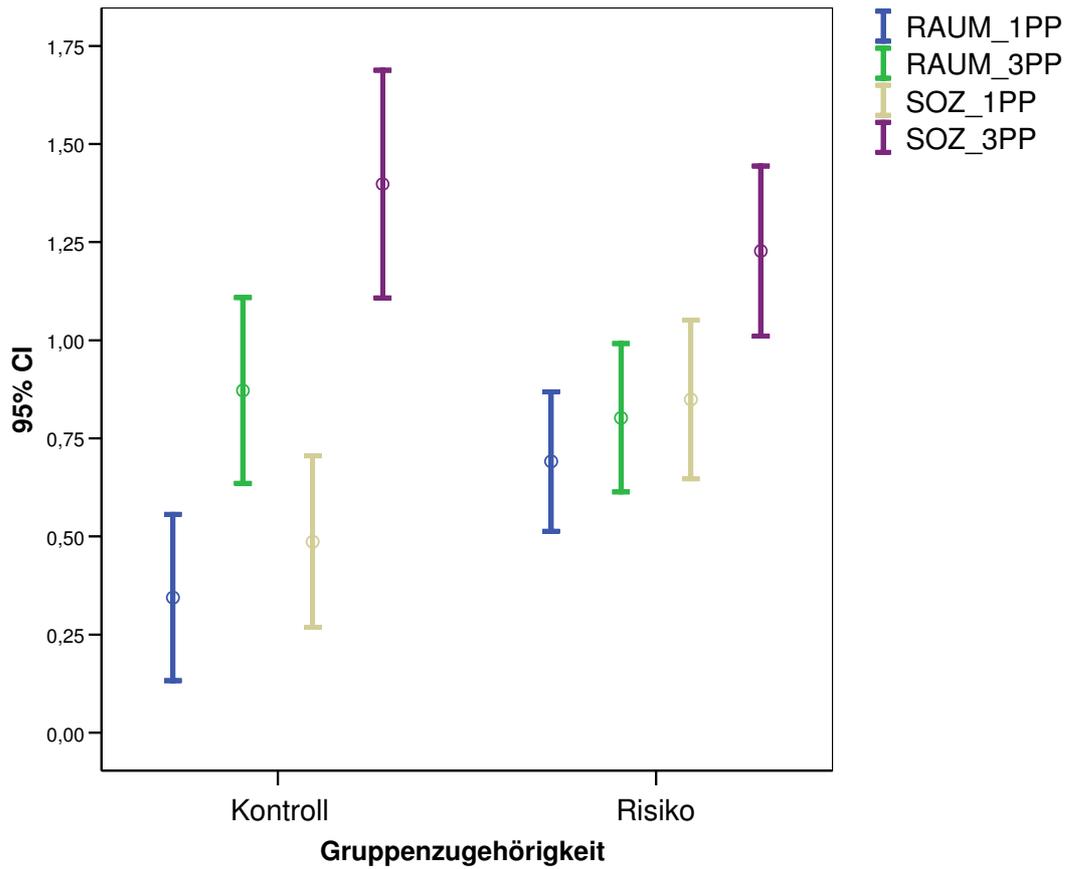


Abb. 26: Betas für den linken superiores Parietallappen (x=-26, y=-72, z=54), Haupteffekt 3PP.

Zur Gegenüberstellung der Perspektiven wurden die Ergebnisse aus den 1sample t-Tests je Gruppe nebeneinander graphisch dargestellt (s. Abb.27).

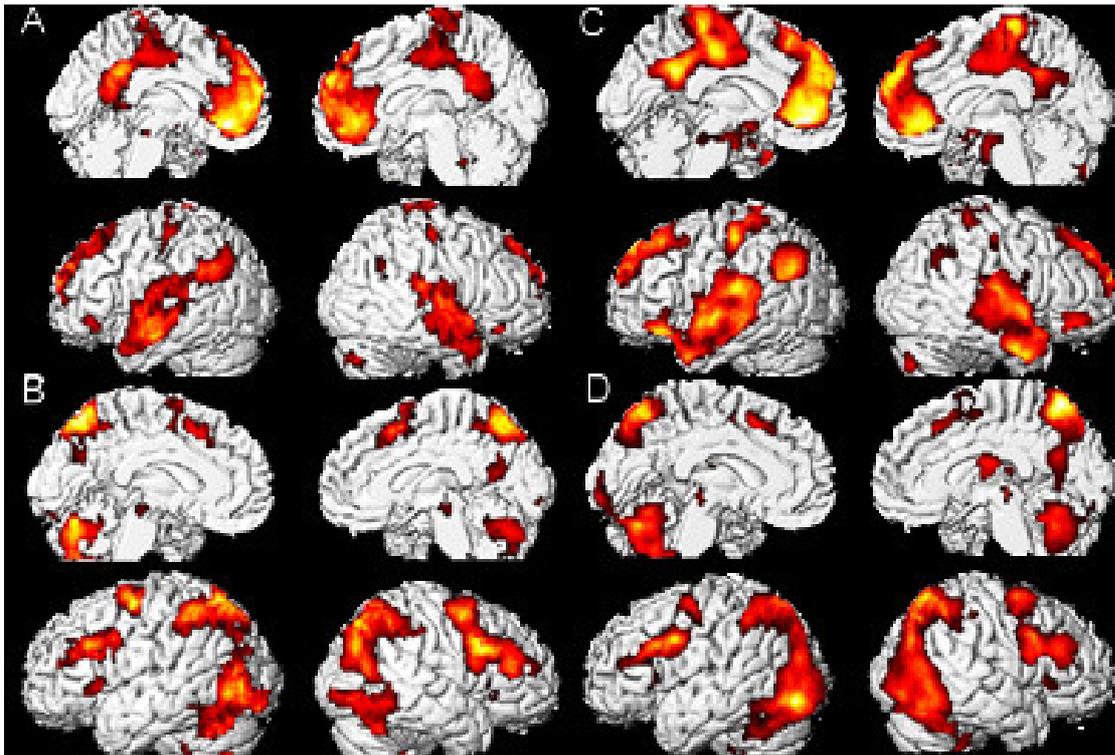


Abb. 27: Hirnaktivierung der Kontrollgruppe und Risikogruppe für die Haupteffekte 1PP und 3PP: A) Kontrollgruppe-1PP, B) Kontrollgruppe-3PP, C) Risikogruppe-1PP, D) Risikogruppe-3PP.

Beim Vergleich Kontrollgruppe vs. Risikogruppe auf dem Faktor RAUM (analog Risiko- vs. Kontrollgruppe im Faktor SOZ) konnten Aktivierungsunterschiede bilateral im Zerebellum, im linken inferioren Okzipitallappen sowie im rechten Thalamus gefunden werden (s. Tabelle 24 im Anhang, Abb. 28). Die graphische Darstellung der Betas für das am stärksten aktivierte Cluster im linken Zerebellum zeigt, dass der Aktivierungsunterschied durch relative Aktivierungszunahme der Risikogruppe in der Bedingung 3PP-SOZ zustande gekommen ist (s. Abb. 29). Die Aktivierungsunterschiede lagen nicht in den erwarteten Regionen. Daher wurde Hypothese 7 abgelehnt.

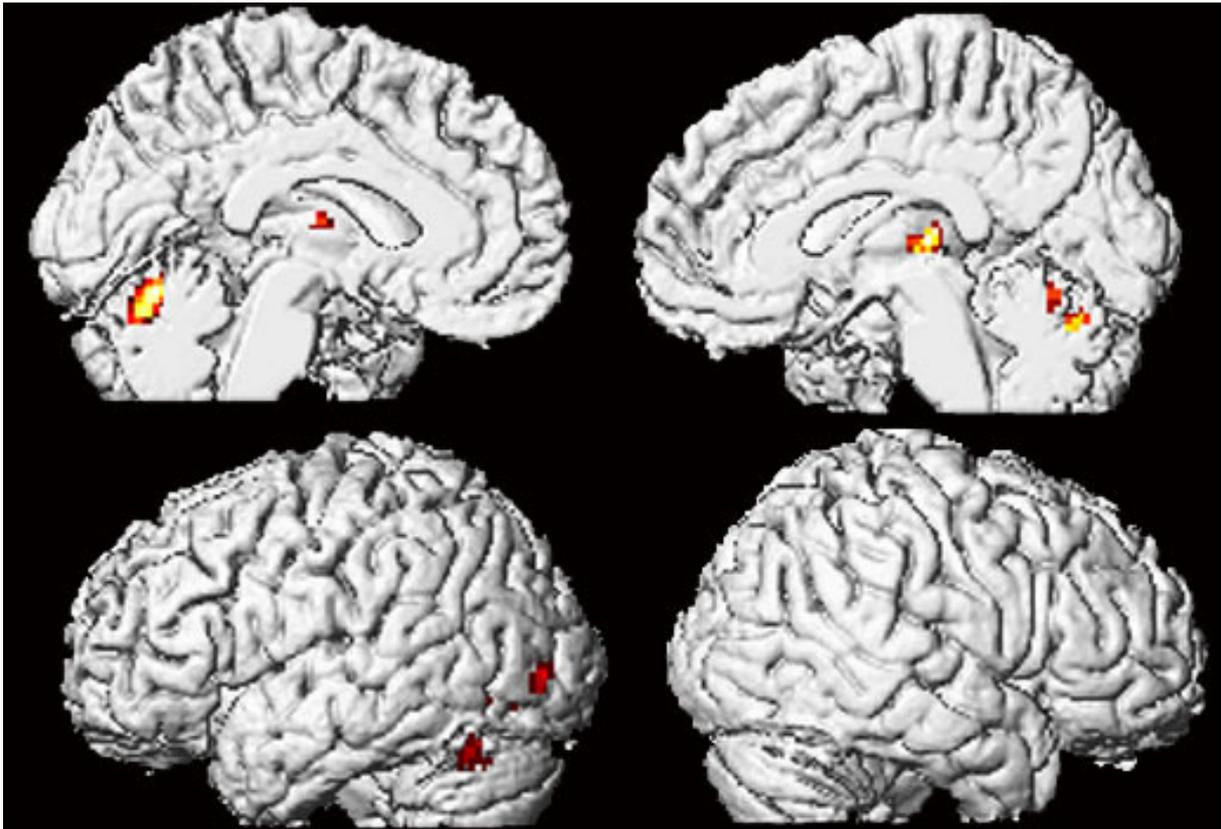


Abb. 28: Hirnaktivierung der Kontrollgruppe vs. Risikogruppe im Haupteffekt 3PP.

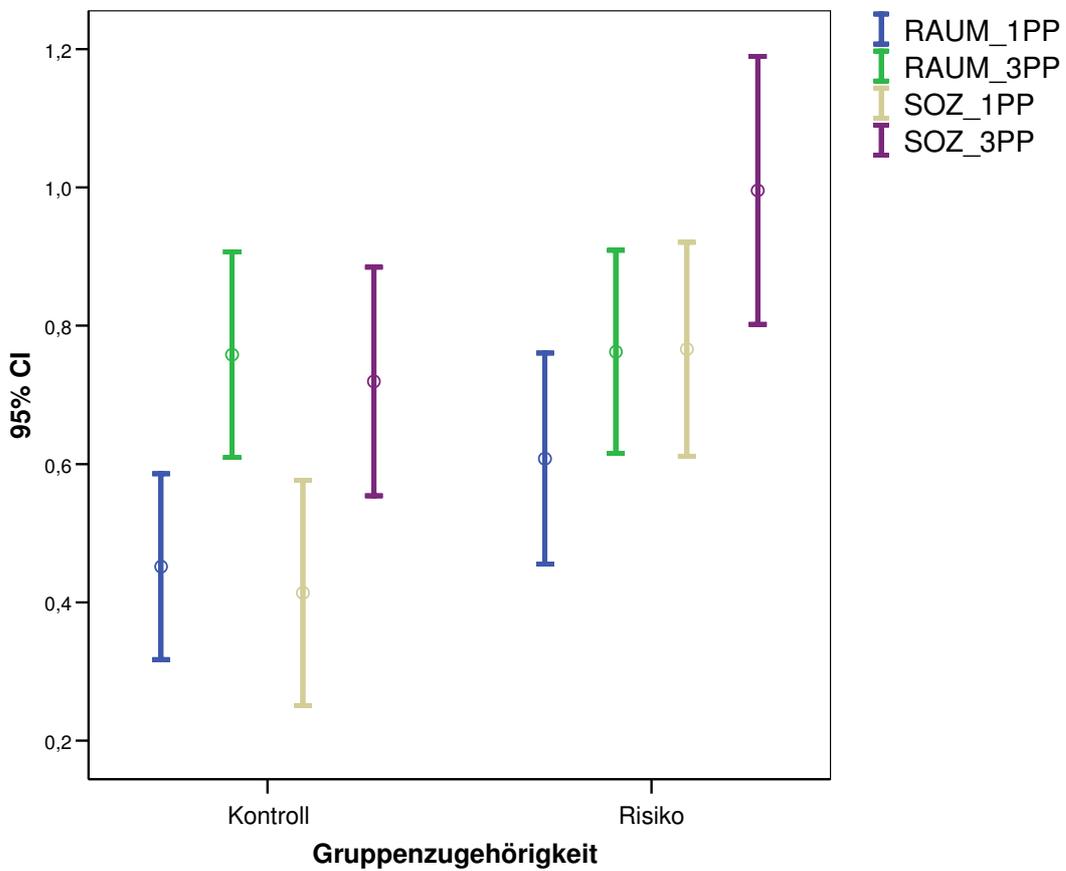


Abb. 29: Betas für das linken Zerebellum ( $x=-10, y=-72, z=-20$ ), Haupteffekt 3PP.

Beim Vergleich Kontrollgruppe vs. Risikogruppe auf dem Faktor SOZ (analog Risiko- vs. Kontrollgruppe im Faktor RAUM) konnten keine Aktivierungsunterschiede auf dem angenommenen Signifikanzniveau gezeigt werden. Daher wurde Hypothese 8 abgelehnt.

Zur Gegenüberstellung der Aufgaben wurden die Ergebnisse aus den 1sample t-Tests je Gruppe nebeneinander graphisch dargestellt (s. Abb.30).

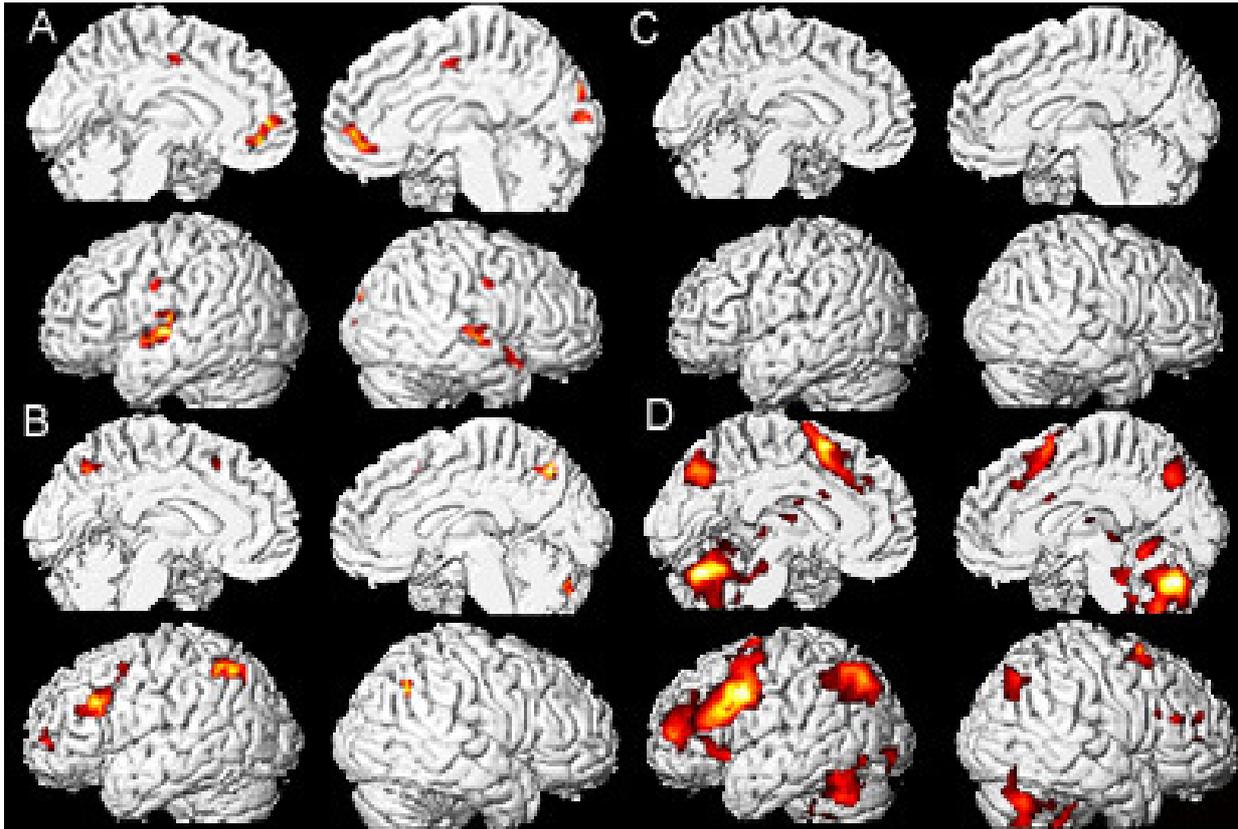


Abb. 30: Hirnaktivierung der Kontrollgruppe und Risikogruppe für die Haupteffekte RAUM und SOZ: A) Kontrollgruppe-RAUM, B) Kontrollgruppe-SOZ, C) Risikogruppe-RAUM, D) Risikogruppe-SOZ.

Es zeigten sich insgesamt Aktivierungsunterschiede in Hirnregionen, die in anderen Studien bei Risikopersonen auffällig waren (Parietallappen, Zerebellum, Thalamus, Striatum). Hypothese 9 wurde deshalb angenommen.

### 3.4. Diskussion

Im Folgenden werden zunächst Risikopersonen und Kontrollgruppe in deren Fähigkeiten zum Perspektivwechsel auf Verhaltensebene diskutiert. Danach werden Gruppenunterschiede im Perspektivwechsel auf neuronaler Ebene besprochen und diskrete Auffälligkeiten der Risikogruppe in der Hirnaktivierung interpretiert.

### **3.4.1. Verhaltensdaten**

Es wurde erforscht, ob sich die Risikogruppe in ihrer Fähigkeit zum Perspektivwechsel von der Kontrollgruppe unterschied. Die Risikogruppe wies keine Defizite im räumlichen und sozialen Perspektivwechsel auf Verhaltensebene auf. Dies lässt keine Interpretation über einen Zusammenhang zwischen beiden Formen des Perspektivwechsels zu und spricht gegen ein Trait-Defizit. Möglicherweise treten Störungen des Perspektivwechsels erst im späteren Verlauf der Erkrankung auf.

