

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

**Unterschiedliche Gehirnaktivierungsmuster
bei psychiatrischen Patienten - eine Untersuchung mit
funktioneller Nahinfrarotspektroskopie**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Kristina Joana Schölles
aus Dannstadt-Schauernheim

Würzburg, Oktober 2015



Referent/Referentin: Priv.- Doz. Dr. Martin J. Herrmann

Korreferent/Korreferentin: Prof. Dr. Dr. Hermann Faller

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 21.09.2016

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	1
1.1 Schizophrenie: Eine Erkrankung mit sozialen Defiziten	2
1.1.1 Einführung in das Krankheitsbild der Schizophrenie	2
1.1.2 Rolle der sozialen Kognition bei schizophrenen Patienten	6
1.2 Das Spiegelneuronensystem	11
1.2.1 Entdeckung der Spiegelneurone bei nichtmenschlichen Primaten	11
1.2.2 Das menschliche Spiegelneuronensystem	14
1.2.3 Mögliche Funktionen der Spiegelneurone	20
1.2.3.1 Verstehen von Handlungen	20
1.2.3.2 Imitation und Imitationslernen	21
1.2.3.3 Verstehen von Intentionen	23
1.2.3.4 „Joint action“ und die Erforschung des Spiegelneuronensystems mit fNIRS während sozialer Interaktion	24
1.2.3.5 Empathie	29
1.2.3.6 Kommunikation	32
1.2.3.7 Psychiatrische Erkrankungen: Beteiligung des Spiegelneuronensystems an Autismus	32
1.2.3.8 Kritik an den verschiedenen Funktionszuschreibungen	34
1.3 Das Spiegelneuronensystem bei schizophrenen Patienten	37
1.3.1 Zusammenhang zwischen Spiegelneuronenaktivität und schizophrener Erkrankung	37
1.3.2 Erforschung des Spiegelneuronensystems bei schizophrenen Patienten mit funktioneller Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS)	41
2 FRAGESTELLUNG	43

3 MATERIAL UND METHODEN	44
3.1 Beschreibung der Stichprobe	44
3.2 Verwendete Fragebögen	48
3.3 Nahinfrarotspektroskopie	51
3.3.1 Neurovaskuläre Kopplung	51
3.3.2 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie	54
3.3.3 Registrierung der fNIRS-Kanäle auf das MNI-Standardgehirn	57
3.3.4 Definition eigener „Regions of interest“ (ROIs)	57
3.4 Studiendesign	60
3.5 Untersuchungsablauf und Datenerhebung	63
3.6 Datenanalyse	65
3.6.1 Funktionelle Gehirnaktivierung während alltagsähnlicher sozialer Interaktion	65
3.6.2 Psychologische Testverfahren und Korrelationen	69
4 ERGEBNISSE	70
4.1 Funktionelle Gehirnaktivierung während alltagsähnlicher sozialer Interaktion bei Normen und Patienten	70
4.1.1 Funktionelle Aktivität in den klassischen Spiegelneuronenarealen	74
4.1.2 „Joint action“-spezifische funktionelle Gehirnaktivierungen	75
4.1.3 Vergleich der einzelnen Bedingungen zwischen den beiden Gruppen	79
4.2 Psychologische Testungen und Korrelationen	82
4.2.1 Psychologische Testungen im Gruppenvergleich	82
4.2.2 Zusammenhang zwischen psychologischen Testungen und funktioneller Gehirnaktivierung	83
4.2.3 Zusammenhang zwischen Symptomatik und psychologischen Testungen sowie funktioneller Gehirnaktivierung innerhalb der Patientengruppe	84

5 DISKUSSION	87
5.1 Funktionelle Gehirnaktivierung während alltagsähnlicher sozialer Interaktion bei Normen und Patienten	88
5.1.1 Funktionelle Aktivität in den klassischen Spiegelneuronenarealen	88
5.1.2 „Joint action“-spezifische funktionelle Gehirnaktivierungen	90
5.1.3 Vergleich der einzelnen Bedingungen zwischen den Gruppen	95
5.2 Psychologische Testungen und Korrelationen	101
5.2.1 Psychologische Testungen im Gruppenvergleich	101
5.2.1.1 Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF)	101
5.2.1.2 „Reading Mind in the Eyes Test“ (RMJET)	104
5.2.1.3 Zusammenhang zwischen schizophrener Symptomatik und Depression	107
5.2.2 Zusammenhang zwischen psychologischen Testungen und funktioneller Gehirnaktivierung	111
5.2.3 Zusammenhang zwischen Symptomatik und psychologischen Testungen sowie funktioneller Gehirnaktivierung innerhalb der Patientengruppe	111
6 ZUSAMMENFASSUNG	116
7 LITERATURVERZEICHNIS	118
8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	136
9 ANHANG	137

Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck Depressions-Inventar
BM	engl. biological motion
BOLD	engl. blood oxygen level dependent
CDSS	„Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia“
CPM	Chlorpromazin
CT	Computertomographie
D/AP-Korrektur	Korrektur nach Dubey/Armitage-Parmar
Deoxy-Hb	sauerstoffarmes, deoxygeniertes Hämoglobin
EC	„Empathic concern“, Teilaspekt des SPF
EEG	Elektroenzephalographie
EHI	Edinburgh Händigkeitsinventar
EMG	Elektromyographie
FDR	„False Discovery Rate“
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
fNIRS	funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
FS	„Fantasy“, Teilaspekt des SPF
Hb	Hämoglobin
ICD-10	Internationale Klassifikation psychischer Störungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO)
IFG	Gyrus frontalis inferior, Teil des klassischen Spiegelneuronensystems
IPL	Lobus parietalis inferior / inferiorer Parietallappen, Teil des klassischen Spiegelneuronensystems
IRI	„Interpersonal Reactivity Index“
JA	engl. joint action, Bedingung: Abwechselnd
MEG	Magnetenzephalographie
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
OBS	engl. observation, Bedingung: Beobachten

Oxy-Hb	sauerstoffreiches, oxygeniertes Hämoglobin
PANSS	„Positive and Negative Syndrome Scale“
PD	„Personal distress“, Teilaspekt des SPF
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Kortex
PMC	prämotorischer Kortex, Teil des klassischen Spiegelneuronensystems
PT	„Perspective taking“, Teilaspekt des SPF
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss, engl. regional cerebral blood flow
RMIET	„Reading Mind in the Eyes Test“
ROI	„Region of interest“
SA	engl. single action, Bedingung: Ausführen
SCI-PANSS	„Structured Clinical Interview for the Positive and Negative Syndrome Scale“
SD	Standardabweichung, engl. standard deviation
SIM	engl. simultaneous, Bedingung: Gemeinsam
SPF	Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen
STS	Sulcus temporalis superior
TMS	transkranielle Magnetstimulation
ToM	„Theory of Mind“, „Mentalizing“
TPJ	temporo-parietaler Übergang, engl. temporoparietal junction

1 Einleitung

Der Mensch ist ein soziales Wesen, eingebunden in eine ihn umgebende Gesellschaft. Der bedeutende Philosoph David Hume schrieb in seinem Traktat über die menschliche Natur:

„Wir hegen keinen Wunsch, der sich nicht auf die Gesellschaft bezöge. Vollständige Einsamkeit ist vielleicht die denkbar größte Strafe, die wir erdulden können.“
(Hume 1973)

Wissenschaftlern zufolge entwickelte sich im Laufe der Evolution als Folge eines stetig wachsenden sozialen Drucks ein Netzwerk komplexer Nervenverbindungen im menschlichen Gehirn, das als „Social brain“ bezeichnet wird (Brunet-Gouet & Decety 2006; Burns 2006). Diese Strukturen vermitteln soziale Fähigkeiten, die ein erfolgreiches Agieren innerhalb einer Gesellschaft möglich machen. Dem Leben in der Gemeinschaft steht die soziale Isolation mit dem Rückzug eines Menschen aus dem gesellschaftlichen Miteinander entgegen. Einschneidende Lebensereignisse etwa oder bestimmte Erkrankungen können hierfür Gründe sein. Eine Erkrankung, die häufig mit sozialem Rückzug einhergeht, ist Schizophrenie. Die Lebensqualität schizophrener Patienten hängt dabei in erheblichem Maß von sozialen Faktoren wie der beruflichen und gesellschaftlichen Teilhabe ab (Gaebel & Wölwer 2010). Zum einen erfolgt soziale Isolation aufgrund einer Stigmatisierung der Patienten durch die Umwelt. Zum anderen kann sozialer Rückzug Konsequenz der Erkrankung selbst sein, da wichtige soziale Fähigkeiten häufig beeinträchtigt sind. Aufgrund dessen stellt soziale Interaktion für viele Menschen, die an Schizophrenie erkrankt sind, eine besondere Herausforderung dar. Dies gibt Anlass im Rahmen dieser Arbeit Korrelate sozialer Interaktion bei schizophrenen Patienten zu ergründen, deren Krankheitsbild durch Beeinträchtigungen im sozialen Miteinander geprägt ist.

1.1 Schizophrenie: Eine Erkrankung mit sozialen Defiziten

1.1.1 Einführung in das Krankheitsbild der Schizophrenie

Schizophrenie bezeichnet eine schwere endogene Psychose, die sich durch krankhaftes Denken und Erleben kennzeichnet, sodass der Bezug zur Realität im extremsten Fall nahezu vollständig verloren geht und ein soziales Miteinander für die Betroffenen nur schwer möglich ist (Möller *et al.* 2009; Gaebel & Wölwer 2010). Die Erkrankung betrifft circa 1% der Weltbevölkerung und erzeugt mit etwa 2-4% aller Gesundheitskosten in Deutschland, die für die Behandlung schizophrener Patienten aufgewandt werden, enorme volkswirtschaftliche Ausgaben (Gaebel & Wölwer 2010).

Die schizophrene Erkrankung wurde im ausgehenden 19. Jahrhundert zunächst von Emil Kraepelin unter dem Begriff „Dementia praecox“ beschrieben, was Krankheitsbilder vorzeitiger „Verblödungsprozesse“ umfasst, deren Endstadium „eigenartige Schwächezustände“ darstellen (Kraepelin 1904; Möller *et al.* 2009). Eugen Bleuler empfand diese Bezeichnung allerdings unzulänglich und führte 1911 das bis heute genutzte Wort „Schizophrenie“ ein (Bleuler 1983). Der Begriff Schizophrenie leitet sich von den griechischen Worten *schizein* (dt. spalten) und *phrén* (dt. Geist) ab und beschreibt nach Bleuler die bei dieser Erkrankung fehlende Einheit des Ichs aufgrund des gleichzeitigen Erlebens von realen und unwirklichen Gedanken, Gefühlen oder Wünschen (Bleuler 1983; Gaebel & Wölwer 2010). Bleuler gliederte die heterogenen Merkmale der Schizophrenie in Grundsymptome und akzessorische Symptome. Zu den Grundsymptomen gehörten Störungen in Gedankengang, Affektivität und subjektivem Empfinden des eigenen Wesens, sowie Ambivalenz und Autismus. Autismus im Rahmen der Schizophrenie meint den Realitätsverlust, welcher mit einem zunehmenden Rückzug in die selbst erlebte unwirkliche Welt einhergeht (Bleuler 1983; Möller *et al.* 2009). Als akzessorische Symptome bezeichnete Bleuler unter anderem Wahn und Halluzinationen. In der Lehre Kurt Schneiders wurde zwischen Symptomen ersten und zweiten Ranges unterschieden (Schneider 2007). Crow entwickelte ein Konzept von Typ-I-Schizophrenie mit vorherrschenden akuten produktiven Plusssymptomen (Positivsymptomatik) und Typ-II-Schizophrenie mit chronischen Minussymptomen (Negativsymptomatik) (Crow 1980), wobei diese strikte Zweiteilung der Vielfalt der Erkrankung nicht gerecht und daher wieder verlassen

wurde (Arenz 2008; Lieb 2012). Allerdings bilden jene früheren Vorstellungen über die Erkrankung und deren Symptome die Grundlage der heutigen Diagnostik.

Nach gegenwärtiger Auffassung bezeichnet Schizophrenie ein sehr heterogenes Krankheitsbild, welches von unterschiedlichen Beeinträchtigungen in mehreren Funktionsbereichen der Psyche geprägt wird. Dies führt zu einer Vielzahl an Symptomen, die in Positivsymptome, Negativsymptome und kognitive Störungen unterteilt werden können (Möller *et al.* 2009; Gaebel & Wölwer 2010).

Unter *Positivsymptomatik* bzw. Plusssymptomen versteht man produktive Symptome im Sinne einer übermäßigen Funktion in den Bereichen inhaltlichen und formalen Denkens (Wahnerleben wie Verfolgungs- oder Beziehungswahn, Störungen im Gedankenfluss), Wahrnehmung (insbesondere akustische Halluzinationen wie Stimmenhören) und Ich-Störungen (Gaebel & Wölwer 2010). Charakteristisch an der Ich-Störung ist der zunehmende Verlust der Ich-Umwelt-Grenze, wodurch die Integrität der eigenen Persönlichkeit in Frage gestellt wird (Möller *et al.* 2009). So werden zum Beispiel eigene Gedanken, Emotionen oder Körperteile als fremd wahrgenommen (Depersonalisation) oder die Umwelt als unwirklich empfunden (Derealisation). Die Gedanken erscheinen als von außen eingegeben, beeinflusst oder entzogen, können sich aus Sicht der Patienten ausbreiten oder von anderen wahrgenommen werden. Positivsymptome sind typisch für die akute schizophrene Psychose. Bei *Negativsymptomatik* bzw. Minussymptomen handelt es sich um defizitäre Merkmale in den Bereichen Antrieb (Apathie, Interessen- und Kontaktmangel, sozialer Rückzug), Affektivität (unpassender Affekt, Anhedonie, Gefühlsarmut, was ebenso oft zu sozialem Rückzug führt) und Psychomotorik (katatone Symptome wie Haltungstereotypien, Stupor) (Möller *et al.* 2009; Gaebel & Wölwer 2010). Diese Symptome treten häufig in chronischen Zuständen auf, dauern länger an und sind einer Therapie schlechter zugänglich als Positivsymptome (Kircher & Gauggel 2008). *Kognitive Störungen* erscheinen sowohl in grundlegenden Prozessen wie Aufmerksamkeit, Planungs- und Lernvorgängen oder Gedächtnis, aber auch in komplexeren Bereichen, die wichtig für den Umgang mit anderen Menschen sind, wozu Wahrnehmung und Interpretation sozialen Miteinanders sowie kognitive und emotionale Empathie gehören (Gaebel & Wölwer 2010). Diese kognitiven Beeinträchtigungen können schon vor der eigentlichen Manifestation der Erkrankung bestehen.

Heute sind für die Diagnosestellung der psychopathologische Befund (Querschnitt der Symptome), der Verlauf (Längsschnitt), sowie der Ausschluss von (hirn-)organischen Ursachen entscheidend (Lieb 2012). Aktuelle Klassifikationssysteme wie DSM-V (*Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen*) und die in Deutschland verwendete ICD-10 (*Internationale Klassifikation psychischer Störungen*) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) unterteilen die Erkrankung anhand der Kombination einzelner Symptome in verschiedene Syndrome, also Unterformen der Schizophrenie. Generell kennzeichnend für die Diagnose Schizophrenie ist nach ICD-10 das Auftreten der folgenden allgemeinen Kriterien für wenigstens einen Monat (Gaebel & Wölwer 2010; Lieb 2012; Dilling *et al.* 2013): mindestens ein Symptom aus den Feldern Ich-Störungen, inhaltliche Denkstörung und Wahnerleben, sowie akustische Halluzinationen oder mindestens zwei Symptome der Bereiche Halluzinationen sonstiger Sinnesentitäten, formale Denkstörung, katatone oder weitere negative Symptome.

Der ICD-10 (Dilling *et al.* 2013) folgend, wird Schizophrenie (F20) in neun verschiedene Unterformen gegliedert (F20.0 - F20.9). Es werden die wichtigsten und zum Verständnis dieser Arbeit nötigen Formen der Schizophrenie kurz vorgestellt.

Die *paranoide Schizophrenie (F20.0)* ist mit etwa zwei Drittel aller schizophrenen Erkrankungen die häufigste Unterform (Gaebel & Wölwer 2010) und wird von Positivsymptomen wie zum Beispiel misstrauischem Wahnerleben, Stimmenhören und weiteren Halluzinationen dominiert. Andere Symptome können in abgeschwächter Form auftreten.

Bei der *hebephrenen Schizophrenie (F20.1)*, welche häufig im Jugendalter beginnt und circa 15% der Schizophrenien ausmacht (Gaebel & Wölwer 2010), fallen insbesondere Störungen des Affekts (beispielsweise inadäquat, albern oder teilnahmslos), des Antriebs und formale Denkstörungen auf. Das Verhalten erscheint anderen gegenüber gleichgültig und die Patienten tendieren zu sozialer Isolation. Positivsymptome können zeitweise untergeordnet auftreten. Die Negativsymptomatik entwickelt sich rasch und ist als prognostisch schlechter einzustufen.

Psychomotorische Auffälligkeiten prägen die Klinik der *katatonen Schizophrenie (F20.3)*. Sie reichen von einer deutlichen oder völligen Reduktion an Bewegungen (Stupor) bis hin zu unangemessener Erregung (World Health Organization & Dilling

2014). Auch Haltungstereotypien, die über längere Zeit beibehalten werden, sind typisch. Heute tritt diese Form der Schizophrenie mit etwa 2% bis 8% aller Fälle nur noch gelegentlich auf (Gaebel & Wölwer 2010).

Falls nach einer oder mehreren akuten schizophrenen Phasen eine deutliche Negativsymptomatik mit Beeinträchtigungen in Antrieb und Sozialverhalten für mindestens ein Jahr lang bestehen bleibt, spricht man von einem *schizophrenen Residuum (F20.5)* (Gaebel & Wölwer 2010). Dieses chronische Stadium ist charakterisiert durch eine Verschlechterung früherer Zustände, wobei die allgemeinen Kriterien der Schizophrenie vorhanden gewesen sein müssen, aktuell jedoch fehlen können (World Health Organization & Dilling 2014). Zu den typischen Symptomen (von denen vier für die Diagnose vorhanden sein müssen) gehören eine Reduktion der psychomotorischen Aktivität, Affektverarmung, Apathie, Verringerung von verbaler und nonverbaler Kommunikation, sowie Verminderung der sozialen Leistungsfähigkeit und Körperpflege. Oftmals führt der Residualzustand zu sozialer Isolation.

Die *Ätiologie der Schizophrenie* wird als multifaktoriell angesehen. Allgemein anerkannt ist das Vulnerabilitäts-Stress-Modell, welches besagt, dass zunächst eine bestimmte Disposition vorhanden sein muss, die den Organismus verletzlich macht. Kommen dann spezielle Umweltfaktoren (zum Beispiel Toxine oder psychosoziale Aspekte) hinzu, führt dies je nach Konstellation und Ausmaß der beeinflussenden Faktoren zum Ausbruch der Erkrankung in ihren verschiedenen Erscheinungsformen (Möller *et al.* 2009; Gaebel & Wölwer 2010; Lieb 2012). Man geht davon aus, dass zu etwa 70% - 80% genetische Faktoren in polygenem Erbgang zur Prädisposition beitragen (Gaebel & Wölwer 2010; Lieb 2012). So kann es zur Störung in verschiedenen Neurotransmittersystemen oder zu einer beeinträchtigten neuronalen Entwicklung kommen (Möller *et al.* 2009). Ebenso werden als Ursachen pränatale Schädigungen des Gehirns, etwa durch frühe Virusinfektionen oder Geburtskomplikationen hervorgerufen, diskutiert (Möller *et al.* 2009; Lieb 2012; Khandaker *et al.* 2013). In strukturellen und funktionellen Untersuchungen des Gehirns fand man bei schizophrenen Patienten im Gegensatz zu gesunden Probanden diverse Auffälligkeiten: Viele Patienten zeigen Erweiterungen im Ventrikelsystem, sowie Volumenreduktionen in Teilen des limbischen Systems und besonders in fronto-temporalen Bereichen der grauen Substanz, welche aus frühen Störungen der

Hirnentwicklung hervorgehen könnten (Kircher & Gauggel 2008; Möller *et al.* 2009; Lieb 2012). In verschiedenen Studien waren Durchblutung und Stoffwechsel in Bereichen des Frontalhirns vermindert, sodass man von „Hypofrontalität“ spricht (Möller *et al.* 2009; Lieb 2012). Die bei schizophrenen Patienten auftretenden kognitiven Defizite könnten auf diesen Veränderungen in Struktur und Funktion des Gehirns basieren (Möller *et al.* 2009; Gaebel & Wölwer 2010).

1.1.2 Rolle der sozialen Kognition bei schizophrenen Patienten

Soziale Kognition stellt ein mehrdimensionales Konzept dar und umfasst jene kognitiven Fähigkeiten, die sozialen Interaktionen zugrunde liegen (Green *et al.* 2008; Pinkham 2014). Dies betrifft die Wahrnehmung und weitere Verarbeitung wie Interpretation von sozialen Informationen aus unserer Umwelt. Diese Prozesse sind essentiell für das zwischenmenschliche Miteinander, da sie es ermöglichen, eigene und fremde Gedanken, Emotionen, Intentionen und Verhaltensweisen zu verstehen und adäquat darauf reagieren zu können (Kircher & Gauggel 2008; Pinkham 2014). Soziale Kognition wird oft auch als kognitive Empathie bezeichnet. Empathie, als übergeordnetes Konzept, beschreibt im Allgemeinen das sich Einfühlen in andere Menschen und ist eine wichtige Grundlage sozialer Interaktion. Der Begriff Empathie wird jedoch nicht einheitlich verwendet, sondern umschreibt wiederum mehrere unterschiedliche Fähigkeiten, die nach Blair in drei Teilbereiche aufgeteilt werden können: kognitive Empathie bzw. soziale Kognition, was das Verstehen von Gedanken anderer bezeichnet, emotionale Empathie, wobei Gefühle nachempfunden werden und motorische Empathie, worunter Blair das automatische Nachahmen anderer versteht (Blair 2005) (siehe Abschnitt *Mögliche Funktionen der Spiegelneurone, Empathie*). In der Schizophrenieforschung erhielt das Feld der sozialen Kognition in den letzten Jahren enorme Aufmerksamkeit. Hierbei wurden insbesondere vier Teilaspekte der sozialen Kognition beleuchtet: die Verarbeitung von Emotionen, soziale Wahrnehmung, die Art und Weise des Attribuierens und die Fähigkeit zur Bildung einer „Theory of Mind“ (ToM, „Mentalizing“) (Green *et al.* 2008; Green & Horan 2010; Pinkham 2014). Durch die Bildung einer „Theory of Mind“, folglich durch das Verstehen des mentalen Zustands eines Gegenübers, wie zum Beispiel dessen Absichten und Intentionen, sowie

Wissen, Glauben, Gedanken, Zweifel oder Wünsche, fällt es leichter, sich in die Perspektive einer anderen Person hineinzusetzen und diese zu verstehen (Premack & Woodruff 1978; Blair 2005; Frith & Frith 2006; Dziobek *et al.* 2008).

Zu der Entstehung und den Mechanismen einer „Theory of Mind“ existieren vor allem zwei theoretische Modellannahmen, die kurz erwähnt werden sollen (Brüne 2005; Kircher & Gauggel 2008; Park *et al.* 2008; Gallagher & Varga 2015). Das *Metarepräsentative Modell* (engl. „theory theory“, TT) geht davon aus, dass man durch stetiges Sammeln von Erfahrungen im sozialen Miteinander Wissen erhält, welches es uns ermöglicht, eine Theorie des mentalen Zustands eines Gegenübers zu bilden. Im Gegensatz dazu besagt die *Simulationstheorie* (engl. „simulation theory“, ST), dass die mentalen Zustände anderer automatisch durch eine innere Repräsentation im eigenen Gehirn simuliert und nachempfunden werden, sodass zum Verstehen keine Metarepräsentation oder Theoretisierung nötig ist. Die Fähigkeit zur Imitation ist hierbei ein wichtiger Aspekt und wird auch als Voraussetzung für die Entwicklung sozialer Kognition angesehen (Park *et al.* 2008; Horan *et al.* 2014). Die spätere Entdeckung der Spiegelneuronen als mögliches neuronales Korrelat der inneren Simulation von Wahrgenommenem unterstützt diese Theorie (Brüne 2005). In den letzten Jahren entstand ein weiteres Modell, die *Interaktionstheorie* (engl. „interaction theory“, IT). Diese unterscheidet sich von den erstgenannten insofern, als dass die direkte Wahrnehmung einer sozialen Interaktion allein genüge, um adäquat darauf zu reagieren und keine innere Repräsentation als Mediator nötig sei (Gallagher & Varga 2015).

Viele schizophrene Patienten zeigen dauerhafte Einschränkungen in sozial-kommunikativen und sozial-kognitiven Kompetenzen (Gaebel & Wölwer 2010). Insbesondere jene mit Negativsymptomatik und chronischen Zuständen leiden vermehrt unter sozialem Rückzug und Isolation, was ein normales berufliches und soziales Leben kaum möglich macht und die Lebensqualität deutlich mindert. Es entwickelte sich die Vorstellung, dass es sich bei Schizophrenie, ähnlich dem Autismus, um eine „Social brain disorder“ handle, somit einer Erkrankung der sozialen Komponenten des Gehirns (Brüne 2005; Burns 2006). Tatsächlich belegen einige Studien und Metaanalysen, dass die Beeinträchtigung der sozialen Kognition eines der Hauptmerkmale bei Schizophrenie darstellt, wobei insbesondere die mangelnde Fähigkeit zur Bildung einer „Theory of Mind“ als wichtiger Teilaspekt sozialer Kognition oft bestätigt wurde

(Brüne 2005; Green & Horan 2010; Pinkham 2014). Sozial kognitive Defizite können bei schizophrenen Patienten schon früh auftreten und sind zum Teil schon vor dem eigentlichen Krankheitsausbruch nachweisbar (Gaebel & Wölwer 2010). Sie bleiben mit möglichen Schwankungen den Krankheitsverlauf über, selbst bei Remission, stabil vorhanden, sind krankheitsspezifisch und scheinen trotz Überlappungen unabhängig von neurokognitiven Vorgängen zu sein (Kircher & Gauggel 2008; Green & Horan 2010; Ventura *et al.* 2013). Selbst bei Verwandten ersten Grades, die nicht an Schizophrenie erkrankt waren, konnte man ToM-Defizite erfassen (de Achával *et al.* 2010), was insgesamt auf einen „Trait marker“ (charakteristisches Wesensmerkmal einer Erkrankung) hinweist, welcher möglicherweise je nach Krankheitszustand beeinflusst wird (Brüne 2005; Kircher & Gauggel 2008). In einer Metaanalyse von Cohen und Kollegen wurde deutlich, dass Patienten mit andauernder Negativsymptomatik unter einer stärkeren Beeinträchtigung der sozialen Kognition leiden, als solche ohne defizitäre Symptome (Cohen *et al.* 2007). Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass die Störungen von sozialer Kognition bzw. ToM bei schizophrenen Patienten in erheblichem Ausmaß zu den Beeinträchtigungen der Fertigkeiten im sozialen Umgang beitragen (Brüne *et al.* 2007; Green *et al.* 2008; Green & Horan 2010). Ebenso zeigte sich, dass durch eine gezielte Behandlung sozial kognitiver Fähigkeiten Verbesserungen im Bereich sozialer Fertigkeiten erzielt werden können (Green & Horan 2010; Pinkham 2014).