Beide Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Bildung in den demographischen Daten. Gruppenunterschiede fanden sich auch in der Fähigkeit zur mentalen Rotation, in der Konzentration und im Gedächtnis- und TOM-Teil des TOM-Tests. Trotz dieser Unterschiede werden beide Gruppen als vergleichbar angesehen, weil die Risikopersonen trotz schlechterer Leistungen in den genannten Tests nicht unterhalb der Normwerte für diese Altersgruppe lagen und beide Gruppen vergleichbare Reaktionszeiten und korrekte Antworten im fMRT-Paradigma zeigten.

Auch die hohe Anzahl korrekter Antworten in allen Bedingungen spricht dafür, dass die Probanden sich kognitiv in adäquater Weise mit den Aufgaben beschäftigt haben. Dies erlaubt die Interpretation der Aktivierungsdifferenzen zwischen den Gruppen als durch die Aufgabe bzw. durch pathologische Prozesse herbei geführt. Würden beide Gruppen sich in ihren Verhaltensdaten (RT, Korrekte Antworten) unterscheiden, könnte man nicht sicher sein, ob Aktivierungsunterschiede nicht dadurch entstanden sind, dass sich eine Gruppe mit etwas Aufgabenirrelevantes beschäftigt.

Interessanterweise korrelierte der Untertest des LPS nicht mit den 3PP-Bedingungen. Dies legt den Schluss nahe, dass die Aufgabe nicht mittels mentaler Rotation (d.h. Rotation der Szene) gelöst worden ist, sondern dass wirklich versucht wurde, sich an den Standpunkt des Avatars zu versetzen.

### **3.4.2. fMRT-Daten**

Es wurde untersucht, ob sich die Hirnaktivität der Risikogruppe während der Einnahme einer Perspektive von der Kontrollgruppe unterscheidet. Beide Gruppen wiesen ähnliche Aktivierungsmuster bei allen vier Bedingungen auf (s. Abb. 27 und 30).

Der Beitrag der einzelnen Hirnareale in Bezug zu den kognitiven Aufgaben wurde schon in Experiment I diskutiert.

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden, wie auch bei Keshavan und Kollegen (2002), lediglich auf einem liberalen statistischen Niveau gefunden. Dies lag daran, dass durch das Substraktionsdesign auf Ebene der Individualanalyse und auf Ebene des 2sample t-Tests Differenzen gebildet werden mussten (s. Kap. „Datenanalyse“). Doppelte Differenzen besitzen per se eine geringe statistische Sensitivität.

Außerdem wurden, ebenfalls in Anlehnung an Keshavan und Kollegen (2002), Ganzhirn-Vergleiche durchgeführt und nicht, wie häufig in anderen Experimenten, ROI-Analysen. Es wurde hier auf ROI-Analysen verzichtet, da das vorliegende experimentelle Paradigma innovativ ist und die damit zusammenhängenden Hirnregionen noch nicht etabliert sind. Hinzu kam, dass es nur sehr wenige bildgebende Studien zu Risikopersonen gibt, so dass keine eindeutigen anatomischen Hypothesen ableitbar waren.

Aufgrund der kleinen Stichprobengröße und der Heterogenität der Gruppe (psychosenahe und psychoseferne Personen) wurde auch auf eine Korrelation der funktionellen Daten mit Daten der Psychopathologie verzichtet.

Hypothesenrelevante Aktivierungsunterschiede konnten zwischen den Gruppen im linken superioren Parietallappen gefunden werden: die Kontrollgruppe zeigte eine stärkere Aktivierungszunahme in dieser Region unter 3PP im Vergleich zur Risikogruppe (für die Diskussion s. Abschnitt „Parietale Aktivierungsunterschiede“). In allen anderen Bedingungen konnten keine Aktivierungsunterschiede im Sinne der aufgestellten Hypothesen gefunden werden. Die fehlenden Aktivierungsunterschiede stehen im Einklang mit den ähnlichen Aktivierungsmustern, die beide Gruppen in den 1sample t-Tests aufwiesen. Da auch die Verhaltensleistungen beider Gruppen vergleichbar waren, kann von einer intakten Fähigkeit zum räumlichen und sozialen Perspektivwechsel im Prodromalstadium ausgegangen werden.

Trotz der insgesamt ähnlichen Aktivierungsmuster fanden sich Gruppenunterschiede im Parietallappen, Okzipitallappen, Zerebellum und Thalamus. Da diese Gruppenunterschiede in den meisten Bedingungen auftraten und die Auflösung der Aktivierungen nach Bedingung limitiert ist, ist die Diskussion im Folgenden nach Hirnregion und nicht nach experimenteller Bedingung gegliedert.

### **3.4.2.1. Hypofrontalität**

Entgegen den Erwartungen wurden keine Aktivierungsunterschiede im Frontallappen, der „typischen“ Schizophrenie-Region, gefunden, sondern alle Bedingungen haben in der Risikogruppe zu vergleichbarer frontaler Aktivierung geführt.

Befunde aus der Früherkennungsforschung sind bezüglich des Frontallappens widersprüchlich. Hypofrontalität fanden Keshavan und Kollegen (2002) im dorsolateralen PFC (BA 8,9,46) in einer Studie zu Augenbewegungen und im medialen PFC bei einer Satzergänzungsaufgabe (Whalley et al., 2004). Hypofrontalität (ACC, inferiorer und mittlerer Gyrus Frontalis) zeichnete sich als Trend auch bei Morey und Kollegen (2005) bei einer Aufgabe zur selektiven Aufmerksamkeit ab. Auch veränderte Konnektivität wurde zwischen frontalen Regionen und Zerebellum bzw. Parietallappen berichtet (Whalley et al., 2005). Dem entgegen stehen Studien, die keine Aktivierungsunterschiede in frontalen Regionen berichten (Berman et al., 1992; Spence et al., 2000; Whalley et al., 2004). Auch bei Studien zu Schizophrenie wird Hypofrontalität nicht in allen Studien berichtet (Whalley et al., 2004). C. Frith und Kollegen haben schon 1995 vermutet, dass veränderte frontale Funktionalität nur objektivierbar ist, wenn auch die Verhaltensleistungen der Patienten unter der Leistung der Kontrollgruppe liegt (C. Frith et al., 1995). Das Ineffizienzmodell von Manoach (2003) geht ebenfalls davon aus, dass bei Gesunden und Patienten ein u-förmiger Zusammenhang zwischen Anforderung und frontaler Aktivierung besteht. Bei Patienten scheint diese Kurve nach links verschoben. Falls beide Gruppen die gleiche Verhaltensleistung zeigen, ist diese Verschiebung nicht feststellbar, d.h. es werden keine frontalen Aktivierungsunterschiede objektivierbar (Manoach, 2003). In der vorliegenden Studie unterschieden sich die Verhaltensleistungen beider Gruppen nicht. Möglicherweise konnten leichte frontale Aktivierungsdifferenzen mit dem aktuellen Paradigma deshalb nicht bei Risikopersonen aufgedeckt werden. Andererseits treten frontale Veränderungen vielleicht auch erst beim Übergang zum Vollbild der Krankheit auf. Ein Großteil der hier untersuchten Probanden wurde als psychosefern diagnostiziert. Eine reine Stichprobe mit psychosenahen Probanden könnte diese Hypothese überprüfen.

### **3.4.2.2. Parietale Aktivierungsunterschiede**

Gruppenunterschiede traten im superioren und inferioren Parietallappen beim Vergleich der Perspektiven auf. Veränderte parietale Aktivierung wurde in verschiedenen kognitiven Paradigmen bei schizophrenen Patienten gefunden (Crespo-Facorro et al., 1999; Curtis et al., 1998; Paulus et al., 2002). Bei Risikopersonen wurden Auffälligkeiten der neuronalen Aktivierung des inferioren Parietallappen berichtet (Keshavan et al., 2002). Auch morphologische Unterschiede des Parietallappens sind bei Schizophrenen bekannt (Buchanan et al., 2004; Gourion, Gourevitch, Leprovost, Olie & Krebs, 2004; Niznikiewicz et al., 2000).

In einer Studie von Klosterkötter und Kollegen (1997) berichteten die Prodromalpatienten subjektive Schwierigkeiten bei der Aufmerksamkeitsfokussierung und der Agentenschaft. Im Folgenden werden parietale Aktivierungsunterschiede in Bezug zu Konzentration, Arbeitsgedächtnis und zur Selbst-Fremd-Differenzierung (insbesondere Agentenschaft) diskutiert.

#### **Konzentration und Arbeitsgedächtnis**

Beide Gruppen wiesen in der 3PP eine hohe Aktivierung des linken superioren Parietallappens (BA 7) auf (s. Abb. 26).

Die Gruppen unterschieden sich jedoch in der Differenziertheit der parietalen Aktivierung: die Risikogruppe aktivierte in allen Bedingungen stark, hingegen zeigte die Kontrollgruppe einen Aktivierungsanstieg von 1PP über 3PP-RAUM bis zu 3PP-SOZ.

Der superiore Parietallappen ist an der Unterdrückung von Antworten (Hazeltine et al., 2000), am visuellen Arbeitsgedächtnis (Crottaz-Herbette et al., 2004), am Gedächtnisabruf (Fernandes et al., 2005; Krause et al., 1999; Lundstrom et al., 2003) und an Aufmerksamkeitsprozessen (Whalley et al., 2004) beteiligt. In 3PP-SOZ wurden diese Funktionen benötigt, da hier die Präferenz des Avatars abgerufen und die Aufgabe aus seiner Raumperspektive gelöst werden musste. Zusätzlich waren die eigene visuelle Perspektive und die eigenen Präferenz zu unterdrücken. Die parietale Aktivierungszunahme der Kontrollgruppe bei vermehrter kognitiver Belastung ( $1PP < 3PP\text{-RAUM} < 3pp\text{-SOZ}$ ) steht im Einklang mit einer Studie von Honey (2000). Bei steigender Arbeitsgedächtnisbelastung konnte vermehrte parietale Aktivierung gezeigt werden (Honey et al., 2000).

Die gleich bleibend hohe Aktivierung des superioren Parietallappen in der Risikogruppe wird als kompensatorisch angesehen, um Schwierigkeiten in Konzentration- und Arbeitsgedächtnis auszugleichen. Offensichtlich müssen die Risikopatienten bereits unter geringerer Aufgabenanforderung Konzentrations- und Arbeitsgedächtnisprozesse und deren anatomische Substrate verstärkt einsetzen. Diese Interpretation wird durch die Gruppenunterschiede im Konzentrationstest (d2) unterstützt. Auch in einer anderen Studie konnte fehlende differentielle Aktivierung des Parietallappens in Bezug zur Aufgabenschwierigkeit bei Risikopersonen gezeigt werden (Whalley et al., 2004).

In 3PP-SOZ aktivierte die Risikogruppe allerdings unterhalb des Niveaus der Kontrollgruppe. Auch die Verhaltensdaten zeigten tendenziell Gruppenunterschiede in dieser Bedingung. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Risikogruppe bei noch stärkerer Anforderung auch schlechtere Verhaltensleistungen zeigen würde, da diese nicht mehr durch Aktivierungsanstieg des Parietallappens kompensiert werden könnten.

### **Selbst-Fremd-Unterscheidung**

Aktivierungsunterschiede wurden im inferioren Parietallappen (rechter Gyrus Angularis, linker Gyrus Supramarginalis) zwischen den Gruppen beim Vergleich der Perspektiven gemessen.

Der inferiore Parietallappen wird als wichtiger Ort für die Selbst-Fremd-Unterscheidung diskutiert (Decety & Sommerville, 2003; Meltzoff & Decety, 2003; Ruby & Decety, 2001; Vogeley et al., 1999).

Aktivierung des inferioren Parietallappen wurde bei Gesunden beim Zuschreiben mentaler Zustände zu sich selbst (vs. zu anderen) (Vogeley et al., 2001) und während der Vorstellung fremd (vs. selbst) generierter Handlungen berichtet (Ruby & Decety, 2001). In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass starke Aktivität im rechten Gyrus Angularis stattfindet, wenn eine andere Person handelt (Decety, Chaminade, Grezes & Meltzoff, 2002; Farrer et al., 2003; Farrer & C. Frith, 2002).

Der Zusammenhang zwischen Agentenschaft und Aktivität des Parietallappens wurde auch bei Schizophrenen untersucht. Farrer und Kollegen (2004) haben gezeigt, dass Aktivität im rechten Gyrus Angularis durch den Grad der Agentenschaft bei einer Handbewegung moduliert wird. Schizophrenen fehlte die Modulation dieser Region durch den Grad der Agentenschaft und sie wiesen Hyperaktivität des Gyrus

Angularis bei 100 Prozent selbst generierten Handlungen auf (Farrer et al., 2004). Hyperaktivität bei selbst initiierten Bewegungen wurde bilateral im inferioren und superioren Parietallappen bei Patienten mit Fremdbeeinflussungserleben beschrieben (Spence et al., 1997). Diese Hyperaktivität nahm ab, als sich die Symptome bei einer weiteren Messung besserten. Bei Patienten ohne Beeinflussungserleben blieb die parietale Aktivität auf dem gleichen Niveau. Parietale Hyperaktivität wird von den Autoren als neuronales Substrat für Fremdbeeinflussungserleben interpretiert (Spence et al., 1997).

Die unterschiedliche Aktivierung des inferioren Parietallappens zwischen den Gruppen beim Perspektivwechsel könnte somit als neuronale Grundlage für Ich-Störungen im Sinne von Beeinflussungserleben interpretiert werden. Auf der psychopathologischen Ebene äußert sich dieses möglicherweise erst in der Akutphase der Erkrankung.

### **3.4.2.3. Okzipitallappen**

Beim Vergleich der Perspektiven, sowie beim Vergleich der Aufgaben wurden Gruppenunterschiede in der Aktivierung des Okzipitallappens gefunden. In der 3PP wiesen die Risikopersonen eine stärkere Aktivierung des linken mittleren Okzipitallappens auf (s. Abb. 24). Die beobachteten Aktivierungsunterschiede lagen in Arealen der frühen visuellen Verarbeitung. In einer Studie mit Risikopersonen wurden ebenfalls okzipitale Aktivierungsunterschiede berichtet (Whalley et al., 2004). Auffälligkeiten in der frühen visuellen Verarbeitung sind bei der Schizophrenie bekannt. Patienten haben beispielsweise veränderte Wahrnehmungsschwellen, Einschränkungen in der Bewegungswahrnehmung und eine eingeschränkte Raumlokalisationsfähigkeit (Butler et al., 2001; Foxe, Doniger & Javitt, 2001). Auf höherer Ebene sind Defizite bei der Objekt-, Emotions- und Gestikerkennung (Doniger, Silipo, Rabinowicz, Snodgrass & Javitt, 2001; Grusser, Kirchhoff & Naumann, 1990) beobachtet worden. Auch veränderte Aktivierungen des Okzipitallappens während kognitiver Aufgaben (Johnston, Stojanov, Devir & Schall, 2005; Schlosser et al., 2006) und morphologische Unterschiede im Okzipitallappen (Antonova et al., 2005; Ha et al., 2004; Schlosser et al., 2006) wurden bei Schizophrenen gefunden.

Die Aktivierungsunterschiede im Okzipitallappen in dieser Studie legen die Vermutung nahe, dass funktionelle Veränderungen bei der Verarbeitung visueller Reize schon vor Ausbruch der Erkrankung bestehen.

#### **3.4.2.4. Kognitive Dysmetrie**

Die Risikogruppe unterschied sich im vorliegenden Experiment in der zerebellären und thalamischen Aktivierung von der Kontrollgruppe.

Im linken Zerebellum konnte beispielsweise ein verändertes Aktivierungsmuster in den verschiedenen Bedingungen des Experimentes nachgewiesen werden (s. Abb. 29). Der Beitrag des Zerebellums zu kognitiven Prozessen ist heute unbestritten (Paradiso, Andreasen, O'Leary, Arndt & Robinson, 1997; Schmahmann, 1991). Morphologische (Jacobsen et al., 1997; Levitt et al., 1999; Wassink, Andreasen, Nopoulos & Flaum, 1999) und funktionelle Auffälligkeiten (Andreasen et al., 1996; Crespo-Facorro et al., 1999; Ioannides & Fenwick, 2005) dieser Struktur sind zum Teil bei schizophrenen Patienten beschrieben (Rapoport, van Reekum & Mayberg, 2000). Fast alle Studien mit Risikopersonen zeigten funktionelle (Callicott et al., 2003; Whalley et al., 2004; Whalley et al., 2005) und morphologische (Lawrie et al., 2001) Veränderungen des Zerebellums.

Auffälligkeiten in Morphologie (Bogerts, 1993; Flaum et al., 1995; Thune & Pakkenberg, 2000) und Funktion (Andreasen, 1997; Andreasen et al., 1996; Crespo-Facorro et al., 1999; Simons, Davis, Gilbert, C. Frith & Burgess, 2006) des Thalamus sind ebenfalls bei Schizophrenen bekannt. Auch bei Risikopersonen fanden sich schon funktionelle (Callicott et al., 2003; Whalley et al., 2004) und strukturelle (Lawrie et al., 2001) Veränderungen dieser Struktur.

Auf der subjektiven Ebene ist schon lange bekannt, dass Schizophrene sich von Informationen bombardiert fühlen und Schwierigkeiten haben, Informationen zu filtern (McGhie & Chapman, 1961). Die vielen anatomischen Verbindungen des Thalamus zu kortikalen und subkortikalen Regionen sowie die hohe Konnektivität der thalamischen Nuklei untereinander spricht ebenfalls für eine herausragende Rolle dieser Struktur in der Kognition, speziell bei der Filterung von Informationen (Andreasen, 1997).

Veränderungen des Zerebellums, des Thalamus und des Frontallappens führten zur Hypothese der „Kognitiven Dysmetrie“ als mögliche Grundlage vieler schizophrener Symptome (Andreasen, Paradiso & O'Leary, 1998). Kognitive Dysmetrie bedeutet eine Unterbrechung des flüssigen, koordinierten Ablaufs von Denkprozessen. Es wird angenommen, dass der normale Gedankenfluss durch Verbindungen zwischen präfrontalem Kortex und Zerebellum über den Thalamus zustande kommt (Andreasen et al., 1998). Der Thalamus spielt bei der Informationsselektion eine

Rolle, der Präfrontalkortex repräsentiert die Exekutivfunktionen (Gewichtung der Informationen, Einbettung in einen Kontext, Treffen von Entscheidungen, Generieren von Antworten), und das Zerebellum funktioniert als „Metrum“, d.h. es koordiniert die zeitliche Bearbeitung der Informationen. Es wird vermutet, dass Störungen dieses Netzwerkes zu Veränderungen des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Assoziationen, Wahrnehmungen und Gedächtnisinhalten führen (Andreasen et al., 1998). Die Probleme Schizophrener, Informationen zu koordinieren, zu gewichten, erinnern und auszudrücken, werden mit Veränderungen dieses Netzwerkes erklärt (Andreasen, 1997).

Die veränderte Aktivierung in Zerebellum und Thalamus steht im Einklang mit der Theorie der „Kognitiven Dysmetrie“. Auffälligkeiten in diesem Netzwerk zeigten sich im Gegensatz zu frontalen Veränderungen schon vor Ausbruch der Psychose. Möglicherweise konnten die Risikopersonen nahezu unauffällige kognitive Leistungen zeigen, da der Frontalkortex noch keine veränderte Funktionalität aufwies.

### **3.4.3. Zusammenfassung, Grenzen der Studie und Ausblick**

Der Früherkennung der Schizophrenie wird heute große Bedeutung zugemessen. Die Schizophrenie ist die prototypische Krankheit mit Störungen des Perspektivwechsels. Im vorliegenden Experiment wurden deshalb in einem kombinierten Paradigma zum räumlichen und sozialen Perspektivwechsel Personen mit erhöhtem Psychoserisiko untersucht. Es sollte erforscht werden, ob sich diese Patienten in der Fähigkeit zum räumlichen und sozialen Perspektivwechsel und in der Einnahme einer bestimmten Perspektive (1PP, 3PP) von der Kontrollgruppe unterscheiden. Es konnte gezeigt werden, dass die Risikogruppe auf Verhaltensebene keine Defizite im räumlichen und sozialen Perspektivwechsel hatte. Weiterhin wurden die zugrunde liegenden neuronalen Korrelate des Perspektivwechsels an der Risikogruppe gemessen und mit der Kontrollgruppe aus Experiment I verglichen. Beide Gruppen aufwiesen ähnliche Aktivierungsmuster bei allen vier Bedingungen auf. Da weder Unterschiede auf Verhaltensebene noch in den neuronalen Korrelaten beim Perspektivwechsel gefunden wurden, spricht dies gegen ein Trait-Defizit von TOM bei Schizophrenie. Da auch keine Form des Perspektivwechsels bei der Risikogruppe selektiv gestört war, erbringt diese Studie keine Hinweise gegen einen Zusammenhang von räumlichem und sozialem Perspektivwechsel.

Es wurde ebenfalls untersucht, ob sich die Hirnaktivität der Probanden insgesamt von der Aktivität der Gesunden unterscheidet, da möglicherweise vor einer Auffälligkeit im Verhalten schon diskrete Hinweise auf eine veränderte Hirnfunktion zu erhalten sind. Aktivierungsunterschiede wurden in Hirnregionen gefunden, die eine bekannte Rolle bei der Schizophrenie spielen. Gruppenspezifische Aktivierungsunterschiede im Parietalkortex könnten Hinweise auf erhöhte Anforderungen an die Selbst-Fremd-Unterscheidung, sowie an Konzentration und Gedächtnis darstellen. Auffälligkeiten in der Aktivierung des Okzipitallappens sprechen für Veränderungen der sensorischen Verarbeitung. Unterschiede in der Funktionalität von Thalamus und Zerebellum liefern Evidenz für die Hypothese der kognitiven Dysmetrie.

Kritisch ist anzumerken, dass die hier vorgelegten Ergebnisse (insbesondere aufgrund des liberalen Signifikanzniveaus) lediglich als erste Hinweise auf potentielle Auffälligkeiten in der zerebralen Aktivierung bei Risikopersonen zu bewerten sind. Zudem sollten sie als vorläufig betrachtet werden, da es sich um eine sehr heterogene Gruppe der Risikopersonen (psychosenahe, psychoseferne) handelt und noch ungeklärt ist, welche Probanden letztendlich eine Schizophrenie entwickeln werden. Außerdem wurden bislang nur wenige funktionelle Studien zu Personen mit erhöhtem Psychoserisiko durchgeführt. Daher ist die Einbettung in aktuelle Forschung erschwert, und es erscheint noch wenig sinnvoll, über Hyper- bzw. Hypoaktivierung von Regionen zu spekulieren.

Es wäre hilfreich, wenn in Langzeitstudien untersucht würde, welche Personen letztendlich an Schizophrenie erkranken. Eine retrospektive Analyse dieser Untergruppe würde wahrscheinlich stärkere statistische Effekte bringen. Bei größeren Stichproben könnten auch funktionelle Unterschiede in Bezug zu Krankheitssymptomen gesetzt werden. Mit dieser Vorgehensweise könnten weitere Rückschlüsse auf die Früherkennung der Schizophrenie gezogen werden.

## **4. Experiment III - Sozialer Perspektivwechsel mit variierender Sicherheit der Zuschreibung bei Gesunden**

### **4.1. Fragestellung und Hypothesen**

#### **4.1.1. Fragestellung**

In Experiment I und II wurde TOM als sichere Zuschreibungsbedingung operationalisiert. Diese Herangehensweise steht im Unterschied zu den „klassischen“ TOM-Studien, die meist einen Unsicherheitsfaktor bei TOM beinhalten (U. Frith & C. Frith, 2003; Saxe et al., 2004). In diesem Experiment wurde deshalb ein Paradigma kreiert, das einen lebensnahen, spontanen sozialen Perspektivwechsel provozieren soll und den Einfluss von zusätzlichen kognitiven Prozessen (z.B. Textverständnis), die in den meisten TOM-Paradigmen benötigt werden, minimiert. Es wird untersucht, ob die bekannten Hirnregionen auch bei dieser Form von TOM aktiviert sind. Im sozialen Leben sind Unsicherheiten bei Einschätzungen unserer Mitmenschen häufig. Oft muss aus mehrdeutigen, sich widersprechenden Gesten, Gesichtsausdrücken und Körperhaltungen auf den inneren Zustand anderer geschlossen werden. Experiment III soll daher die Frage beantworten, mit welchen Hirnarealen die Schwierigkeit des sozialen Perspektivwechsels verbunden ist.

#### **4.1.2. Hypothesen**

Zu der oben genannten Fragestellung wurden die folgenden Hypothesen formuliert.

##### **4.1.2.1. Verhaltensdaten**

**Hypothese 1:** Die Schwierigkeit von TOM lässt sich parametrisch variieren, d.h. die Probanden geben unterschiedliche Schwierigkeitsgrade bei der TOM-Aufgabe an.

Die Stimuli wurden so ausgewählt, dass die Eindeutigkeit der Vorliebe des Avatars variiert. Dies wurde durch kongruente und inkongruente Gestik und Mimik erreicht. Erwartet wird, dass die subjektive Schwierigkeit des sozialen Perspektivwechsels, die mittels einer Skala nach jedem Stimulus angegeben wurde, unterschiedlich ist.

#### 4.1.2.2. fMRT Daten

**Hypothese 2:** Der Haupteffekt TOM führt zu Aktivierungen in den klassischen „TOM-Arealen“ (superiorer Temporallappen, medialer PFC, rostraler Teil des ACC, parazingulärer Kortex).

Wie eingangs beschrieben wurden trotz unterschiedlicher Operationalisierungen von TOM in vielen Studien überlappende Hirnaktivierungen gefunden (Gallagher & C Frith, 2003). Deshalb wird erwartet, dass TOM-assoziierte Areale auch in diesem Paradigma aktiviert sind. Aktivierungen im superioren Temporallappen (Temporalpol, STS) sollten auftreten, da diese Regionen am Erkennen von Körperteilen, Gesichtern, und beim Verfolgen von Blickbewegungen eine Rolle spielen (C. Frith, 2003). Weiterhin wird Aktivierung des anterioren medialen PFC (ACC, parazingulärer Kortex) erwartet, da über den emotionalen Gehalt der Szene entschieden werden soll (Gallagher & C. Frith, 2003).

**Hypothese 3:** Die Schwierigkeit von TOM korreliert mit Aktivierung in Hirnarealen, die mit TOM in Verbindung gebracht wurden (superiorer Temporallappen, medialer PFC, rostraler Teil des ACC, parazingulärer Kortex).

Es konnte in Studien zu Zeitdiskrimination (Tregellas, Davalos & Rojas, 2006), Assoziationslernen (Gold, Balota, Kirchoff & Buckner, 2005), Exekutivfunktionen (Schall et al., 2003) und visuell-räumlicher Verarbeitung (Vannini et al., 2004) gezeigt werden, dass bei größerer Aufgabenschwierigkeit neben unspezifischen Regionen auch aufgabenspezifische Regionen stärker aktivieren. Es wird daher erwartet, dass Hirnareale, die mit TOM assoziiert werden, mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad stärker aktiviert werden. Dies sind wie in Hypothese 2 Regionen im medialen PFC und superioren Temporallappen.

**Hypothese 4:** Die Schwierigkeit von TOM korreliert mit Arealen, die bei Unsicherheit und Ambiguität sozialer Entscheidungen (superiorer Parietallappen, inferiorer Frontallappen, rostraler Teil des ACC) aktiviert sind.

Dies ist die erste Studie, die systematisch die Schwierigkeit von TOM variiert. Es wird Aktivierung in Hirnarealen erwartet, die mit schwierigen, ambiguen und unsicheren sozialen Entscheidungen in Verbindung gebracht worden sind. In einer Studie von Simmons und Kollegen (2006) waren dies Aktivierung im superioren Parietallappen, im inferioren frontalen Kortex und im ACC. Es wird angenommen, dass diese Regionen auch im vorliegenden Experiment mit Unsicherheit korrelieren.

## **4.2. Versuchsgruppen und Methoden**

### **4.2.1. Stichprobe**

Es nahmen 18 gesunde männliche Freiwillige an Experiment III teil (s. Tabelle 25 im Anhang). Es waren Probanden aus dem Forschungszentrum Jülich. Die schriftliche Zustimmung wurde vorher gegeben. Die Studie wurde vom Ethikkomitee der Universität zu Köln genehmigt. Ein- und Ausschlusskriterien waren die gleichen wie bei Experiment I.

### **4.2.2. Stimulusmaterial, Aufgaben und Studiendesign**

Die Stimuli wurden mit der Software Poser (Release 6, Curious Labs Inc, Santa Cruz, California) und 3D Studio Max (Release 5.1, discreet, Division of Autodesk, Inc.) hergestellt. Vollständig kontrollierte visuelle 3d-Szenen wurden hergestellt. Alle Stimuli waren als JPEG-Dateien mit einer Auflösung von 400 x 300 Pixel kreiert.

Einer von 8 verschiedenen Avataren war in der Mitte des Stimulus positioniert mit jeweils einem von vier möglichen geometrischen Objekten (rund oder eckig, blau oder rot) zu seiner rechten und linken Seite. Die Avatare unterschieden sich lediglich in Gesichtsform, Haarschnitt, -farbe und Kleidungsfarbe, um zu vermeiden, dass die vorherigen Stimuli mit in die Entscheidung einfließen. Es wurden vier soziale Zeichen experimentell manipuliert: Mimik und Gestik (positiv, neutral, negativ), Kopf- und Körperdrehung (rechts, links, Mitte) (s. Abb. 31).

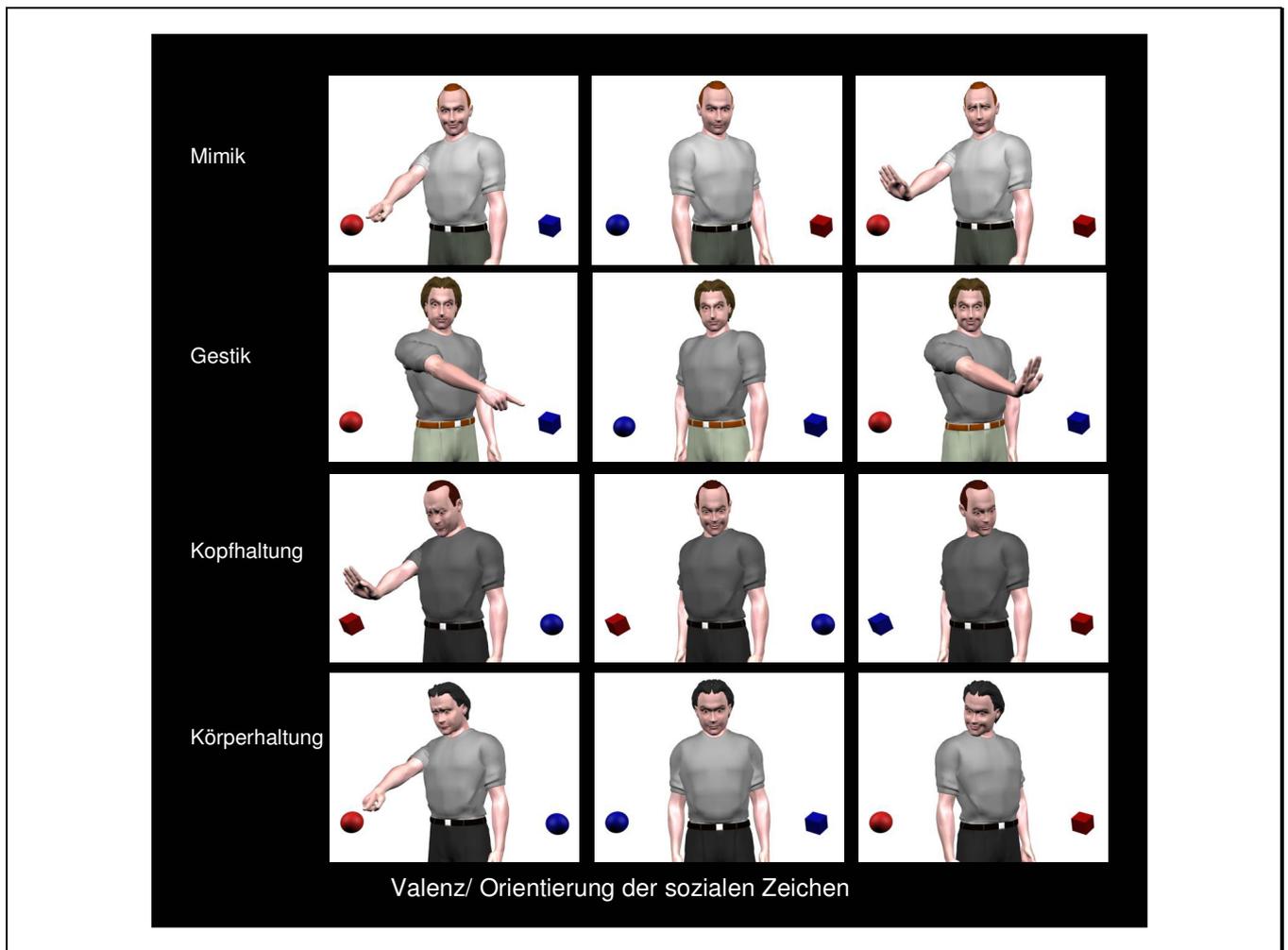


Abb. 31: Variation der sozialen Zeichen (Mimik, Gestik, Kopf- und Körperhaltung).

Durch systematische Permutation aller sozialen Zeichen drückte der Avatar Bevorzugung oder Abneigung gegenüber den Objekten zu seiner Seite mit variierender Eindeutigkeit aus (s. Abb. 32).

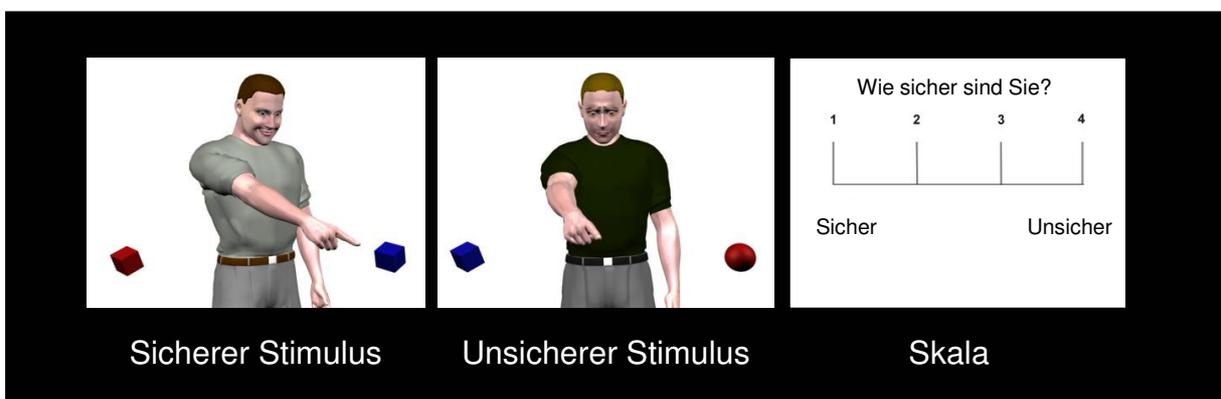


Abb.32: Variation der Sicherheit der mentalen Zuschreibung und Skala.

Es gab zwei experimentelle Bedingungen: (1) TOM-Bedingung (TOM): die Probanden sollten anhand ihres globalen Eindrucks entscheiden, welches Objekt der Avatar bevorzugt. (2) Kontroll-Bedingung (NonTOM): Die Probanden sollten entscheiden, ob Kopf und Körper des Avatars in die gleiche Richtung ausgerichtet waren.

Die Reaktionszeiten der TOM- und NonTOM-Aufgaben wurden aufgezeichnet. Nach der fMRT-Messung wurde das gesamte Experiment außerhalb des MR-Tomographen wiederholt und die Probanden mussten zusätzlich in der TOM-Bedingung je Stimulus angeben, mit welchem Grad an subjektiver Sicherheit (SI) sie dem Avatar die Präferenz zugeschrieben haben. Die subjektive Sicherheit wurde anhand einer vierstufigen Skala angegeben. Des Weiteren wurde in einem Fragebogen erhoben, ob die Probanden dem Avatar mentale Zustände zugeschrieben hatten, welche emotionalen Ausdrücke sie im Experiment wahrgenommen hatten und ob sie einem sozialen Zeichen besondere Aufmerksamkeit geschenkt hatten (s. Anhang).

Alle 81 Stimuli wurden einmal in den jeweiligen experimentellen Bedingungen (TOM, NonTom) gezeigt. Die Stimuli und die beiden Experimentalbedingungen wurden in randomisierter Reihenfolge („Event Related“) präsentiert. Vor jedem Stimulus wurde ein kurzer Hinweis für zwei Sekunden eingeblendet, der die Bedingung anzeigte. Der Stimulus wurde für 3,5 Sekunden in der Mitte des Bildschirms (15 Inch) auf einem hellgrauen Hintergrund präsentiert. Zur Stimuluspräsentation wurde die Software Presentation® (Version 7.6, Neurobehavioral Systems, Inc., California) verwendet. Das Interstimulus Intervall variierte zwischen zwei und acht Sekunden (Methode des „jittering“), um die statistische Sensitivität zu erhöhen. Währenddessen wurde ein schwarzes Fixationskreuz gezeigt, um Augenbewegungen zu minimieren. Das fMRT-Experiment war in vier Sessions von jeweils 7,25 Minuten Dauer eingeteilt. Die Probanden wurden vor der Messung mittels einer Diashow mit Beispielstimuli und einigen Übungsdurchgängen instruiert. Die Verhaltensantworten (RT, Präferenzurteil) wurden mittels eines fMRT-kompatiblen Antwortgerätes mit vier Antwortknöpfen gegeben („Lumitouch“, Lightwave Medical Industries, CST Coldswitch Technologies Inc., Richmond, California). Alle Antworten erfolgten mit dem rechten bzw. linken Zeige- und Mittelfinger. Um differentielle Aktivierung in den Hemisphären durch die Antwort zu vermeiden, wurden die Hände zwischen den Sessions gewechselt.