Nicht nur die Beeinträchtigungen des Sozialverhaltens im Alltag von schizophrenen Patienten werden durch Störungen in der sozialen Kognition beeinflusst. Im Jahr 1992 entwickelte Christopher D. Frith in seiner wegweisenden Arbeit (Frith 1992) die These, dass das gesamte Krankheitsbild der Schizophrenie mit seinen verschiedenen charakteristischen Positiv- und Negativsymptomen auf der Unfähigkeit der Patienten beruhe, eine adäquate „Theory of Mind“ zu bilden (Frith 1992; Brüne 2005; Kircher & Gauggel 2008): Schizophrenie, eine Störung der Repräsentation eigener und fremder mentaler Zustände (Montag *et al.* 2011a). Durch ein Defizit in der Bildung einer adäquaten „Theory of Mind“ werden innere und äußere Signale fehlinterpretiert und subjektive Gedanken als real gewertet. Eine geschädigte ToM führe nach Frith zum einen zu einer gestörten Willensbildung, da eigene Ziele nicht realisiert werden, was Negativsymptome und desorganisiertes Verhalten hervorrufe. Ich-Störungen wie das

Gefühl von Fremdsteuerung und Stimmenhören beruhen auf Beeinträchtigungen innere Absichten als eigen zu erkennen, folglich einer fehlerhaften Selbststeuerung. Ebenso könne das Verstehen von Intentionen anderer durch ein ToM-Defizit nicht adäquat vermittelt werden und führe zu Fehlinterpretationen wie Wahnerleben. Eigene und fremde Gedanken, Emotionen und Intentionen würden somit nicht valide wahrgenommen und interpretiert, was je nachdem ob der Schwerpunkt auf einer beeinträchtigten Eigen- oder Fremdwahrnehmung liege, zu den verschiedenen Symptomen führe (Kircher & Gauggel 2008). Negativsymptome seien hierbei am stärksten von einem ToM-Defizit betroffen.

Ein weiteres Konzept zum ToM-Defizit bei Schizophrenie entstand durch Hardy-Baylé, welches einen Schwerpunkt in Beeinträchtigungen von Exekutivfunktionen und Planung sieht und darin Symptome wie Desorganisation in Gedanken und Sprache begründet (Hardy-Bayle *et al.* 1994; Brüne 2005; Kircher & Gauggel 2008).

Schließlich entwickelte sich die Vorstellung, dass eine Überattribution von Wahrnehmungen („Overmentalizing“, „Hyper-ToM“ (Abu-Akel & Bailey 2000)), durch die Fehlinterpretation von Umweltsignalen als Halluzinationen oder Wahnerleben, zu Positivsymptomen führen könnte (Frith 2004; Montag *et al.* 2011a). Negativsymptome und desorganisiertes Verhalten hingegen könnten durch eine Reduktion („Undermentalizing“) oder Verlust der ToM-Aktivität („no ToM“) zustande kommen (Frith 2004; Montag *et al.* 2011a; Fretland *et al.* 2015). In vielen Studien gelang es, einen Zusammenhang zwischen ToM-Defiziten und Negativsymptomen zu zeigen (Frith 2004; Brüne 2005; Montag *et al.* 2011a). Die Ergebnisse bezüglich Positivsymptomen jedoch bleiben kontrovers, wobei dies, wie Montag und Kollegen beschreiben, auch an unzureichendem Assessment liegen könnte, da oft lediglich zwischen vorhandener und nicht-vorhandener ToM unterschieden wird, statt zwischen überhöhter und erniedrigter ToM-Fähigkeit (Montag *et al.* 2011a). Dennoch existieren Hinweise für „Overmentalizing“ bei schizophrenen Patienten mit Positivsymptomatik. In einer Würzburger EEG-Studie zur Erforschung der elektrophysiologischen Prozesse bei der Verarbeitung von neutralen und emotionalen Gesichtsausdrücken von Herrmann und Kollegen fiel auf, dass insbesondere paranoid schizophrene Patienten dazu tendierten, neutrale Gesichtsausdrücke als emotional überzuinterpretieren, was sich

auch in einer höheren Gehirnaktivierung bei neutralen Stimuli im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe widerspiegelte (Herrmann *et al.* 2006). In einer jüngst publizierten Studie fanden Fretland und Kollegen eine signifikante Korrelation zwischen Positivsymptomatik und „Overmentalizing“ (Fretland *et al.* 2015). Die Theorie Positivsymptome seien mit „Overmentalizing“ und Negativsymptome mit „Undermentalizing“ assoziiert, zeigt somit Evidenz. Montag und Kollegen konnten schließlich in ihrer Studie eine signifikante Korrelation zwischen „Overmentalizing“ und Positivsymptomatik feststellen, sowie einen Zusammenhang zwischen „Undermentalizing“ und Negativsymptomatik (Montag *et al.* 2011a). Eine weitere kürzlich publizierte Studie von Ventura und Kollegen beschreibt einen Zusammenhang zwischen verminderter ToM-Fähigkeit und Schwere der Negativsymptomatik und deutet ihre Ergebnisse als Hinweise für einen indirekten Pfad der Entwicklung einer beeinträchtigten ToM-Fähigkeit über die Ausbildung von Negativsymptomatik zu einem ungünstigen Einfluss auf die Funktionalität in beruflichem und sozialem Alltag (Ventura *et al.* 2015). Wie Montag passend formulierte, ist es aufgrund des großen Einflusses der Störungen in der Bildung einer „Theory of Mind“ auf alltägliche und soziale Fertigkeiten wichtig, die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen der Komponenten von sozialer Kognition bei schizophrenen Patienten zu untersuchen (Montag *et al.* 2011a).

1.2 Das Spiegelneuronensystem

1.2.1 Entdeckung der Spiegelneurone bei nichtmenschlichen Primaten

Bei der Erforschung des Motorkortex am Makaken, einer Affenspezies, machte eine italienische Forschergruppe um Gallese und Rizzolatti Anfang der neunziger Jahre eine unerwartete Entdeckung (di Pellegrino *et al.* 1992; Gallese *et al.* 1996; Rizzolatti *et al.* 1996a). Sie zeichneten die elektrische Aktivität von Nervenzellen im prämotorischen Kortex (Areal F5) auf, die, vorhergehenden Studien zufolge, während zielgerichteter Hand- und Mundbewegungen aktiv waren. Neben kanonischen Neuronen, die bei der reinen Präsentation eines Objekts Aktivität zeigten, fanden sie Motoneurone, die nicht nur bei der Ausführung einer zielgerichteten Handbewegung feuerten, sondern auch bei der reinen Beobachtung derselben Aktion, als diese durch den Versuchsleiter ausgeführt wurde (Rizzolatti & Craighero 2004). Jene Eigenschaft zeigten etwa 17% der aufgezeichneten Neurone in dem F5-Areal. Um sie zu aktivieren, musste eine Interaktion zwischen Hand oder Mund und einem Objekt vorhanden sein. Ihre Entdecker nannten diese außergewöhnlichen visuomotorischen Nervenzellen Spiegelneurone, da sie den Eindruck hatten, diese Neurone spiegelten eine beobachtete Bewegung im eigenen Gehirn in der Art und Weise, als würde die Bewegung tatsächlich von der beobachtenden Person selbst durchgeführt. Bei der Ausführung von Hand- und Mundbewegungen wurden die Spiegelneurone besonders aktiv (mehr als bei einer Greifbewegung durch ein Werkzeug etwa), manche feuerten auch bei beiden Arten der Bewegung, wenn diese das gleiche Ziel verfolgten. Dies passt zur Lokalisation im Areal F5, da man davon ausgeht, dass hier Bewegungen zielkodiert geplant werden (Rizzolatti *et al.* 2014). Aus diesen Erkenntnissen schloss man, dass die Spiegelneuronenaktivität von der Bedeutung bzw. dem eigentlichen Sinn einer Bewegung abhängt. Sie sahen die Spiegelneuronen schon bald als neuronales Korrelat zum Wiedererkennen und Verstehen von Bewegungen anderer an (Gallese *et al.* 1996). Die weiteren möglichen Funktionen der Spiegelneurone werden im Verlauf erläutert (siehe Abschnitt *Mögliche Funktionen der Spiegelneurone*).

Nervenzellen mit diesen Eigenschaften wurden beim Affen ebenso an weiteren Stellen im Gehirn gefunden. Zunächst fand man sie, wie beschrieben, im Areal F5, dem ventralen prämotorischen Kortex, welcher im inferioren Frontalkortex lokalisiert ist.

Außerdem konnten Spiegelneurone im Bereich des inferioren Parietallappens (IPL, Areal PF und PFG des Affen) nachgewiesen werden, welcher mit dem präfrontalen Kortex verbunden ist (Cattaneo & Rizzolatti 2009). Des Weiteren fand man Nervenzellen mit Spiegelneuronenaktivität im superioren temporalen Sulcus (STS), der visuelle Informationen an das Areal F5 weiterleitet. Gemeinsam bilden die Spiegelneurone ein parieto-frontales Netzwerk, welches nur eine von vielen parieto-frontalen Verbindungen darstellt (Cattaneo & Rizzolatti 2009). Die Spiegelneurone befinden sich somit inmitten eines Geflechts parieto-frontaler Schaltkreise, welche für die Organisation von Bewegungen und für die sensorimotorische Integration von großer Bedeutung sind (Iacoboni & Dapretto 2006). Eine neuere Untersuchung konnte Spiegelneurone, entgegen früherer Erwartungen, zudem im Areal M1 des Affen feststellen (Tkach *et al.* 2007).

Es erfolgte die Erforschung weiterer Eigenschaften von Spiegelneuronen. So wurden drei Hauptgruppen von Spiegelneuronen beschrieben (Gallese *et al.* 1996; Rizzolatti & Craighero 2004; Iacoboni & Dapretto 2006): Streng kongruente (engl. „strictly congruent“) Spiegelneurone feuern bei dem Ausführen und Beobachten einer identischen Bewegung. Weitestgehend kongruente (engl. „broadly congruent“) Spiegelneurone, welche etwa zwei Drittel der untersuchten Spiegelneurone ausmachten, feuern beim Ausführen bzw. Beobachten einer nicht zwangsläufig identischen Bewegung, die jedoch dasselbe Ziel verfolgt. Als dritte Gruppe wurden wenige nicht kongruente (engl. „non-congruent“) Spiegelneurone beschrieben (Gallese *et al.* 1996). Im IPL fand man Spiegelneurone, die je nach Intention einer Bewegung (Greifen um zu essen oder Greifen um etwas zu platzieren) aktiv waren - Spiegelneurone seien somit selektiv aktiv (Fogassi *et al.* 2005). Kohler und Kollegen zeigten in ihrer Studie, dass ein Teil der Spiegelneuronen nicht nur beim Beobachten einer bestimmten Bewegung aktiv wurde, sondern auch, wenn lediglich ein repräsentierendes Geräusch der Bewegung zu hören war (Kohler *et al.* 2002). Die Forscher bezeichneten sie als audiovisuelle Spiegelneurone, welche eine Rolle in der Sprachentwicklung spielen könnten. Einer weiteren Studie zufolge zeigten Spiegelneurone ebenso Aktivität, wenn die alleinige Absicht einer Bewegung offensichtlich war, die Bewegung an sich jedoch zum Teil verborgen blieb (Umiltà *et al.* 2001). Umiltà und Kollegen schlossen aus diesen Ergebnissen, dass eine geistige Repräsentation der motorischen Bewegung einer

anderen Person im eigenen Gehirn erstellt werden kann, auch wenn die Bewegung nicht vollständig zu sehen, ihr Ziel jedoch offensichtlich ist. Weitere Faktoren, die die Aktivität der Spiegelneurone im Gehirn von Affen beeinflussen, sind räumliche Aspekte wie Orientierung, die Distanz zwischen Affe und beobachteter Bewegung und dessen Blickrichtung, sowie die subjektive Wertigkeit des beobachteten Objekts und Typ des Stimulus (Oosterhof *et al.* 2013; Rizzolatti *et al.* 2014). Im Gegensatz zu den ersten Studien, in denen die wirksamen Stimuli limitiert auf natürliche Effektoren zu sein schienen und Spiegelneuronenaktivität nicht etwa durch das Benutzen von Werkzeugen ausgelöst wurde (Gallese *et al.* 1996; Rizzolatti *et al.* 1996a), zeigten nachfolgende Studien hingegen eine Aktivierung in Spiegelneuronenregionen für Handbewegungen beim Affen, ausgelöst durch das Beobachten einer Greifbewegung mithilfe einer Zange (Ferrari *et al.* 2005; Umiltà *et al.* 2008; Rochat *et al.* 2010). Hierbei handelte es sich jedoch um Affen, die entweder visuelle Erfahrung mit Werkzeugen im Labor hatten (Ferrari *et al.* 2005) oder zuvor auf das Benutzen von Zangen trainiert wurden (Umiltà *et al.* 2008; Rochat *et al.* 2010). Aus diesen Ergebnissen schloss man abermals, dass Spiegelneurone eher das Ziel einer motorischen Bewegung kodieren, als die Bewegung an sich und die Art und Weise des Erreichens des Ziels von untergeordneter Rolle zu sein schien. Fraglich bleibt, ob das später aufgekommene Vorhandensein des Umgangs mit Werkzeug im Motorrepertoire der Affen oder allein die visuelle Erfahrung ausschlaggebend für die zu den frühen Studien verschiedenen Ergebnisse sei (Rochat *et al.* 2010).

Durch die Entdeckung der Spiegelneurone veränderte sich die Vorstellung des motorischen Systems: Dieses scheint nicht nur an der reinen Bewegungsplanung bzw. -ausführung beteiligt zu sein, sondern sei zudem in der Lage, eine Bewegung desselben Ziels durch reine Beobachtung (oder gar durch Hören bzw. dessen Vorstellung) anhand identischer Nervenzellen zu repräsentieren (Rizzolatti *et al.* 2014).

1.2.2 Das menschliche Spiegelneuronensystem

Nach der Entdeckung der Spiegelneurone im Gehirn von Makaken stieg das Interesse daran, ob im menschlichen Gehirn ebenfalls Nervenzellen mit ähnlichen Eigenschaften existieren. Da sich beim Menschen jedoch die elektrische Aktivität einzelner Nervenzellen im Experiment nicht wie in der Makakenforschung nachweisen lässt, startete man den Versuch, Spiegelneurone mit indirekten neurophysiologischen und neurobildgebenden Methoden zu finden.

Die ersten Hinweise darauf, dass es auch beim Menschen Nervenzellen geben könnte, die sowohl beim Ausführen einer Bewegung als auch beim Beobachten einer vergleichbaren Bewegung, durchgeführt durch eine andere Person, aktiv sind, entdeckte man Mitte der neunziger Jahre. In einer TMS-Studie fanden Fadiga und Kollegen im Jahr 1995 (Fadiga *et al.* 1995) eine erhöhte kortikale Erregbarkeit im Motorkortex, als ein Proband eine Bewegung, die durch eine andere Person durchgeführt wurde, beobachtete. Sie schlossen daraus, dass es beim Menschen, ebenso wie beim Affen zuvor entdeckt, ein aufeinander abgestimmtes System für ausgeführte und beobachtete Bewegungen geben könnte. 1996 zeigten Rizzolatti und Kollegen (Rizzolatti *et al.* 1996b) in einer PET-Studie, dass insbesondere zwei Hirnareale bei der Beobachtung von Bewegungen aktiv wurden: der linke Sulcus temporalis superior (STS) und der kaudale Abschnitt des linken inferioren Frontalgyrus (IFG). Die Aktivierung im IFG erstaunte, da dort das Broca-Areal liegt, welches ein wichtiges Sprachzentrum im menschlichen Gehirn darstellt. Nach und nach folgten weitere Studien, die insbesondere mittels Neurobildgebung wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), jedoch auch mithilfe von Positronen-Emissions-Tomographie (PET), transkranieller Magnetstimulation (TMS), Magnetenzephalographie (MEG) oder Elektroenzephalographie (EEG), nach weiteren Indizien und Merkmalen eines menschlichen Pendant zu den Spiegelneuronen beim Affen suchten.

2006 beschrieben Iacoboni und Dapretto (Iacoboni & Dapretto 2006) das bei der Ausführung und Beobachtung von Bewegungen aktivierte parieto-frontale Netzwerk in Zusammenschau vorheriger Daten als das klassische menschliche Spiegelneuronensystem. Dieses besteht aus drei Anteilen, welche untereinander anatomisch und funktionell verbunden sind. Hierzu gehört der inferiore Frontalkortex,

in dem zum einen der inferiore frontale Gyrus (IFG) und zum anderen der ventrale prämotorische Kortex (PMC) aktiv sind. Beide Areale seien, laut Iacoboni, eher für die Planung des Ziels von Aktionen wichtig. Außerdem zeigt der rostrale Anteil des inferioren Parietallappens (IPL) Aktivierung, in dem die motorischen Aspekte einer Bewegung verarbeitet werden. Für den hauptsächlich visuellen Input in die Spiegelneuronenareale sorgt der posteriore Teil des superioren temporalen Sulcus (STS), welcher den dritten Anteil darstellt. Diese Ergebnisse passen gut zu den im Affen gefundenen Lokalisationen der Spiegelneurone in den Arealen F5 und PF/PFG: Einige Forscherkreise nehmen an, dass PMC und IFG, incl. Broca-Areal (Brodmann-Areal 44), das menschliche Homolog des Areals F5 darstellen und der IPL das Pendant zu den Arealen PF/PFG beim Affen ist (Gallese *et al.* 1996; Rizzolatti *et al.* 1996a; Rizzolatti & Craighero 2004; Molenberghs *et al.* 2012). Cattaneo und Rizzolatti formulierten 2009 zwei Hauptnetzwerke beim Menschen mit Spiegeleigenschaften (Cattaneo & Rizzolatti 2009): Zum einen das parieto-frontale Netzwerk, welches durch motorische Bewegungen sowie deren Beobachtung aktiviert wird und in dieser Arbeit näher betrachtet werden soll. Zum anderen ein limbisches Spiegelneuronensystem, mit Aktivierungen von unter anderem der Insula und dem anterioren medialen frontalen Kortex, bei dem affektive Eindrücke eine Rolle spielen.

Es folgten zahlreiche weitere Studien, die jedoch unterschiedliche bildgebende und neurophysiologische Verfahren sowie verschiedene Aufgabentypen verwandten, um das Spiegelneuronensystem im menschlichen Gehirn zu aktivieren. Immer mehr Hirnareale auch außerhalb des klassischen Netzwerks wurden dem Spiegelneuronensystem als zugehörig identifiziert. Im Jahr 2012 verglichen Molenberghs und Kollegen daher 125 fMRT-Studien, welche auftretende Gehirnaktivierungen dem menschlichen Spiegelneuronensystem zugewiesen hatten (Molenberghs *et al.* 2012). Neben den klassischen Spiegelneuronenarealen, in denen sich konsequent Aktivierung nachweisen ließ, fanden sie signifikante Aktivitätsanhäufungen in weiteren, auch unerwarteten Arealen, wie dem superioren Parietallappen, dem dorsalen prämotorischen Kortex, dem posterioren mittleren temporalen Gyrus und dem Cerebellum. Diesen Daten zufolge bestünde beim Menschen ein ausgedehntes Netzwerk von Gehirnregionen, welche Aspekte von Spiegeleigenschaften zu besitzen scheinen. Molenberghs und Kollegen postulieren daher ein Hauptnetzwerk, welches durch den klassischen

Spiegelmechanismus aktiviert wird (also Beobachten und Ausführung einer Bewegung), bestehend aus inferiorem frontalem Gyrus, dorsalem und ventralem prämotorischem Kortex, superiorem und inferiorem Parietallappen. Alle weiteren Regionen, die an somatosensorischen, auditorischen oder emotionalen Prozessen beteiligt seien, ergänzten diese Areale je nachdem welche Sinnesmodalitäten angesprochen würden. Im Vergleich zum Affen kann also festgestellt werden, dass das menschliche Spiegelneuronensystem ausgedehnter zu sein scheint und nicht nur auf motorische Regionen beschränkt ist (Winerman 2005; Cattaneo & Rizzolatti 2009; Molenberghs *et al.* 2012). Man geht davon aus, dass dieses System beim Menschen bilateral existiert, es jedoch in der linken Hemisphäre zu einer stärker ausgeprägten Aktivierung kommt (Iacoboni & Dapretto 2006; Caspers *et al.* 2010).

Die frontalen und parietalen Spiegelneuronenregionen zeigen einer Studie von Buccino und Kollegen zufolge eine somatotopische Gliederung (Buccino *et al.* 2001). Während der IFG eher bei Hand- und Mundbewegungen aktiv wird, zeigen präzentrale Areale Aktivität bei proximalen Arm- und Halsbewegungen (Rizzolatti & Craighero 2004). Im Parietallappen ist die Somatotopie gleich verteilt wie beim Affen.

Interessant ist, dass es bei objektbezogenen (transitiven) Greifbewegungen zu einer ausgedehnteren Aktivierung kommt (frontal und parietal), wohingegen nicht objektbezogene (intransitive) Greifbewegungen nur frontale Aktivierung auslösen (Rizzolatti & Craighero 2004). Dies steht im Gegensatz zu den Erkenntnissen aus der Makakenforschung, bei der keine Spiegelneuronenaktivität bei nicht-objektbezogenen Greifbewegungen zu erkennen war.

Welche weiteren Eigenschaften menschlicher Spiegelneuronen konnte man durch bildgebende Verfahren ermitteln?

Iacoboni und Kollegen (Iacoboni *et al.* 1999; Iacoboni & Dapretto 2006) zeigten in einer fMRT-Studie, dass es zu einer ansteigenden Aktivierung in Teilen des menschlichen Spiegelneuronensystems kam: Die geringste Aktivierung erfolgte bei der reinen Beobachtung einer Bewegung, darauf folgte eine Mehraktivierung beim Ausführen der Bewegung und die höchste Aktivierung wurde während einer Imitationsaufgabe gemessen, bei der die Bewegung gleichzeitig beobachtet und ausgeführt wurde. Wie schon am Affen gezeigt, besteht eine starke Kongruenz zwischen beobachteter und ausgeführter Bewegung (Cattaneo & Rizzolatti 2009). Das

Spiegelneuronensystem kodiert ebenso für einfache Bewegungen und reagiert zielbezogen (Cattaneo & Rizzolatti 2009; Rizzolatti *et al.* 2014). Zum Beispiel führten Gazzola und Kollegen (Gazzola *et al.* 2007b) eine Studie mit aplasischen Probanden ohne Arme durch, die bei der Beobachtung von Handbewegungen eine Aktivierung im Spiegelneuronensystem zeigten, obwohl sie diese Bewegung nie ausführen, das Ziel jedoch auf andere Art und Weise (z.B. mit den Füßen) verrichten konnten (Rizzolatti *et al.* 2014). In einer Studie von Buccino und Kollegen, in der Mundbewegungen von Mensch, Affe und Hund beobachtet wurden, sah man je nach Art und Ziel der beobachteten Bewegung eine speziesübergreifende Aktivierung im menschlichen Gehirn (Buccino *et al.* 2004a; Ocampo & Kritikos 2011). Sind die beobachteten Bewegungen Teil des eigenen motorischen Repertoires, kommt es zu einer Aktivierung im Spiegelneuronensystem. Das Bellen eines Hundes allerdings, welches nicht zum menschlichen Bewegungsrepertoire gehört, führt lediglich zur visuellen Wahrnehmung, nicht jedoch zu Spiegelneuronenaktivität in motorischen Hirnarealen (Buccino *et al.* 2004a; Rizzolatti & Craighero 2004). Des Weiteren scheint die Erfahrung des Beobachters mit der wahrgenommenen Bewegung eine Rolle zu spielen (Cattaneo & Rizzolatti 2009). So konnte in einer Studie nachgewiesen werden, dass es in einer Gruppe professioneller Tänzer beim Betrachten von vertrauten Tanzschritten zu einer größeren Aktivierung in den Spiegelneuronenarealen kam als bei Laien oder bei sich nicht im eigenen Motorrepertoire befindlichen Schritten (Calvo-Merino *et al.* 2005, 2006). Durch Training unbekannter Tanzschritte nahm die Aktivierung im Spiegelneuronensystem bei erneuter Untersuchung zu (Cross *et al.* 2006). Buccino und Kollegen zeigten 2004 in einer weiteren Studie, bei der es um das Erlernen von Gitarren-Akkorden von Laien durch Imitation ging, eine starke Aktivierung im Spiegelneuronensystem unter anderem während der Formation neuen Motorrepertoires in der Pause zwischen Beobachtung des neuen Akkordgriffs und der anschließenden Ausführung (Buccino *et al.* 2004b; Cattaneo & Rizzolatti 2009). Zudem zeigten weitere Untersuchungen, dass die Aktivierung des Spiegelneuronensystems beim Menschen, vergleichbar zum Affen, von der Intention einer Bewegung abhängig ist. Iacoboni und Kollegen gelang es 2005 einen signifikanten Signalanstieg im posterioren IFG und ventralen PMC mittels fMRT nachzuweisen, wenn beobachtete Bewegungen in einen bestimmten Kontext eingebettet waren, der eine spezifische Intention suggerierte

(Greifen zum Trinken oder Greifen zum Aufräumen) (Iacoboni *et al.* 2005). In einer anderen Studie, durchgeführt von Cattaneo und Kollegen, konnte man beim Beobachten von Greifbewegungen zum Essen bei Kindern Aktivität in für die Mundöffnung nötigen Muskeln messen, nicht jedoch bei Greifbewegungen, um etwas wegzuworfen (Cattaneo *et al.* 2007; Cattaneo & Rizzolatti 2009). Man stellte sich vor, dass diese Muskelaktivierung bei Beobachtung über das Spiegelneuronensystem vermittelt wurde. Ähnlich wie die audiovisuellen Spiegelneurone beim Affen, gibt es Studien, die die Existenz eines Echo-Neuronen-Systems beim Menschen vermuten: Hört ein Mensch verbale Stimuli, so konnte man eine Aktivierung in sprachbezogenen Motorregionen feststellen (Rizzolatti & Craighero 2004). Auch der Frage nach der Notwendigkeit eines biologischen Akteurs bei der Ausführung der Bewegung gingen verschiedene Forschergruppen nach und erhielten kontroverse Ergebnisse. Tai und Kollegen fanden 2004 in ihrer PET-Studie Spiegelneuronenaktivität im menschlichen Gehirn bei der Beobachtung zielgerichteter Greifbewegungen, als diese durch Menschen ausgeführt wurden, nicht jedoch bei der Durchführung der Bewegung durch einen Roboterarm (Tai *et al.* 2004; Calvo-Merino *et al.* 2005). Man schloss daher daraus, dass menschliche Spiegelneurone lediglich biologische Bewegungen repräsentierten. In einer darauffolgenden fMRT-Studie von Gazzola und Kollegen im Jahr 2007 konnte, im Gegensatz dazu, Spiegelneuronenaktivität sowohl durch menschliche als auch durch robotergesteuerte Greifbewegungen ausgelöst werden (Gazzola *et al.* 2007a). Zudem zeigten sie, dass es bei mehrfacher Beobachtung der gleichen Bewegung zu einer starken Habituation im Spiegelneuronensystem kam. Dies sei eine mögliche Erklärung für die nicht vorhandene Aktivierung bei Tai und Kollegen, in deren Studie die gleiche Aktion immer wiederholt wurde und sich zudem die menschlichen Bewegungen in den Durchgängen unterschieden (Tai *et al.* 2004; Gazzola *et al.* 2007a). Aus ihren Ergebnissen schlossen Gazzola und Kollegen, dass das Ziel einer Aktion wichtiger ist, als die Art des Erreichens dieser (gleichgültig ob durch einen Mensch oder einen Roboter ausgeführt), wenn sich das Ziel der Bewegung im eigenen Motorrepertoire befindet (Gazzola *et al.* 2007a). Ist dies nicht der Fall, sei die Aktivierung des Spiegelneuronensystems abhängig vom Ausmaß der Kongruenz zwischen durchgeführter und beobachteter Bewegung.