### **4.2.3. Durchführung**

Die Studie wurde wie Experimente I und II im Forschungszentrum Jülich durchgeführt.

### **4.2.4. fMRT-Messparameter**

Die funktionelle MRT-Messung wurde als EPI-Sequenz an einem 1,5 Tesla-Tomographen (SIEMENS Sonata VISION, Erlangen, FRG) durchgeführt. Das ganze Gehirn wurde in einer Standardspule berücksichtigt. Die Sequenzen umfassten folgende Parameter: TR = 3020 ms, TE = 66 ms, Blickfeld = 200 x 200 mm<sup>2</sup>,  $\alpha = 90^\circ$ , Matrixgröße = 64 x 64, Voxelgröße = 3.1 x 3.1 x 4 mm<sup>3</sup>, midsagittales Scout-Bild, 30 axiale Schichten (0.4 mm Zwischenschichtabstand).

Die Messung verlief kontinuierlich während einer Session. 146 Bilder wurden pro Session aufgenommen. Die ersten vier Bilder je Session wurden gelöscht, um T1-Saturierung zu erlangen. Zusätzlich wurden anatomische Ganzhirn-Aufnahmen mittels einer T1-gewichteten, 3D Gradienten Echosequenz (MP-RAGE) mit folgenden Parametern gemessen: TR = 2200 ms, TE = 3.93 ms,  $\alpha = 15^\circ$ , Blickfeld = 240 x 240 mm<sup>2</sup>, Matrixgröße = 200 x 256, 128 sagittale Schichten mit fünf mm Dicke. Insgesamt dauerte die Messzeit ca. 40 Minuten.

### **4.2.5. Statistische Analyse der Verhaltensdaten**

Die statistische Analyse der Verhaltensdaten wurde mit SPSS für Windows (Version 12.0) durchgeführt. Abhängige Variablen waren die Reaktionszeiten (RT) der TOM-Aufgabe während der fMRT-Messung und die Werte in der vierstufigen Skala zum Einschätzen der Sicherheit der mentalen Zuschreibung in der Nachbefragung (SI). Es wurde über die Gruppe der Mittelwert und die Standardabweichung der RT in der TOM- und NonTOM- Aufgabe über alle während der fMRT-Messung bearbeiteten Stimuli berechnet.

Für jeden Probanden wurden nonparametrische Korrelationen nach Spearman (zweiseitig) zwischen der RT TOM und SI gerechnet und auf Signifikanz geprüft. Das Signifikanzlevel wurde auf  $p < 0,05$  angesetzt.

### **4.2.6. Bildverarbeitung und statistische Analyse der fMRT-Daten**

Die Bilder wurden mit der Software "Statistical Parametrical Mapping 2002" (SPM2, The Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) implementiert in MATLAB 6.5 (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA) verarbeitet und analysiert. Um

eine höhere anatomische Aussagekraft zu erlangen wurden die Bilder zu Beginn der Vorverarbeitung anhand der AC-PC-Linie reorientiert. Um Artefakten durch Augenbewegungen entgegen zu wirken, wurde das Signal, das durch die Augen entstanden ist, mit einer auf MATLAB basierenden Routine des Instituts für Medizin am Forschungszentrum Jülich maskiert. Die Vorverarbeitung mit SPM2 beinhaltete „Slice Timing“, eine Bewegungskorrektur auf das erste Bild der Zeitreihe (Realignment und Unwarping), Koregistrierung und eine Normalisierung auf das Referenzgehirn des Montreal Neurologischen Instituts (MNI, Montreal, Canada) sowie Glättung (Smoothing, Gauß'scher Kernel = 10 mm). Die statistische Analyse erfolgte im ALM als Event- related- Design mit der Event-Dauer von 3,5 Sekunden. Probandenspezifische niederfrequente Abweichungen (Drifts) im Signal wurden mit einem standard High-pass-Filter (128 s) entfernt. Globale Signaländerungen wurden herausgerechnet.

Alle statistischen Analysen wurden mit der „False Discovery Rate“ (FDR) für multiples Vergleichen korrigiert. Die statistische Schwelle wurde für den Haupteffekt (TOM vs. NonTOM) mit  $p < 0,05$  angesetzt und für die Korrelationsanalyse (Unsicherheit von TOM) mit  $p < 0,001$ . Es wurden nur Aktivierungen berücksichtigt, die mindestens 20 Voxel umfassten (Extent Threshold).

Um die neuronale Aktivierung zu bestimmen, die mit dem Haupteffekt (TOM vs. NonTOM) assoziiert ist, wurden individuelle t-Tests je Proband gerechnet (single subject). Die daraus resultierenden Kontrastbilder gingen in den Gruppenvergleich ein (Random Effects Model). Zur Analyse der Faktoren Unsicherheit des sozialen Perspektivwechsels (Korrelationsanalyse) wurden ebenfalls individuelle t-Tests gerechnet, jedoch mit Berücksichtigung der individuellen Reaktionszeit pro Stimulus als parametrische Modulation. Stereotaktische MNI-Koordinaten des Voxels im lokalen Maximum der signifikanten Aktivierung wurden bestimmt. Brodmann-Regionen (BA) wurden soweit vorhanden bestimmt und zur leichteren Vergleichbarkeit mit anderen Studien angegeben.

## 4.3. Ergebnisse

### 4.3.1. Verhaltensdaten

Der Mittelwert der RT in der TOM-Bedingung lag bei 1549,87 ms (SD 295,78 ms), in der NonTOM-Bedingung bei 1440,02 ms (SD 153,76 ms). Die Verteilung der Reaktionszeiten je Bedingung verdeutlicht die Abbildung 33.

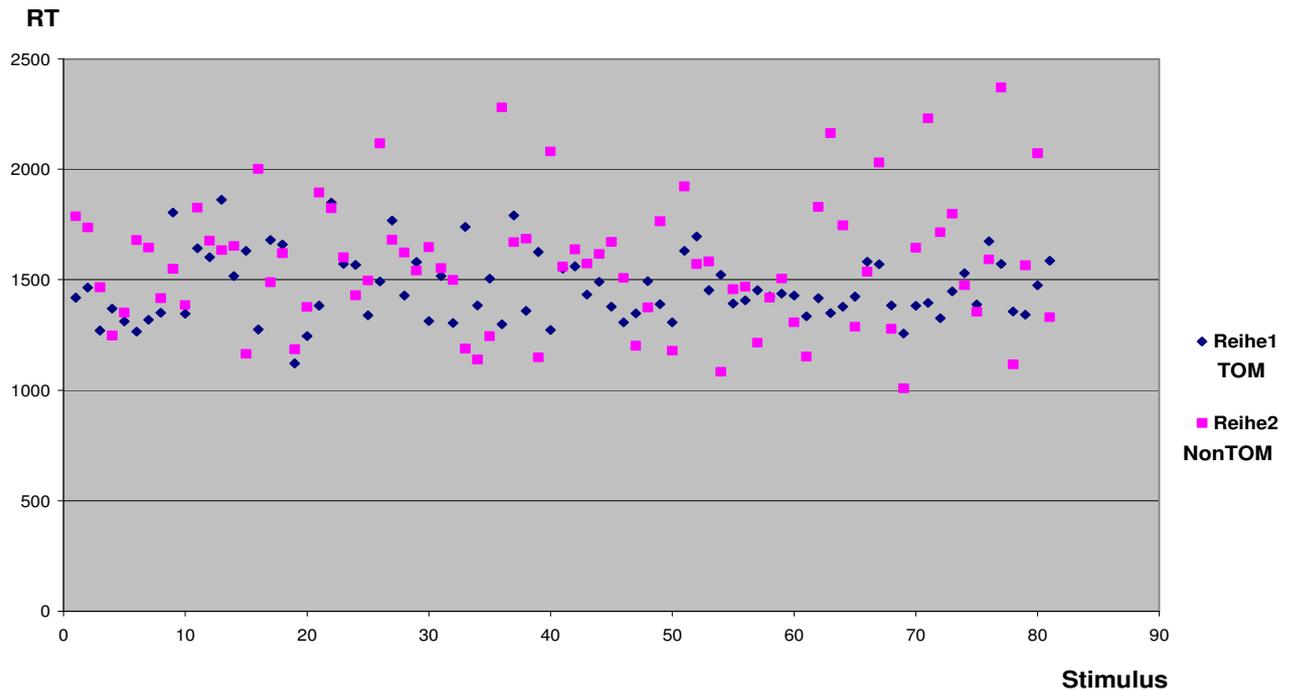


Abb. 33: Mittlere Reaktionszeit in den experimentellen Bedingungen TOM und NonTOM je Stimulus.

Die Probanden lösten in der NonTOM-Bedingung im Mittel 73,38 Stimuli der 81 Stimuli korrekt (SD 5,7). Für die TOM-Bedingung wurden keine korrekten Antworten ermittelt (s. Kapitel „Zusammenfassung, Grenzen der Studie und Ausblick“).

Die nonparametrische Korrelation nach Spearman zeigte eine signifikante positive Korrelation zwischen der Reaktionszeit der TOM-Aufgabe und der Sicherheit der mentalen Zuschreibung (s. Tabelle 26). Die Probanden gaben unterschiedliche Schwierigkeitsgrade an. Hypothese 1 wurde deshalb angenommen.

Im Fragebogen nach dem Experiment gaben die Probanden an, dem Avatar Gefühle und eine Präferenz gegenüber einem Objekt zugeschrieben zu haben und den Avatar als Person mit Gefühlen und Vorlieben wahrgenommen zu haben (s. Tabelle 27).

### 4.3.2. fMRT-Daten

Der Haupteffekt TOM war assoziiert mit Aktivierung in einem Netzwerk fronto-temporalen Regionen: Aktivierung im mittleren und inferioren posterioren G. Temporalis (BA 21/37) mit Betonung der rechten Hemisphäre, im linken Temporalpol (BA 38), im rechten orbitofrontalen Kortex (BA 47/38), im lateralen Präfrontalkortex (BA 44, Broca-Region) und medialen parazingulären Kortex (BA 8 /32) und im linken superioren Parietallappen (BA 7) konnte gemessen werden (s. Tabelle 28 im Anhang, Abbildung 34). Da es sich bei diesen Regionen um klassische TOM-Regionen handelt, wird Hypothese 2 angenommen.

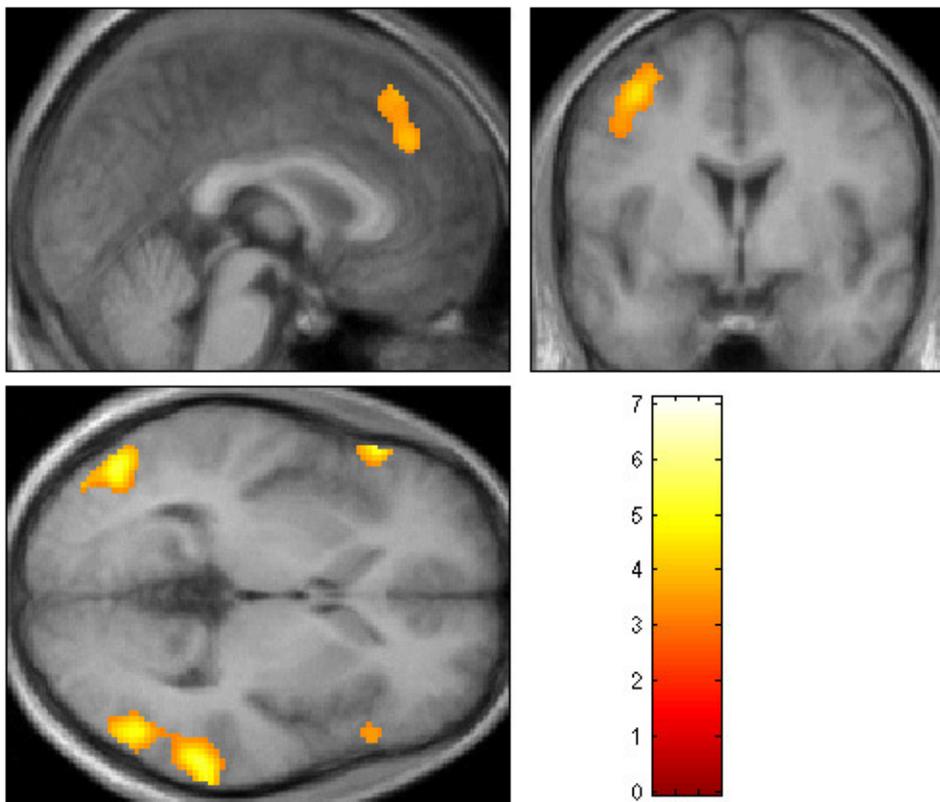


Abb. 34: Hirnaktivierung im Haupteffekt TOM, auf das anatomische Gruppenmittelbild projiziert.

Die Korrelationsanalyse Unsicherheit von TOM zeigte Aktivierungen in folgenden fronto-parietalen Arealen: Broca- Region (BA 44), linker inferiorer Frontalkortex (BA 45/48), rechter orbitofrontaler Kortex, linker medialer PFC (anterioren zingulären Kortex, BA 32, SMA), rechte Insula und bilateral superiorer sowie inferiorer Parietallappen (BA 7/40) (s. Tabelle 29 im Anhang, Abbildung 35). Dies sind nicht die klassischen TOM-Areale, deshalb wurde Hypothese 3 abgelehnt. Es handelte sich

hierbei aber um Areale, die mit Unsicherheit und Ambiguität assoziiert sind. Daher wird Hypothese 4 angenommen.

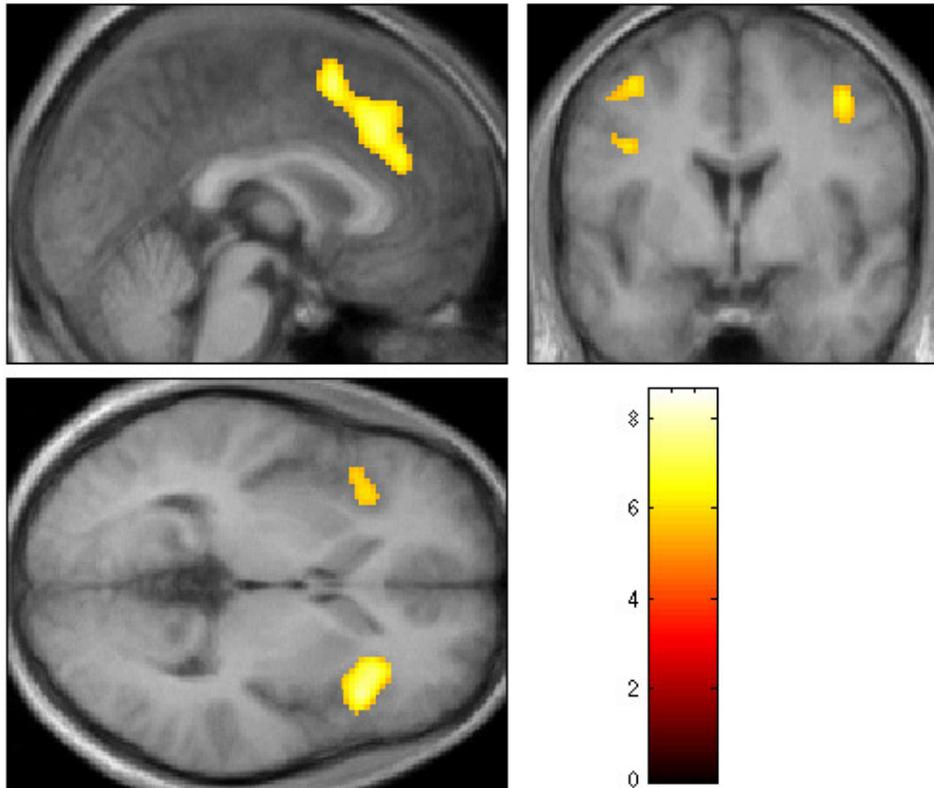


Abb. 35: Hirnaktivierung, die mit der Schwierigkeit von TOM korreliert, auf das anatomische Gruppenmittelbild projiziert.

#### 4.4. Diskussion

In diesem Experiment wurde ein Paradigma geschaffen, das einen lebensnahen, spontanen sozialen Perspektivwechsel provozieren soll. Es soll dabei untersucht werden, welche Hirnregionen an der Verarbeitung von Unsicherheit beim sozialen Perspektivwechsel beteiligt sind.

Zunächst wird diskutiert, ob die Verhaltensdaten eine Interpretation der fMRT-Daten im Hinblick auf die Forschungsfragen zulassen. Im ersten Teil des darauf folgenden Abschnitts wird untersucht, ob die „klassischen“ Hirnregionen auch bei dieser Form von TOM beteiligt sind und welche Funktion sie haben könnten. Die Art des Paradigmas erlaubt auch, Schlussfolgerungen über den Zusammenhang von Gestik und TOM, ein Gebiet, das zunehmend Forschungsinteresse hervorruft, zu ziehen. Danach wird dargestellt, mit welchen Hirnarealen die Schwierigkeit des sozialen Perspektivwechsels verbunden ist.

#### **4.4.1. Verhaltensdaten**

Die Ergebnisse der Verhaltensdaten lassen eine Interpretation der fMRT-Daten im Sinne der Fragestellung zu. Die Reaktionszeiten variierten sowohl in der TOM-, als auch in der NonTOM-Bedingung, eine parametrische Auswertung der fMRT-Daten war daher möglich. Die NonTOM-Bedingung wurde von allen Probanden überwiegend richtig gelöst. Das Fehlen eines objektivierbaren Kriteriums zur Überprüfung, ob die Probanden sich mit der TOM-Aufgabe beschäftigten, und der Verzicht auf die Erhebung der subjektiven Sicherheit während der fMRT-Messung wird in Kapitel „Zusammenfassung , Grenzen der Studie und Ausblick“ besprochen.

#### **4.4.2. fMRT-Daten**

##### **4.4.2.1. Haupteffekt TOM**

###### **4.4.2.1.1. „Klassische“ TOM-Regionen**

TOM löste hauptsächlich Aktivierung in „klassischen“ TOM-Arealen des Frontal- und Temporallappens aus. Im Folgenden wird der Beitrag einzelner Regionen für den sozialen Perspektivwechsel beschrieben.

Am stärksten aktivierten Regionen im Temporallappen (mittlerer und inferiorer Gyrus Temporalis, linker Temporalpol). Die Temporalpole sind bekannte Konvergenzzonen aller sensorischer Modalitäten und erhalten Afferenzen aus dem limbischen System (U. Frith & C. Frith, 2003). Der linke Temporalpol aktiviert bei Sprachstudien, wenn ein semantischer Inhalt erschlossen werden muss (Fletcher et al., 1995). Außerdem leisten die Temporalpole beim Menschen einen Beitrag zur Objekt- und Gesichtserkennung und zum episodischen Gedächtnisabruf (Fletcher et al., 1995; Gallagher & C. Frith, 2003). Es ist bekannt, dass der Abruf von „Scripts“ (z. B. der Ablauf eines Restaurantbesuchs) hilft, sich in der sozialen Welt zu recht zu finden, indem z.B. die Reihenfolge (Bestellen, Essen, Bezahlen im Restaurant) leichter erkannt und skriptbezogene Gesten (z.B. Reiben von Daumen, Zeige- und Mittelfinger zum Bezahlen) besser interpretiert werden können (U. Frith & C. Frith, 2003). Der Abruf von Skripts wird von U. Frith und C. Frith mit TOM in Verbindung gebracht (U. Frith & C. Frith, 2003). Die Aktivierung des linken Temporalpols während TOM könnte also mit dem Versuch verbunden sein, vergangene Episoden (Skripts) zu erinnern, in denen spezifische Gestik und Mimik in Zusammenhang mit

einem mentalen Zustand gezeigt worden ist. Dies könnte dann als Interpretationshilfe der aktuellen Situation (d.h. des Stimulus) genutzt werden. Der Abruf eigener Erlebnisse, um sich in eine andere Person hinein zu versetzen, steht eher im Einklang mit der Simulationstheorie (s. Kapitel „Sozialer Perspektivwechsel“) (Gallagher & C. Frith, 2004).