All diese Studien legen nahe, dass es ein menschliches Äquivalent zu den im Gehirn des Affen gefundenen Spiegelneuronen geben könnte und beschreiben sogar bestimmte Eigenschaften anhand dieser spezifischen Gehirnaktivierungen. Jedoch sind die Methoden am Menschen sehr viel ungenauer in ihrer räumlichen und zeitlichen Auflösung als die Aufzeichnung der elektrischen Aktivität einzelner Nervenzellen in der Makakenforschung. So zum Beispiel enthält ein Voxel aus einer fMRT-Untersuchung die Information von tausenden darin liegenden Neuronen, was bedeutet, dass darin motorische sowie visuelle Neuronen nebeneinander liegen könnten, die gemeinsam ein Bild visuomotorischer Eigenschaften abgeben (Oosterhof *et al.* 2013). Zudem wurde kritisiert, dass die beim Menschen gemessene vermeintliche Spiegelneuronenaktivität auch generelle Effekte darstellen könnte, die bei der Bewältigung der verschiedenen Aufgabentypen von Nöten sind, wie zum Beispiel Hirnaktivität der visuellen Wahrnehmung, Kurzzeitgedächtnis, Bewegungsplanung und -ausführung oder Aufmerksamkeitsprozesse (Dinstein *et al.* 2008; Oosterhof *et al.* 2013). Ein Beweis für die Existenz wirklicher Spiegelneurone, die beim Ausführen sowie beim Beobachten feuern, ist anhand jener Studien nicht gegeben. Daher sprach man beim Menschen auch eher von einem System mit Spiegeleigenschaften, statt von Spiegelneuronen an sich (Winerman 2005).

Amerikanischen Forschern um Mukamel gelang es schließlich 2010 die elektrische Aktivität von Nervenzellen im menschlichen Gehirn aufzuzeichnen, welche tatsächlich Spiegelneuronenaktivität, wie beim Makaken, zeigten (Mukamel *et al.* 2010). Die Messungen fanden an pharmakotherapieresistenten Epilepsie-Patienten statt, die mit intrakraniellen Tiefenelektroden versorgt wurden, um Anfallsfoci für eine operative Versorgung zu identifizieren. Daher war es im Rahmen dieser Studie lediglich möglich, Nervenzellaktivität in eher medialen Hirnanteilen zu bestimmen (mittlere Frontal- und Temporalkortizes) und nicht in den „klassischen“ Spiegelneuronenarealen. Dennoch fand man Neurone, die während des Ausführens von Greifbewegungen sowie bei deren Beobachtung feuerten. Diese lagen im supplementmotorischen Kortex (wichtig für die Planung und Initialisierung von Bewegungen) sowie dem Hippocampus und dessen Umgebung im medialen Temporallappen (Anteil an Gedächtnisfunktionen). Aus ihren Ergebnissen schlossen Mukamel und Kollegen, dass multiple Systeme im menschlichen Gehirn mit Nervenzellen ausgestattet sein könnten, die Spiegeleigenschaften aufweisen.

Tatsächlich beweist das Team die Existenz von Spiegelneuronen auf Nervenzell-Ebene und findet sie in Regionen, die funktionell verschieden sind von jenen, die zuvor in der Literatur als Spiegelneuronenareale beschrieben wurden.

1.2.3 Mögliche Funktionen der Spiegelneurone

Seit der Entdeckung der Spiegelneurone entwickelte sich ein immer größer werdendes Interesse an deren Erforschung. Schon früh wurde vermutet, dass sie eine Rolle bei verschiedenen kognitiven Funktionen spielen könnten, wie dem Verstehen von Aktionen, Imitation bis hin zur Vermittlung von Empathie (Molenberghs *et al.* 2012). Auch ihre mögliche Beteiligung an verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen wurde untersucht.

1.2.3.1 Verstehen von Handlungen

Die zunächst an Makaken vor etwa 20 Jahren entdeckten Spiegelneurone feuern bei der Ausführung einer Bewegung sowie bei der Beobachtung einer vergleichbaren Bewegung, wenn diese durch eine andere Person durchgeführt wird. Jene überraschende Eigenschaft führte zu zahlreichen Interpretationen bezüglich der Funktion von Spiegelneuronen. Ihre Entdecker postulierten früh die Vermutung, Spiegelneurone würden die beobachteten Bewegungen innerlich repräsentieren und seien verantwortlich für das Verstehen von Handlungen anderer Menschen (di Pellegrino *et al.* 1992; Gallese *et al.* 1996; Rizzolatti *et al.* 1996a). Durch das Hervorrufen von identischen Nervenzellaktivitäten beim Beobachten einer Handlung, wie auch beim eigenem Ausführen, könne nicht nur die Bewegung an sich, sondern auch ihre Bedeutung durch diesen direkt aufeinander abgestimmten Mechanismus für ausgeführte und beobachtete Bewegungen erkannt werden (Rizzolatti *et al.* 1996a). Schon di Pellegrino schrieb 1992, dass das Verstehen von motorischen Bewegungen anderer für die soziale Interaktion in einer Gruppe sowohl bei Menschen als auch bei Affen, etwa bezüglich der Auswahl geeigneter Reaktionen, von großer Bedeutung sei und sprach den kürzlich

entdeckten Spiegelneuronen die Beteiligung an diesem Prozess zu (di Pellegrino *et al.* 1992).

Zahlreiche darauffolgende Studien, die das Spiegelneuronensystem an Makaken und Menschen untersuchten, teilen diese Annahme. Die Eigenschaft der Spiegelneurone zu feuern, wenn ein spezifisches Ziel erreicht wird, unabhängig davon, ob dieses mit Hand, Mund, Fuß, Werkzeug oder Roboterarm verwirklicht wird, untermauert die Ansicht, dass die Ziele der jeweiligen beobachteten Bewegung im eigenen Gehirn automatisch repräsentiert werden, ohne aktiv darüber nachdenken zu müssen, und Spiegelneurone somit grundlegend für das Verstehen von Handlungen anderer sind (Gazzola *et al.* 2007a, 2007b; Umiltà *et al.* 2008; Cattaneo & Rizzolatti 2009; Rochat *et al.* 2010). Ebenso geben die Aktivierung motorischer Spiegelneurone durch das Hören eines die Zielbewegung repräsentierenden Geräuschs oder durch das Verstehen der alleinigen Absicht einer Bewegung, auch wenn diese zum Teil verborgen bleibt, Hinweise darauf, dass Spiegelneurone bestimmte Handlungen kodieren und dazu beitragen, jene Handlungen im eigenen Kopf zu erkennen, nachzuempfinden und zu verstehen (Umiltà *et al.* 2001; Kohler *et al.* 2002).

1.2.3.2 Imitation und Imitationslernen

Ein weiterer Aspekt, der ebenso gleich nach ihrer Entdeckung aufgegriffen und mit der innerlichen Repräsentation von Bewegungen anderer durch Spiegelneurone begründet wurde, ist die Beteiligung von Spiegelneuronen an Imitationsprozessen (Gallese *et al.* 1996). *Imitation* bedeutet, die Bewegung einer anderen Person zu beobachten und zeitgleich oder kurz darauf nachzuahmen. Unter dem Begriff *Imitationslernen* versteht man das Erlernen neuer Bewegungen durch das alleinige Beobachten dieser bei anderen (Rizzolatti *et al.* 2014). Wie Iacoboni und Dapretto schreiben, stellt Imitation eine der Hauptformen sensorimotorischer Integration dar – jene wesentliche Eigenschaft, die den Spiegelneuronen zugeschrieben wird (Iacoboni & Dapretto 2006). Zum einen sei die Fähigkeit zur Imitation anderer wichtig für das Lernen und wird schon in der frühen kindlichen Entwicklung genutzt. Zum anderen sei Imitation wesentlich für die Entwicklung sozialer Kompetenzen.

Schon in den ersten Arbeiten der Erforschung des Spiegelneuronensystems beim Makaken stellte man sich vor, dass Imitation durch ein aufeinander abgestimmtes System für ausgeführte und beobachtete Bewegungen vermittelt werden könnte und Spiegelneurone möglicherweise das Korrelat dafür seien (Gallese *et al.* 1996). Ein solcher Mechanismus könne, wie Gallese und Kollegen im Jahr 1996 vermuteten, das Wichtigste beobachteter Bewegungen wahrnehmen und direkt auf spezifische Neurone mit Motoreigenschaften übertragen. Iacoboni beschäftigte sich im Laufe der Zeit intensiv mit dem Zusammenhang zwischen Spiegelneuronensystem und Imitationsvorgängen. So fand er eine höhere Aktivierung in Teilen des menschlichen Spiegelneuronensystems während einer Imitationsaufgabe, im Vergleich zu reiner Bewegungsausführung und Beobachtung (Iacoboni *et al.* 1999; Iacoboni & Dapretto 2006). In der Zusammenschau weiterer wissenschaftlicher Arbeiten, darunter eine aktuelle Metaanalyse 139 bildgebender Studien von Caspers und Kollegen, die die menschliche Gehirnaktivität während Imitationsaufgaben untersuchten, wird eine überlappende bilaterale Aktivierung in den Regionen des menschlichen Spiegelneuronensystems beschrieben (Buccino *et al.* 2004b; Iacoboni 2005; Caspers *et al.* 2010).

Die kortikale Aktivierung in Regionen des Spiegelneuronensystems während des Imitationslernens von Gitarrenakkorden bei Laien ist ein weiteres Beispiel, was die Annahme begründet, dass das Spiegelneuronensystem Imitationsprozesse vermittele (Buccino *et al.* 2004b; Rizzolatti & Craighero 2004; Iacoboni 2005; Cattaneo & Rizzolatti 2009). Zudem wird die Beteiligung des Spiegelneuronensystems an weiteren Lernprozessen vermutet.

Im Gegensatz zu frühen Studien am Affen, in denen nur wenig oder keine kortikale Aktivierung bei der Beobachtung von Handlungen unter Nutzung von Werkzeug gefunden werden konnte, wurde in späteren Studien bei Affen mit visueller Erfahrung (Ferrari *et al.* 2005) oder bei auf das Nutzen von Werkzeug trainierten Affen Spiegelneuronenaktivität gemessen (Umiltà *et al.* 2008; Rochat *et al.* 2010). Man geht davon aus, dass visuelle oder motorische Erfahrung durch das Spiegelneuronensystem vermittelt wird und somit Lernen unterstützt (Iacoboni & Dapretto 2006). Auch beim Menschen wurde ähnliches beobachtet: Befinden sich wahrgenommene Bewegungen im eigenen Motorrepertoire - hatte man somit schon Erfahrung mit dieser Bewegung

gesammelt - kam es zu einer höheren kortikalen Aktivierung in Spiegelneuronenarealen (Calvo-Merino *et al.* 2005, 2006; Cross *et al.* 2006; Cattaneo & Rizzolatti 2009) .

1.2.3.3 Verstehen von Intentionen

Spiegelneurone sollen nicht nur das Verstehen von Handlungen und Imitation vermitteln, sondern auch die Intention einer Bewegung. Hinweise darauf fanden Fogassi und Kollegen in einer Studie an Affen, bei der man im IPL Spiegelneurone fand, die je nach Intention einer Bewegung (Greifen um zu essen oder Greifen um etwas zu platzieren) aktiv waren (Fogassi *et al.* 2005). Daraus schloss man, dass spezielle Spiegelneurone eine bestimmte Handlungsabsicht kodieren. Auch beim Menschen fand man in verschiedenen Studien Hinweise auf die Vermittlung der Absichten von Bewegungen anderer durch das Spiegelneuronensystem (Iacoboni *et al.* 2005; Cattaneo *et al.* 2007). Gemeinsam führen die Ergebnisse zu der Vermutung, dass das Spiegelneuronensystem wichtig für das Verstehen von Intentionen anderer sei. Diese Annahme geht einen Schritt weiter, als das bloße, zuvor geschilderte, Nachvollziehen von Bewegungen. Bei dem Verstehen einer reinen zielgerichteten Bewegung wird vermittelt *was* getan wird (z.B. es wird nach einem bestimmten Objekt gegriffen). Bei der Vermittlung von Intentionen, ist entscheidend *warum* etwas gegriffen wird (je nach Kontext, in den die Bewegung eingebettet ist, etwa zum Trinken oder zum Aufräumen) und beinhaltet das Erfassen des mentalen Status des Gegenübers (Iacoboni *et al.* 2005; Cattaneo *et al.* 2007). Man stellt sich vor, dass das Spiegelneuronensystem einen simplen Mechanismus bietet, der zur inneren Repräsentation von Absichten anderer führt. Versteht man *was* eine Person macht und *warum* sie so handelt, ist es möglich, selbst adäquat auf die wahrgenommene Handlung zu reagieren und erleichtert das soziale Miteinander.

Da in diesen komplexen Prozess des Verstehens von Handlungsabsichten verschiedene Hirnregionen involviert sind, ist es laut Fogassi und Kollegen zwar naiv zu glauben, dass das Spiegelneuronensystem der einzige beteiligte Mechanismus sei, jedoch könne die grundlegende Vermittlung von Intentionen anderer über das Spiegelneuronensystem geschehen und auf diese Weise eine Verbindung zwischen (beobachteter) Aktion und Kognition darstellen (Fogassi *et al.* 2005). Iacoboni und

Kollegen schreiben, dass das Verstehen von Absichten anderer ein wesentlicher Bestandteil im sozialen Umgang sei, dessen zugrunde liegende neuronale und funktionelle Mechanismen zwar noch nicht ausreichend erforscht wurden, der Mechanismus des Spiegelneuronensystems jedoch eine mögliche Erklärung darstelle (Iacoboni *et al.* 2005).

1.2.3.4 „Joint action“ und die Erforschung des Spiegelneuronensystems mit fNIRS während sozialer Interaktion

Im alltäglichen Leben kommt es oft zu Situationen, in denen man auf die Unterstützung anderer angewiesen ist und gemeinsam Aktionen ausführt, um ein bestimmtes Ziel zu erreichen. „*Joint action*“ (dt. gemeinsames Handeln, soziale Interaktion) bezeichnet nach Sebanz und Kollegen jede Art von sozialer Interaktion, in der zwei oder mehr Individuen ihre Handlungen in Raum und Zeit koordinieren, um eine Veränderung herbeizuführen (Sebanz *et al.* 2006). Will man soziale Interaktion erfolgreich meistern, ist es wichtig, das Handeln eines Gegenübers zu erfassen und das eigene Verhalten daran anzupassen. Dies gilt insbesondere für Handlungen, die gemeinsam ausgeführt werden, wie etwa das gemeinsame Tragen eines schweren Gegenstands, aufeinander abgestimmtes Spiel oder gemeinsames Tischdecken. Die flüssige Koordination der eigenen mit den Bewegungen einer anderen Person in einem gemeinsamen zeitlichen und räumlichen Rahmen erfordert eine enge Verbindung zwischen Beobachtung der fremden Bewegung und dem darauf abgestimmten Ausführen der eigenen Bewegung (Sebanz & Knoblich 2009). Der *Simulationstheorie* zufolge wird diese Fähigkeit durch innere Nachahmung des Gesehenen im eigenen Motorsystem vermittelt (Gallese & Goldman 1998; Bekkering *et al.* 2009). Mit Hilfe einer solchen geteilten motorischen Repräsentation können die Ziele der anderen Person sowie zeitliche und räumliche Aspekte der wahrgenommenen Bewegung direkt innerlich verstanden, mögliche Folgehandlungen vorhergesagt und die eigene Reaktion auf das Gesehene abgestimmt werden (Wilson & Knoblich 2005; Sebanz & Knoblich 2009; Colling *et al.* 2013).

Durch ihre enge Verbindung zwischen Beobachtung und eigener Ausführung von Bewegungen sind Spiegelneurone als neuronale Grundlage eines gemeinsamen Codes

dieser inneren Simulation denkbar (Gallese & Goldman 1998; Bekkering *et al.* 2009; Colling *et al.* 2013). Indem sie das Gesehene durch Simulation in das bereits erworbene eigene Motorrepertoire integrieren, sind Spiegelneurone von großer Bedeutung für die Koordination von Bewegungen bei sozialer Interaktion, so Bekkering und Kollegen (Bekkering *et al.* 2009). In einer Studie zu „Joint action“ von Newman-Norlund und Kollegen konnte mittels fMRT-Messung eine erhöhte Aktivierung in verschiedenen Gehirnarealen gezeigt werden, darunter IFG und IPL, die zu den klassischen Spiegelneuronenarealen zählen (Newman-Norlund *et al.* 2008). Auch bei der Auswahl passender Reaktionen, die zum Teil imitativ, bei sozialer Interaktion häufig aber auch konträr zum Gesehenen ausfallen, werden verschiedene Subformen von Spiegelneuronen als vermittelnde Nervenzellen diskutiert (Bekkering *et al.* 2009). Kritik an der umfassenden Rolle der Spiegelneurone an „Joint action“-Prozessen üben zum Beispiel Kokal und Kollegen aus (Kokal *et al.* 2009). Sie beschreiben, dass die Eigenschaften der Spiegelneurone zu begrenzt seien für die nötige Integration an Informationen bei „Joint action“-Aufgaben und zudem ein größeres Netzwerk an präfrontalen, posterior parietalen und temporalen Gehirnregionen aktiv sei, welches nur in geringem Ausmaß mit den klassischen Spiegelneuronenarealen überlappe. Dennoch sei eine vermittelnde Rolle von Spiegelneuronen innerhalb des komplexen Prozesses denkbar.

In vielen Studien, die das menschliche Spiegelneuronensystem mittels *funktionaler Magnetresonanztomographie* (fMRT) untersuchten, war es jedoch, aufgrund der liegenden Position des Probanden in einer engen Röhre, nicht möglich, eine komplexe alltagsähnliche Situation im Sinne von direkter sozialer Interaktion im Labor nachzustellen (Koehler *et al.* 2012). Die ausführenden Bewegungen durften nur sehr beschränkt sein und ein unmittelbares Beobachten von Bewegungen einer anderen Person konnte ebenfalls nicht realisiert werden. Hierbei stellt die *funktionelle Nahinfrarotspektroskopie* (fNIRS) eine geeignete Methode dar, das Spiegelneuronensystem im menschlichen Gehirn während sozialer Interaktion zu untersuchen.

Bei der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie wird dem Probanden eine Kopfhaube aufgesetzt, welche nichtinvasiv nahinfrarotes Licht aussendet und wieder empfängt, sodass Konzentrationsveränderungen von oxygeniertem und deoxygeniertem

Hämoglobin im Hirngewebe gemessen werden können. Hieraus kann die kortikale Aktivierung errechnet und lokalisiert werden. Entscheidende Vorteile dieses recht handlichen und leicht durchzuführenden Messverfahrens sind insbesondere die Robustheit gegenüber Bewegungsartefakten und die Möglichkeit der Einnahme einer sitzenden Position durch die Probanden, was die Untersuchung von Gehirnaktivitäten in einem natürlicheren Rahmen möglich macht, als dies bei fMRT der Fall ist. Für weitere Informationen siehe Abschnitt *Nahinfrarotspektroskopie*.

Im hiesigen Labor gelang es Koehler und Kollegen Gehirnareale mittels fNIRS zu identifizieren, die beim Ausführen einer komplexen Alltagstätigkeit in Form von Tischdecken und dem Beobachten von korrespondierenden Videos aktiv waren (Koehler *et al.* 2012). Beim alleinigen Ausführen (entsprechend der Bedingung Ausführen, single action, SA) konnte erhöhte Aktivität in den fNIRS-Kanälen # 5, 6, 16, 24, 30, 40 und 50 nachgewiesen werden. Sie lagen im Bereich des mittleren frontalen Gyrus, prä- und postzentralen Gyrus, dem inferioren Parietallappen und mittleren Okzipitallappen. Bei der Beobachtung von Handlungen in egozentrischer Perspektive (OBSeGo) waren die Kanäle # 19, 20, 29, 30, 39, 40 und 50 aktiv, welche im superioren und inferioren Parietallappen, Gyrus angularis und mittleren Okzipitallappen lokalisiert waren. Als Überschneidungskanäle, die sowohl während SA als auch bei OBSeGo Aktivität zeigten, konnten die Kanäle # 30, 40 und 50 identifiziert werden. Sie waren im inferioren Parietallappen, Gyrus angularis bis mittleren Okzipitallappen sowie im mittleren Temporallappen lokalisiert und konnten, insbesondere durch die Aktivität im IPL, den klassischen Spiegelneuronenarealen zugeordnet werden. Durch Kontrastberechnungen der Gehirnaktivitäten zwischen der Beobachtung von Handlungen in egozentrischer im Gegensatz zu allozentrischer Perspektive konnte in den Überschneidungskanälen # 30 und 40 gezeigt werden, dass es bei egozentrischer Perspektive zu einer höheren Gehirnaktivierung kam, als bei allozentrischer Ausrichtung der Videos. In einer darauf folgenden Studie von Egetemeir und Kollegen wurde das Paradigma erweitert und es gelang zum ersten Mal, die Gehirnaktivität während einer komplexen alltagsähnlichen sozialen Interaktion mittels funktioneller Nahinfrarotspektroskopie zu untersuchen (Egetemeir *et al.* 2011). Hierfür saßen sich zwei Personen gegenüber, die entweder gemeinsam (*Bedingung: Gemeinsam, engl. simultaneous, SIM*) oder abwechselnd (*Bedingung: Abwechselnd,*

engl. joint action, JA) tischdeckten. In dieser Studie galt es auch den Zusammenhang zwischen den während sozialer Interaktion („Joint action“) aktiven Gehirnarealen und dem Spiegelneuronensystem als vermittelndes Korrelat einer möglichen internen Simulation zu ergründen. Um jene Gehirnareale identifizieren zu können, die bei sozialer Interaktion im Gegensatz zu alleiniger Ausführung spezifisch aktiv sind sowie um Spiegelneuronenareale identifizieren zu können, wurden als weitere Paradigmen das alleinige Tischdecken (*Bedingung: Ausführen, engl. single action, SA*) und das Beobachten des Gegenübers (*Bedingung: Beobachten, engl. observation, OBS*) bei der gleichen Handlung benötigt. Durch den Vergleich der Gehirnaktivitäten zwischen sozialer Interaktion beim Tischdecken und der alleinigen Ausführung konnte tatsächlich gezeigt werden, dass einige Gehirnareale bei den Interaktionsaufgaben stärker aktiviert wurden (Egetemeir *et al.* 2011). So waren die fNIRS-Kanäle # 7, 8, 17, 19, 28, 30, 34, 38, 39 und 49 durch die Kontrastberechnung JA>SA bei abwechselnder Interaktion (JA) signifikant aktiver als bei alleinigem Ausführen (SA). Sie lagen in Arealen des inferioren Parietallappens, superioren und mittleren Gyrus temporalis sowie mittleren Gyrus frontalis. Vier dieser Kanäle, die vermehrte Aktivität während sozialer Interaktion („Joint action“, JA) zeigten, waren zudem sowohl während alleiniger Ausführung (SA) als auch bei Handlungsbeobachtung (OBS) aktiv. Jene Überschneidungskanäle (# 8, 17, 19 und 39) konnten dem IPL zugeordnet werden. Des Weiteren wurde das Ausmaß der Gehirnaktivierung in den Überschneidungskanälen für die Bedingungen Abwechselnd (JA), Gemeinsam (SIM) und Ausführen (SA) analysiert. Hierbei zeigte sich eine ansteigende Aktivierung von SA über SIM nach JA. In den Kontrastberechnungen SIM>SA und SIM>JA konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden, was jedoch aufgrund des mittleren Aktivierungslevels der Bedingung Gemeinsam (SIM) nicht verwunderte. Die Beteiligung des IPL, als Teil des klassischen Spiegelneuronensystems, und dessen graduelle Aktivitätszunahme je nach Ausmaß an Simulationsbedarf untermauern die Theorie, dass Simulationsprozesse während sozialer Interaktion aktiv sind. Zudem bestätigen die Ergebnisse, dass fNIRS grundsätzlich eine geeignete Methode ist, um die funktionellen Korrelate interindividueller Koordination von Bewegungen oder sozialer Interaktion in alltagsähnlichem Rahmen zu messen (Egetemeir *et al.* 2011). Als dritte Studie in dieser Reihe von Untersuchungen des menschlichen Spiegelneuronensystems und neuronalen

Korrelaten von sozialer Interaktion mit funktioneller Nahinfrarotspektroskopie untersuchten Herrmann und Kollegen den Einfluss eines funktionellen Polymorphismus (5-HTTLPR) im Serotonin-Transporter-Gen (SERT) auf die während alltagsähnlicher sozialer Interaktion aktivierten neuronalen Korrelate (Herrmann *et al.* 2015). Hierfür wurde das in der vorherigen Studie (Egetemeir *et al.* 2011) entwickelte Tischdeck-Paradigma genutzt. Signifikante Gehirnaktivität zeigte sich während der Bedingung Ausführen (SA) in den Kanälen # 1, 3-7, 9-22, 24-35, 38-40, 42-44, 49-51, bei Beobachten (OBS) in den Kanälen # 6, 18-21, 29-31, 39-40, 42, bei Gemeinsam (SIM) in den Kanälen # 6, 9-10, 19-21, 28-31, 39-40, 42, 49-51 und während der Bedingung Abwechselnd (JA) in den Kanälen # 3-11, 13-24, 28-32, 34, 38-44, 49-52. Folgende Überschneidungskanäle waren sowohl während der Bedingung Ausführen (SA) als auch beim Beobachten (OBS) signifikant aktiv: # 6, 18-21, 29-31, 39-40, 42. In Bezug auf vordefinierte „Regions of interest“ (ROIs), welche das klassische Spiegelneuronensystem repräsentieren sollten, konnte Kanal # 6 dem vordefinierten PMC und die Kanäle # 20, 29, 30, 39 und 40 dem IPL zugeordnet werden. PMC und IFG waren während SA und JA aktiv, wohingegen der IPL in allen Bedingungen signifikante Aktivität zeigte. Durch die verschiedenen Bedingungen wurden jedoch ausgedehnte neuronale Aktivierungen hervorgerufen, die weit über die Grenzen der vordefinierten ROIs hinausgingen. Die Berechnung des Kontrasts JA>SA ergab eine signifikant höhere Aktivierung in den Kanälen # 19 und 40, was auf spezifische Gehirnaktivität während sozialer Interaktion im IPL hinweist. In dieser Studie konnte zudem eine signifikante Aktivierung für den Kontrast JA>SIM in allen außer sieben Kanälen (# 25, 26, 27, 36, 46-48) festgestellt werden. Die Kontrastberechnungen für SA>SIM oder SA>OBS brachten keine signifikanten Ergebnisse. In Bezug auf den zusätzlich untersuchten funktionellen Polymorphismus im SERT-Gen konnte nachgewiesen werden, dass Träger des homozygoten S-Allels, welches in Zusammenhang mit besonderer sozialer Aufmerksamkeit gebracht wird, eine vermehrte Aktivität im IPL während sozialer Interaktion aufweisen, als bei alleiniger Durchführung der Aktion. Laut Herrmann und Kollegen kann man diese Mehraktivierung im IPL in zweierlei Richtungen deuten. Zum einen könnte die parietale Aktivierung den höheren Bedarf an Aufmerksamkeit bei „Joint action“ widerspiegeln. Zum anderen ist es möglich, die Aktivität, da der IPL zu den klassischen

Spiegelneuronenarealen gehört, als Korrelat für den erhöhten Simulationsaufwand während sozialer Interaktion anzusehen. Insgesamt konnte anhand dieser Studie gezeigt werden, dass S-Allel-Träger von vorteilhaften genetischen Effekten profitieren, die sich in einer Mehraktivierung der neuronalen Korrelate sozialer Interaktion auswirken (Herrmann *et al.* 2015).