Weitere Aktivierung, die im Zusammenhang mit sozialem Perspektivwechsel zu sehen ist, fand sich im orbitofrontalen Kortex und medialen PFC.

Es ist unklar, inwiefern der orbitofrontale Kortex einen direkten Beitrag zu TOM leistet. Baron-Cohen betonte die Relevanz dieser Region für TOM (1994). Dagegen argumentieren Gallagher und C. Frith (2003), dass der OFC nicht immer bei TOM-Aufgaben aktiviert sei. Sie argumentieren, dass diese Region weniger TOM-spezifisch, sondern generell bei der Verarbeitung affektiver sozialer Stimuli beteiligt sei. Hynes und Kollegen (2006) fanden Evidenz für die Trennung von emotionalem und rationalem TOM im orbitofrontalen Kortex. Die Autoren vermuten, dass der orbitofrontale Kortex (BA 47) an der Emotionsregulation beteiligt ist, die unter anderem durch emotionale TOM-Stimuli hervorgerufen wird (Hynes et al., 2006). Für eine Funktion dieser Region bei emotionalem TOM sprechen auch Läsionsstudien, in denen Patienten Defizite in Empathie aufwiesen (Eslinger, 1998). Die Rolle des orbitofrontalen Kortex scheint also mehr im Zusammenhang mit emotionaler Verarbeitung zu stehen als mit TOM speziell.

Medialer PFC und ACC sind ebenfalls klassische TOM-Regionen (D'Argembeau et al., 2007; C. Frith, 2003; U. Frith & C. Frith, 2003; Wykes et al., 2001). Bei Läsionen im medialen PFC ist TOM nicht mehr möglich (Stuss, Gallup & Alexander, 2001). Der parazinguläre Kortex (BA32) wird häufig funktional mit dem Abschnitt des ACC verglichen, welcher an der Verarbeitung emotionaler Stimuli und an Exekutivfunktionen beteiligt ist (U. Frith & C. Frith, 2003). Gallagher und Kollegen (2002) fanden Aktivität im parazingulären Kortex (BA 32) bei dem Spiel „Schere, Stein, Papier“. McCabe und Kollegen (2001) fanden diese Region aktiviert beim Spiel „Trust and Reciprocity“, wenn die Person als Strategie Kooperation nutzte. In beiden Studien wurde TOM online durchgeführt, d.h. in der Situation mussten die Strategie einer Person eingeschätzt werden. Dies steht im Einklang mit dem vorliegenden TOM-Paradigma, in dem der Schwerpunkt ebenfalls auf der Spontaneität der mentalen Zuschreibung lag.

#### **4.4.2.1.2. Das Verstehen von Gesten, Sprache und TOM**

In der vorliegenden Operationalisierung von TOM waren die Interpretation von Gestik und Mimik von großer Bedeutung. Die hier aktivierten Regionen entsprechen klassischen TOM-Aktivierungen (medialer PFC, anteriorer parazingulärer Kortex, Temporalpole, superiorer Temporallappen) und stehen im Einklang mit Studien, die Hirnaktivierung im Zusammenhang mit dem Verständnis expressiver Gesten (z.B. Drohgebärden, Grußgeste, Geste für „etwas nicht wissen“) untersucht haben (Gallagher & C. Frith, 2004; Lotze et al., 2006).

Dies legt die Vermutung nahe, dass das Verstehen expressiver Gesten konzeptionell eng mit TOM verbunden ist (Gallagher & C. Frith, 2004). Im Alltag schreibt man häufig anderen Personen mentale Zustände zu. Neben sprachlichen Äußerungen bieten Gestik und Mimik wichtige Informationen, um den inneren Zustand der anderen Person zu erschließen. Dieser alltagsnahen Form von TOM liegen offenbar die gleichen Hirnareale zugrunde wie abstrakten Formen von TOM (z.B. das Verstehen von mentalen Zuständen der Personen in Geschichten).

Die Initiation von Kommunikation (durch Blickbewegung oder Anrufen einer Person mit deren Namen) führte ebenfalls zu Aktivierung im TOM-Netzwerk (Kampe, C. Frith & U. Frith, 2003). In der vorliegenden Studie könnte also der Ausdruck des Avatars von den Probanden auch als Kommunikationsbeginn wahrgenommen worden sein.

Wenn man das Erkennen expressiver Gesten und TOM also im Sinne von Kommunikation versteht, ist es nicht verwunderlich, dass auch Sprachregionen (inferiorer frontaler Gyrus, BA 44, Broca-Region) mit TOM in Verbindung gebracht wurden (Gallagher & C. Frith, 2004). Die im vorliegenden Experiment gemessene Aktivierung des linken inferioren Frontalkortex im Bereich der Broca-Region (BA 44) aktivierte auch beim Erkennen instrumenteller Gesten (z.B. „schau hoch“, „gehe schlafen“) (Gallagher & C. Frith, 2004) und beim Betrachten von bedeutungsvollen Armbewegungen (Grezes, Costes & Decety, 1999) und somit bei Prozessen, die auch in der vorliegenden Studie von zentraler Bedeutung sind. Die Broca-Region wird für Sprachproduktion und -verarbeitung benötigt (siehe z. B. Überblicksartikel von A. R. Damasio & Geschwind, 1984; Price, 2000; Wise, 2003). Es ist bekannt, dass instrumentelle Gesten wie linguistische Zeichen wahrgenommen werden (Gallagher & C. Frith, 2004); so aktiviert beispielsweise das Betrachten von Gebärdensprache ebenfalls die Broca-Region (MacSweeney et al., 2002). Dieses Areal spielt auch bei der Imitation eine Rolle (Iacoboni et al., 1999). BA 44 wird auch

als homolog zu der Region f5 des Affen betrachtet, die so genannte Spiegelneurone enthält (Rizzolatti et al., 1999). Spiegelneurone sind beispielsweise beim Greifen selbst und auch beim Betrachten von Greifbewegungen aktiv. Möglicherweise hat BA 44 die Funktion, perzeptuellen Input aus der Beobachtung in eine motorische Antwort umzuwandeln (Gallagher & C. Frith, 2004). Es ist wahrscheinlich, dass im vorliegenden Experiment die Probanden den Ausdruck des Avatars nicht isoliert betrachtet, sondern auch als Appell verstanden haben. Aktivierung der Broca-Region tritt möglicherweise immer dann in TOM-Aufgaben auf, wenn die mentale Zuschreibung eine Verhaltensreaktion nahe legt (hier: „Ich soll dem Avatar das linke Objekt geben.“). Der Zusammenhang von TOM und Imitation und der Aktivierung von Spiegelneuronen wird auch häufig als Beleg für die Simulationstheorie angesehen (Mitchell et al., 2006).

Ebenfalls im Zusammenhang mit Sprachverständnis werden die Aktivierungen im posterioren mittleren und inferioren Gyrus Temporalis (BA 21/37) mit Schwerpunkt in der rechten Hemisphäre interpretiert. Temporale Regionen der linken Hemisphäre spielen eine Rolle bei semantischem Sprachverständnis (Friederici, Opitz & von Cramon, 2000; Gold et al., 2005). Hingegen ist die Funktionalität des rechten Temporallappens weniger gut erforscht (Bottini et al., 1994) und wird zunehmend auch als Region für semantisches Sprachverständnis diskutiert. So scheint der rechte Temporallappen beim Verstehen von Metaphern eine Rolle zu spielen (Bottini et al., 1994; Rapp, Leube, Erb, Grodd & Kircher, 2004). Um Metaphern verstehen zu können müssen Kategorien, die normalerweise nicht zusammen gehören, zusammengefügt werden und implizite Ähnlichkeiten zwischen verschiedenen Ausdrücken gefunden werden. Dies erfordert einen erhöhten Aufwand im semantischen Verstehen (Rapp et al., 2004). Autisten, Schizophrene und Patienten mit rechtstemporalen Läsionen haben häufig Schwierigkeiten Metaphern zu verstehen (Rapp et al., 2004). Bottini und Kollegen (1994) haben vorgeschlagen, dass der rechte posterioren Temporallappen an Kontextanalysen beteiligt ist, um die notwendigen semantische Assoziationen für das Verständnis von Metaphern zu bilden.

Weiterhin aktivierten Regionen des rechten Temporallappens auch beim Verstehen von komplexen Sätzen (Bookheimer, 2002), von Texten ohne Überschrift (St George, Kutas, Martinez & Sereno, 1999) und beim Verstehen von Witzen (Goel & Dolan, 2001). Goel und Dolan (2001) haben postuliert, dass der rechte posteriore

Temporallappen an der Verarbeitung und Aufrechterhaltung von alternativen Bedeutungen beteiligt ist und Informationen integriert, um globale Kohärenz herzustellen.

In allen Experimenten musste eine starke Anstrengung unternommen werden, um einen kohärenten, komplexen, semantischen Zusammenhang zu verstehen. In der vorliegenden TOM-Aufgabe muss aus den verschiedenen sozialen Signalen eine kongruente Botschaft entziffert werden. Aktivierungen in Regionen, die mit Sprachverständnis assoziiert sind legen nahe, dass der rechte posteriore Temporallappen bei nonverbaler Informationsverarbeitung beteiligt ist, wenn eine Bedeutung erschlossen werden muss.

Zusammenfassend betrachtet aktivierten im Haupteffekt TOM die klassischen TOM-Areale. Zusätzlich konnte die Vermutung gestärkt werden, dass der orbitofrontale Kortex bei emotionalem TOM eine Rolle spielt. Wird TOM „online“ durchgeführt, wird offensichtlich auch der parazinguläre Kortex aktiviert. Die besondere kommunikative Ebene dieses Paradigmas führte darüber hinaus zu Aktivität in Regionen, die mit Kommunikation, Sprachverständnis, der Interpretation von Gesten und der Schaffung von Kohärenz in Verbindung gebracht werden.

#### **4.4.2.2. Unsicherheit der sozialen Zuschreibung- Korrelationsanalyse**

Unsicherheit und Ambiguität bei Entscheidungen wurde experimentell unterschiedlich operationalisiert, z.B. Einschätzen der Beschreibung des Probanden durch andere (N. Blackwood et al., 2004), Fragen zur Allgemeinbildung (Hsu, Bhatt, Adolphs, Tranel & Camerer, 2005), Raten von Karten eines Kartenspiels oder Schätzen der Anzahl Gesichter einer bestimmten Emotion (Simmons et al., 2006). Viele Hirnregionen wurden deshalb mit Unsicherheit in Zusammenhang gebracht: Amygdala, orbitofrontaler Kortex (Hsu et al., 2005), medialer PFC (Hsu et al., 2005; Simmons et al., 2006; Volz, Schubotz & von Cramon, 2004), ACC, dorsolateraler PFC (Simmons et al., 2006), parietaler Cortex (N. Blackwood et al., 2004; Simmons et al., 2006; Volz et al., 2004), Zerebellum und prämotorischer Kortex.

Übereinstimmend mit Simmons (2006) korrelierte ein Netzwerk von fronto-parietalen Regionen hoch signifikant mit der subjektiv empfundenen Unsicherheit von TOM. Im Folgenden wird der Beitrag einzelner Hirnregionen zur Verarbeitung von Ambiguität und Konflikt diskutiert:

Hsu und Kollegen (2005) fanden übereinstimmend mit dem vorliegenden Experiment Aktivierung des inferioren Frontallappens, insbesondere des orbitofrontalen Kortex mit steigendem Unsicherheitsgrad von Entscheidungen. Möglicherweise werden hier Emotion und Kognition integriert (Hsu et al., 2005). Es ist umstritten, ob der orbitofrontale Kortex zu den TOM-Regionen zählt, da er nicht immer bei TOM-Aufgaben aktiviert (s. "Haupteffekt TOM").

Strukturen des dorsomedialen PFC (SMA, superiorer medialer Frontalkortex, dorsales ACC) sind häufig bei Aufgaben aktiviert, die einen kognitiven Konflikt auslösen wie z.B. bei Go-nogo-Aufgaben oder beim Stroop Test (Barch et al., 2001; Hester, Fassbender & Garavan, 2004; Kerns et al., 2004).

Der dorsale Teil des ACC wird im Zusammenhang mit Konflikt, kognitiver Kontrolle und Monitoring gesehen (Bush et al., 2000; Northoff & Bermpohl, 2004). Diese Region liegt posterior zu der Region des ACC, welche bei TOM-Aufgaben häufig aktiviert ist und wurde im Zusammenhang mit Experiment I diskutiert. Möglicherweise ist der rostrale Teil des ACC bei eindeutiger sozialer Attribution beteiligt, während der dorsale Teil besonders dann aktiviert, wenn besondere Anforderungen an kognitive Kontrolle gestellt werden, wie im vorliegenden Experiment durch die Integration widersprüchlicher sozialer Signale.

Auch die in diesem Experiment beobachtete Aktivierung des Parietallappens steht im Einklang mit anderen Studien zu Unsicherheit: Volz und Kollegen (2004) berichteten Aktivierung des inferioren Parietalkortex bei Unsicherheit im Gewinnspiel gegen einen virtuellen Gegner. In einer Aufgabe zum induktiven Schließen aktivierte diese Region ebenfalls unter Unsicherheit (N. Blackwood et al., 2004). Simmons und Kollegen (2006) konnten Aktivierung des superioren Parietalkortex (BA7) bei der Verarbeitung von ambigen sozialen Stimuli finden.

Die hier beschriebenen parietalen Aktivierungen spiegeln möglicherweise auch Prozesse des Arbeitsgedächtnisses wider (Naghavi & Nyberg, 2005; Volz et al., 2004; Wager & Smith, 2003). Schwierige, inkongruente Stimuli benötigen zusätzliche kognitive Ressourcen, um durch Integration und Bewertung der einzelnen sozialen Signale zu einer plausiblen Interpretation zu kommen.

Ebenfalls konnte ein Zusammenhang zwischen Unsicherheit und Aktivierung in maßgeblichen Regionen zur Erkennung des emotionalen Gesichtsausdrucks gefunden werden (orbitofrontaler Kortex, zingulärer Kortex, Insula, Nukleus Kaudatus). Der orbitofrontale Kortex ist häufig beim Erkennen positiver Emotionen

aktiviert (Gorno-Tempini et al., 2001). Insula und Basalganglien sind bei negativer Emotionserkennung aktiviert (Adolphs, 2002). Die verstärkte Rekrutierung von Arealen der Emotionsverarbeitung unter Unsicherheit könnte zum Ziel haben, maximal viele Informationen für die Entscheidungsfindung nutzen zu können.

Im Gegensatz zum Haupteffekt korrelierten keine klassischen TOM-Regionen mit der Unsicherheit der mentalen Zuschreibung. Die Probanden haben aber berichtet, sozialen Perspektivwechsel vorgenommen zu haben. Dies zeigt, dass die TOM-Regionen nicht differentiell in Abhängigkeit vom Schwierigkeitsgrad aktivieren. Sie scheinen vielmehr generell bei sozialem Perspektivwechsel beteiligt zu sein.

Zusammenfassend korrelierten also Hirnareale mit der Unsicherheit der mentalen Zuschreibung, die generell bei Konfliktverarbeitung und unsicheren Entscheidungen aktiviert sind. Diese scheinen also auch beim Lösen von sozialen Konflikten eine Rolle zu spielen. Auch bekannte Regionen für die Interpretation emotionaler Stimuli und für Arbeitsgedächtnis korrelierten mit der Unsicherheit. Die fehlende Korrelation von klassischen TOM- Arealen mit Unsicherheit spricht dafür, dass bei Unsicherheit domänenübergreifende zusätzliche kognitive Ressourcen aktiviert werden, um Ambiguität aufzulösen.

#### **4.5. Zusammenfassung, Grenzen der Studie und Ausblick**

Klassische TOM-Studien beinhalten meist einen Unsicherheitsfaktor bei der Zuschreibung mentaler Zustände. Auch im Alltag muss man häufig über den mentalen Zustand anderer Personen spekulieren. Deshalb sollte erstmals untersucht werden, welche Hirnregionen besonders an sozialem Perspektivwechsel unter unsicheren Bedingungen beteiligt sind. Dazu wurde der Faktor Sicherheit der mentalen Zuschreibung systematisch variiert.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass bei spontanem, relativ lebensnahem TOM neben den klassischen Arealen zusätzlich Regionen für emotionale Verarbeitung und Sprachverständnis aktiviert wurden. Mit der Unsicherheit der mentalen Zuschreibung korrelierten Hirnareale, die mit der Verarbeitung von Konflikten und Emotionen, sowie mit Arbeitsgedächtnis verbunden werden. Die „klassischen“ TOM-Regionen wurden nicht spezifisch durch den Grad der Unsicherheit moduliert. Bei Unsicherheit werden also domänenübergreifende kognitive Ressourcen aktiviert, um Ambiguität aufzulösen.

Der Messung von Hirnaktivierung mittels fMRT sind stets Grenzen gesetzt. Hier wurde die subjektiv empfundene Unsicherheit von TOM während der fMRT-Messung

nicht explizit erfragt, um die Hirnaktivierung bei Unsicherheit von TOM nicht mit der Hirnaktivierung beim Beantworten eines Unsicherheitsratings zu vermischen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die subjektive Unsicherheit (nach der Messung für jeden Stimulus angegeben) hoch signifikant bei den einzelnen Probanden korreliert. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Reaktionszeiten während der fMRT-Messung aussagekräftig für die Unsicherheit von TOM sind.

Eine Trennung von Aufgabenschwierigkeit und Unsicherheit war hier nicht angestrebt und ist möglicherweise auch nicht realisierbar, da unsichere Stimuli immer mehr kognitiven Aufwand benötigen als sichere.

Die Fragestellung beinhaltete, dass die Stimuli meist nicht eindeutig lösbar waren. Daher konnten die angenommenen kognitiven Prozesse nicht anhand von Korrektheitswerten validiert werden. Die Probanden gaben jedoch an, sich um mentale Zuschreibung bemüht zu haben; dies erlaubte die inhaltliche Interpretation der Hirnaktivierung.

Im Hinblick auf zukünftige Studien wäre es interessant zu erforschen, ob Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, z. B. Schizophrene oder Autisten, bei besonders ambivalenten Stimuli scheitern und ob sie die gleichen Hirnareale nutzen wie die gesunden Probanden der vorliegenden Studie. Es werden zunehmend Experimente entwickelt, die den Beitrag von Hirnarealen zu affektivem TOM und kognitivem TOM untersuchen (Shamay-Tsoory et al., 2005). Eine Variation dieses Experimentes könnte man erreichen, indem man Unsicherheit wahlweise durch positive oder negative Emotion in Gestik und Mimik eines Stimulus erreicht. So könnte der Beitrag von Emotion bei TOM unterschiedlicher Sicherheitsgrade untersucht werden.

#### **IV. Zusammenfassende Diskussion und Ausblick**

Die Fähigkeit zum Perspektivwechsel erleichtert dem Menschen die Orientierung im Raum und die Interaktion mit anderen. Störungen dieser Funktionen sind bei Schizophrenie und Autismus bekannt. In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Aspekte von Perspektivwechsel und deren neuronale Korrelate untersucht.

Mit Experiment I sollte erstmals in einem gemeinsamen fMRT- Paradigma untersucht werden, welche Hirnareale an räumlichem und sozialem Perspektivwechsels beteiligt sind. Es konnte gezeigt werden, dass sich räumlicher und sozialer Perspektivwechsel in den neuronalen Korrelaten und auf Verhaltensebene unterscheiden. Dies spricht gegen einen engen Zusammenhang beider Fähigkeiten.

Insbesondere war von Interesse, welche Hirnareale aktiviert sind, wenn über den räumlichen Perspektivwechsel hinaus eine vereinfachte Form des sozialen Perspektivwechsels vollzogen wird. Diese Form des sozialen Perspektivwechsels rekrutierte vor allem Regionen im linken Frontallappen, die mit Gedächtnisabruf und kognitiver Kontrolle verbunden werden und nicht zu den klassischen TOM-Regionen gehören. Weiterhin wurde untersucht, ob die eingenommene Perspektive mit Aktivierungen in spezifischen Hirnarealen einherging, die nicht von der Ebene des Perspektivwechsels (räumlich, sozial) moduliert werden: während der 1PP wurden Regionen des „default modes“ aktiviert, die 3PP rekrutierte parietale Regionen, die mit Raumkognition und Selbst-Fremd-Unterscheidung in Verbindung gebracht werden. Die eingenommene Perspektive zeigte sich also auf neuronaler Ebene unabhängig zur Form des Perspektivwechsels. Die Einnahme der eigenen Perspektive ist offenbar unabhängig von der zu lösenden Aufgabe immer mit geringerem kognitivem Aufwand verbunden als das Hineinversetzen in eine fremde, ungewohnte Perspektive.

Die Schizophrenie gilt als die prototypische psychiatrische Erkrankung, bei der Defizite im Perspektivwechsel auftreten. Es ist unklar, ob Probleme im Perspektivwechsel schon im Vorfeld einer schizophrenen Erkrankung auftreten und ob im Prodromalstadium hirnfunktionelle Unterschiede während dieser Fähigkeit existieren. In Experiment II wurden daher mit dem kombinierten Paradigma zum räumlichen und sozialen Perspektivwechsel Personen mit erhöhtem Psychoserisiko untersucht. Es sollte erforscht werden, ob sich diese Patienten in der Fähigkeit zum Perspektivwechsel und in den neuronalen Korrelaten von der Kontrollgruppe

unterscheiden. Es konnte gezeigt werden, dass sich Personen mit erhöhtem Psychoserisiko nicht in der Fähigkeit zum Perspektivwechsel unterscheiden. Auch wiesen sie insgesamt ein ähnliches Muster der neuronalen Aktivierung wie die Kontrollgruppe auf. Dies spricht gegen ein Trait-Defizit von TOM bei Schizophrenie. Da keine Form des Perspektivwechsels bei der Risikogruppe selektiv gestört war, erbrachte diese Studie keine Hinweise gegen oder für einen Zusammenhang von räumlichem und sozialem Perspektivwechsel.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse aus Experiment I und II nicht eindeutig für oder gegen einen Zusammenhang zwischen räumlichem und sozialem Perspektivwechsel, denn es wurden spezifische neuronale Korrelate für räumlichen und sozialen Perspektivwechsel gefunden (Experiment I), und die Risikogruppe wies keine selektiven Defizite in einer Form des Perspektivwechsels auf.

In Experiment II wurde ebenfalls untersucht, ob sich die Hirnaktivität der Probanden insgesamt von der Aktivität der Gesunden unterscheidet, da möglicherweise vor einer Auffälligkeit im Verhalten schon diskrete Hinweise auf eine veränderte Hirnfunktion zu erhalten sind. Unterschiede in der neuronalen Aktivierung wurden in Hirnregionen gefunden, die mit Aufmerksamkeit, Selbst-Fremd-Differenzierung, früher sensorischer Verarbeitung und mit dem Konzept der „kognitiven Dysmetrie“ verbunden werden. Die veränderte Hirnaktivität liegt möglicherweise den im Prodromalstadium auftretenden unspezifischen Symptomen zugrunde.

Experiment III erweiterte die vorherigen Untersuchungen insofern, als das Paradigma in Experiment I und II sozialen Perspektivwechsel unter sicheren Bedingungen operationalisiert. Dies führte nicht zu Aktivierungen in den bekannten TOM-Regionen. In klassischen TOM-Studien und im Alltag muss über den mentalen Zustand anderer Personen spekuliert werden. Deshalb sollte erstmals untersucht werden, welche Hirnregionen besonders an sozialem Perspektivwechsel unter unsicheren Bedingungen beteiligt sind. Im Gegensatz zu den bekannten TOM-Paradigmen handelte es sich bei Experiment III um ein lebensnahes Paradigma, das trotzdem auf die wesentlichen Aspekte von TOM reduziert war. Es konnte gezeigt werden, dass die Operationalisierung von TOM als unsicherer sozialer Perspektivwechsel zu Hirnaktivierung in den klassischen TOM-Regionen führte. Es ist also für die Untersuchung von TOM von großer Bedeutung, dass Unsicherheit beim sozialen Perspektivwechsel beteiligt ist. Dies sollte in den nachfolgenden

Studien berücksichtigt werden und zeigt, dass die einzelnen Charakteristika von TOM sorgfältig zu Beginn des experimentellen Prozess definiert werden müssen.

Zusätzlich zu den klassischen TOM-Regionen wurden auch Aktivierungen in Arealen für emotionale Verarbeitung und Sprachverständnis beobachtet. Variierende Sicherheit der mentalen Zuschreibung ging mit Aktivierung in Regionen, die generell mit der Verarbeitung von Unsicherheit und Konflikt sowie mit dem Erkennen von Emotionen assoziiert sind einher. TOM bezogene Hirnareale aktivierten nicht differentiell mit dem Schwierigkeitsgrad der sozialen Zuschreibung. Dies legt die Vermutung nahe, dass bei Unsicherheit domänenübergreifende zusätzliche kognitive Ressourcen aktiviert werden, um Ambiguität aufzulösen.

Da es sich beim Perspektivwechsel um ein sehr komplexes Konstrukt handelt, stehen weitere Studien aus, die den Beitrag einzelner kognitiver Prozesse (z.B. Emotionen, Stereotype) zu verschiedenen Formen des Perspektivwechsels analysieren. Insbesondere sollte dabei auf die wesentlichen Charakteristika von TOM (u.a. Unsicherheit im Perspektivwechsel) geachtet werden und auf zusätzliche konfundierende kognitive Prozesse verzichtet werden. Auch das Zusammenspiel der am Perspektivwechsel beteiligten Hirnstrukturen ist weitgehend unerforscht. Neuere Ansätze in der Bildgebung ermöglichen in Zukunft die Analyse der funktionellen Konnektivität einzelner Hirnregionen. Die Erforschung von Risikopersonen eignet sich insbesondere für fMRT- Untersuchungen, da die Hirnaktivität noch nicht durch eine lange Krankheitsgeschichte und Medikation verändert ist. Es wäre interessant, in Longitudinalstudien zu untersuchen, zu welchem Zeitpunkt sich Psychosegefährdete auch auf der Verhaltensebene beim Perspektivwechsel von Gesunden unterscheiden. Die Wahl von räumlichen und sozialen Perspektiv-wechselaufgaben mit verschiedenen Schwierigkeitsgraden könnte hierbei helfen, den Zusammenhang von beiden Formen des Perspektivwechsels zu klären.

## V. Literaturverzeichnis

- Abu-Akel, A. (1999). Impaired theory of mind in schizophrenia. *Pragmatics and Cognition*, 7, 247-282.
- Abu-Akel, A. (2003). A neurobiological mapping of theory of mind, *Brain Research Brain Research Reviews*, 43, 29-40.
- Abu-Akel, A. & Bailey, A. L. (2000). The possibility of different forms of theory of mind impairment in psychiatric and developmental disorders. *Psychological Medicine*, 30, 735-738.
- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinions in Neurobiology*, 12, 169-177.
- Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G. & Damasio, A. R. (2000). A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *Journal of Neuroscience*, 20, 2683-2690.
- Aebli, H., Montada, L., Schneider, U. (1968). *Über den Egozentrismus des Kindes*. Stuttgart: Klett.
- Aguirre, G. K. & D'Esposito, M. (1999). Topographical disorientation: a synthesis and taxonomy. *Brain*, 122, 1613-1628.
- Aguirre, G. K. & D'Esposito, M. (2000). Experimental design for brain fMRI. In C. T. W. Moonen & P. A. Bandettini (Hrsg.), *Functional MRI*. Heidelberg: Springer.
- Aguirre, G. K., Zarahn, E. & D'Esposito, M. (1998). The inferential impact of global signal covariates in functional neuroimaging analyses. *Neuroimage*, 8, 302-306.
- Aleman, A., de Haan, E. H. & Kahn, R. S. (2005). Object versus spatial visual mental imagery in patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30, 53-56.
- Amorim, M. A. & Stucchi, N. (1997). Viewer- and object-centered mental explorations of an imagined environment are not equivalent. *Brain Research Cognitive Brain Research*, 5, 229-239.
- Andreasen, N. C. (1997). The role of the thalamus in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 42, 27-33.
- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Ponto, L. L., Watkins, G. L. & Hichwa, R. D. (1996). Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93, 9985-9990.
- Andreasen, N. C., Paradiso, S. & O'Leary, D. S. (1998). "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophrenia Bulletin*, 24, 203-218.
- Antonova, E., Kumari, V., Morris, R., Halari, R., Anilkumar, A., Mehrotra, R. & Sharma, T. (2005). The relationship of structural alterations to cognitive deficits in schizophrenia: a voxel-based morphometry study. *Biological Psychiatry*, 58, 457-467.
- Apperly, I. A., Samson, D. & Humphreys, G. W. (2005). Domain-specificity and theory of mind: evaluating neuropsychological evidence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9, 572-577.
- Arthurs, O. J. & Boniface, S. (2002). How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal? *Trends in Neurosciences*, 25, 27-31.

- Baker, C. A. & Morrison, A. P. (1998). Cognitive processes in auditory hallucinations: attributional biases and metacognition. *Psychological Medicine*, 28, 1199-1208.
- Barch, D. M., Braver, T. S., Akbudak, E., Conturo, T., Ollinger, J. & Snyder, A. (2001). Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of response modality and processing domain. *Cerebral Cortex*, 11, 837-848.
- Baron-Cohen, S. (1988). Social and pragmatic deficits in autism: cognitive or affective? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18, 379-402.
- Baron-Cohen, S., Baldwin, D. A. & Crowson, M. (1997). Do children with autism use the speaker's direction of gaze strategy to crack the code of language? *Child Development*, 68, 48-57.
- Baron-Cohen, S., Ring, H., Moriarty, J., Schmitz, B., Costa, D. & Ell, P. (1994). The brain basis of theory of mind: the role of the orbito-frontal region. *British Journal of Psychiatry*, 165, 640-649.
- Bartok, E., Berecz, R., Glaub, T. & Degrell, I. (2005). Cognitive functions in prepsychotic patients. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29, 621-625.
- Beck, A. T. (1961). A systematic investigation of depression. *Comprehensive Psychiatry*, 2, 163-170.
- Berman, K. F., Torrey, E. F., Daniel, D. G. & Weinberger, D. R. (1992). Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 49, 927-934.
- Blackwood, D. H., Glabus, M. F., Dunan, J., O'Carroll, R. E., Muir, W. J. & Ebmeier, K. P. (1999). Altered cerebral perfusion measured by SPECT in relatives of patients with schizophrenia. Correlations with memory and P300. *British Journal of Psychiatry*, 175, 357-366.
- Blackwood, N., Fytche, D., Simmons, A., Bentall, R., Murray, R. & Howard, R. (2004). The cerebellum and decision making under uncertainty. *Brain Research Cognitive Brain Research*, 20, 46-53.
- Blakemore, S. J., Winston, J. & Frith, U. (2004). Social cognitive neuroscience: where are we heading? *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 216-222.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: Deuticke.
- Bogerts, B. (1993). Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 431-445.
- Bookheimer, S. (2002). Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annual Reviews in Neurosciences*, 25, 151-188.
- Bottini, G., Corcoran, R., Sterzi, R., Paulesu, E., Schenone, P., Scarpa, P., Frackowiak, R. S. & Frith, C. (1994). The role of the right hemisphere in the interpretation of figurative aspects of language. A positron emission tomography activation study. *Brain*, 117, 1241-1253.
- Brahmbhatt, S. B., Haut, K., Csernansky, J. G. & Barch, D. M. (2006). Neural correlates of verbal and nonverbal working memory deficits in individuals with schizophrenia and their high-risk siblings. *Schizophrenia Research*, 87(1-3), 191-204.
- Brickenkamp, R. (1994). *Test d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test* (8. Auflage). Göttingen: Hogrefe.
- Brune, M. (2005). "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 21-42.

- Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M. C. & Decety, J. (2003). Abnormalities of brain function during a nonverbal theory of mind task in schizophrenia. *Neuropsychologia*, *41*, 1574-1582.
- Buchanan, R. W., Francis, A., Arango, C., Miller, K., Lefkowitz, D. M., McMahon, R. P., Barta, P. E. & Pearlson, G. D. (2004). Morphometric assessment of the heteromodal association cortex in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 322-331.
- Bunge, S. A. (2004). How we use rules to select actions: a review of evidence from cognitive neuroscience. *Cognitive Affective and Behavioral Neurosciences*, *4*, 564-579.
- Bush, G., Luu, P. & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*, 215-222.
- Butler, P. D., Schechter, I., Zemon, V., Schwartz, S. G., Greenstein, V. C., Gordon, J., Schroeder, C. E. & Javitt, D. C. (2001). Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 1126-1133.
- Buxton, R. B. (2003). *Functional Magnetic Resonance Imaging. Principles and Techniques*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Callicott, J. H., Egan, M. F., Mattay, V. S., Bertolino, A., Bone, A. D., Verchinski, B. & Weinberger, D. R. (2003). Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 709-719.
- Casey, B. J., Tottenham, N. & Fossella, J. (2002). Clinical, imaging, lesion, and genetic approaches toward a model of cognitive control. *Developmental Psychobiology*, *40*, 237-254.
- Castelli, F., Frith, C., Happe, F. & Frith, U. (2002). Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*, *125*, 1839-1849.
- Charman, T., Swettenham, J., Baron-Cohen, S., Cox, A., Baird, G. & Drew, A. (1997). Infants with autism: an investigation of empathy, pretend play, joint attention, and imitation. *Developmental Psychology*, *33*, 781-789.
- Corcoran, R. & Frith, C. (2003). Autobiographical memory and theory of mind: evidence of a relationship in schizophrenia. *Psychological Medicine*, *33*, 897-905.
- Cornblatt, B. (2002). The New York high risk project to the Hillside recognition and prevention (RAP) program. *American Journal of Medical Genetics*, *114*, 956-966.
- Cornblatt, B., Lencz, T. & Obuchowski, M. (2002). The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives. *Schizophrenia Research*, *54*, 177-186.
- Creem, S. H., Downs, T. H., Wraga, M., Harrington, G. S., Proffitt, D. R. & Downs, J. H., 3rd. (2001). An fMRI study of imagined self-rotation. *Cognitive Affective and Behavioral Neurosciences*, *1*, 239-249.
- Crespo-Facorro, B., Paradiso, S., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Watkins, G. L., Boles Ponto, L. L. & Hichwa, R. D. (1999). Recalling word lists reveals "cognitive dysmetria" in schizophrenia: a positron emission tomography study. *American Journal of Psychiatry*, *156*, 386-392.
- Crottaz-Herbette, S., Anagnoson, R. T. & Menon, V. (2004). Modality effects in verbal working memory: differential prefrontal and parietal responses to auditory and visual stimuli. *Neuroimage*, *21*, 340-351.
- Crow, T. J. (1980). Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *British Medical Journal*, *280*, 66-68.

- Cunningham Owens, D. G. & Johnstone, E. C. (2006). Precursors and prodromata of schizophrenia: findings from the Edinburgh High Risk Study and their literature context. *Psychological Medicine*, *36*, 1501-1514.
- Curtis, V. A., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Wright, I. C., Williams, S. C., Morris, R. G., Sharma, T. S., Murray, R. M. & McGuire, P. K. (1998). Attenuated frontal activation during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *155*, 1056-1063.
- Czernik, A. & Steinmeyer, E. (1976). Über Störungen des räumlichen Wahrnehmungs- und Vorstellungsvermögens bei Schizophrenen. *Archives of Psychiatry*, *222*, 339-358.
- Damasio, A. R. (1994). *Descartes' Error: Emotion, Reason and the Human Brain*. New York: Grosset/Putnamk.
- Damasio, A. R. & Geschwind, N. (1984). The neural basis of language. *Annual Reviews in Neurosciences*, *7*, 127-147.
- Daniel, M. P., Mores, C., Carite, L., Boyer, P. & Denis, M. (2006). Dysfunctions of spatial cognition: the case of schizophrenic patients. *Cognitive Processing*, *7*, 173.
- D'Argembeau, A., Ruby, P., Collette, F., Degueldre, C., Balteau, E., Luxen, A., Maquet, P. & Salmon, E. (2007). Distinct regions of the medial prefrontal cortex are associated with self-referential processing and perspective taking. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*, 935-944.
- David, A. S. & Cutting, J. C. (1993). Visual imagery and visual semantics in the cerebral hemispheres in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *8*, 263-271.
- David, N., Bewernick, B. H., Cohen, M. X., Newen, A., Lux, S., Fink, G. R., Shah, N. J. & Vogeley, K. (2006). Neural representations of self versus other: visual-spatial perspective taking and agency in a virtual ball-tossing game. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*, 898-910.
- David, N., Cohen, M. X., Newen, A., Bewernick, B. H., Shah, N. J., Fink, G. R. & Vogeley, K. (2007). The extrastriate cortex distinguishes between the consequences of one's own and others' behavior. *Neuroimage*, *36*, 1004-1014.
- Decety, J. & Chaminade, T. (2003). When the self represents the other: a new cognitive neuroscience view on psychological identification. *Consciousness and Cognition*, *12*, 577-596.
- Decety, J., Chaminade, T., Grezes, J. & Meltzoff, A. N. (2002). A PET exploration of the neural mechanisms involved in reciprocal imitation. *Neuroimage*, *15*, 265-272.
- Decety, J. & Sommerville, J. A. (2003). Shared representations between self and other: a social cognitive neuroscience view. *Trends in Cognitive Sciences*, *7*, 527-533.
- D'Esposito, M., Aguirre, G. K., Zarahn, E., Ballard, D., Shin, R. K. & Lease, J. (1998). Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Research Cognitive Brain Research*, *7*, 1-13.
- Doniger, G. M., Silipo, G., Rabinowicz, E. F., Snodgrass, J. G. & Javitt, D. C. (2001). Impaired sensory processing as a basis for object-recognition deficits in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 1818-1826.
- Erlenmeyer-Kimling, L. (2000). Neurobehavioral deficits in offspring of schizophrenic parents: liability indicators and predictors of illness. *American Journal of Medical Genetics*, *97*, 65-71.
- Eslinger, P. J. (1998). Neurological and neuropsychological bases of empathy. *European Neurology*, *39*, 193-199.