1.2.3.5 Empathie

Empathie bezeichnet im Allgemeinen das sich Einfühlen in andere Menschen und ist eine wichtige Grundlage menschlichen Miteinanders. Der Begriff Empathie wird jedoch nicht einheitlich verwendet, sondern umschreibt mehrere Fähigkeiten, die nach Blair in drei Teilbereiche aufgeteilt werden können: kognitive Empathie, emotionale Empathie und motorische Empathie (Blair 2005).

Kognitive Empathie wird oft auch als *soziale Kognition* bezeichnet, wozu die Verarbeitung von Emotionen, soziale Wahrnehmung, die Art und Weise des Attribuierens und die Fähigkeit zur Bildung einer „Theory of Mind“ (ToM, „Mentalizing“) (Green & Horan 2010; Karnath & Thier 2012; Pinkham 2014) gehören. Das Konzept der „Theory of Mind“ wurde 1978 durch Premack und Woodruff etabliert und bezeichnet das Verstehen mentaler Zustände eines Gegenübers (Premack & Woodruff 1978). Zu diesen mentalen Zuständen gehören zum Beispiel Absichten und Intentionen anderer, ebenso wie deren Wissen, Glauben, Gedanken, Zweifel oder Wünsche. Durch die Fähigkeit eine „Theory of Mind“ zu bilden und sich in die Perspektive eines Gegenübers hineinzusetzen, kann man das Verhalten anderer leichter verstehen oder gar voraussagen (Blair 2005; Frith & Frith 2006; Dziobek *et al.* 2008). Kurzgefasst bezeichnet kognitive Empathie das Hineinversetzen in die Gedankenwelt anderer. *Emotionale Empathie* beschreibt das Verstehen von Gefühlen anderer Menschen sowie die Fähigkeit auf beobachtete emotionale Äußerungen oder Körper- und Gesichtsausdrücke angemessen zu reagieren (Blair 2005; Dziobek *et al.* 2008). Das Ausmaß, in dem man sich durch die Emotionen anderer anstecken lässt und der inneren Anteilnahme am Leid anderer Menschen zeigt die Fähigkeit zu emotionaler Empathie (Shamay-Tsoory *et al.* 2009). Unter *motorischer Empathie* versteht Blair das automatische Nachahmen und Abgleichen motorischer Reaktionen anderer Personen,

wie z.B. deren Gesichtsausdrücke, Aussprache, Körperhaltung oder Bewegungen (Blair 2005).

Dem Spiegelmechanismus zufolge, den Spiegelneurone zu vermitteln scheinen, werden beobachtete Handlungen im eigenen Gehirn gespiegelt und somit innerlich repräsentiert, als würde man die wahrgenommene Aktion selbst ausführen. Einige Forschergruppen spekulieren, dass dieser Prozess implizit, automatisch und unbewusst ablaufe, ohne das Gesehene weiter theoretisieren oder interpretieren zu müssen, und jener Mechanismus die Basis für Empathie darstelle (Gallese 2003). Zum einen soll nicht nur das Verstehen der Intentionen anderer Empathie vermitteln, sondern auch die Fähigkeit zur intuitiven Imitation, an deren Beteiligung ebenso das Spiegelneuronensystem wie erwähnt vermutet wird (Iacoboni 2009). Durch Imitation sei es uns möglich zu fühlen, was andere fühlen – je größer die Fähigkeit zur Imitation, desto größer die Fähigkeit zur Empathie, so Iacoboni (Iacoboni 2009). Auch der in der Literatur vielfach dargestellte „*Chameleon effect*“ (Chartrand & Bargh 1999), welcher die schon im frühen Säuglingsalter auftretende automatische Tendenz Gesichtsausdrücke wie Lächeln oder Verhalten anderer Personen zu imitieren oder die in vielen sozialen Interaktionen auftretende unbewusste Affektansteckung beschreibt, wird in Zusammenhang mit dem Spiegelneuronensystem als vermittelndes neuronales Korrelat durch die enge Verbindung zwischen Wahrnehmung und Ausführung von Bewegungen, Reaktionen oder Handlungen gebracht (Wilson & Knoblich 2005; Park *et al.* 2008; Shamay-Tsoory *et al.* 2009; Häusser 2012).

Der Zusammenhang zwischen der Aktivität des Spiegelneuronensystems und der Fähigkeit zu Empathie wurde in zahlreichen Studien genauer untersucht.

In einer fMRT-Studie, bei der emotionale Gesichtsausdrücke beobachtet und imitiert wurden, kam es zum Beispiel zu einer überlappenden Aktivierung prämotorischer und fronto-temporalen Regionen, sowie Amygdala und anteriorer Insula (Carr *et al.* 2003). Carr und Kollegen schlossen daraus auf einen Schaltkreis, bei dem das Spiegelneuronensystem als Netzwerk, welches zum einen motorische Aktionen repräsentiert und zum anderen den gesehenen Gesichtsausdruck im eigenen Gehirn simuliert, über die Aktivierung der Insula mit dem limbischen System kommuniziert und so das Verstehen von Emotionen anderer vermittelt. Warren und Kollegen postulieren die Existenz eines auditorisch-motorischen Spiegelneuronensystems, bei

dem prämotorische Kortexareale, die bei Gesichtsbewegungen aktiv sind, durch nonverbale Laute, welche emotionale Zustände repräsentieren, aktiviert werden können (Warren *et al.* 2006). Wieder schloss man aus den Ergebnissen, dass das Spiegelneuronensystem an Emotionserkennung beteiligt sei. Wicker und Kollegen untersuchten das zu den sieben Basisemotionen zählende Ekelgefühl (Wicker *et al.* 2003). In ihrer fMRT-Studie ließ man die Probanden ekelerregende Gerüche inhalieren und zeigte zudem Videoaufnahmen von Gesichtsausdrücken, die Ekel repräsentierten. Sowohl beim Beobachten, als auch beim eigenen Erleben des Ekelgefühls kam es zu einer Aktivierung in anteriorer Insula und cingulärem Kortex, vergleichbar mit dem Verhalten des Spiegelneuronensystems beim Beobachten und Ausführen zielgerichteter Greifbewegungen. Aufgrund ihrer Ergebnisse übertrugen Wicker und Kollegen die Vorstellung der internen Repräsentation des Gesehenen auf das Verstehen von Emotionen. Zwar seien wohl viele Systeme an Emotionsverstehen beteiligt, der Spiegelmechanismus könne hierfür jedoch eine Art Basismechanismus darstellen (Wicker *et al.* 2003). Ebenso begründen Shamay-Tsoory und Kollegen anhand einer Läsionsstudie, dass das menschliche Spiegelneuronensystem essentiell für die Fähigkeit zu emotionaler Empathie sei (Shamay-Tsoory *et al.* 2009). In einer Untersuchung von Gazzola und Kollegen fand man eine Korrelation zwischen größerer kognitiver Empathie und höherer Aktivierung im Spiegelneuronensystem (Gazzola *et al.* 2006; Shamay-Tsoory *et al.* 2009). Keyzers und Gazzola beschreiben überlappende Aktivität in vielen weiteren Hirnarealen, auch außerhalb des prämotorischen Systems, die das Erleben und die Beobachtung von emotionalen oder gar somatosensorischen Stimuli repräsentieren (Keyzers & Gazzola 2009).

All diese Beobachtungen und Überlegungen führten zu einer Ausweitung der Funktionszuschreibung von Spiegelneuronen: Der Mechanismus des innerlichen Spiegeln oder Simulierens als generelles Phänomen im menschlichen Gehirn (Keyzers & Gazzola 2009). So könnten grundlegende kognitive Prozesse, wie das Verstehen von Gedanken und Gefühlen, kognitive und emotionale Empathie, sowie motorische Empathie, einem Spiegelmechanismus unterliegen, der durch das Spiegelneuronensystem vermittelt wird (Blair 2005; Oosterhof *et al.* 2013). Auf Grundlage einer Studie von Dapretto und Kollegen postuliert Iacoboni gar, dass die Spiegelneuronenaktivität ein Biomarker für Sozialität und Empathie sei (Dapretto *et al.*

2006; Iacoboni 2009). Einen weiteren Schritt geht Ramachandran, der den Spiegelneuronen, durch ihre Vermittlung von Imitationslernen und Einfühlungsvermögen, eine Schlüsselrolle in der menschlichen Evolution zuspricht (Ramachandran 2000).

1.2.3.6 Kommunikation

Das Spiegelneuronensystem soll außerdem eine Rolle in zwischenmenschlicher Kommunikation und Spracherwerb einnehmen, etwa durch die Vermittlung von Körper- und Sprachgestiken (Rizzolatti & Arbib 1998; Rizzolatti & Craighero 2004). Audiovisuelle Spiegelneurone könnten wichtig für die Spracherkennung sein (Rizzolatti & Craighero 2004). Befürworter argumentieren, dass das menschliche Homolog des Areals F5 der Makaken, in dem Spiegelneurone zunächst gefunden wurden, das Broca-Areal sein könnte, welches ein wichtiges Sprachzentrum im menschlichen Gehirn darstellt und in dem ebenso Spiegelneuronenaktivität vermutet wird (Rizzolatti & Arbib 1998). Dieser Ansicht widersprechen jedoch beispielsweise aktuelle Ergebnisse von Cerri und Kollegen, wonach eine Beteiligung des Broca-Areals am Spiegelneuronensystem als eher unwahrscheinlich erscheint (Cerri *et al.* 2015).

1.2.3.7 Psychiatrische Erkrankungen: Beteiligung des Spiegelneuronensystems an Autismus

Vermittelt das Spiegelneuronensystem das Verstehen von Handlungen und deren Absichten, Empathie sowie kommunikative Fähigkeiten, so wäre die logische Konsequenz, dass ein Defizit in der Funktion der Spiegelneurone mit kognitiven und sozialen Symptomen einhergehen würde. Eine Erkrankung, die soziale und kognitive Defizite kennzeichnet, ist der frühkindliche Autismus. Autismus stammt vom griechischen Wort „autós“, was „selbst“ bedeutet, ab und bezeichnet bei der Diagnose des frühkindlichen Autismus nach ICD-10 eine tiefgreifende Entwicklungsstörung, die sich durch ausgesprochene Selbstbezogenheit kennzeichnet (Möller *et al.* 2009; Dilling *et al.* 2013; World Health Organization & Dilling 2014). Noch vor dem dritten

Lebensjahr treten Störungen in drei Bereichen auf, die insbesondere die soziale Interaktion beeinträchtigen. Die Patienten können emotionale oder soziale Zeichen anderer Menschen nicht adäquat deuten, sodass sie auch selbst kaum emotionale Reaktionen zeigen. Da ein soziales Miteinander oder Empathiefähigkeit kaum ausgeprägt sind, kommt es oft zum sozialen Rückzug. Baron-Cohen und Kollegen zeigten 1985 zum ersten Mal, dass autistischen Kindern die Fähigkeit zur Bildung einer „Theory of mind“ fehle (Baron-Cohen *et al.* 1985), was in nachfolgenden Studien, unter anderem anhand des „Reading Mind in the Eyes Test“ (Baron-Cohen *et al.* 2001), bestätigt wurde (Hill & Frith 2003; Blair 2005). Ebenso scheint das Imitationsvermögen bei autistischen Patienten Defizite aufzuweisen (Williams *et al.* 2001). Des Weiteren leiden autistische Patienten unter einer gestörten verbalen sowie nonverbalen Kommunikationsfähigkeit, was sich zum Beispiel darin äußert, dass Patienten ihre bestehenden sprachlichen Fähigkeiten nicht für soziale Zwecke nutzen (Dilling *et al.* 2013). Der dritte Aspekt der Krankheit beschreibt den Drang autistischer Menschen begrenzte Verhaltensmuster immer wiederholen zu müssen und sich für sehr spezifische Gebiete zu interessieren.

Die Hypothese, dass dem frühkindlichen Autismus eine Dysfunktion im Spiegelneuronensystem zugrunde liegen könnte, wird als „Broken Mirror Theory“ bezeichnet (Hamilton 2013). Dieser Annahme zufolge kommt es entweder durch Schädigung im Verbund der Spiegelneurone oder ihre Fehlfunktion zu einer ungenügenden internen Repräsentation von Wahrnehmungen aus der Umwelt und somit zu Defiziten in Imitationsvermögen und sozialer Kognition, was schließlich die verschiedenen Symptome bei Autismus erklären könnte (Williams *et al.* 2001; Gallese 2006).

Einige Studien geben tatsächlich Hinweise auf eine Beteiligung des Spiegelneuronensystems an Autismus (Iacoboni & Dapretto 2006; Cattaneo & Rizzolatti 2009). In einer EMG-Studie fanden Cattaneo und Kollegen bei autistischen Kindern, im Gegensatz zu normal entwickelten Kindern, eine Beeinträchtigung in der Aktivierung eines für die Mundöffnung zuständigen Muskels beim Ausführen und Beobachten von Handlungsketten, die Greifbewegungen verschiedener Intentionen in Richtung Mund beinhalteten (Cattaneo *et al.* 2007). Ihre Ergebnisse sahen sie als Beleg für ein Defizit im Spiegelmechanismus autistischer Kinder. In Bezug auf das

Emotionsverstehen anderer führten Dapretto und Kollegen eine fMRT-Studie durch, in der die Gehirnaktivität beim Imitieren und Beobachten von emotionalen Gesichtsausdrücken gemessen wurde (Dapretto *et al.* 2006). Hierbei zeigte sich in der Gruppe von autistischen Kindern keine Spiegelneuronenaktivierung im IFG, was zudem invers mit der Symptomschwere bezüglich sozialer Aspekte korrelierte. Diese Ergebnisse deuteten laut Dapretto und Kollegen darauf hin, dass den sozialen Defiziten bei Autismus eine Fehlfunktion des Spiegelneuronensystems zugrunde liegen könnte und dass die neuronalen Strategien zwischen normal entwickelten und autistischen Kindern verschieden seien. Ein klinischer Ansatz könnte demnach ein Training des Spiegelneuronensystems bei autistischen Patienten sein, wodurch die sozialen Fertigkeiten verbessert werden könnten (Field *et al.* 2001; Wan *et al.* 2010).

Allerdings finden sich ebenso Studien, die nicht für eine Fehlfunktion des Spiegelneuronensystems bei autistischen Patienten sprechen. Einen aktuellen systematischen Überblick über die Studienlage zur Funktion des Spiegelneuronensystems bei Autismus bietet Hamilton (Hamilton 2013). Bei der Analyse von 25 Veröffentlichungen fallen die Ergebnisse sehr unterschiedlich aus und seien zum Teil schwer zu interpretieren, da das Spiegelneuronensystem nur mittels fMRT-Studien genauer zu identifizieren sei, im Gegensatz zu den anderen indirekten Messmethoden. Zusammenfassend kann man auf Grundlage dieses Reviews sagen, dass bei nicht-emotionalen Stimuli keine klaren Gruppenunterschiede existierten, wohingegen bei emotionalen Stimuli zumindest Differenzen zwischen den Gruppen festgestellt werden konnten. Der Beleg für eine Dysfunktion des Spiegelneuronensystems als grundlegende Pathologie autistischer Erkrankungen bleibe aber fraglich.

1.2.3.8 Kritik an den verschiedenen Funktionszuschreibungen

Im Zuge der immer ausgedehnteren Interpretationen und Funktionszuschreibungen des Spiegelneuronensystems wuchs ebenso die Kritik. Insbesondere wurde der Meinung widersprochen, dass Spiegelneurone das *Verstehen* von motorischen Bewegungen, deren Absichten und damit Empathie vermitteln würden.

Heyes wirft den Befürwortern vor, es bestehe eine große Lücke zwischen Theorie und Evidenz (Heyes 2010). Sie entwickelt eine Theorie, die das Spiegelneuronensystem nicht als evolutionär angepasstes System zum Verstehen von Handlungen ansieht, sondern als ein Nebenprodukt assoziativen Lernens: Die Bildung von Spiegelneuronen werde unterstützt durch das menschliche Miteinander und nicht anders herum. Hickok bemängelt, dass man sich von Beginn an zu sehr auf die Interpretation, Spiegelneurone würden das *Verstehen* motorischer Bewegungen vermitteln, versteift und darum andere Sichtweisen und deren Erforschung außer Acht gelassen habe (Hickok 2009). Anhand von acht Beispielen widerlegt er diese Ansicht, die wohl aufgrund ihrer Einfachheit derart beliebt sei – die Realität jedoch gestalte sich nicht so simpel. Zum Beispiel erklärt er, dass die Hypothese bezüglich der Vermittlung von Handlungsverstehen niemals direkt am Affen getestet wurde und dass das Verstehen von Bewegungen auch durch andere Mechanismen vermittelt werden könne. Zudem divergieren die Eigenschaften von Spiegelneuronen bei Affe und Mensch und können nicht einfach gleichgesetzt werden, zumal den Affen jene höheren kognitiven Funktionen fehlen, welche Spiegelneuronen vermitteln sollen. Hickok ist der Ansicht, vieles basiere auf einer Kette von Vermutungen, die jedoch, bevor man weiter forschen sollte, erst zu validieren seien. Dennoch erklärt er, dass es sich bei den Spiegelneuronen um eine sehr interessante Art von Nervenzellen handle, die dringend gründlicher untersucht werden solle. Er könne sich vorstellen, dass Spiegelneurone reine sensorisch-motorische Paarung reflektieren ohne zu interpretieren oder sensorisch-motorisches Lernen vermitteln könnten (Hickok & Hauser 2010; Hickok 2013). Auch Dinstein bemängelt, dass die Studien jene den Spiegelneuronen zugeschriebenen Funktionen nicht direkt überprüften und zudem eher qualitativ statt quantitativ ausgerichtet seien (Dinstein *et al.* 2008). Es gebe beim Affen zwar klare Beschreibungen der Spiegelneuroneneigenschaften, beim Menschen sei das Konzept jedoch sehr vage. Somit bleibe der Bedarf nach einer systematischen und quantitativen Charakterisierung von Spiegelneuronen bestehen, sowie das Aufstellen von Kausalverhältnissen. Durch die indirekten bildgebenden Verfahren am Menschen sei es nicht möglich, ausschließlich Spiegelneuronenaktivität zu messen. Bei den verwendeten Aufgaben seien auch andere Neurone aktiv, die für visuelle Erkennung, Arbeitsgedächtnis sowie Bewegungsplanung und –ausführung verantwortlich gemacht werden können. Außerdem stellen die Spiegelneurone nur eine Minderheit an

Nervenzellen in den bestimmten Regionen dar, umgeben von vielen Nachbarneuronen. Selektivität könne zum Beispiel nur durch Adaptionenprotokolle („Repetition suppression“-Technik) erreicht werden, um so das Spiegelneuronensystem beim Menschen zu identifizieren (Dinstein *et al.* 2008). Diese Methode beruht auf der Eigenschaft von Nervenzellen zur Adaption bzw. Ermüdung bei wiederholter Aktivierung. Ist ein Neuron beim Beobachten sowie beim Ausführen aktiv, so müsste es nach erstmaliger Stimulation (zum Beispiel durch Beobachten) bei der folgenden Stimulationen (etwa darauf folgendes Ausführen der gleichen Aktion) eine geringere neuronale Aktivität zeigen (Keysers & Gazzola 2009; Oosterhof *et al.* 2013). Rizzolatti wiederum hält diese Methode für fragwürdig und schwierig zu interpretieren (Rizzolatti & Sinigaglia 2010; Rizzolatti *et al.* 2014). Oosterhof und Kollegen führen eine weitere Methode auf, die „Multivoxel Pattern Analyse“, welche Cluster von fMRT-Voxeln interpretiert, um so neuronale Selektivität besser messen zu können (Oosterhof *et al.* 2013). In Bezug auf psychiatrische Erkrankungen wird von Dinstein und Kollegen bezweifelt, dass eine Dysfunktion des Spiegelneuronensystems der neuronale Mechanismus sei, welcher Autismus entstehen ließe (Dinstein *et al.* 2008). Die Studienlage sei zu heterogen, sodass von einem umfassenderen kortikalen Defizit ausgegangen werden muss. Zudem beinhaltet die Diagnose Autismus weitere Symptome, die nicht mit dem Spiegelneuronensystem vereinbar seien und es existieren viele anatomische Auffälligkeiten, die eine einfache Erklärung zur Entstehung von Autismus unwahrscheinlich machen.

Auf einige der Kritikpunkte gehen Rizzolatti und Kollegen ein und verteidigen ihr Konzept des parieto-frontalen Spiegelneuronensystems zum Verstehen wahrgenommener Handlungen von innen heraus und dessen Beteiligung an kognitiven Prozessen (Rizzolatti & Sinigaglia 2010). Wie Mehta (Mehta *et al.* 2014a) passend zusammenfasste, handelt es sich bei den Spiegelneuronen um das wohl am meisten umjubilte neurowissenschaftliche Konzept der letzten Jahre (Jarrett 2012). Doch bei aller Kritik lasse sich die Existenz der Spiegelneurone durch die Einzelzellaufnahmen von Mukamel und Kollegen (Mukamel *et al.* 2010) im menschlichen Gehirn nicht mehr leugnen und gebe Anlass genug, diese besonderen Nervenzellen, auch in Bezug auf ihre mögliche Bedeutung für soziale Fähigkeiten und psychiatrische Erkrankungen, weiter zu untersuchen (Mehta *et al.* 2014a).

1.3 Das Spiegelneuronensystem bei schizophrenen Patienten

1.3.1 Zusammenhang zwischen Spiegelneuronenaktivität und schizophrener Erkrankung

Wie schon im Abschnitt *Schizophrenie: Eine Erkrankung mit sozialen Defiziten* ausführlich beschrieben, leiden viele schizophrene Patienten dauerhaft unter Einschränkungen in sozial-kommunikativen und sozial-kognitiven Kompetenzen (Gaebel & Wölwer 2010). Insbesondere jene Patienten mit Negativsymptomatik und chronischen Zuständen leiden vermehrt unter sozialem Rückzug und Isolation und es entwickelte sich die Vorstellung, dass es sich bei Schizophrenie, ähnlich dem Autismus, um eine „Social brain disorder“ handelt (Brüne 2005; Burns 2006). Aufgrund des Zusammenhangs zwischen einer beeinträchtigten sozialen Kognition mit Störungen in der Fähigkeit zur Bildung einer adäquaten „Theory of Mind“ (ToM) bei schizophrenen Patienten, deren Assoziation mit Kernsymptomen der Schizophrenie (insbesondere Negativsymptomatik) und ihr Einfluss auf die soziale Funktionalität der Patienten, ist es von großem Interesse die neuronalen Grundlagen dieser Prozesse zu erforschen. Findet man etwa strukturelle oder funktionelle Schädigungen in neuronalen Strukturen, die bei sozialer Kognition oder der Bildung einer ToM aktiv sind, könnte man einen Einblick in die Symptomentstehung bei Schizophrenie erhalten (Brüne 2005).

Es wird angenommen, dass sich im Rahmen eines wachsenden sozialen Drucks im Laufe der Evolution ein Netzwerk komplexer Nervenverbindungen im menschlichen Gehirn entwickelte, welches präfrontale kortikale Strukturen mit temporalen und parietalen verbindet, jedoch auch zum limbischen System reicht (Burns 2006). Diese Verbindungen werden „*Social brain*“ (dt. soziales Gehirn) genannt. Bei der Bearbeitung von ToM-Aufgaben werden insbesondere präfrontale und temporale Strukturen aktiviert (Hirao *et al.* 2008). In einer umfassenden Analyse bildgebender Studien konnten folgende Kerngebiete des ToM-Netzwerks analysiert werden: medialer präfrontaler Kortex (mPFC) und superiorer temporaler Sulcus (STS), Amygdala, die allerdings weniger beständig Aktivität zeigt, temporo-parietaler Übergang (engl. temporoparietal junction, TPJ) sowie anteriorer und paracingulärer Kortex (Carrington & Bailey 2009). In einigen der beteiligten Hirnregionen konnten strukturelle und funktionelle Veränderungen im Gehirn schizophrener Patienten gezeigt werden, was die

Beeinträchtigung in der Verwertung sozialer Stimuli der Patienten begründen könnte (Hirao *et al.* 2008; Kircher & Gauggel 2008; Benedetti *et al.* 2009; Pinkham 2014).