- Farrer, C., Franck, N., Frith, C., Decety, J., Georgieff, N., d'Amato, T. & Jeannerod, M. (2004). Neural correlates of action attribution in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *131*, 31-44.
- Farrer, C., Franck, N., Georgieff, N., Frith, C., Decety, J. & Jeannerod, M. (2003). Modulating the experience of agency: a positron emission tomography study. *Neuroimage*, *18*(2), 324-333.
- Farrer, C. & Frith, C. (2002). Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action: the neural correlates of the experience of agency. *Neuroimage*, *15*, 596-603.
- Fernandes, M. A., Moscovitch, M., Ziegler, M. & Grady, C. (2005). Brain regions associated with successful and unsuccessful retrieval of verbal episodic memory as revealed by divided attention. *Neuropsychologia*, *43*, 1115-1127.
- Fink, G. R., Markowitsch, H. J., Reinkemeier, M., Bruckbauer, T., Kessler, J. & Heiss, W. D. (1996). Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in autobiographical memory. *Journal of Neuroscience*, *16*, 4275-4282.
- Flach, R., Knoblich, G. & Prinz, W. (2004). Recognizing one's own clapping: the role of temporal cues. *Psychology Research*, *69*, 147-156.
- Flaum, M., Swayze, V. W., 2nd, O'Leary, D. S., Yuh, W. T., Ehrhardt, J. C., Arndt, S. V. & Andreasen, N. C. (1995). Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *152*, 704-714.
- Flavell, J. H., Everett, B. A., Croft, K. & Flavell, E. R. (1981). Young children's knowledge about visual perception: further evidence for the level1 -level2 distinction. *Developmental Psychology*, *17*, 99-103.
- Fletcher, P. C., Happe, F., Frith, U., Baker, S. C., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S. & Frith, C. (1995). Other minds in the brain: a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition*, *57*, 109-128.
- Foxe, J. J., Doniger, G. M. & Javitt, D. C. (2001). Early visual processing deficits in schizophrenia: impaired P1 generation revealed by high-density electrical mapping. *Neuroreport*, *12*, 3815-3820.
- Friederici, A. D., Opitz, B. & von Cramon, D. Y. (2000). Segregating semantic and syntactic aspects of processing in the human brain: an fMRI investigation of different word types. *Cerebral Cortex*, *10*, 698-705.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-P., Frith, C. & Frackowiak, R. S. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, *2*, 189-210.
- Frith, C. (1992). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hove, UK: Lawrence Erlbaum Associates.
- Frith, C. (2003). What do imaging studies tell us about the neural basis of autism? *Novartis Found Symposium*, *251*, 149-166; discussion 166-176, 281-197.
- Frith, C., Blakemore, S. & Wolpert, D. M. (2000). Explaining the symptoms of schizophrenia: abnormalities in the awareness of action. *Brain Research Brain Research Reviews*, *31*, 357-363.
- Frith, C. & Corcoran, R. (1996). Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Psychological Medicine*, *26*, 521-530.
- Frith, C., Friston, K. J., Herold, S., Silbersweig, D., Fletcher, P., Cahill, C., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S. & Liddle, P. F. (1995). Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of a verbal fluency task. *British Journal of Psychiatry*, *167*, 343-349.

- Frith, C. & Frith, U. (1999). Interacting minds--a biological basis. *Science*, *286*, 1692-1695.
- Frith, U. (2001). Mind blindness and the brain in autism. *Neuron*, *32*, 969-979.
- Frith, U. & Frith, C. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, *358*, 459-473.
- Gallagher, H. L. & Frith, C. (2003). Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends in Cognitive Sciences*, *7*, 77-83.
- Gallagher, H. L. & Frith, C. (2004). Dissociable neural pathways for the perception and recognition of expressive and instrumental gestures. *Neuropsychologia*, *42*, 1725-1736.
- Gallagher, H. L., Happe, F., Brunswick, N., Fletcher, P. C., Frith, U. & Frith, C. (2000). Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia*, *38*, 11-21.
- Gallagher, H. L., Jack, A. I., Roepstorff, A. & Frith, C. (2002). Imaging the intentional stance in a competitive game. *Neuroimage*, *16*, 814-821.
- Gallup, G. G., Jr. (1977). Absence of self-recognition in a monkey (*Macaca fascicularis*) following prolonged exposure to a mirror. *Developmental Psychobiology*, *10*, 281-284.
- Gambini, O., Barbieri, V. & Scarone, S. (2004). Theory of Mind in schizophrenia: first person vs third person perspective. *Consciousness and Cognition*, *13*, 39-46.
- Genovese, C., Lazar, N. & Nichols, T. (2002). Thresholding of Statistical Maps in Functional Neuroimaging Using the False Discovery Rate. *Neuroimage*, *15*, 870-878.
- Goel, V. & Dolan, R. J. (2001). The functional anatomy of humor: segregating cognitive and affective components. *National Neurosciences*, *4*, 237-238.
- Gold, B. T., Balota, D. A., Kirchoff, B. A. & Buckner, R. L. (2005). Common and dissociable activation patterns associated with controlled semantic and phonological processing: evidence from fMRI adaptation. *Cerebral Cortex*, *15*, 1438-1450.
- Goldberg, E., Podell, K. & Lovell, M. (1994). Lateralization of frontal lobe functions and cognitive novelty. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *6*, 371-378.
- Gopnik, A. & Wellman, H. M. (1992). Why the child's theory of mind really is a theory. *Mind and Language*, *7*, 145-171.
- Gorno-Tempini, M. L., Pradelli, S., Serafini, M., Pagnoni, G., Baraldi, P., Porro, C., Nicoletti, R., Umita, C. & Nichelli, P. (2001). Explicit and incidental facial expression processing: an fMRI study. *Neuroimage*, *14*, 465-473.
- Gourion, D., Gourevitch, R., Leprovost, J. B., Olie, H. I. J. P. & Krebs, M. O. (2004). [Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia]. *Encephale*, *30*, 109-118.
- Grezes, J., Costes, N. & Decety, J. (1999). The effects of learning and intention on the neural network involved in the perception of meaningless actions. *Brain*, *122*, 1875-1887.
- Grezes, J., Frith, C. & Passingham, R. E. (2004). Inferring false beliefs from the actions of oneself and others: an fMRI study. *Neuroimage*, *21*, 744-750.
- Gross, G., Huber, G., Klosterkötter, J. & Linz, M. (1987). *BSABS. Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen - Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms*. Berlin: Springer.
- Grusser, O. J., Kirchoff, N. & Naumann, A. (1990). Brain mechanisms for recognition of faces, facial expression, and gestures: neuropsychological and electroencephalographic studies in normals, brain-lesioned patients, and

- schizophrenics. *Research Publication of the Association of Research of Nerval and Mental Disorders*, 67, 165-193.
- Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L. & Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U. S. A.*, 98, 4259-4264.
- Ha, T. H., Youn, T., Ha, K. S., Rho, K. S., Lee, J. M., Kim, I. Y., Kim, S. I. & Kwon, J. S. (2004). Gray matter abnormalities in paranoid schizophrenia and their clinical correlations. *Psychiatry Research*, 132, 251-260.
- Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., Bustamante, S., an der Heiden, A., Riecher - Rössler, A., Fatkenheuer, B., Löffler, W. & van der Heiden, W. (1995). Onset and early course of schizophrenia. In H. Häfner & W. F. Gattaz (Hrsg.), *Search for the Causes of Schizophrenia*. Berlin: Springer.
- Häfner, H., Maurer, K., Ruhrmann, S., Bechdolf, A., Klosterkötter, J., Wagner, M., Maier, W., Bottlender, R., Moller, H. J., Gaebel, W. & Wolwer, W. (2004). Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 254, 117-128.
- Hardy-Bayle, M. C., Passerieux, C., Claudel, B., Olivier, V. & Chevalier, J. F. (1994). [Communication disorders in schizophrenic patients. Cognitive explanation and clinical reconsideration]. *Encephale*, 20, 393-400.
- Hardy-Bayle, M. C., Sarfati, Y. & Passerieux, C. (2003). The cognitive basis of disorganization symptomatology in schizophrenia and its clinical correlates: toward a pathogenetic approach to disorganization. *Schizophrenia Bulletin*, 29, 459-471.
- Harrington, L., Siegert, R. J. & McClure, J. (2005). Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cognitive Neuropsychiatry*, 10, 249-286.
- Harris, P. L. (1992). From simulation to folk psychology: The case for development. *Mind and Language*, 7, 120-144.
- Hautzinger, M. (1991). [The Beck Depression Inventory in clinical practice]. *Nervenarzt*, 62, 689-696.
- Hazeltine, E., Poldrack, R. & Gabrieli, J. D. (2000). Neural activation during response competition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 118-129.
- Herold, R., Tenyi, T., Lenard, K. & Trixler, M. (2002). Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychological Medicine*, 32, 1125-1129.
- Hester, R., Fassbender, C. & Garavan, H. (2004). Individual differences in error processing: a review and reanalysis of three event-related fMRI studies using the GO/NOGO task. *Cerebral Cortex*, 14, 986-994.
- Holmes, A. P. & Friston, K. J. (1998). Generalisability, random effects and population inference. *Neuroimage*, 7, 754.
- Honey, G. D., Bullmore, E. T. & Sharma, T. (2000). Prolonged reaction time to a verbal working memory task predicts increased power of posterior parietal cortical activation. *Neuroimage*, 12, 495-503.
- Horn, W. (1983). *Leistungsprüfsystem (LPS). Handanweisung*. (2., erweit. und verbesserte Auflage). Göttingen: Hogrefe.
- Hsu, M., Bhatt, M., Adolphs, R., Tranel, D. & Camerer, C. F. (2005). Neural systems responding to degrees of uncertainty in human decision-making. *Science*, 310, 1680-1683.
- Huber, G. (1995). [Prodromal symptoms in schizophrenia]. *Fortschritte der Neurologie- Psychiatrie*, 63, 131-138.

- Hynes, C. A., Baird, A. A. & Grafton, S. T. (2006). Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia*, *44*, 374-383.
- Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C. & Rizzolatti, G. (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science*, *286*, 2526-2528.
- Ioannides, A. A. & Fenwick, P. B. (2005). Imaging cerebellum activity in real time with magnetoencephalographic data. *Progress in Brain Research*, *148*, 139-150.
- Jacobsen, L. K., Giedd, J. N., Berquin, P. C., Krain, A. L., Hamburger, S. D., Kumra, S. & Rapoport, J. L. (1997). Quantitative morphology of the cerebellum and fourth ventricle in childhood-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *154*, 1663-1669.
- Janssen, I., Krabbendam, L., Jolles, J. & van Os, J. (2003). Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *108*, 110-117.
- Johnston, P. J., Stojanov, W., Devir, H. & Schall, U. (2005). Functional MRI of facial emotion recognition deficits in schizophrenia and their electrophysiological correlates. *European Journal of Neuroscience*, *22*, 1221-1232.
- Kampe, K. K., Frith, C. & Frith, U. (2003). "Hey John": signals conveying communicative intention toward the self activate brain regions associated with "mentalizing," regardless of modality. *Journal of Neuroscience*, *23*, 5258-5263.
- Kay, S. R. (1990). Positive-negative symptom assessment in schizophrenia: psychometric issues and scale comparison. *Psychiatric Quarterly*, *61*, 163-178.
- Kay, S. R., Fiszbein, A. & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*, 261-276.
- Kay, S. R., Opler, L. A. & Lindenmayer, J. P. (1988). Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Research*, *23*, 99-110.
- Kayser, N., Sarfati, Y., Besche, C. & Hardy-Bayle, M. C. (2006). Elaboration of a rehabilitation method based on a pathogenetic hypothesis of "theory of mind" impairment in schizophrenia. *Neuropsychological Rehabilitation*, *16*, 83-95.
- Keenan, J. P., Ganis, G., Freund, S. & Pascual-Leone, A. (2000). Self-face identification is increased with left hand responses. *Laterality*, *5*, 259-268.
- Kelemen, O., Erdelyi, R., Pataki, I., Benedek, G., Janka, Z. & Keri, S. (2005). Theory of mind and motion perception in schizophrenia. *Neuropsychology*, *19*, 494-500.
- Kelemen, O., Keri, S., Must, A., Benedek, G. & Janka, Z. (2004). No evidence for impaired 'theory of mind' in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *110*, 146-149.
- Kelley, W. M., Macrae, C. N., Wyland, C. L., Caglar, S., Inati, S. & Heatherton, T. F. (2002). Finding the self? An event-related fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*, 785-794.
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., 3rd, Cho, R. Y., Stenger, V. A. & Carter, C. S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*, *303*, 1023-1026.
- Keshavan, M. S., Diwadkar, V. A., Montrose, D. M., Rajarethinam, R. & Sweeney, J. A. (2005). Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. *Schizophrenia Research*, *79*, 45-57.
- Keshavan, M. S., Diwadkar, V. A., Spencer, S. M., Harenski, K. A., Luna, B. & Sweeney, J. A. (2002). A preliminary functional magnetic resonance imaging

- study in offspring of schizophrenic parents. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 26, 1143-1149.
- Kircher, T. T., Brammer, M., Bullmore, E., Simmons, A., Bartels, M. & David, A. S. (2002). The neural correlates of intentional and incidental self processing. *Neuropsychologia*, 40, 683-692.
- Kircher, T. T. & Leube, D. T. (2003). Self-consciousness, self-agency, and schizophrenia. *Consciousness and Cognition*, 12, 656-669.
- Kircher, T. T., Senior, C., Phillips, M. L., Benson, P. J., Bullmore, E. T., Brammer, M., Simmons, A., Williams, S.C., Bartels, M. & David, A.S. (2000). Towards a functional neuroanatomy of self processing: effects of faces and words. *Brain Research Cognitive Brain Research*, 10, 133-144.
- Klosterkotter, J., Hellmich, M. & Schultze-Lutter, F. (2000). [Is the diagnosis of schizophrenic illness possible in the initial prodromal phase to the first psychotic manifestation?]. *Fortschritte der Neurologie- Psychiatrie*, 68, 13-21.
- Klosterkotter, J., Schultze-Lutter, F., Gross, G., Huber, G. & Steinmeyer, E. (1997). Early self-experienced neuropsychological deficits and subsequent schizophrenic diseases: an 8-year average follow-up prospective study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95, 396-404.
- Knoblich, G., Seigerschmidt, E., Flach, R. & Prinz, W. (2002). Authorship effects in the prediction of handwriting strokes: evidence for action simulation during action perception. *Quarterly Journal of Experimental Psychology A*, 55, 1027-1046.
- Koenigsberg, H. W., Buchsbaum, M. S., Buchsbaum, B. R., Schneiderman, J. S., Tang, C. Y., New, A., Goodman, M. & Siever, L. J. (2005). Functional MRI of visuospatial working memory in schizotypal personality disorder: a region-of-interest analysis. *Psychological Medicine*, 35, 1019-1030.
- Kozhevnikov, M. & Hegarty, M. (2001). A dissociation between object manipulation spatial ability and spatial orientation ability. *Memory and Cognition*, 29, 745-756.
- Krause, B. J., Schmidt, D., Mottaghy, F. M., Taylor, J., Halsband, U., Herzog, H., Tellmann, L. & Muller-Gartner, H.W. (1999). Episodic retrieval activates the precuneus irrespective of the imagery content of word pair associates. A PET study. *Brain*, 122, 255-263.
- Langdon, R. & Coltheart, M. (1999). Mentalising, schizotypy, and schizophrenia. *Cognition*, 71, 43-71.
- Langdon, R. & Coltheart, M. (2001). Visual perspective-taking and schizotypy: evidence for a simulation-based account of mentalizing in normal adults. *Cognition*, 82, 1-26.
- Langdon, R., Coltheart, M. & Ward, P. B. (2006). Empathetic perspective-taking is impaired in schizophrenia: evidence from a study of emotion attribution and theory of mind. *Cognitive Neuropsychiatry*, 11, 133-155.
- Lawrie, S. M., Whalley, H. C., Abukmeil, S. S., Kestelman, J. N., Donnelly, L., Miller, P., Best, J. J., Owens, D. G. & Johnstone, E. C. (2001). Brain structure, genetic liability, and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49, 811-823.
- Lehrl, S. (1977). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest. MWT-B* (5. Aufl.). Balingen: Spitta Verlag.
- Leiderman, E. A. & Strejilevich, S. A. (2004). Visuospatial deficits in schizophrenia: central executive and memory subsystems impairments. *Schizophrenia Research*, 68, 217-223.

- Levitt, J. J., McCarley, R. W., Nestor, P. G., Petrescu, C., Donnino, R., Hirayasu, Y., Kikinis, R., Jolesz, F. A. & Shenton, M. E. (1999). Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive correlates. *American Journal of Psychiatry*, *156*, 1105-1107.
- Lewis, M., Sullivan, M. W., Stanger, C. & Weiss, M. (1989). Self development and self-conscious emotions. *Child Development*, *60*, 146-156.
- Liddle, P. F. (1995). Inner connections within domain of dementia praecox: role of supervisory mental processes in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *245*, 210-215.
- Lotze, M., Heymans, U., Birbaumer, N., Veit, R., Erb, M., Flor, H. & Halsband, U. (2006). Differential cerebral activation during observation of expressive gestures and motor acts. *Neuropsychologia*, *44*, 1787-1795.
- Lundstrom, B. N., Ingvar, M. & Petersson, K. M. (2005). The role of precuneus and left inferior frontal cortex during source memory episodic retrieval. *Neuroimage*, *27*, 824-834.
- Lundstrom, B. N., Petersson, K. M., Andersson, J., Johansson, M., Fransson, P. & Ingvar, M. (2003). Isolating the retrieval of imagined pictures during episodic memory: activation of the left precuneus and left prefrontal cortex. *Neuroimage*, *20*, 1934-1943.
- MacSweeney, M., Woll, B., Campbell, R., McGuire, P. K., David, A. S., Williams, S. C., Suckling, J., Calvert, G. A. & Brammer, M. J. (2002). Neural systems underlying British Sign Language and audio-visual English processing in native users. *Brain*, *125*, 1583-1593.
- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*, *60*, 285-298.
- Marjoram, D., Job, D. E., Whalley, H. C., Gountouna, V. E., McIntosh, A. M., Simonotto, E., Cunningham-Owens, D., Johnstone, E. C. & Lawrie, S. (2006). A visual joke fMRI investigation into Theory of Mind and enhanced risk of schizophrenia. *Neuroimage*, *31*, 1850-1858.
- Marjoram, D., Miller, P., McIntosh, A. M., Cunningham Owens, D. G., Johnstone, E. C. & Lawrie, S. (2006). A neuropsychological investigation into 'Theory of Mind' and enhanced risk of schizophrenia. *Psychiatry Research*, *144*, 29-37.
- Marshall, J. C. & Fink, G. R. (2001). Spatial cognition: where we were and where we are. *Neuroimage*, *14*, S2-7.
- May, M. (2000). *Kognition im Umraum*. Wiesbaden: Deutscher Universitätsverlag.
- McCabe, K., Houser, D., Ryan, L., Smith, V. & Trouard, T. (2001). A functional imaging study of cooperation in two-person reciprocal exchange. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U. S. A.*, *98*, 11832-11835.
- McGhie, A. & Chapman, J. (1961). Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *British Journal of Medical Psychology*, *34*, 103-116.
- McGlashan, T. H. (2003). Commentary: Progress, issues, and implications of prodromal research: an inside view. *Schizophrenia Bulletin*, *29*, 851-858.
- McGorry, P. D., Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S., Cosgrave, E. M., Germano, D., Bravin, J., McDonald, T., Blair, A. & Adlard, S. (2002). Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Archives of General Psychiatry*, *59*, 921-928.
- Meltzoff, A. N. & Decety, J. (2003). What imitation tells us about social cognition: a rapprochement between developmental psychology and cognitive

- neuroscience. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 358, 491-500.
- Miller, T. J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., Cadenhead, K., Cannon, T., Ventura, J., McFarlane, W., Perkins, D. O., Pearlson, G. D. & Woods, S. W. (2003). Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophrenia Bulletin*, 29, 703-715.
- Mitchell, J. P. (2007). Activity in Right Temporo-Parietal Junction is Not Selective for Theory-of-Mind. *Cerebral Cortex*.
- Mitchell, J. P., Macrae, C. N. & Banaji, M. R. (2006). Dissociable medial prefrontal contributions to judgments of similar and dissimilar others. *Neuron*, 50, 655-663.
- Morey, R. A., Inan, S., Mitchell, T. V., Perkins, D. O., Lieberman, J. A. & Belger, A. (2005). Imaging frontostriatal function in ultra-high-risk, early, and chronic schizophrenia during executive processing. *Archives of General Psychiatry*, 62, 254-262.
- Mottaghy, F. M., Shah, N. J., Krause, B. J., Schmidt, D., Halsband, U., Jancke, L. & Muller-Gartner, H.W. (1999). Neuronal correlates of encoding and retrieval in episodic memory during a paired-word association learning task: a functional magnetic resonance imaging study. *Experimental Brain Research*, 128, 332-342.
- Naghavi, H. R. & Nyberg, L. (2005). Common fronto-parietal activity in attention, memory, and consciousness: shared demands on integration? *Consciousness and Cognition*, 14(2), 390-425.
- Newcombe, N. (1989). The development of spatial perspective taking. *Advances in Child Development and Behavior*, 22, 203-247.
- Newen, A. & Vogeley, K. (2003). Self-representation: searching for a neural signature of self-consciousness. *Consciousness and Cognition*, 12, 529-543.
- Niemi, L. T., Suvisaari, J. M., Tuulio-Henriksson, A. & Lonnqvist, J. K. (2003). Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophrenia Research*, 60, 239-258.
- Niznikiewicz, M., Donnino, R., McCarley, R. W., Nestor, P. G., Iosifescu, D. V., O'Donnell, B., Levitt, J. & Shenton, M. E. (2000). Abnormal angular gyrus asymmetry in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 428-437.
- Northoff, G. & Bermpohl, F. (2004). Cortical midline structures and the self. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 102-107.
- Olbrich, H. M., Fritze, J., Lanczik, M. H. & Vauth, R. (1999). Schizophrenien und andere psychotische Störungen. In M. Berger (Hrsg.), *Psychiatrie und Psychotherapie*. München: Urban und Schwarzenberg.
- Paradiso, S., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Arndt, S. & Robinson, R. G. (1997). Cerebellar size and cognition: correlations with IQ, verbal memory and motor dexterity. *Neuropsychiatry Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 10, 1-8.
- Parnas, J. (1999). From predisposition to psychosis: progression of symptoms in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplement*, 395, 20-29.
- Parnas, J., Jansson, L., Sass, L. & Handest, P. (1998). Self-experience in the prodromal phase of schizophrenia: a pilot study of first-admissions. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 6, 97-106.
- Paulus, M. P., Hozack, N. E., Zauscher, B. E., Frank, L., Brown, G. G., McDowell, J. & Braff, D. L. (2002). Parietal dysfunction is associated with increased

- outcome-related decision-making in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 51, 995-1004.
- Piaget, J., Inhelder, B. (1971). *Die Entwicklung des räumlichen Denkens beim Kinde*. Stuttgart: Klett.
- Pickup, G. J. (2006). Theory of mind and its relation to schizotypy. *Cognitive Neuropsychiatry*, 11, 177-192.
- Pickup, G. J. & Frith, C. (2001). Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychological Medicine*, 31, 207-220.
- Pinkham, A. E., Penn, D. L., Perkins, D. O. & Lieberman, J. (2003). Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 815-824.
- Premack, D. & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral Brain Sciences*, 4, 515-526.
- Price, C. J. (2000). The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *Journal of Anatomy*, 19, 335-359.
- Raemaekers, M., Ramsey, N. F., Vink, M., van den Heuvel, M. P. & Kahn, R. S. (2006). Brain activation during antisaccades in unaffected relatives of schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 59, 530-535.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A. & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U. S. A.*, 98, 676-682.
- Ramnani, N. & Miall, R. C. (2004). A system in the human brain for predicting the actions of others. *Nature Neuroscience*, 7, 85-90.
- Randall, F., Corcoran, R., Day, J. C. & Bentall, R. P. (2003). Attention, theory of mind, and causal attributions in people with persecutory delusions: A preliminary investigation. *Cognitive Neuropsychiatry*, 8, 287-294.
- Rapoport, M., van Reekum, R. & Mayberg, H. (2000). The role of the cerebellum in cognition and behavior: a selective review. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12, 193-198.
- Rapp, A. M., Leube, D. T., Erb, M., Grodd, W. & Kircher, T. T. (2004). Neural correlates of metaphor processing. *Brain Research Cognitive Brain Research*, 20, 395-402.
- Reed, T. & Peterson, C. (1990). A comparative study of autistic subjects' performance at two levels of visual and cognitive perspective taking. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 20, 555-567.
- Reitan, R. M. (1979). *Manual for administration of neuropsychological test batteries for adults and children*. Tucson: Reitan Neuropsychological Laboratory.
- Repp, B. H. & Knoblich, G. (2004). Perceiving action identity: how pianists recognize their own performances. *Psychological Sciences*, 15, 604-609.
- Rilling, J. K., Sanfey, A. G., Aronson, J. A., Nystrom, L. E. & Cohen, J. D. (2004). The neural correlates of theory of mind within interpersonal interactions. *Neuroimage*, 22, 1694-1703.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Fogassi, L. & Gallese, V. (1999). Resonance behaviors and mirror neurons. *Archivio Italiano Biologia*, 137, 85-100.
- Rosenberg, M. J. & Hovland, C. I. (1960). Cognitive, affective and behavioural components of attitudes. In M. J. R. C.I. Hovland (Hrsg.), *Attitude organisation and change: An analysis of consistency among attitude components*. New Haven: Yale University Press.
- Ruby, P. & Decety, J. (2001). Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. *Nature Neuroscience*, 4, 546-550.

- Ruby, P. & Decety, J. (2003). What you believe versus what you think they believe: a neuroimaging study of conceptual perspective-taking. *European Journal of Neuroscience*, *17*, 2475-2480.
- Russell, T. A., Reynaud, E., Herba, C., Morris, R. & Corcoran, R. (2006). Do you see what I see? Interpretations of intentional movement in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *81*, 101-111.
- Russell, T. A., Rubia, K., Bullmore, E. T., Soni, W., Suckling, J., Brammer, M. J., Simmons, A., Williams, S. C. & Sharma, T. (2000). Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal underactivation during mental state attribution. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 2040-2042.
- Samson, D., Apperly, I. A., Kathirgamanathan, U. & Humphreys, G. W. (2005). Seeing it my way: a case of a selective deficit in inhibiting self-perspective. *Brain*, *128*, 1102-1111.
- Saxe, R., Carey, S. & Kanwisher, N. (2004). Understanding other minds: linking developmental psychology and functional neuroimaging. *Annual Reviews in Psychology*, *55*, 87-124.
- Schall, U., Johnston, P., Lagopoulos, J., Juptner, M., Jentzen, W., Thienel, R., Dittmann-Balcar, A., Bender, S. & Ward, P.B. (2003). Functional brain maps of Tower of London performance: a positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, *20*, 1154-1161.
- Scharfetter, C. (1995). [The ego/self experience of schizophrenic patients]. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, *146*, 200-206.
- Schenkel, L. S., Spaulding, W. D. & Silverstein, S. M. (2005). Poor premorbid social functioning and theory of mind deficit in schizophrenia: evidence of reduced context processing? *Journal of Psychiatry Research*, *39*, 499-508.
- Schiffman, J., Lam, C. W., Jiwatram, T., Ekstrom, M., Sorensen, H. & Mednick, S. (2004). Perspective-taking deficits in people with schizophrenia spectrum disorders: a prospective investigation. *Psychological Medicine*, *34*, 1581-1586.
- Schlosser, R. G., Nenadic, I., Wagner, G., Gullmar, D., von Consbruch, K., Kohler, S., Schultz, C. C., Koch, K., Fitzek, C., Matthews, P. M. & Reichenbach, J. R. (2006). White matter abnormalities and brain activation in schizophrenia: A combined DTI and fMRI study. *Schizophrenia Research*.
- Schmahmann, J. D. (1991). An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Archives of Neurology*, *48*, 1178-1187.
- Scholl, B. J. & Leslie, A. (1999). Modularity, development and theory of mind. *Mind and Language*, *14*, 131-153.
- Selman, R. L. & Byrne, D. F. (1974). A structural-developmental analysis of levels of role taking in middle childhood. *Child Development*, *45*, 803-806.
- Shamay-Tsoory, S. G., Tomer, R., Berger, B. D., Goldsher, D. & Aharon-Peretz, J. (2005). Impaired "affective theory of mind" is associated with right ventromedial prefrontal damage. *Cognitive Behavioral Neurology*, *18*, 55-67.
- Shepard, R. N. & Metzler, J. (1971). Mental rotation of three-dimensional objects. *Science*, *171*, 701-703.
- Siegal, M. & Varley, R. (2002). Neural systems involved in "theory of mind". *Nature Reviews in Neurosciences*, *3*, 463-471.
- Simmons, A., Stein, M. B., Matthews, S. C., Feinstein, J. S. & Paulus, M. P. (2006). Affective ambiguity for a group recruits ventromedial prefrontal cortex. *Neuroimage*, *29*, 655-661.
- Simons, J. S., Davis, S. W., Gilbert, S. J., Frith, C. & Burgess, P. W. (2006). Discriminating imagined from perceived information engages brain areas implicated in schizophrenia. *Neuroimage*, *32*, 696-703.

- Sohlberg, S. C. (1985). Personality and neuropsychological performance of high-risk children. *Schizophrenia Bulletin*, *11*, 48-60.
- Sommer, M., Dohnel, K., Sodian, B., Meinhardt, J., Thoermer, C. & Hajak, G. (2007). Neural correlates of true and false belief reasoning. *Neuroimage*, *35*, 1378-1384.
- Spence, S. A., Brooks, D. J., Hirsch, S. R., Liddle, P. F., Meehan, J. & Grasby, P. M. (1997). A PET study of voluntary movement in schizophrenic patients experiencing passivity phenomena (delusions of alien control). *Brain*, *120*, 1997-2011.
- Spence, S. A., Liddle, P. F., Stefan, M. D., Hellewell, J. S., Sharma, T., Friston, K. J., Hirsch, S. R., Frith, C., Murray, R. M., Deakin, J. F. & Grasby, P. M. (2000). Functional anatomy of verbal fluency in people with schizophrenia and those at genetic risk. Focal dysfunction and distributed disconnectivity reappraised. *British Journal of Psychiatry*, *176*, 52-60.
- St George, M., Kutas, M., Martinez, A. & Sereno, M. I. (1999). Semantic integration in reading: engagement of the right hemisphere during discourse processing. *Brain*, *122*, 1317-1325.
- Stephan, K. E., Marshall, J. C., Friston, K. J., Rowe, J. B., Ritzl, A., Zilles, K. & Fink, G.R. (2003). Lateralized cognitive processes and lateralized task control in the human brain. *Science*, *301*, 384-386.
- Stöcker, T. & Shah, N. J. (2007). Grundlagen der MR-Bildgebung. In F. Schneider & G. R. Fink (Hrsg.), *Funktionelle MRT in der Psychiatrie und Neurologie*. Heidelberg: Springer.
- Stone, V. E. & Gerrans, P. (2006). Does the normal brain have a theory of mind? *Trends in Cognitive Sciences*, *10*, 3-4.
- Stratta, P., Daneluzzo, E., Prosperini, P., Bustini, M., Marinangeli, M. G. & Rossi, A. (1999). Spatial working memory assessment by a visual-manual delayed response task: a controlled study in schizophrenia. *Neuroscience Letters*, *275*, 9-12.
- Stuss, D. T., Gallup, G. G., Jr. & Alexander, M. P. (2001). The frontal lobes are necessary for 'theory of mind'. *Brain*, *124*, 279-286.
- Sullivan, H. (1962). *Schizophrenia as a human process*. New York: Norton.
- Tewes, U. (1991). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R)*. Bern: Hans Huber.
- Thune, J. J. & Pakkenberg, B. (2000). Stereological studies of the schizophrenic brain. *Brain Research Brain Research Reviews*, *31*, 200-204.
- Tregellas, J. R., Davalos, D. B. & Rojas, D. C. (2006). Effect of task difficulty on the functional anatomy of temporal processing. *Neuroimage*, *32*, 307-315.
- Vannini, P., Almkvist, O., Franck, A., Jonsson, T., Volpe, U., Kristoffersen Wiberg, M., Wahlund, L.O. & Dierks, T. (2004). Task demand modulations of visuospatial processing measured with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, *21*, 58-68.
- Vink, M., Ramsey, N. F., Raemaekers, M. & Kahn, R. S. (2006). Striatal dysfunction in schizophrenia and unaffected relatives. *Biological Psychiatry*, *60*, 32-39.
- Vogeley, K. (2003). Schizophrenia as disturbance of the self-construct. In T. T. Kircher & A. David (Hrsg.), *The self in neuroscience and psychiatry*. Cambridge: University Press.
- Vogeley, K., Bussfeld, P., Newen, A., Herrmann, S., Happe, F., Falkai, P., Maier, W., Shah, N.J., Fink, G.R. & Zilles, K. (2001). Mind reading: neural mechanisms of theory of mind and self-perspective. *Neuroimage*, *14*, 170-181.

- Vogeley, K. & Fink, G. R. (2003). Neural correlates of the first-person-perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, 7, 38-42.
- Vogeley, K., Kurthen, M., Falkai, P. & Maier, W. (1999). Essential functions of the human self model are implemented in the prefrontal cortex. *Consciousness and Cognition*, 8, 343-363.
- Vogeley, K., May, M., Ritzl, A., Falkai, P., Zilles, K. & Fink, G. R. (2004). Neural correlates of first-person-perspective as one constituent of human self-consciousness. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 817-827.
- Vogt, B. A., Finch, D. M. & Olson, C. R. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cerebral Cortex*, 2, 435-443.
- Vollm, B. A., Taylor, A. N., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., Deakin, J. F. & Elliott, R. (2006). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage*, 29, 90-98.
- Volz, K. G., Schubotz, R. I. & von Cramon, D. Y. (2004). Why am I unsure? Internal and external attributions of uncertainty dissociated by fMRI. *Neuroimage*, 21, 848-857.
- Wager, T. D. & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cognitive Affective and Behavioral Neurosciences*, 3, 255-274.
- Wassink, T. H., Andreasen, N. C., Nopoulos, P. & Flaum, M. (1999). Cerebellar morphology as a predictor of symptom and psychosocial outcome in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45, 41-48.
- Watzl, H. & Cohen, R. (1998). Schizophrenie. In U. Baumann & M. Perrez (Hrsg.), *Lehrbuch der klinischen Psychologie - Psychotherapie* (S. 819-852). Bern: Huber.
- Wellman, H. M., Cross, D. & Watson, J. (2001). Meta-analysis of theory-of-mind development: the truth about false belief. *Child Development*, 72, 655-684.
- Whalley, H. C., Simonotto, E., Flett, S., Marshall, I., Ebmeier, K. P., Owens, D. G., Goddard, N. H., Johnstone, E. C. & Lawrie, S. M. (2004). fMRI correlates of state and trait effects in subjects at genetically enhanced risk of schizophrenia. *Brain*, 127, 478-490.
- Whalley, H. C., Simonotto, E., Marshall, I., Owens, D. G., Goddard, N. H., Johnstone, E. C. & Lawrie, S. M. (2005). Functional disconnectivity in subjects at high genetic risk of schizophrenia. *Brain*, 128, 2097-2108.
- Wise, R. J. (2003). Language systems in normal and aphasic human subjects: functional imaging studies and inferences from animal studies. *British Medical Bulletin*, 65, 95-119.
- Wohlschläger, A., Kellermann, T. & Habel, U. (2007). Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung. In F. Schneider & G. R. Fink (Hrsg.), *Funktionelle MRT in der Psychiatrie und Neurologie*.
- Wykes, T., Hamid, S. & Wagstaff, K. (2001). Theory of mind and executive functions in the non-psychotic siblings of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49, 148.
- Yirmiya, N., Sigman, M. & Zacks, D. (1994). Perceptual perspective-taking and seriation abilities in high-functioning children with autism. *Development and Psychopathology*, 6, 263-272.
- Yung, A. R., Yuen, H. P., McGorry, P. D., Phillips, L. J., Kelly, D., Dell'Olio, M., Francey, S. M., Cosgrave, E. M., Killackey, E., Stanford, C. & Godfrey, K. (2005). Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of

- At-Risk Mental States. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 39, 964-971.
- Zacks, J. M., Ollinger, J. M., Sheridan, M. A. & Tversky, B. (2002). A parametric study of mental spatial transformations of bodies. *Neuroimage*, 16, 857-872.
- Zacks, J. M., Rypma, B., Gabrieli, J. D., Tversky, B. & Glover, G. H. (1999). Imagined transformations of bodies: an fMRI investigation. *Neuropsychologia*, 37, 1029-1040.
- Zacks, J. M., Vettel, J. M. & Michelon, P. (2003). Imagined viewer and object rotations dissociated with event-related FMRI. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15, 1002-1018.