Die Entdeckung der Spiegelneurone, welche im Sinne der Simulationstheorie durch Imitation und innere Repräsentation von Wahrnehmungen aus der Umwelt das Verstehen von Zielen und Absichten anderer vermitteln, unterstützt das Verständnis dieser als mögliche neuronale Grundlage der Fähigkeit zur Bildung einer „Theory of Mind“ und sozialer Kognition (Burns 2006). Das Spiegelneuronensystem des Menschen befindet sich in überschneidenden Hirnarealen und wird daher als Teil des „Social brain“ aufgefasst (Burns 2006; Mehta *et al.* 2014a).

Bei schizophrenen Patienten wurden Defizite in den Bereichen Imitation, soziale Kognition sowie Probleme auf kommunikativer Ebene nachgewiesen (Burns 2006; Dilling *et al.* 2013; Thakkar *et al.* 2014). All diese Bereiche könnten durch das Spiegelneuronensystem vermittelt werden (siehe auch Abschnitt *Mögliche Funktionen der Spiegelneurone*). Störungen in der Bildung einer adäquaten „Theory of Mind“ vermögen sogar die verschiedenen Positiv- und Negativsymptome bei Schizophrenie etwa durch „Over-“, oder „Undermentalizing“ zu erklären (Frith 2004; Montag *et al.* 2011a). Daher stellt sich die Frage, ob, ähnlich wie bei Autismus diskutiert, auch bei schizophrenen Patienten Fehlfunktionen oder Defizite im Spiegelneuronensystem nachzuweisen sind.

Die Erforschung des Spiegelneuronensystems bei Personen, die an Schizophrenie erkrankt sind, erfolgte erst innerhalb der letzten zehn Jahre (Mehta *et al.* 2014a). Man stellte sich vor, dass eine Hyperfunktionalität von Spiegelneuronen im Sinne von „Overmentalizing“, durch Fehlattribuierung der Urheberchaft eigener oder fremder Gedanken, Gefühle oder Handlungen, zu einer Durchlässigkeit der Ich-Umwelt-Grenze und den typischen Positivsymptomen führen könnte (Jacoboni & Dapretto 2006; Kircher & Gauggel 2008). Ebenso katatone Symptome wie Echolalie und Echopraxie könnten auf einer Mehraktivierung im Spiegelneuronensystem basieren (Kircher & Gauggel 2008; Pridmore *et al.* 2008). Auf der anderen Seite ist es denkbar, dass durch eine Minderaktivierung im Spiegelneuronensystem keine adäquate „Theory of Mind“ ausgebildet werden kann („Undermentalizing“), was wiederum die Ausbildung von Negativsymptomatik verursachen könnte. Der Zusammenhang zwischen einem ToM-Defizit und Negativsymptomatik wurde konsistent nachgewiesen (Brüne 2005;

Montag *et al.* 2011a). Zudem berichten Park und Kollegen von einer signifikanten Korrelation zwischen fehlerhafter Imitationsfähigkeit und erhöhter Negativsymptomatik sowie einer reduzierten Sozialkompetenz (Park *et al.* 2008).

In einer aktuellen Metaanalyse von 2014 verglichen Mehta und Kollegen die zum Teil heterogenen Ergebnisse von vierzehn Studien aus den Jahren zwischen 2001 und 2014, welche Spiegelneuronenaktivität bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen untersuchten (Mehta *et al.* 2014a). Spiegelneuronenaktivität wurde überwiegend mit Hilfe von funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und Elektroenzephalographie (EEG) gemessen, zudem kamen Magnetenzephalographie (MEG), transkranielle Magnetstimulation (TMS), Elektromyographie (EMG) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Anwendung. Um Spiegelneuronenaktivität hervorzurufen wurden zwei Arten von Paradigmen in den Studien genutzt. Zum einen klassische motorische Aufgaben, bei denen die Gehirnaktivität während des Beobachtens einer zielgerichteten Handlung mit der einer Kontrollbedingung verglichen wurde. Zum anderen durch soziale Aufgaben, bei denen die Gehirnaktivität in zuvor festgelegten ROIs, welche Spiegelneuronenareale repräsentierten, im Vergleich zu Kontrollaufgaben gemessen wurde. Spiegelneuronenaktivität während direkter sozialer Interaktion konnte anhand der bislang verwendeten Techniken und Paradigmen jedoch nicht untersucht werden. Vier Gehirnregionen mit veränderter, überwiegend reduzierter Spiegelneuronenaktivität wurden in den Studien bei Patienten erkannt: prämotorischer und motorischer Kortex (N=10), inferiorer frontaler Gyrus (IFG, N=3), inferiorer Parietallappen (IPL, N=3) und posteriorer superiorer temporaler Gyrus (N=2). Die meisten dieser Studien (N=9) zeigten eine *reduzierte* Spiegelneuronenaktivität in der Patientengruppe. Jeweils zwei Untersuchungen wiesen entweder gesteigerte oder gemischte Aktivität auf und eine Studie fand keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die verschiedenen Eigenschaften der Patienten schienen das Ausmaß der Spiegelneuronenaktivität nicht zu beeinflussen. In Bezug auf die Symptome der schizophrenen Patienten konnte in vier der Studien festgestellt werden, dass bei einer *besser* ausgeprägten Spiegelneuronenaktivität *weniger Negativsymptome* auftraten. Im Rahmen einer Studie mit *erhöhter* Spiegelneuronenaktivität wiesen Patienten *vermehrt akustische Halluzinationen* auf, wohingegen in drei der Studien *kein* Zusammenhang

zwischen Spiegelneuronenaktivität und Positiv- oder Negativsymptomatik festgestellt werden konnte. Drei Untersuchungen fanden Zusammenhänge zwischen Spiegelneuronenaktivität und Störungen in Aufgaben der sozialen Kognition, wobei eine der Studien eine signifikante Korrelation zwischen reduzierter Spiegelneuronenaktivität und verminderter ToM-Fähigkeit bei schizophrenen Patienten darstellen konnte (Mehta *et al.* 2014b). Aus dieser Metaanalyse ergaben sich für die Autoren folgende Schlussfolgerungen (Mehta *et al.* 2014a): Zum einen konnten *Fehlfunktionen im Spiegelneuronensystem* bei schizophrenen Patienten konsequent nachgewiesen werden, wobei die meisten Studien eine *reduzierte Spiegelneuronenaktivität* feststellten. Dies sei vereinbar mit der Hypothese, dass es sich bei Schizophrenie um eine Erkrankung des „Social brain“ handelt (Mehta *et al.* 2014a). Zum anderen weisen die Ergebnisse darauf hin, dass Patienten mit besser funktionierendem Spiegelneuronensystem weniger unter Negativsymptomatik und ToM-Defiziten leiden und andersherum eine *reduzierte Spiegelneuronenaktivität* innerhalb der Patientengruppe mit *Negativsymptomatik* assoziiert sei und *größere Einschränkungen im Bereich der sozialen Kognition (insbesondere ToM) und Imitation* bedeute. Des Weiteren gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Defiziten in sozialer Kognition und reduzierter grauer Substanz in Arealen des Spiegelneuronensystems (Hooker *et al.* 2011; Mehta *et al.* 2014a). Als mögliche Erklärung für die in einigen Studien auftretende Mehraktivierung des Spiegelneuronensystems in der Patientengruppe werden Kompensationsmechanismen oder kortikale Enthemmung diskutiert (Mehta *et al.* 2014a). Mehta und Kollegen schlagen zusammenfassend ein übergreifendes Modell zur Krankheitsentstehung bei Schizophrenie vor (Mehta *et al.* 2014a): Gene und Umweltfaktoren beeinflussen ein möglicherweise angeboren defektes Spiegelneuronensystem, wobei eine *erhöhte Spiegelneuronenaktivität* zu katatonen, affektiven Symptomen und Halluzinationen führe und *erniedrigte Spiegelneuronenaktivität* mit Defiziten der Selbststeuerung, sozial kognitiven Einschränkungen und Negativsymptomatik einhergehe.

1.3.2 Erforschung des Spiegelneuronensystems bei schizophrenen Patienten mit funktioneller Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS)

Die Untersuchung der Gehirnfunktion mit verbreiteten Methoden, wie etwa der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), bringt vor allem bei psychiatrischen Patienten einige Schwierigkeiten mit sich. Zum einen ist gut vorstellbar, dass die enge Röhre und der Lärm des Tomographen eine besondere Belastung für Patienten mit (akuten) psychiatrischen Erkrankungen darstellen und zum anderen sind fMRT-Scanner sehr empfindlich gegenüber Bewegungsartefakten (Ehlis *et al.* 2007). Dies erschwert die Untersuchung von Patienten und macht Messungen, in denen man die Gehirnaktivierung etwa während einer alltagsähnlichen sozialen Interaktion mit einer anderen Person erforschen möchte, in einem Magnetresonanztomographen, in dem der Patient ruhig und alleine liegen muss, quasi unmöglich. Die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) überwindet diese Probleme und stellt eine geeignete Methode dar, Gehirnaktivierungen psychiatrischer Patienten zu erforschen (Fallgatter *et al.* 2004). An gesunden Probanden konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass fNIRS in der Lage ist, kognitive Gehirnaktivierungen mit zufriedenstellender Empfindlichkeit abzubilden (Herrmann *et al.* 2003). Im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung in Würzburg wurde fNIRS als bildgebendes Verfahren schon in verschiedenen Studien mit schizophrenen Patienten erfolgreich angewandt (Fallgatter & Strik 2000; Ehlis *et al.* 2007). Bei der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie wird dem Probanden lediglich eine Kopfhaut aufgesetzt, welche nichtinvasiv nahinfrarotes Licht aussendet und wieder empfängt, sodass Konzentrationsveränderungen von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin im Hirngewebe gemessen werden können. Hieraus kann die kortikale Aktivierung errechnet und lokalisiert werden (siehe Abschnitt *Nahinfrarotspektroskopie*). Vorteile dieses recht handlichen und leicht durchzuführenden Messverfahrens sind insbesondere die Robustheit gegenüber Bewegungsartefakten und die Möglichkeit der Einnahme einer sitzenden Position durch den Probanden. Dies ermöglicht die Untersuchung von Gehirnaktivitäten in einem natürlicheren Rahmen, als es bei der funktionellen Magnetresonanztomographie der Fall ist. In den vielen Studien, die das menschliche Spiegelneuronensystem mittels fMRT untersuchten, war es, aufgrund der liegenden Position des Probanden in einer engen

Röhre, nicht möglich, eine komplexe alltagsähnliche Situation im Sinne von direkter sozialer Interaktion im Labor nachzustellen (Koehler *et al.* 2012). Die ausführenden Bewegungen durften nur sehr beschränkt sein und ein unmittelbares Beobachten von Bewegungen einer anderen Person konnte ebenfalls nicht realisiert werden. Wiederum stellt hierbei fNIRS eine geeignete Methode dar, das Spiegelneuronensystem im menschlichen Gehirn während alltagsähnlicher sozialer Interaktion mit Hilfe eines in diesem Labor entwickelten Tischdeck-Paradigmas zu untersuchen, wie in den drei Vorläuferstudien von Koehler und Kollegen (Koehler *et al.* 2012), Egetemeir und Kollegen (Egetemeir *et al.* 2011) und Herrmann und Kollegen (Herrmann *et al.* 2015) gezeigt (siehe Abschnitt „*Joint action*“ und die *Erforschung des Spiegelneuronensystems mit fNIRS während sozialer Interaktion*).

Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie stellt folglich eine bildgebende Methode dar, die zum einen funktionelle Gehirnaktivität in Spiegelneuronenarealen identifizieren kann und zum anderen für die Anwendung bei schizophrenen Patienten geeignet ist. Daher gilt es in dieser Studie unter anderem die neuronalen Korrelate während alltagsähnlicher sozialer Interaktion, mit besonderem Augenmerk auf die Aktivierung in den klassischen Spiegelneuronenarealen, anhand fNIRS bei schizophrenen Patienten mit vorwiegender Negativsymptomatik zu beschreiben.

2 Fragestellung

Schizophrene Patienten zeigen dauerhafte Einschränkungen in sozial-kommunikativen und sozial-kognitiven Kompetenzen, was oft zu sozialem Rückzug und Isolation führt und alltägliche zwischenmenschliche Interaktion erschwert. Diese Einschränkungen sind bei Patienten mit Negativsymptomatik besonders ausgeprägt und könnten einer Minderaktivierung im Spiegelneuronensystem unterliegen. Ziel dieser Studie ist es, Korrelate von Defiziten in der sozialen Interaktion bei schizophrenen Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen auf verschiedenen Ebenen darzustellen. Hierfür wird die Fähigkeit zur sozialen Kognition mittels zweier verschiedener psychologischer Testverfahren erhoben und zudem die funktionelle Gehirnaktivierung während alltagsähnlicher sozialer Interaktion gemessen.

Folgende Hypothesen werden mithilfe dieser Ergebnisse überprüft:

1. Während alltagsähnlicher sozialer Interaktion lässt sich eine verringerte Aktivierung in den klassischen Spiegelneuronenarealen bei schizophrenen Patienten mittels *funktionaler Nahinfrarotspektroskopie* (fNIRS) im Gegensatz zu einer gesunden Kontrollgruppe nachweisen.

2. In den beiden psychologischen Testverfahren, dem subjektiven Selbstbeurteilungsinstrument *Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen* (SPF) und dem behavioralen „*Reading Mind in the Eyes Test*“ (RMIET), schneidet die Patientengruppe in Bezug auf ihre Fähigkeit zur sozialen Kognition schlechter ab als die Kontrollgruppe.

Es soll untersucht werden, ob sich ein Zusammenhang zwischen den subjektiven, behavioralen und neurophysiologischen Maßen zeigt. Zusätzlich hypothetisieren wir, dass das Ausmaß der Negativsymptomatik innerhalb der Patientengruppe negativ mit den Ergebnissen der hier betrachteten Funktionssysteme sozialer Interaktion korreliert.

3 Material und Methoden

3.1 Beschreibung der Stichprobe

Für diese Studie konnten Daten von 16 Patienten und 17 gesunden Kontrollpersonen ausgewertet werden, die die jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Ausschlusskriterien waren für die Kontrollpersonen die Teilnahme an der Vorgängerstudie von Cordes (Cordes 2013), Schwangerschaft oder Stillzeit, Erkrankung an Epilepsie sowie andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen respektive deren Behandlung, sonstige psychische Probleme und die Einnahme von Psychopharmaka. Bei den Patienten stellten ebenso Schwangerschaft oder Stillzeit und Epilepsie Standard-Ausschlusskriterien des hiesigen Labors dar. Die Patienten waren geschäftsfähig und hatten ausführlich Zeit, die Teilnahme an der Studie zu überdenken. Bei beiden Gruppen wurden aktuelle körperliche Erkrankungen miterfasst, wobei je nach Relevanz ein Ausschluss erfolgte. Alle 33 Probanden erklärten sich, nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Aufklärung über die Studie, durch Unterzeichnen einer Einverständniserklärung zur Teilnahme bereit und waren mit der Veröffentlichung der erhobenen Messwerte in anonymisierter Form einverstanden. Die Studie orientierte sich an den ethischen Prinzipien der „Declaration of Helsinki“ des Weltärztebundes (World Medical Association 2013). Ebenso bewilligte die Ethikkommission der Universität Würzburg die vorliegende Untersuchung.

Bei einem Einschlussalter von 18-65 Jahren erreichte die Patientengruppe einen Mittelwert von 45 (SD = 13,47) Jahren. Die Kontrollgruppe war im Schnitt 43,47 (SD = 10,96) Jahre alt, was sich nicht signifikant von der Patientengruppe unterscheidet ($t(31) = 0,36$, $p > 0,05$). In Bezug auf die Händigkeit kann bei der Patientengruppe ein durchschnittlicher EHI-Wert von 57,91 (SD = 48,95) auf einer von -100 bis +100 reichenden Skala ermittelt werden, wobei höherpositive Werte auf Rechtshändigkeit hinweisen (siehe Abschnitt *Methoden, Verwendete Fragebögen*). Bei der Kontrollgruppe liegt der EHI-Wert bei 82,19 (SD = 37,83). Es ergibt sich hier ebenso kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen ($t(30) = -1,57$, $p > 0,05$)¹.

¹ Missing data einer Kontrollperson den EHI-Wert betreffend

Bezüglich Geschlechterverteilung, Familienstand, Schulabschluss und Ausbildung zeigt die folgende Tabelle eine Gegenüberstellung der beiden untersuchten Gruppen (Tabelle 1).

Tabelle 1. Stichprobenbeschreibung: Allgemeine Daten

Merkmal		Patienten (N=16)	Kontrollen (N=17)	χ^2 - Wert	df	N	p (2- seitig)*
Geschlecht	männlich	12	11	0,41	1	33	0,52
	weiblich	4	6				
Familien- stand	Single	11	7	3,15	4	33	0,53
	feste Beziehung	2	5				
	verheiratet	1	3				
	verwitwet	1	1				
	geschieden/ getrennt	1	1				
Abschluss	keiner	1	0	1,65	4	33	0,78
	Volks-/ Hauptschule	6	5				
	mittlere Reife/ Fachhochschulreife	4	6				
	Hochschulreife	5	6				
Ausbildung	nicht abgeschlossen	10	3	6,95	1	33	0,01
	abgeschlossen	6	14				

* α -Level = 0,05

Tabelle 1 zeigt, dass sich die beiden Gruppen bezüglich des Geschlechts (χ^2 (1, N=33) = 0,41, $p > 0,05$), des Familienstands (χ^2 (4, N=33) = 3,15, $p > 0,05$) und des Schulabschlusses (χ^2 (4, N=33) = 1,65, $p > 0,05$) nicht signifikant unterscheiden, wohl aber in Bezug auf den Abschluss einer Ausbildung (χ^2 (1, N=33) = 6,95, $p < 0,05$). Hierbei zeigt sich, dass 10 von 16 Patienten keine abgeschlossene Berufsausbildung haben, wohingegen nur 3 von 17 Kontrollpersonen ohne Abschluss sind.

Bei Betrachtung des Suchtverhaltens unterscheiden sich die beiden Gruppen in ihren Rauchgewohnheiten. Während sich unter den 16 Patienten 8 Raucher und 8 Nichtraucher befinden, rauchen bei der Kontrollgruppe nur 3 von 17 Personen (χ^2 (1, N=33) = 3,88, $p < 0,05$). Somit nehmen die Patienten täglich signifikant mehr Nikotin auf als die Kontrollpersonen ($t(17,83) = 2,22$, $p < 0,05$). Da eine Person angab täglich Wasserpfeife zu rauchen, wurde dies, bezüglich der Nikotinaufnahme, nach Neergaard und Kollegen (Neergaard *et al.* 2007) mit dem Rauchen von 10 Zigaretten

pro Tag gleichgesetzt. Der Konsum von Alkohol ($t(31) = -1,57, p > 0,05$), Koffein ($t(17,82) = 0,93, p > 0,05$) und das Einnehmen von Drogen unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 2).

Tabelle 2. Konsum von Suchtmitteln im Gruppenvergleich

Suchtmittel	Patienten (N=16)		Kontrollen (N=17)		t-Wert	df	p (2-seitig)*
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD			
Nikotin ^a	12,06	17,26	2,03	5,48	2,22	17,83	0,04
Alkohol ^b	1,94	6,99	6,65	9,91	-1,57	31	0,13
Koffein ^c	2,69	3,79	1,76	1,2	0,93	17,82	0,36
Drogen	0		0				

^a Nikotin: Anzahl gerauchter Zigaretten pro Tag

^b Alkohol: Anzahl Standarddrinks (etwa 8 g Alkohol) pro Woche

^c Koffein: Anzahl Tassen Kaffee pro Tag

* α -Level = 0,05

Das Anwerben der gesunden Kontrollpersonen geschah zum einen mit Hilfe einer regionalen Internetbörse, zum anderen aus dem persönlichen Bekanntenkreis heraus. Die für die vorliegende Studie geeigneten Patienten wurden in Zusammenarbeit mit Oberärzten des Universitätsklinikums Würzburg, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie ausgewählt. Da das Augenmerk dieser Studie auf Patienten mit Negativsymptomatik lag, wurden Patienten mit den Diagnosen hebephrene Schizophrenie (F20.1) und schizophreses Residuum (F20.5) gemäß der *Internationalen Klassifikation psychischer Störungen ICD-10* (Dilling *et al.* 2013) eingeschlossen. Unter den 16 Patienten konnte bei 6 eine hebephrene Schizophrenie und bei 10 ein schizophreses Residuum diagnostiziert werden. Die Diagnosen der Patienten wurden hierbei von einem erfahrenen klinisch tätigen Oberarzt nach den ICD-10-Kriterien gestellt. Das Vorhandensein von Negativsymptomen innerhalb der Patientengruppe spiegelt sich in den Ergebnissen des PANSS-Test („*Positive and Negative Syndrome Scale*“ (Kay *et al.* 1987), siehe Abschnitt *Methoden, Verwendete Fragebögen*) wider (Tabelle 3).

Tabelle 3. PANSS-Test der Patienten

N	PANSS Positiv ^a		PANSS Negativ ^b		PANSS Global ^c	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
16	10,06	3,34	16	2,78	26,38	5,1

^{a, b} Skala umfasst die Werte 7 - 49

^c Skala umfasst die Werte 16 - 112

Die aktuelle Behandlung erfolgte bei 9 Patienten in der Poliklinik, bei 5 in der Tagesklinik und 2 Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie in stationärer Behandlung. Im Schnitt waren die Patienten bisher 8,59 (SD = 6,35) Mal in stationärer Behandlung. Alle Patienten erhielten eine Medikation mit Antipsychotika. 15 von 16 Patienten erhielten atypische Antipsychotika, von denen 4 zusätzlich typische Antipsychotika einnahmen, wohingegen 1 Patient ausschließlich mit typischen Antipsychotika behandelt wurde. Die jeweiligen Wirkstoffe der typischen und atypischen Antipsychotika in ihren Tagesdosen in mg wurden zur besseren Vergleichbarkeit in Chlorpromazin-Äquivalente pro Patient umgerechnet. Der Wirkstoff Chlorpromazin ist zwar nur noch wenig gebräuchlich, gilt jedoch als erstes Antipsychotikum und dient als Referenzsubstanz, was eine Einteilung von Wirkstoffen nach ihrer antipsychotischen Potenz möglich macht (Laux 2001). Für die hierfür erstellte Umrechnungstabelle wurden die „klinisch-empirischen Äquivalenzdosen von Neuroleptika (in mg)“ nach Laux und Kollegen (Laux 2001) als Grundlage genutzt, die Tabelle für 100 mg Chlorpromazin als Bezugssubstanz umgerechnet und fehlende Wirkstoffe (Ziprasidon und Aripiprazol) nach Woods (Woods 2003) integriert. Depotmedikamente der Patienten wurden auf ihre Tagesdosis herabgerechnet. Mit 100 mg Chlorpromazin als Bezugssubstanz können nun für verschiedene Antipsychotika Chlorpromazin-Äquivalenzdosen (im Folgenden CPM-Äquivalente) in mg angegeben werden (siehe Tabelle 4 im Anhang). Setzt man die antipsychotische Potenz von 100 mg Chlorpromazin gleich 1, lässt sich an dem in der Tabelle angegebenen Faktor die antipsychotische Potenz der unterschiedlichen Wirkstoffe im Vergleich ablesen. Für jeden Patienten wurde die jeweilige antipsychotische Medikation anhand dieser Tabelle in CPM-Äquivalente in mg pro Tag umgerechnet ($\text{CPM-Äquivalent} = (100/\text{Dosisäquivalent}) \cdot \text{Patientendosis}$). Im Durchschnitt wurden 528,38 (SD = 392,38) mg CPM-Äquivalente als Tagesdosis pro Patient eingenommen (Tabelle 5).

Tabelle 5. Patientenmedikation in CPM-Äquivalenten (mg) pro Tag

Medikation	Patienten (N)	Mittelwert	SD
typische Antipsychotika	5	300,2	350,68
atypische Antipsychotika	15	463,53	404,21
CPM-Äquivalente insgesamt	16	528,38	392,38

3.2 Verwendete Fragebögen

Im Rahmen der Studie hatten Patienten und Kontrollpersonen diverse Fragebögen auszufüllen, welche nun im Einzelnen beschrieben werden. Nach dem Ausfüllen der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Untersuchung und Klärung der Ein- und Ausschlusskriterien folgten zwei Fragebögen zur Erfassung allgemeiner Daten wie Alter, Geschlecht, Familienstand, Schulabschluss und Abschluss einer Berufsausbildung, sowie Gewohnheiten bezüglich des Suchtmittelkonsums.

Die Händigkeit der Probanden wurde mit Hilfe des *Edinburgh Händigkeitsinventars* (EHI) bestimmt, welches 1971 von Oldfield entwickelt wurde (Oldfield 1971). Durch das Abfragen der Handpräferenzen für 10 verschiedene Alltagstätigkeiten in den Varianten „Handpräferenz“, „niemals andere Hand“ oder „beide Hände möglich“, kann eine quantitative Skala mittels eines resultierenden EHI-Werts für die Händigkeit erstellt werden. Diese Skala reicht von -100 bis +100, wobei höher positive Werte der rechten Hand zugeschrieben werden und höher negative Werte der linken Hand.

Zur Beurteilung einer Depression oder depressiven Verstimmung wurde das revidierte *Beck Depressions-Inventar* (BDI-II) in der deutschen Version genutzt (Hautzinger *et al.* 2006). Der BDI-II ist der international gebräuchlichste Selbstbeurteilungsfragebogen zur Einschätzung der Schwere einer Depression (Kühner *et al.* 2007). Es werden 21 Merkmale oder Gefühlszustände der letzten 2 Wochen wie z.B. „Traurigkeit“, „Pessimismus“ oder „Verlust von Freude“ abgefragt, die vier Antwortmöglichkeiten mit steigendem Schweregrad bieten. Nach Summation aller Antworten ergibt sich ein Gesamtwert, der je nach erreichter Punktzahl eine Einteilung in „keine oder minimale“ (0-13 Punkte), „milde“ (14-19 Punkte), „moderate“ (20-28 Punkte) und „schwere depressive Symptomatik“ (29-63 Punkte) zulässt (Kühner *et al.* 2007).

Der *Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen* (SPF) (Paulus 2009, 2010) ist die überarbeitete deutsche Version des „Interpersonal Reactivity Index“ (IRI) von Davis (Davis 1980, 1983) und dient der multidimensionalen Messung von Empathie in Form eines Selbstbeurteilungsfragebogens. Es werden hierbei die zwei Teilbereiche emotionale und kognitive Empathie berücksichtigt. Zur Erfassung dieser beiden Komponenten werden in dem Fragebogen 4 Teilaspekte von Empathie abgefragt. „Perspective taking“ (PT) überprüft die Fähigkeit, Dinge aus dem Blickwinkel einer anderen Person zu sehen und ist das einzige Item, was einen Rückschluss auf das Ausmaß der kognitiven Empathie zulässt. „Fantasy“ (FS) ermittelt das Vermögen sich in die Psyche von imaginären Gestalten hineinzusetzen und misst die Emotionalität der Probanden. „Empathic concern“ (EC) ergründet fremdfokussierte Gefühle, was die Fähigkeit zur inneren Anteilnahme am Leid anderer Menschen meint und stellt ebenso ein Mittel zur Erfassung von emotionalen und sozialen Fertigkeiten dar. Das letzte Item „Personal distress“ (PD) erfasst eigenfokussierte Gefühle wie das Aufkommen von negativen Empfindungen, darunter Unbehagen, Nervosität und Stress, bei der Vorstellung von Situationen mit intensiveren zwischenmenschlichen Interaktionen. Diese Eigenschaft korreliert negativ mit sozialen Fähigkeiten. „Fantasy“, „Empathic concern“ und „Personal distress“ lassen gemeinsam Rückschlüsse auf die Fähigkeit zur emotionalen Empathie zu. In dem Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen gilt es 16 Aussagen, jeweils vier für jeden der vier Aspekte, auf einer Skala von 1 (trifft gar nicht zu) bis 5 (trifft sehr gut zu) zu bewerten. Eine Aussage für „Perspective taking“ wäre zum Beispiel: „Bevor ich jemanden kritisiere, versuche ich mir vorzustellen, wie ich mich an seiner Stelle fühlen würde.“ Für jeden der vier Teilaspekte ergibt sich schließlich ein Summationswert zwischen 4 und 20, wobei 4 eine geringe und 20 eine hohe Kompetenz in dem jeweiligen Bereich anzeigt.

Eine weitere Methode, um die Fähigkeit zur kognitiven Empathie bzw. sozialen Kognition, insbesondere die Fähigkeit zur Bildung einer „Theory of Mind“ (ToM), zu messen, ist der von Baron-Cohen und Kollegen 2001 entwickelte revidierte „*Reading Mind in the Eyes Test*“ (RMIET) in der deutschen Bearbeitung (Baron-Cohen *et al.* 2001; Bölte 2005). Hierbei handelt es sich jedoch nicht um einen Selbstbeurteilungsfragebogen, wie es beim SPF gegeben ist, sondern um einen Verhaltenstest. Den Probanden werden 36 Schwarz-Weiß-Bilder von Augenpaaren

zünftig nacheinander gezeigt. Zugleich werden jeweils vier Wörter präsentiert, von denen nur eines den zum Augenpaar passenden mentalen Zustand beschreibt. So erscheinen zum Beispiel die Adjektive „eifersüchtig“, „panisch“, „arrogant“ oder „gehässig“ um das Bild eines panisch wirkenden Augenpaares. Der Proband soll sich möglichst schnell und intuitiv für das seiner Meinung nach zugehörige Wort entscheiden. Nach der Testung wird die Anzahl der richtigen Antworten zu einem Endwert addiert.

Um die schizophrene Symptomatik der in dieser Studie untersuchten Patienten, insbesondere das Vorhandensein von Negativsymptomen, objektiv beurteilen zu können, wurde im Anschluss an die Untersuchung bei der Patientengruppe die deutsche Version des „*Structured Clinical Interview for the Positive and Negative Syndrome Scale*“ (SCI-PANSS) durchgeführt (Opler *et al.* 1992). Dabei handelt es sich um ein international etabliertes Fremdbeurteilungsverfahren, bei dem der Untersucher ein standardisiertes strukturiertes klinisches Interview mit dem Patienten anhand vorgeschriebener Fragen führt, die je nach Antwort des Patienten variieren und zu verschiedenen weiteren Themen führen können. Innerhalb dieses Interviews werden 30 Teilaspekte der Schizophrenie abgefragt, die zum einen auf das Vorkommen von Positiv- oder Negativsymptomen bei den Patienten hinweisen und zum anderen die generelle Krankheitsschwere insbesondere der letzten sieben Tage einschätzen lassen. Zudem gilt es den Patienten während des Interviews unter bestimmten Gesichtspunkten zu beobachten, was ebenfalls auf bestimmte Pathologien hinweisen kann. Durch die gegebenen Antworten und das wahrgenommene Verhalten der Patienten ist es dem Interviewer am Ende möglich, eine Skala, die „*Positive and Negative Syndrome Scale*“ (PANSS), auszufüllen (Kay *et al.* 1987). Auf dieser werden die 30 im Interview abgefragten Aspekte oder Symptome mit einer jeweils zugehörigen Punkteskala, welche von 1 (Symptom ist nicht vorhanden) bis 7 (Symptom ist extrem vorhanden) reicht, untereinander aufgelistet. Es existieren jeweils 7 Items für Positiv- und Negativsymptome. Weitere 16 Items repräsentieren die psychopathologische Globalskala, welche Aufschluss über die generelle Schwere der schizophrenen Erkrankung geben soll. Für die Positivsymptomatik sind zum Beispiel das Vorhandensein von Wahnvorstellungen, Halluzinationen oder Feindseligkeit relevant. Negativsymptome werden in Form von Affektverarmung, emotionaler Isolation oder vermindertem abstraktem Denkvermögen beurteilt. Auf der psychopathologischen

Globalskala befinden sich unter anderem Aspekte wie Angst, Schuldgefühle, Depression, Aufmerksamkeitsschwäche und mangelnde Impulskontrolle. Jedem der 30 Aspekte ist eine ausführliche Definition für die Einstufung in die Skala beigelegt. Am Ende werden die erreichten Punkte addiert, sodass man einen Endwert erhält, der bei der Positiv- und Negativskala jeweils zwischen 7 und 49 und bei der psychopathologischen Globalskala zwischen 16 und 112 liegt. Je höher der erreichte Wert, desto deutlicher ist die Symptomatik. Durchführung und Auswertung des SCI-PANSS erfolgten für jeden Patienten von derselben Person und in gleicher Art und Weise.

3.3 Nahinfrarotspektroskopie

Die Neurowissenschaften bedienen sich verschiedener Techniken, um Eigenschaften des Gehirns sichtbar zu machen. Hierbei lassen sich grob zwei Arten der Bildgebung unterscheiden: strukturelle und funktionelle Bildgebung (Hervey *et al.* 2010). Ziel der strukturellen Bildgebung ist es, die Anatomie des Gehirns in hoher Auflösung abzubilden. Klassische Beispiele sind Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT). Mit der funktionellen Bildgebung hingegen ist es möglich, bestimmte Vorgänge im Gehirn sichtbar zu machen. Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Elektroenzephalographie (EEG), funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) oder die in dieser Studie verwendete neuere funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) sind Methoden der funktionellen Bildgebung, mit deren Hilfe Gehirnfunktionen im zeitlichen Verlauf erkannt und lokalisiert werden können.

3.3.1 Neurovaskuläre Kopplung

Die fNIRS ist eine Technik der optischen funktionellen Bildgebung (Hervey *et al.* 2010). Dieser Methode liegt zugrunde, dass sich die optischen Eigenschaften des Gehirngewebes je nach Sauerstoffgehalt des Blutes verändern. Der Sauerstoffgehalt des Blutes wiederum ist abhängig vom Grad der Gehirnaktivierung. Dieser Zusammenhang

wird neurovaskuläre Kopplung genannt. Die neurovaskuläre Kopplung basiert auf einer durch einen Stimulus ausgelösten vaskulären Antwort der Gehirnkapillaren, wodurch es zu einer regionalen Ansammlung von sauerstoffreichem Blut mit oxygeniertem Hämoglobin kommt. Durch dessen Nachweis gelingt es, Veränderungen zerebraler Oxygenierung festzustellen und Gehirnaktivität indirekt sichtbar zu machen.

Ist ein Areal im Gehirn aktiv, benötigt es Energie. Generell stellt das Gehirn, neben Leber und Muskelmasse, einen der größten Energieverbraucher des Körpers dar. Aufgrund seiner geringen Speicherkapazitäten besteht ein nahezu ständiger Bedarf an Sauerstoff und Nährstoffen, wie zum Beispiel Glukose, der über den Blutfluss abgedeckt wird. Durch dessen Bindung an Hämoglobin, umgangssprachlich als „roter Blutfarbstoff“ bezeichnet, wird Sauerstoff im Blut transportiert. Das Hämoglobin-Molekül besteht aus vier Untereinheiten, die jeweils in der Lage sind ein Sauerstoffmolekül zu binden. Durch die Sauerstoffbindung (Oxygenierung) kommt es zu strukturellen Veränderungen im Hämoglobin (Rassow *et al.* 2006). Im Folgenden wird sauerstoffarmes, nicht oxygeniertes Hämoglobin als Deoxy-Hb bezeichnet und sauerstoffreiches, oxygeniertes Hämoglobin als Oxy-Hb.

Im Jahr 1986 hatten Fox und Raichle innerhalb einer PET-Studie als erste beschrieben, dass zwei voneinander unabhängige Prozesse während neuronaler Aktivierung ablaufen (Fox & Raichle 1986). Zum einen wird Sauerstoff lokal verbraucht, was zu einem frühen Anstieg von Deoxy-Hb führt. Zum anderen wird fast gleichzeitig der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) - mit arteriellem, oxygeniertem Blut - um ein Vielfaches gesteigert. Insgesamt führt dies schnell zu einem Überangebot an Oxy-Hb in dem aktiven Hirnareal, was mit einer regionalen Hyperoxygenierung durch jene hämodynamische Antwortreaktion einhergeht. Im Rahmen von fMRT-Messungen wird diese Reaktion auch als BOLD-Effekt (engl. blood oxygen level dependent) bezeichnet, der auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von Oxy-Hb und Deoxy-Hb beruht und ein indirektes Maß für neuronale Aktivität darstellt. Das messbare Signal ist folglich eine Kombination aus metabolischer Antwort, was dem Sauerstoffverbrauch entspricht, und hämodynamischer Antwort, bestehend aus gesteigertem Blutfluss und Blutvolumen, die im Ganzen zu einem regionalen Anstieg von Oxy-Hb und Abfall von Deoxy-Hb führen (Buxton 2012; Scholkmann *et al.* 2014).

Logothetis und Kollegen gelang es im Jahr 2001 in ihrer wegweisenden Arbeit insbesondere synaptische Prozesse als Auslöser für diese regional begrenzte Reaktion nachzuweisen (Logothetis *et al.* 2001). Das BOLD-Signal zeigt nach Beginn des Stimulus zunächst einen leichten Abfall (engl. *initial dip*), der auf die frühe Zunahme von Deoxy-Hb aufgrund des Sauerstoffmetabolismus zurückzuführen ist. Nach 2-3 Sekunden folgt ein steiler Anstieg (engl. *increase*), bedingt durch den gesteigerten Blutfluss und die Versorgung mit Oxy-Hb. Nach 6-12 Sekunden mündet das Signal in eine Spitze oder ein Plateau (engl. *peak / plateau*). Im Anschluss fällt das Signal bis zur Baseline ab (engl. *decrease*) und unterschreitet jene teilweise in Form eines zusätzlichen verlängerten Absinkens (engl. *post-stimulus undershoot*). Dieses Phänomen wurde oft auf die veränderten Blutvolumenverhältnisse bei erhöhtem venösen Blutvolumen zurückgeführt, könnte aber laut Logothetis auch auf Veränderungen in der neuronalen Aktivität beruhen (Logothetis *et al.* 2001). Besonders der Beginn der vaskulären Antwort lässt eine ausreichend genaue Lokalisation des aktiven Gehirnbereichs zu (Malonek & Grinvald 1996).

Der vollständige Ablauf der physiologischen Prozesse, die von der synaptischen Aktivität zur Erhöhung des Blutflusses und zur Hyperoxygenierung der entsprechenden Gehirnbereiche führen, ist noch Gegenstand aktueller Forschung. Neurone, Interneurone, Astrozyten, Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke, glatte Muskelzellen, Perizyten und Bestandteile der extrazellulären Matrix stellen gemeinsam ein komplexes System dar, welches den regionalen Blutfluss, zum Teil über das Ausschütten vasoaktiver Substanzen, regelt (Muioio *et al.* 2014). Im Gesamten wird es als *neurovaskuläre Einheit* bezeichnet.

Funktionell bildgebende Verfahren wie fMRT und fNIRS nutzen die durch die neurovaskuläre Kopplung hervorgerufene hämodynamische Antwortreaktion zur Darstellung aktiver Hirnbereiche anhand der unterschiedlichen Eigenschaften von Oxy-Hb und Deoxy-Hb. Während bei der fMRT Bilder durch das unterschiedliche magnetische Verhalten von Oxy-Hb und Deoxy-Hb erzeugt werden, nutzt fNIRS ihre verschiedenen optischen Eigenschaften aufgrund differenter Absorptionsspektren.

3.3.2 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie

Jede Substanz besitzt eine charakteristische frequenzabhängige Wechselwirkung mit elektromagnetischer Strahlung. Verschiedene spektroskopische Messmethoden bieten Zugang zu diesen Eigenschaften und können zur medizinischen Diagnostik genutzt werden. Im Fall von Oxy-Hb und Deoxy-Hb lassen sich die unterschiedlichen optischen Eigenschaften schon mit dem bloßen Auge erkennen: sauerstoffreiches (oxygeniertes, arterielles) Blut ist hellrot, wohingegen sauerstoffarmes (deoxygeniertes, venöses) Blut dunkelrot gefärbt ist. Die Absorptionseigenschaften von Substanzen werden durch das Lambert-Beer'sche Gesetz beschrieben. Durch ihre starke Absorption im Frequenzbereich der Nahinfrarotstrahlung, lassen sich beide Hämoglobin-Typen mit Hilfe von *funktionaler Nahinfrarotspektroskopie* (fNIRS) nachweisen.

Im Jahr 1977 zeigte Jöbsis als erster Wissenschaftler, dass es möglich ist, die Konzentrationen von Oxy-Hb und Deoxy-Hb im Gehirn anhand ihrer Absorptionsspektren kontinuierlich und nicht-invasiv zu messen (Jöbsis 1977). Daher gilt er als Begründer der funktionalen Nahinfrarotspektroskopie (Scholkmann *et al.* 2014). Die Messmethode gelingt, da Haut und Schädel genügend transparent für Nahinfrarotstrahlung einer Wellenlänge zwischen 650 nm und 900 nm sind (Izzetoglu *et al.* 2007). Oxy-Hb und Deoxy-Hb der kleinen Blutgefäße (< 1 mm) stellen die Hauptabsorber des Lichts in diesem Bereich dar, welcher aufgrund dessen auch als optisches Fenster bezeichnet wird (Ferrari & Quaresima 2012). Innerhalb dieses optischen Fensters unterscheiden sich die beiden Formen des Hämoglobins in ihrem Absorptionsspektrum in charakteristischer Art und Weise. So zeigt Deoxy-Hb im Gegensatz zu Oxy-Hb zum Beispiel eine leichte Absorptionsspitze bei 760 nm (Jöbsis 1977; Izzetoglu *et al.* 2007).

Einer Veränderung der Intensität des reflektierten Lichts innerhalb dieses optischen Fensters liegen folglich hauptsächlich Konzentrationsveränderungen von Hämoglobin zugrunde. Die Modifikation des Lambert-Beer-Gesetzes nach Delpy, welche die Streuung des Lichts auf dem Weg durch Gewebe zusätzlich berücksichtigt, macht eine Quantifizierung der Lichtabsorption im Körper möglich (Delpy *et al.* 1988).

Anfang der neunziger Jahre gelang es verschiedenen Forschergruppen schließlich - durch Messung der relativen Konzentrationsänderungen von Oxy-Hb und Deoxy-Hb in

bestimmten Hirnarealen - kortikale Aktivierung mittels Nahinfrarotlicht sichtbar zu machen, vergleichbar mit der BOLD-Antwort im Rahmen der fMRT (Scholkmann *et al.* 2014). Bereiche mit erhöhter Oxy-Hb-Konzentration, erniedrigter Deoxy-Hb-Konzentration, sowie erhöhter Gesamt-Hb-Konzentration können seither detektiert und als aktive Gehirnregionen identifiziert und lokalisiert werden. Das Maximum des fNIRS-Signals nach kortikaler Aktivierung wird nach etwa 5-9 Sekunden erreicht, bei einer Gesamtdauer von etwa 12-15 Sekunden (Jasdzewski *et al.* 2003). Danach kehrt das Signal langsam zur Baseline zurück. Für die Planung eines Experiments ist der Umstand von Bedeutung, dass fNIRS eine neurovaskuläre Antwortreaktion misst, welche um ein Vielfaches länger andauert, als die sie auslösende kortikale Aktivität.

Nach diesem Forschungsdurchbruch wurden verschiedene Geräte entwickelt mit dem Ziel Gehirnaktivität mit Hilfe der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie zu messen. Es existieren 3 verschiedene Gerätetypen, die entweder auf Frequenz-basierter, Zeit-basierter oder der „Continuous wave“-Technik beruhen (Scholkmann *et al.* 2014). Meist wird die „Continuous wave“-Methode angewandt, wie auch im hiesigen Labor. Dabei wird Nahinfrarotlicht einer bestimmten Intensität in spezifischen Wellenlängen (hier 830 ± 20 nm und 695 ± 20 nm) durch Glasfaserkabel zu emittierenden Optoden geschickt, die in einer Haube befestigt auf der Kopfhaut sitzen. Sie schicken das Licht durch Haut und Schädel in die oberflächlichen Gewebsschichten des Gehirns. Drei Zentimeter von der Lichtquelle entfernt sitzen Detektoren auf der Kopfhaut. Sie registrieren mittels Messkanälen, welche zwischen Emitter- und Detektor-Optoden liegen, die Intensität des durch die Streuung bogenförmig zurückfallenden Lichts. Die detektierte reflektierte Lichtintensität hängt von dem relativen regionalen Verhältnis von Deoxy-Hb zu Oxy-Hb ab und ist somit ein indirektes Maß der Gehirnaktivierung. Die Eindringtiefe des Lichts entspricht etwa der Hälfte des Emitter-Detektor-Abstands und erfasst somit die graue Substanz des Kortex (Ferrari & Quaresima 2012). Dank Weiterentwicklung der Technik im Laufe der letzten Jahre, konnte die Anzahl der Optoden in der Kopfhaube vermehrt werden. Dadurch können größere Hirnareale beurteilt und die räumliche Auflösung gesteigert werden. In dieser Studie wurde eine 3 x 11 Optodenhaube, bestehend aus 17 Photoemittern und 16 Photodetektoren mit 52 messbaren Kanälen verwandt, welche die linke Kopfhälfte bedeckt.

Durch das zu Nutze machen der neurovaskulären Kopplung und Messung der zerebralen Oxygenierung gelingt es mittels fNIRS heutzutage valide, verlässliche und reproduzierbare Aussagen über Gehirnaktivitäten zu machen und diese zu lokalisieren (Plichta *et al.* 2006a, 2007). In vielen Studien, wie etwa von Herrmann und Kollegen (Herrmann *et al.* 2003), konnte gezeigt werden, dass es durch fNIRS möglich ist, kognitive Gehirnaktivierungen mit zufriedenstellender Empfindlichkeit abzubilden. Neben den in den jeweiligen Untersuchungen provozierten Gehirnaktivierungen werden jedoch auch andere messbare Signalkomponenten mit fNIRS erfasst, wie etwa ständig ablaufende oder spontane Prozesse im Gehirn (Scholkmann *et al.* 2014). Sie machen eine Baseline-Messung unter Ruhebedingungen erforderlich, um den durch das Experiment ausgelösten Aktivierungseffekt besser identifizieren zu können. Allerdings können mit Hilfe von fNIRS lediglich oberflächliche kortikale Aktivierungen mit einer vergleichsweise geringen zeitlichen und räumlichen Auflösung erfasst werden. Dies stellt einen entscheidenden Nachteil im Gegensatz zur viel genutzten fMRT dar, die das Gehirn in seiner Gesamtheit darstellen kann. Weitere *Nachteile* dieser Technik sind Lichtstreuung und Absorption durch das Gewebe, wobei die relativen Veränderungen von Oxy-Hb und Deoxy-Hb in den verschiedenen Hirnarealen dennoch unter bestimmten Annahmen sichtbar gemacht werden können (Scholkmann *et al.* 2014). *Vorteile* der „Continuous wave“-Technik sind die niedrigen Kosten, das Existieren von handlicheren Geräten oder gar kabellosen Vorrichtungen, die zügige und geräuscharme Ausführung, sowie die Robustheit gegenüber Bewegungsartefakten. Mittels fNIRS konnte Gehirnaktivität in vorherigen Studien zum Beispiel während des Schärens eines Apfels (Okamoto *et al.* 2004) oder Laufbandtrainings (Suzuki *et al.* 2004) gemessen werden. Alltägliche Situationen sind bei Nutzung von fMRT schwierig zu simulieren, da man auf große Tomographen angewiesen ist, in denen die Probanden während der Messung ruhig liegen müssen. Im Gegensatz dazu ist es mit fNIRS möglich, Gehirnaktivität in bewegten Alltagssituation oder Interaktionsaufgaben zu messen, da hierbei lediglich eine Kopfhaut getragen werden muss. Im hiesigen Labor gelang es schließlich Gehirnaktivität während einer komplexen alltagsähnlichen sozialen Interaktion mittels funktioneller Nahinfrarotspektroskopie zu untersuchen (Egetemeir *et al.* 2011; Herrmann *et al.* 2015). Aufgrund ihrer Vorteile ist es denkbar, die Methode in der Zukunft auch im Klinikalltag einsetzen zu können. Hirnschädigungen bei

Frühgeborenen könnten erkannt werden, Schlaganfälle in der Notaufnahme entdeckt oder die Gehirnaktivität von Intensivpatienten gemessen werden (Scholkmann *et al.* 2014). Ebenso ermöglicht funktionelle Nahinfrarotspektroskopie die Erforschung psychiatrischer Erkrankungen (Fallgatter *et al.* 2004). So wurde fNIRS als bildgebendes Verfahren schon in verschiedenen Würzburger Studien mit schizophrenen Patienten erfolgreich angewandt (Fallgatter & Strik 2000; Ehlis *et al.* 2007).

3.3.3 Registrierung der fNIRS-Kanäle auf das MNI-Standardgehirn

Nachdem in einem Messkanal eine signifikante Aktivierung mit Hilfe von fNIRS, durch Anstieg von Oxy-Hb und Abfall von Deoxy-Hb, ermittelt wurde, bleibt die Frage offen, welchen Bereich des Gehirns dieser Kanal repräsentiert und wie die Gesamtheit aller aktiven Areale lokalisiert und visualisiert werden kann.

Die in dieser Studie zu jenem Zweck genutzte Methode wurde von Tsuzuki und Kollegen entwickelt und gründet auf der Simulation von Kanallokalisierungen über einem virtuellen Standardgehirn (Tsuzuki *et al.* 2007). Essentiell für die spätere Bilderzeugung ist es, die Optodenhaube anhand standardisierter Landmarken genau auf dem Kopf des Probanden zu platzieren. Jedem Kanal sind bestimmte Koordinaten des *Montreal Neurological Institute* (MNI) zugeordnet. Diese Koordinaten repräsentieren zu verschiedenen Wahrscheinlichkeiten, welche mit Prozentangaben aufgeführt sind, spezifische Gehirnregionen. So wird eine virtuelle räumliche Zuordnung der im Experiment erzeugten fNIRS-Daten auf das MNI-Standardgehirn näherungsweise möglich. Zur Visualisierung werden die aktivierten Hirnareale schließlich auf die Oberfläche eines dreidimensionalen Gehirns projiziert.

3.3.4 Definition eigener „Regions of interest“ (ROIs)

Um die Gehirnaktivität von Patienten und gesunden Kontrollpersonen in den klassischen Spiegelneuronenarealen mittels fNIRS beurteilen zu können, war es nötig entsprechende „Regions of interest“ (ROIs) zu definieren. Für die Definition der ROIs ist von Bedeutung, dass drei anatomisch und funktionell miteinander verbundene

Hirnregionen laut Iacoboni und Dapretto (Iacoboni & Dapretto 2006) einen neuronalen Kreislauf bilden, der motorische Spiegelneuronenaktivität aufweist und als das klassische menschliche Spiegelneuronensystem angesehen wird. Im inferioren Frontalkortex befinden sich zwei Teilbereiche, nämlich der posteriore Anteil des Gyrus frontalis inferior (IFG) und der ventrale prämotorische Kortex (PMC). Beide Areale sind den Autoren zufolge für die Planung des Ziels von Aktionen wichtig. Ein weiterer Anteil liegt im Lobus parietalis inferior (IPL), in dem die motorischen Aspekte einer Bewegung verarbeitet werden. Gemeinsam bilden sie ein fronto-parietales Netzwerk. Eine zusätzliche Region, der posteriore Abschnitt des Sulcus temporalis superior (STS), ist verantwortlich für den visuellen Input und stellt ebenso einen Teil des menschlichen Spiegelneuronensystems dar.

Auf der Grundlage dieser von Iacoboni und Dapretto (Iacoboni & Dapretto 2006) beschriebenen klassischen Spiegelneuronenareale wurden drei „Regions of interest“ (ROIs) für diese Studie definiert. Es wurden jene Kanäle der Nahinfrarotspektroskopie-Kopfhaut ermittelt, welche die klassischen menschlichen Spiegelneuronenareale Gyrus frontalis inferior (IFG), ventraler prämotorischer Kortex (PMC) und Lobus parietalis inferior (IPL) repräsentieren. Dies war durch ein Abgleichen der anatomischen Verhältnisse mit den nach Tsuzuki und Kollegen (Tsuzuki *et al.* 2007) ermittelten fNIRS-Kanallocalisationen auf dem Standardhirn möglich (siehe auch Abschnitt *Registrierung der fNIRS-Kanäle auf das MNI-Standardgehirn*). Der prämotorische Kortex, welcher in der Literatur durch das Brodmann-Areal 6 repräsentiert wird (Drenckhahn 2007), liegt ventral des primär motorischen Rindenfelds zum Teil im Gyrus präcentralis und etwas weiter ventral im Frontallappen. Die fNIRS-Messkanäle # 5, 15, 16, 26 liegen daher im Bereich des prämotorischen Kortex (PMC). Der Gyrus frontalis inferior (IFG) wird durch die Kanäle # 25, 35, 36 repräsentiert. Die Kanäle # 7, 8, 17, 18, 19, 28, 29, 30 stellen die Areale des inferioren Parietallappens (IPL) dar. Die ROIs sind in Abb. 1 in Bezug auf die fNIRS-Kanäle dargestellt.

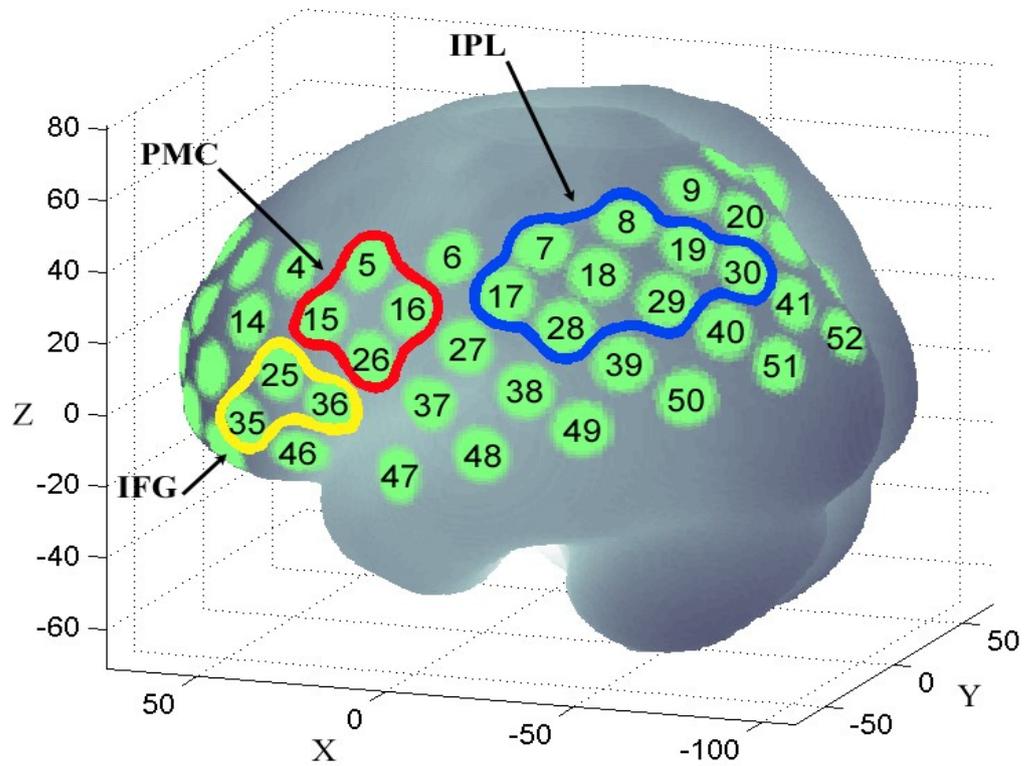


Abb. 1: „Regions of interest“ (ROIs). Darstellung eigener „Regions of interest“ (ROIs), die die Areale des klassischen Spiegelneuronensystems repräsentieren, in Bezug auf die fNIRS-Messkanäle. IFG = Gyrus frontalis inferior, PMc = prämotorischer Kortex, IPL = inferiorer Parietallappen

3.4 Studiendesign

Die Studie wurde unter der Betreuung von PD Dr. M.J. Herrmann im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt.

Vor der neurophysiologischen Untersuchung der Gehirnaktivität während sozialer Interaktion füllten die Probanden die Einverständniserklärung zur Studie und alle Selbstbeurteilungsfragebögen aus (siehe Abschnitt *Verwendete Fragebögen*). Einem erklärenden Probedurchlauf ohne angeschlossene Messgeräte folgend wurde die fNIRS-Haube auf der linken Kopfhälfte positioniert und der eigentliche Versuch in einer sich im Labor befindlichen Messkabine gestartet. Nach der Untersuchung folgte der RMIET und für die Patienten zusätzlich das SCI-PANSS.

Während der fNIRS-Messung wurde folglich die Gehirnaktivität der linken Hemisphäre aufgezeichnet. Diese wurde entweder hervorgerufen durch objektbezogene Greifbewegungen der Probanden selbst mit der rechten Hand, durch Beobachtung solcher Bewegungen des Versuchsleiters oder durch Interaktion der Testpersonen mit dem Versuchsleiter. Die Messung wurde über präfrontalen und parietalen Regionen der linken Kopfhälfte durchgeführt, da sich in den meisten Studien zu zielgerichteten Greifbewegungen zwar ausgedehnte bilaterale parieto-frontale Aktivierungen fanden, diese jedoch in der linken Hemisphäre bei Bewegungen mit der rechten Hand ausgeprägter waren (Filimon 2010). Zudem sollte der Einfluss der rechten Gehirnhälfte möglichst reduziert werden, da sie eine große Rolle in Prozessen spielt, die räumliches Vorstellungsvermögen sowie Aufmerksamkeit vermitteln und in einer alltagsähnlichen Interaktionsaufgabe schwer zu kontrollieren sind (Egetemeir *et al.* 2011). Durch die Positionierung der Kopfhaube über der linken Hemisphäre gelang es darüber hinaus, die klassischen Spiegelneuronenareale zu erfassen.

In der Versuchskabine saßen sich Versuchsleiter und Proband an einem Tisch gegenüber. Auf dem Tisch lag eine schwarze Tischdecke, auf der die Positionen für zwei mal fünf Objekte in Form von weißen Umrissen aufgezeichnet waren. Bei den Objekten handelte es sich um zwei alltägliche Tischsets, jeweils bestehend aus einem großen Teller, einem kleinen Teller, einer Serviette, einer Gabel und einem Becher. Auf

dem Tisch wurde ein gelbes Set für den Probanden und ein weißes Set für den Versuchsleiter platziert. Zu Beginn lag das Set in der Ausgangsposition aufgeräumt als Stapel vor (siehe Abb. 2). Von dieser Position aus galt es die Objekte in vorgegebener Reihenfolge auf die weiß markierten Positionen aufzudecken (siehe Abb. 3): erst der Becher, dann die Gabel, danach die Serviette, der kleine Teller und zuletzt der große Teller. Lag das Tischset in dieser aufgedeckten Variante vor, mussten die Objekte in umgekehrter Reihenfolge wieder gestapelt werden: zunächst der große Teller, darauf der kleine Teller, gefolgt von Serviette und Gabel. Als letztes wurde der Becher neben den Stapel gestellt.

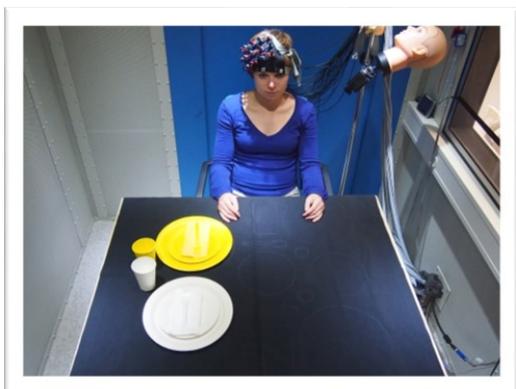


Abb. 2: Tischset gestapelt



Abb. 3: Tischset aufgedeckt

In dieser Studie wurde auf vier verschiedene Arten tischgedeckt, wofür jeweils 15 Sekunden eingeplant waren (siehe Abbildungen 4 - 7). Jene vier Bedingungen wurden als Befehle über Lautsprecherboxen ausgegeben und erschienen zugleich auf einem nur dem Versuchsleiter zugewandten Bildschirm. Konzeption und Durchführung geschah mit Hilfe der Software *Presentation 12.2* (Neurobehavioral Systems, Albany, CA). Befehl (1) war „Weiß alleine“ und bedeutete, dass der Proband den Versuchsleiter beim Tischaufdecken bzw. Tischabräumen beobachten sollte (*Bedingung: Beobachten, engl. observation, OBS*). Befehl (2) lautete „Gelb alleine“ und war das Zeichen dafür, dass nur der Proband alleine sein Tischset umstellen sollte (*Bedingung: Ausführen, engl. single action, SA*). Befehl (3) hieß „Abwechselnd“. Hierbei wurden die Objekte beider Tischsets in abwechselnder Reihenfolge durch Proband und Versuchsleiter im Wechsel bewegt, wobei der Proband immer startete (*Bedingung: Abwechselnd, engl. joint action, JA*). Befehl (4) lautete „Gemeinsam“ und meinte das gemeinsame Anfassen und

Versetzen des gelben Sets (*Bedingung: Gemeinsam, engl. simultaneous, SIM*). In einem vorgeschalteten Übungsdurchgang, wurden die zwei Arten des Auf- und Abdeckens, sowie das Ausführen der vier Bedingungen geübt. Ebenso war es von Bedeutung das Tempo der Ausführung zu üben und zu kontrollieren, sodass jede Aktion mit der gleichen Geschwindigkeit in etwas weniger als 15 Sekunden durchgeführt wurde.

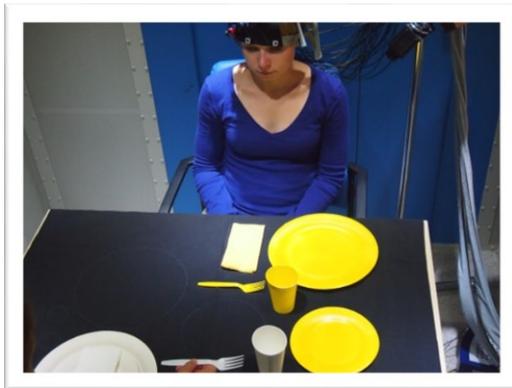


Abb. 4: „Weiß alleine“, OBS

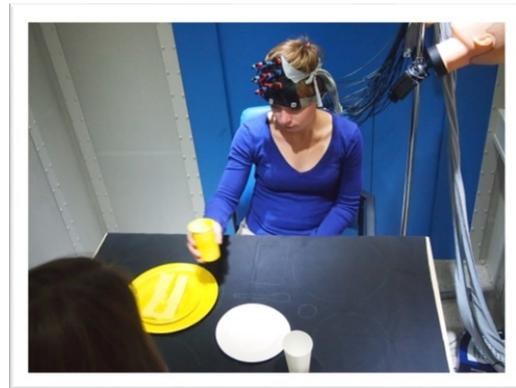


Abb. 5: „Gelb alleine“, SA

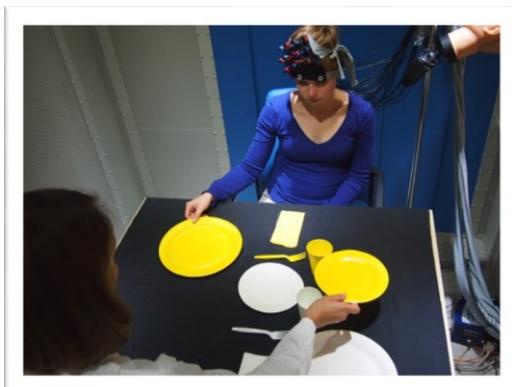


Abb. 6: „Abwechselnd“, JA



Abb. 7: „Gemeinsam“, SIM

Bei diesem Studiendesign handelt es sich um ein pseudorandomisiertes Blockdesign mit 32 Blöcken (siehe Abb. 8). Jede der 4 Bedingungen wurde achtmal wiederholt, sodass viermal von der gestapelten Ausgangsposition begonnen wurde und viermal von der aufgedeckten Variante. Vor jedem Block, den 15 Sekunden des Ausführens der geforderten Bedingung, erstreckte sich eine ebenso 15 Sekunden lange Pause, in der die Probanden ruhig sitzen, entspannen und die Mitte der schwarzen Tischdecke fixieren sollten. Sprechen oder Blickkontakt mit dem Versuchsleiter waren zu keiner Zeit gestattet. Insgesamt hatte die Untersuchung eine Dauer von etwa 20 Minuten.



Abb. 8: Pseudorandomisiertes Blockdesign. 8 mal 4 Bedingungen ^a von je 15 Sekunden im Wechsel mit Pausen von je 15 Sekunden ergeben 32 Blöcke.

^a **SA** = engl. single action, Befehl: „Gelb alleine“, Bedingung: Ausführen; **OBS** = engl. observation, Befehl: „Weiß alleine“, Bedingung: Beobachten; **JA** = engl. joint action, Befehl: „Abwechselnd“, Bedingung: Abwechselnd; **SIM** = engl. simultaneous, Befehl: „Gemeinsam“, Bedingung: Gemeinsam

3.5 Untersuchungsablauf und Datenerhebung

Für diese Studie mussten Patienten und Kontrollpersonen nur einmal im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg erscheinen. Im Schnitt dauerte der gesamte Ablauf bei der Kontrollgruppe 60 Minuten und bei der Patientengruppe 90 Minuten. Vor der fNIRS-Untersuchung füllten die Probanden die Einverständniserklärung und alle Selbstbeurteilungsfragebögen aus. Danach wurden sie in die Messkabine begleitet und durften auf ihrem Stuhl am Tisch, dem Versuchsleiter gegenüber sitzend, Platz nehmen. Nach Erläuterung der fNIRS-Messmethode wurde der Ablauf der Untersuchung ausführlich erklärt, sowie die verschiedenen Arten des Tischdeckens demonstriert und eingeübt. Hatte der Proband alles verstanden, wurde die für die fNIRS-Messung nötige Kopfhabe mit den Messkörperchen (Optoden) auf der linken Hemisphäre positioniert. Hierbei handelte es sich um eine 3 x 11 Optodenhaube, bestehend aus 17 Photoemittern und 16 Photodektoren mit 52 messbaren Kanälen. Der Abstand zwischen den einzelnen Optoden betrug jeweils 3 cm, sodass insgesamt eine Kopfoberfläche von etwa 6 x 30 cm mit der Haube abgedeckt wurde. Zur Standardisierung der Haubenposition mussten am Kopf der Probanden zunächst zwei Referenzpunkte markiert werden, anhand derer die Optodenhaube ausgerichtet wurde (siehe Abb. 9). Die mittlere Optode der untersten Reihe (blaue 26) wurde in Anlehnung an das internationale 10-20 System

auf die EEG-Position T3 gesetzt (Jasper 1958). Dieser Referenzpunkt lag daher etwas oberhalb der linken Ohrmuschel auf einem Viertel des Kopfumfangs vom Nasion ausgehend. Als zweiter Referenzpunkt wurde eine Markierung frontal 1 cm oberhalb des Nasions gesetzt, nach der die untere Optodenreihe horizontal ausgerichtet wurde. In dieser Position konnte die biegsame Haube mit Bändern am Kopf der Probanden befestigt werden (siehe Abb. 10). Auf bestmöglichen Kontakt der Messkörperchen mit der Kopfhaut wurde geachtet.

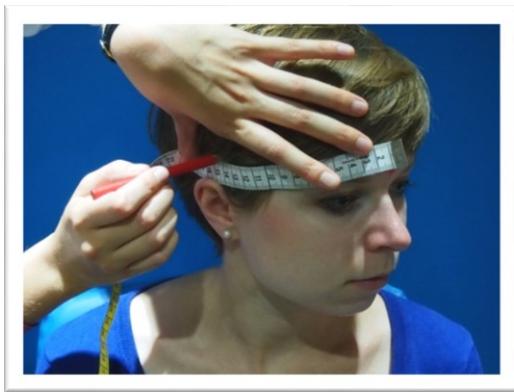


Abb. 9: Markierung der Referenzpunkte



Abb. 10: Optodenhaube über linker Hemisphäre

Nach erfolgreicher Durchführung des auf acht Blöcke gekürzten Probedurchgangs und Klärung letzter Fragen, wurde die eigentliche fNIRS-Untersuchung gestartet. Zunächst wurde unter Ruhebedingungen das Niveau der Baseline bestimmt, woraufhin die einzelnen Blöcke mit den insgesamt 32 Befehlen und Pausen im Wechsel folgten (siehe Abschnitt *Studiendesign*). Die Ausgabe der verschiedenen Befehle erfolgte mit der Software *Presentation 12.2* (Neurobehavioral Systems, Albany, CA), welche zeitgleich Triggersignale zum Wiedererkennen der verschiedenen Bedingungen an das fNIRS-Gerät sandte. Um die auftretenden kortikalen Veränderungen an Oxy-Hb, Deoxy-Hb und Gesamt-Hb der Probanden aufzuzeichnen, wurde das optische Topografiesystem *ETG-4000* (Hitachi Medical Corporations, Japan) verwendet. Zur Detektion der Konzentrationsänderungen von Oxy-Hb und Deoxy-Hb kamen die beiden Wellenlängen 830 ± 20 nm und 695 ± 20 nm im Nahinfrarotbereich zum Einsatz. Die Einstrahlung erfolgte im „Continuous wave“-Modus, während das Messsignal mit einer Frequenz von 10 Hz aufgezeichnet wurde.

Im Anschluss an die etwa 20-minütige fNIRS-Messung, wurde der „*Reading Mind in the Eyes Test*“ (RMIET) mit jedem der Probanden durchgeführt. Während für die Kontrollgruppe die Studie damit beendet war, folgte bei den Patienten zuletzt das „*Structured Clinical Interview for the Positive and Negative Syndrome Scale*“ (SCI-PANSS).

3.6 Datenanalyse

3.6.1 Funktionelle Gehirnaktivierung während alltagsähnlicher sozialer Interaktion

Mittels Auswertungsroutinen, die im hiesigen Labor für die Computersoftware *MATLAB R2008b* (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA) entwickelt wurden, war die Analyse der fNIRS-Daten möglich. Zunächst erfolgte die Nivellierung langsamer Signaldrifts mit einem Cosinus-Filter. Um Bewegungsartefakte im Datensatz zu minimieren, fand im Anschluss eine Korrektur der Daten anhand einer von Cui und Kollegen beschriebenen Methode statt (Cui *et al.* 2010). Diese basiert auf der Erkenntnis, dass bei neuronaler Aktivierung ein Anstieg von Oxy-Hb sowie ein gleichzeitiger Abfall von Deoxy-Hb mit fNIRS nachgewiesen werden kann. Die beiden Parameter korrelieren folglich negativ miteinander. Ein entscheidender Vorteil der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie ist ihr Einsatz in Alltagssituationen, in denen sich die Probanden bewegen dürfen. In Folge dessen können jedoch Verzerrungen im Datensatz entstehen, wie zum Beispiel durch leichtes Verrutschen der Optoden auf der Kopfhaut. Cui und Kollegen zeigten, dass Oxy-Hb und Deoxy-Hb im Rahmen solcher Bewegungsartefakte schwächer negativ miteinander korrelieren, was die Signalqualität herabsetzt. Anhand der Methode von Cui und Kollegen wird die negative Korrelation der beiden Hb-Signale verstärkt und zu einem einzelnen Aktivitätssignal zusammengeführt. Dadurch können Bewegungsartefakte wirksam reduziert und die Signalqualität verbessert werden. Die auf diese Art und Weise korrigierten Daten zeigten so die jeweilige kortikale Aktivierung über den 52 Messkanälen an. Im Anschluss fand eine Baseline-Korrektur von jeweils 10 Sekunden vor jedem Aktivitätsblock statt, um interindividuelle Schwankungen in der Baseline, den

fNIRS-Daten unter Ruhebedingungen in den Pause-Blöcken, zu beseitigen. Daraufhin wurden die einzelnen Bedingungen pro Person und pro Kanal gemittelt. Anhand dieser Daten konnte nun eine Aktivitätskurve mit 3 Zeitabschnitten für jeden Probanden, jede Bedingung und jeden Kanal erstellt werden. Die drei Zeitabschnitte ergaben sich wie folgt: Von den 15 Sekunden eines Pause-Blocks wurden die letzten 5 Sekunden als referenzieller Baseline-Abschnitt genutzt (erster Zeitabschnitt). Von den 15 Sekunden der Aktivitätsblöcke wurden, aufgrund der Datenlage aus vorherigen Studien (Egetemeir *et al.* 2011; Cordes 2013), lediglich die ersten 13 Sekunden berücksichtigt und diese wiederum in weitere zwei Abschnitte unterteilt. Die ersten 7 Sekunden stellen nach der Baseline den zweiten Zeitabschnitt dar und die nächsten 6 Sekunden den dritten Zeitabschnitt, in dem das Aktivitätssignal sein Maximum erreicht (Schema siehe Abb. 11).

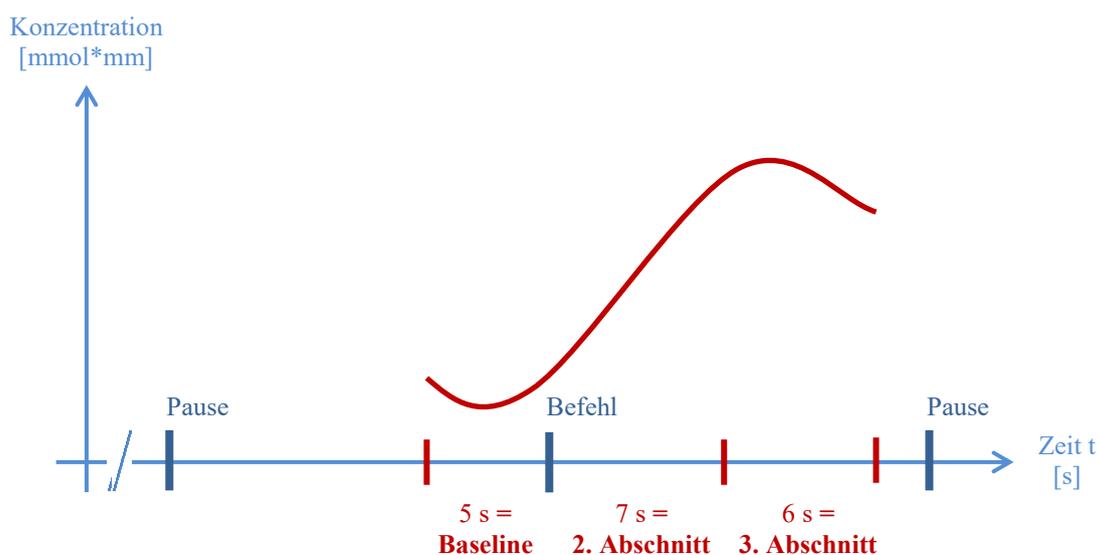


Abb. 11: Schema eines fNIRS-Signals. Beispiel einer mit Hilfe von fNIRS ermittelten Aktivitätskurve über der Zeit für eine Person unter einem Messkanal während einer Bedingung.

Um nun jene Gehirnareale darstellen zu können, die beim Ausführen des jeweiligen Befehls (Beobachten, Ausführen, Abwechselnd oder Gemeinsam) im Gegensatz zur Ruhebedingung in der Pause, der Baseline entsprechend, aktiv sind, gilt es den Kontrast der Mittelwerte zwischen aktiver Phase und Baseline zu errechnen. Für die Berechnung

des Mittelwerts der aktiven Phase wurde lediglich der dritte Zeitabschnitt von 6 Sekunden genutzt, da die Aktivitätskurve dort am deutlichsten angestiegen war. Dieser Kontrast zwischen den Mittelwerten der aktiven Phase und der Baseline wurde mit dem Programm *MATLAB* über alle Versuchspersonen für jeden Kanal und jede Versuchsbedingung mittels einseitiger t-Tests gegen Null berechnet.

Es folgte eine α -Korrektur von 5% für multiples Testen anhand der Bonferroni-Korrektur und der Berechnung des α -Levels nach Dubey/Armitage-Parmar (D/AP-Korrektur) (Sankoh *et al.* 1997), die die räumliche Korrelation zwischen den Kanälen miteinbezieht. Bei Gruppenvergleichen wurde die FDR-Korrektur („False Discovery Rate“) von 5% genutzt (Benjamini & Hochberg 1995; Singh & Dan 2006).

Folgende Ergebnisse konnten aus dem fNIRS-Datensatz dieser Studie ermittelt werden: Bei der **Kontrollgruppe** ergab die D/AP-Korrektur für die Bedingung Beobachten (OBS) einen korrigierten α -Wert von $\alpha = 0,0043$, $t = 2,99$, für Ausführen (SA) einen korrigierten α -Wert von $\alpha = 0,0028$, $t = 3,19$, für Abwechselnd (JA) einen korrigierten α -Wert von $\alpha = 0,0028$, $t = 3,20$ und für Gemeinsam (SIM) einen korrigierten α -Wert von $\alpha = 0,0028$, $t = 3,19$. Bei der **Patientengruppe** ergab die D/AP-Korrektur für die Bedingung Beobachten (OBS) einen korrigierten α -Wert von $\alpha = 0,0035$, $t = 3,12$, für Ausführen (SA) einen korrigierten α -Wert von $\alpha = 0,0038$, $t = 3,08$, für Abwechselnd (JA) einen korrigierten α -Wert von $\alpha = 0,0033$, $t = 3,15$ und für Gemeinsam (SIM) einen korrigierten α -Wert von $\alpha = 0,0038$, $t = 3,08$.

Die Ergebnisse der t-Werte, welche die Resultate der Kontrastberechnung der Gehirnaktivität gegenüber der Baseline für jeden Kanal bei jeder Person und jeder Bedingung darstellen, ließen sich mit dem Computerprogramm *MATLAB* durch eine Farbkodierung grafisch veranschaulichen. Nach Korrektur der t-Werte erscheinen signifikante Werte ($\alpha < 5\%$) rot bzw. blau. Alle anderen nicht signifikanten t-Werte wurden gleich null gesetzt und erscheinen grün. Mit der von Tsuzuki und Kollegen (Tsuzuki *et al.* 2007) entwickelten Methode (siehe Abschnitt *Registrierung der fNIRS-Kanäle auf das MNI-Standardgehirn*) war es dann möglich, die farbkodierten Kanäle auf der Oberfläche eines dreidimensionalen MNI-Standardgehirns bildlich darzustellen.

Um der Frage nachzugehen, ob es in dieser Studie zu einer Aktivierung in Spiegelneuronenarealen kam, wurden bestimmte Aktivitätsüberschneidungen innerhalb

der signifikant aktiven Kanäle ermittelt. Die betreffenden Kanäle sollten sowohl während der Bedingung Beobachten (OBS), als auch bei der Bedingung Ausführen (SA) signifikante Aktivität anzeigen. Des Weiteren wurden die Daten darauf untersucht, ob sich jene Überschneidungskanäle in den zuvor definierten „Regions of interest“ (ROIs) befinden, welche, der Theorie nach, das klassische Spiegelneuronensystem repräsentieren. Diese Ergebnisse wurden zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Auf der Basis zweier vorangegangener Studien (Egetemeir *et al.* 2011; Cordes 2013) wurden weitere Kontraste berechnet, um eine Rangfolge des Ausmaßes an Gehirnaktivität während der einzelnen Bedingungen zu erstellen. Es wurde untersucht, ob es bei der Bedingung Abwechselnd (JA) zu einer höheren Gehirnaktivierung kam, im Vergleich zu den Bedingungen Ausführen (SA) oder Gemeinsam (SIM). Ebenso wurde der Kontrast der Gehirnaktivierung zwischen den Bedingungen Gemeinsam (SIM) und Ausführen (SA) berechnet. Diese Kontraste (JA>SA, JA>SIM, SIM>SA) wurden für beide Gruppen ermittelt und der D/AP-Korrektur von 5% unterzogen. Der Kontrast JA>SA konnte des Weiteren noch zwischen den Gruppen verglichen werden, wobei das 5%-Level hier nach FDR korrigiert wurde. Es konnten folgende Werte ermittelt werden: Die Kontrollgruppe erreichte bei dem Kontrast JA>SA (Kontrollgruppe) einen korrigierten α -Wert von $\alpha = 0,0028$, $t = 3,20$. In der Patientengruppe wurde bei dem Kontrast JA>SA (Patientengruppe) ein korrigierter α -Wert von $\alpha = 0,0026$, $t = 3,27$ erreicht. Der Vergleich dieser beiden Kontraste zwischen den Gruppen ergab nach FDR-Korrektur für JA>SA (Kontrollgruppe > Patientengruppe) $t = 2,89$. Die Kontraste JA>SIM und SIM>SA zeigten nach der Korrektur weder in der Kontrollgruppe noch in der Patientengruppe signifikante Unterschiede.

Schließlich wurden die Werte der Kontrollgruppe für die einzelnen Bedingungen mit jenen der Patientengruppe verglichen und das 5%-Level wiederum FDR-korrigiert (Kontrollgruppe vs. Patientengruppe). Nur bei der Bedingung Beobachten (OBS) wurde $t = 2,05$ ermittelt, was eine höhere Gehirnaktivität in der Kontrollgruppe bedeutet. Für die weiteren Bedingungen ließen sich folgende t-Werte feststellen: Die Bedingung Ausführen (SA) ergab $t = -2,99$, Abwechselnd (JA) $t = -3,25$ und Gemeinsam (SIM) zeigte $t = -2,80$. Die negativen Werte zeigen eine signifikant niedrigere Gehirnaktivität

in der Kontrollgruppe gegenüber der Patientengruppe an bzw. im Umkehrschluss eine höhere Gehirnaktivität in der Patientengruppe.

3.6.2 Psychologische Testverfahren und Korrelationen

Die Auswertung der Fragebögen (siehe Abschnitt *Verwendete Fragebögen*) sowie die Berechnung von Korrelationen erfolgten mit dem Computerprogramm *IBM SPSS Statistics 22*.

Zum einen wurde untersucht, inwiefern sich die beiden Gruppen in ihrer Depressivität, abgefragt durch das revidierte *Beck Depressions-Inventar* (BDI-II), und ihrer kognitiven Empathiefähigkeit, erhoben mit Hilfe des *Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogens* (SPF) und des revidierten „*Reading Mind in the Eyes Test*“ (RMIET), unterscheiden. Zum anderen wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Fragebögen und der mit fNIRS gemessenen kortikalen Aktivierung in den beiden Gruppen besteht. So wurden für die signifikanten Kanäle des Kontrasts (JA>SA) im Gruppenvergleich die Korrelationen zu den Fragebogenergebnissen des BDI-II und des RMIET berechnet, da lediglich in diesen Tests signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden konnten. Dies wurde mithilfe der bivarianten Pearson- und Spearman-Korrelationen errechnet.

Innerhalb der Patientengruppe wurden mögliche Zusammenhänge zwischen Negativ-, Positivsymptomatik oder globaler Psychopathologie, welche mit dem SCI-PANSS erhoben wurden, und den Ergebnissen des RMIET sowie den weiteren Fragebogenergebnissen (SPF und BDI-II) anhand von Pearson-Korrelationen dargestellt. Ebenso wurde auf dieselbe Art und Weise ermittelt, mit welchem Parameter (Symptomatik, SPF oder BDI-II) die Leistung im RMIET am ehesten korreliert. Auch ein möglicher Zusammenhang zwischen Hirnaktivierung in der Patientengruppe und Fragebogenergebnissen wurde mittels Pearson-Korrelationen berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Funktionelle Gehirnaktivierung während alltagsähnlicher sozialer Interaktion bei Normen und Patienten

Bei der **Kontrollgruppe** konnte eine signifikante Gehirnaktivierung während der Kondition *Beobachten (OBS)* im Gegensatz zur Baseline in 15 Kanälen festgestellt werden (# 9, 10, 18, 19, 20, 21, 28, 29, 30, 31, 40, 41, 42, 43, 52; $t > 2,99$). Von diesen lagen 5 Kanäle im vordefinierten Bereich des IPL (# 18, 19, 28, 29, 30). Kanal # 43 zeigte Aktivität im Bereich des medialen Gyrus frontalis, Pars orbitalis an. Die restlichen aktiven Kanäle erstreckten sich nach dorsal über den superiores Parietallappen sowie über Anteile des Okzipitallappens hin zu Precuneus und Cuneus. Bei *Ausführen (SA)* waren 11 Kanäle signifikant aktiv (# 6, 9, 13, 17, 19, 20, 21, 28, 29, 30, 31; $t > 3,19$). Von diesen lagen 5 Kanäle im vordefinierten Bereich des IPL (# 17, 19, 28, 29, 30). Kanal # 13 repräsentierte den superiores bis mittleren Frontallappen. Die weiteren Kanäle lagen über dem, an den IPL angrenzenden, superiores Parietallappen und reichten zum Precuneus. Während der Bedingung *Abwechselnd (JA)* zeigten sich 21 Kanäle als signifikant aktiv (# 5, 8, 9, 17, 19, 20, 21, 24, 27, 28, 29, 30, 31, 34, 38, 39, 40, 44, 48, 49, 50; $t > 3,20$). 7 dieser Kanäle konnten zweien der vordefinierten ROIs zugeordnet werden. Kanal # 5 lag im Bereich des PMC und die Kanäle # 8, 17, 19, 28, 29, 30 im IPL. Die sonstigen aktiven Kanäle befanden sich zum einen im mittleren Frontallappen, bis zum Pars orbitalis reichend (# 24, 34, 44), und zum anderen den restlichen Parietallappen ausfüllend (Gyrus postcentralis, superiores Parietallappen bis Precuneus) sowie im superiores bis mittleren Gyrus des Temporallappens. Bei der Bedingung *Gemeinsam (SIM)* erreichten 3 Kanäle das Signifikanzniveau (# 29, 30, 50; $t > 3,19$). Davon lagen 2 der Kanäle im Bereich des IPL (# 29, 30). Kanal # 50 zeigt Aktivität im mittleren Temporal- bis Okzipitallappen an.

Bei der **Patientengruppe** konnte eine signifikante Gehirnaktivierung während der Kondition *Beobachten (OBS)* im Gegensatz zur Baseline in 2 Kanälen festgestellt werden (# 19, 43; $t > 3,12$). Kanal # 19 lag im vordefinierten ROI IPL. Ebenso wie in der Kontrollgruppe zeigte Kanal # 43 Aktivität im Bereich des medialen Gyrus frontalis, Pars orbitalis an. Bei *Ausführen (SA)* waren 13 Kanäle signifikant aktiv (# 3, 8, 9, 13, 19, 20, 21, 23, 30, 31, 33, 39, 49; $t > 3,08$), wovon 3 im IPL lagen (# 8, 19, 30). Zudem

waren Kanäle im Bereich des angrenzenden superioren Parietallappens aktiv sowie am Übergang von inferiorem Parietallappen zu mittlerem Temporallappen. Auch im Frontallappen fiel eine Aktivitätssteigerung im Bereich des superioren bis mittleren Gyrus frontalis bis hin zum Pars orbitalis (# 3, 13, 23, 33) auf. Bei der Bedingung *Abwechselnd (JA)* zeigten sich 22 Kanäle als signifikant aktiv (# 7, 8, 11, 12, 13, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 28, 30, 31, 33, 34, 39, 42, 43, 44; $t > 3,15$). Von diesen lagen 6 Kanäle im Bereich des IPL (# 7, 8, 18, 19, 28, 30). Zudem reichte die Aktivität bis zu Precuneus und Cuneus sowie in Richtung des mittleren Temporallappens. Des Weiteren kam es über dem Frontallappen zu einer hohen Anzahl aktiver Kanäle, die im superioren und medialen Gyrus frontalis bis zum Pars orbitalis signifikant erhöhte Gehirnaktivität anzeigten (# 11-14, 22-24, 33-34, 43-44). 13 Kanäle erreichten während der Kondition *Gemeinsam (SIM)* das Signifikanzniveau (# 8, 9, 10, 11, 13, 19, 20, 22, 23, 33, 34, 39, 43; $t > 3,08$), wovon 2 Kanäle im IPL lagen (# 8, 19). Auch hier reichte die Aktivität bis zum Precuneus sowie in Richtung des mittleren Temporallappens. Wie bei *Abwechselnd (JA)* zeigte sich eine hohe Aktivierung im Bereich des Frontallappens, insbesondere im Gyrus frontalis superior, aber auch im Gyrus frontalis medius bis zum Pars orbitalis.

Die beiden Abbildungen 12 und 13 zeigen eine Gegenüberstellung der aktivierten Areale unter den jeweiligen Bedingungen für die Kontrollgruppe und die Patientengruppe.

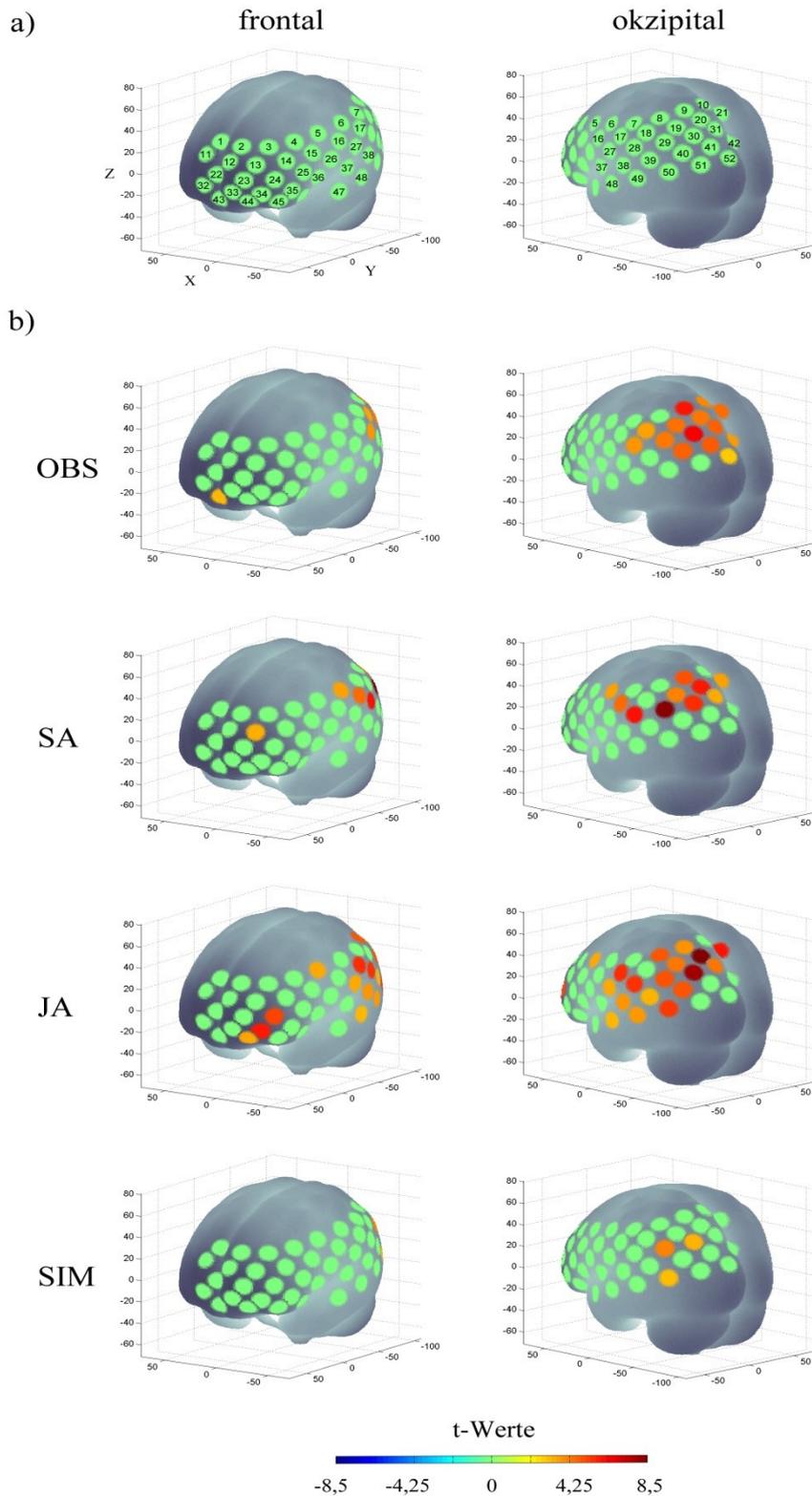


Abb. 12: Gehirnaktivierung Kontrollgruppe. a) Lokalisation der Optodenhaube mit 52 Messkanälen auf der linken Hemisphäre, Achsen korrespondieren mit jenen des MNI-Standardgehirns; b) signifikant aktive Kanäle für die einzelnen Bedingungen OBS (Beobachten), SA (Ausführen), JA (Abwechselnd), SIM (Gemeinsam); t-Werte von -8,5 bis +8,5, hoch signifikante t-Werte erscheinen rot

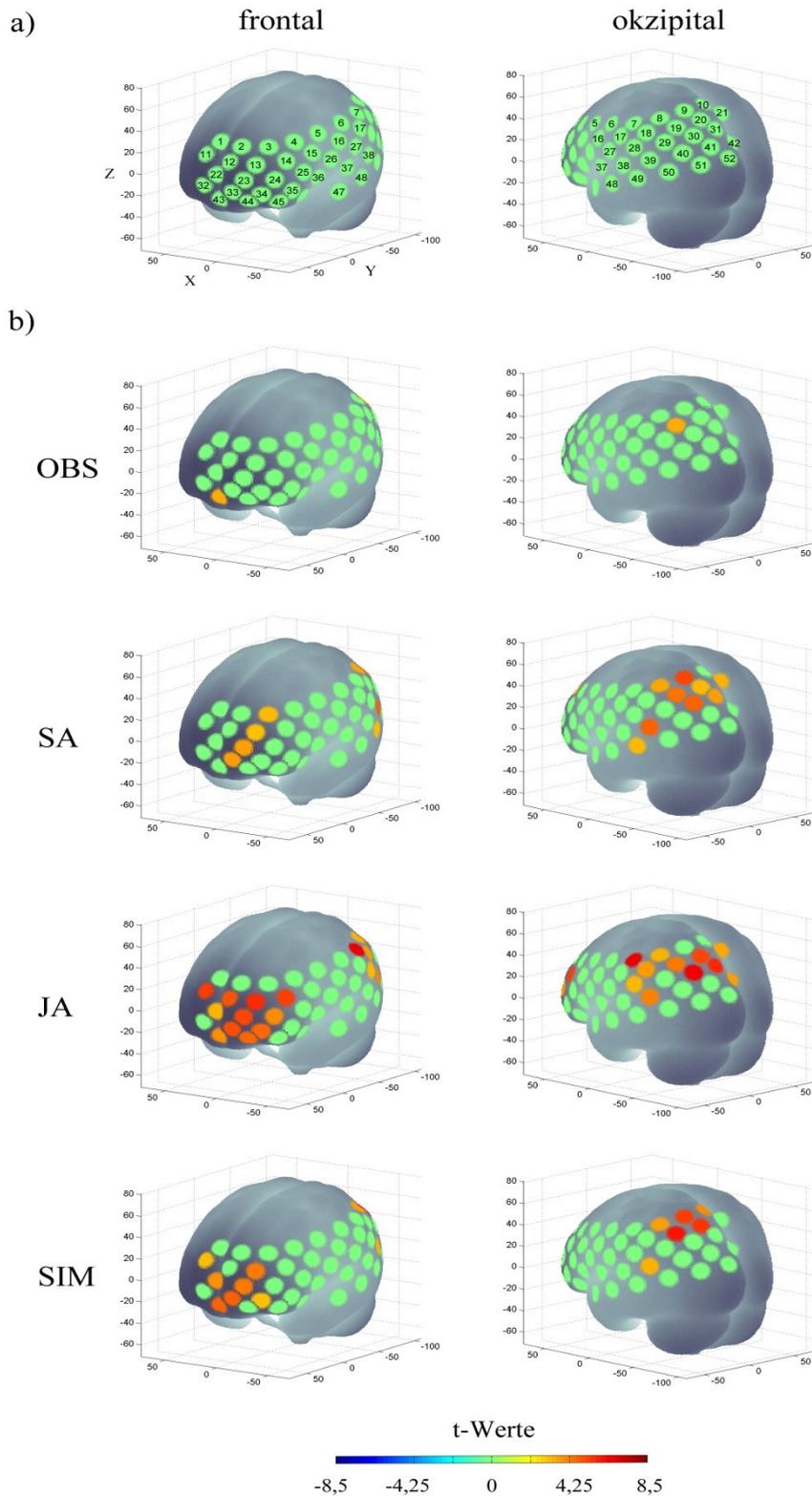


Abb. 13: Gehirnaktivierung Patientengruppe. a) Lokalisation der Optodenhaube mit 52 Messkanälen auf der linken Hemisphäre, Achsen korrespondieren mit jenen des MNI-Standardgehirns; b) signifikant aktive Kanäle für die einzelnen Bedingungen OBS (Beobachten), SA (Ausführen), JA (Abwechselnd), SIM (Gemeinsam); t-Werte von -8,5 bis +8,5, hoch signifikante t-Werte erscheinen rot

4.1.1 Funktionelle Aktivität in den klassischen Spiegelneuronenarealen

Auf der Grundlage der von Iacoboni und Dapretto (Iacoboni & Dapretto 2006) beschriebenen klassischen Spiegelneuronenareale wurden drei „Regions of interest“ (ROIs) für diese Studie definiert. Die fNIRS-Messkanäle # 5, 15, 16, 26 repräsentieren den prämotorischen Kortex (PMC), der Gyrus frontalis inferior (IFG) wird durch die Kanäle # 25, 35, 36 beschrieben und die Kanäle # 7, 8, 17, 18, 19, 28, 29, 30 stellen die Areale des inferioren Parietallappens (IPL) dar.

Bei Betrachtung der drei vordefinierten ROIs fällt, wie in Tabelle 6 dargestellt, auf, dass es bei beiden Gruppen unter jeder Bedingung zu einer mehr oder weniger ausgedehnten Aktivierung im inferioren Parietallappen (IPL) kam. In der Kontrollgruppe war bei der Bedingung Abwechselnd (JA) ebenso ein Kanal des prämotorischen Kortex (PMC) aktiv. Die Kanäle des inferioren Frontalgyrus (IFG) zeigten weder in der Kontrollgruppe noch in der Patientengruppe Aktivität. Unter der Bedingung Gemeinsam (SIM) kam es zur gleichen Anzahl aktiver Kanäle innerhalb eines ROIs. Während der weiteren Bedingungen konnte in der Patientengruppe ein geringeres Ausmaß an signifikanter Aktivierung festgestellt werden (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6. Anzahl signifikant aktiver Kanäle in den vordefinierten ROIs während der einzelnen Bedingungen

	Beobachten (OBS)	Ausführen (SA)	Abwechselnd (JA)	Gemeinsam (SIM)	
	IPL ^a	IPL	IPL	PMC ^b	IPL
Kontrollgruppe	5	5	6	1	2
Patientengruppe	1	3	6	0	2

^a IPL = Lobus parietalis inferior

^b PMC = ventraler prämotorischer Kortex

Eine Analyse der Aktivitätsüberschneidung signifikant aktiver fNIRS-Messkanäle während der Bedingungen Ausführen (SA) und Beobachten (OBS), als Korrelat für Spiegelneuronenaktivität, brachte folgende Ergebnisse: In der Kontrollgruppe konnten 8 Kanäle identifiziert werden, die sowohl bei der Bedingung Ausführen (SA) als auch beim Beobachten (OBS) signifikant aktiv waren (# 9, 19, 20, 21, 28, 29, 30, 31). Von diesen lagen 4 Kanäle in einem der vordefinierten ROIs, dem inferioren Parietallappen

(IPL, # 19, 28, 29, 30). Die weiteren 4 Kanäle zeigten Aktivierungen im direkt angrenzenden eher superioren Bereich des Parietallappens und reichten bis zum medial liegenden Precuneus. Bei der Patientengruppe war lediglich 1 Kanal unter diesen beiden Konditionen signifikant aktiv (# 19), welcher ebenfalls im vordefinierten Bereich des IPL lag.

4.1.2 „Joint action“-spezifische funktionelle Gehirnaktivierungen

Auf der Basis zweier vorangegangener Studien (Egetemeir *et al.* 2011; Cordes 2013) wurden weitere Kontraste berechnet, um beurteilen zu können, ob es zwischen den verschiedenen Bedingungen zu signifikanten Unterschieden in der Gehirnaktivierung kam und welche Areale während sozialer Interaktion im Gegensatz zu alleiniger Handlung zusätzlich aktiviert wurden. Außerdem sollte eine Rangfolge des Ausmaßes an Gehirnaktivitäten während der einzelnen Bedingungen erstellt werden, wonach sich der Umfang an beteiligten Simulationsprozessen ableiten lässt, wie bei Egetemeir und Kollegen diskutiert (Egetemeir *et al.* 2011). So wurden die Bedingungen Abwechselnd (JA), Ausführen (SA) und Gemeinsam (SIM) anhand der Kontraste Abwechselnd > Ausführen (JA>SA), Abwechselnd > Gemeinsam (JA>SIM) und Gemeinsam > Ausführen (SIM>SA) jeweils in den beiden Gruppen miteinander verglichen.

Es konnte ausschließlich bei dem Vergleich *Abwechselnd > Ausführen (JA>SA)* sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Patientengruppe ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bei der Kontrollgruppe waren 6 Kanäle bei Abwechselnd (JA) signifikant aktiver als bei der Bedingung Ausführen (SA) (# 17, 34, 39, 40, 44, 50; $t > 3,20$). Diese Kanäle lagen zum einen im Bereich des Gyrus frontalis medius, Pars orbitalis und zum anderen im Bereich des unteren Parietallappens mit Übergang zum mittleren Temporallappen (Gyrus supramarginalis, Gyrus angularis, Gyrus temporalis medius) bis hin zum Okzipitallappen (Gyrus occipitalis medius). Nur Kanal # 17 lag in einem vordefinierten ROI, dem IPL. In der Patientengruppe zeigte lediglich 1 Kanal (# 44; $t > 3,27$), im Frontallappen über dem Gyrus frontalis medius, Pars orbitalis liegend, bei diesem Vergleich eine signifikante Aktivierung. Keiner der hier speziell während „Joint action“ aktiven Kanäle stimmte mit den in dieser Studie

ermittelten Überschneidungskanälen, welche Spiegelneuronenaktivität repräsentieren, überein. Die Kontraste JA>SIM sowie SIM>SA zeigten weder in der Kontrollgruppe noch in der Patientengruppe einen signifikanten Unterschied.

Der zuvor beschriebene Kontrast Abwechselnd > Ausführen (JA>SA) konnte zusätzlich zwischen den Gruppen verglichen werden, als Vergleich *JA>SA (Kontrollgruppe > Patientengruppe)*. 2 Kanäle zeigten hierbei, nach Korrektur, für die Bedingung Abwechselnd (JA) im Gegensatz zu Ausführen (SA) eine signifikant höhere Aktivität in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Patientengruppe: # 49 und # 50 ($t > 2,89$). Beide Kanäle lagen über dem mittleren Temporallappen (Gyrus temporalis medius). Wird das Ausmaß der kortikalen Aktivierung bei der Bedingung Ausführen (SA) von dem der Bedingung Abwechselnd (JA) subtrahiert, so entstehen Aktivitätskurven, die die Mehraktivierung unter der Bedingung Abwechselnd (JA) darstellen, wie Abb. 14 für die Kanäle # 49 und # 50 in beiden Gruppen zeigt. Die höheren Werte der Kontrollgruppe in den genannten Kanälen, welche die kortikale Aktivierung in der fNIRS-Messung darstellen, sind hier gut erkennbar. Abb. 15 stellt das Ergebnis der jeweiligen errechneten JA>SA-Kontraste für Kontroll- und Patientengruppe sowie den anschließenden Gruppenvergleich dieses Kontrasts anhand Grafiken dreidimensionaler Gehirne dar.

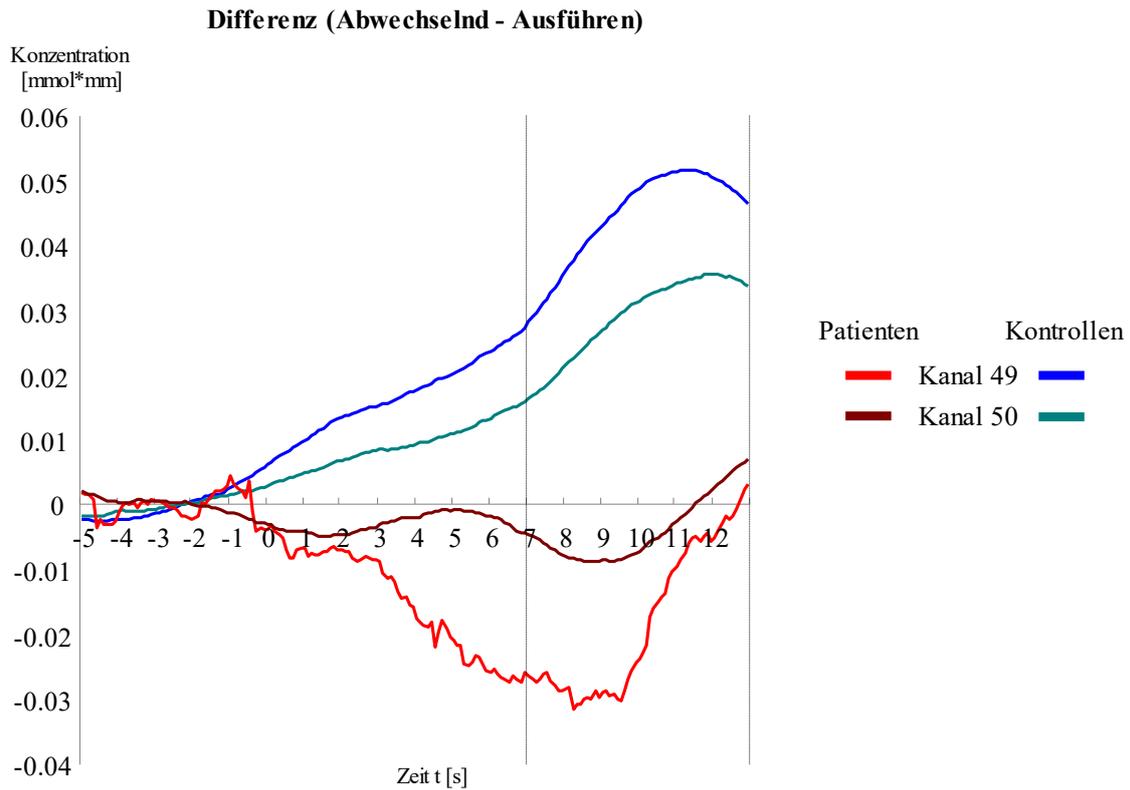


Abb. 14: Differenz (Abwechselnd – Ausführen). Kortikale Aktivitätskurven der Kanäle # 49 und # 50 für die Patientengruppe in Rottönen sowie die Kontrollgruppe in Blautönen für die Differenz der Bedingungen Abwechselnd (JA) minus Ausführen (SA) über der Zeit.

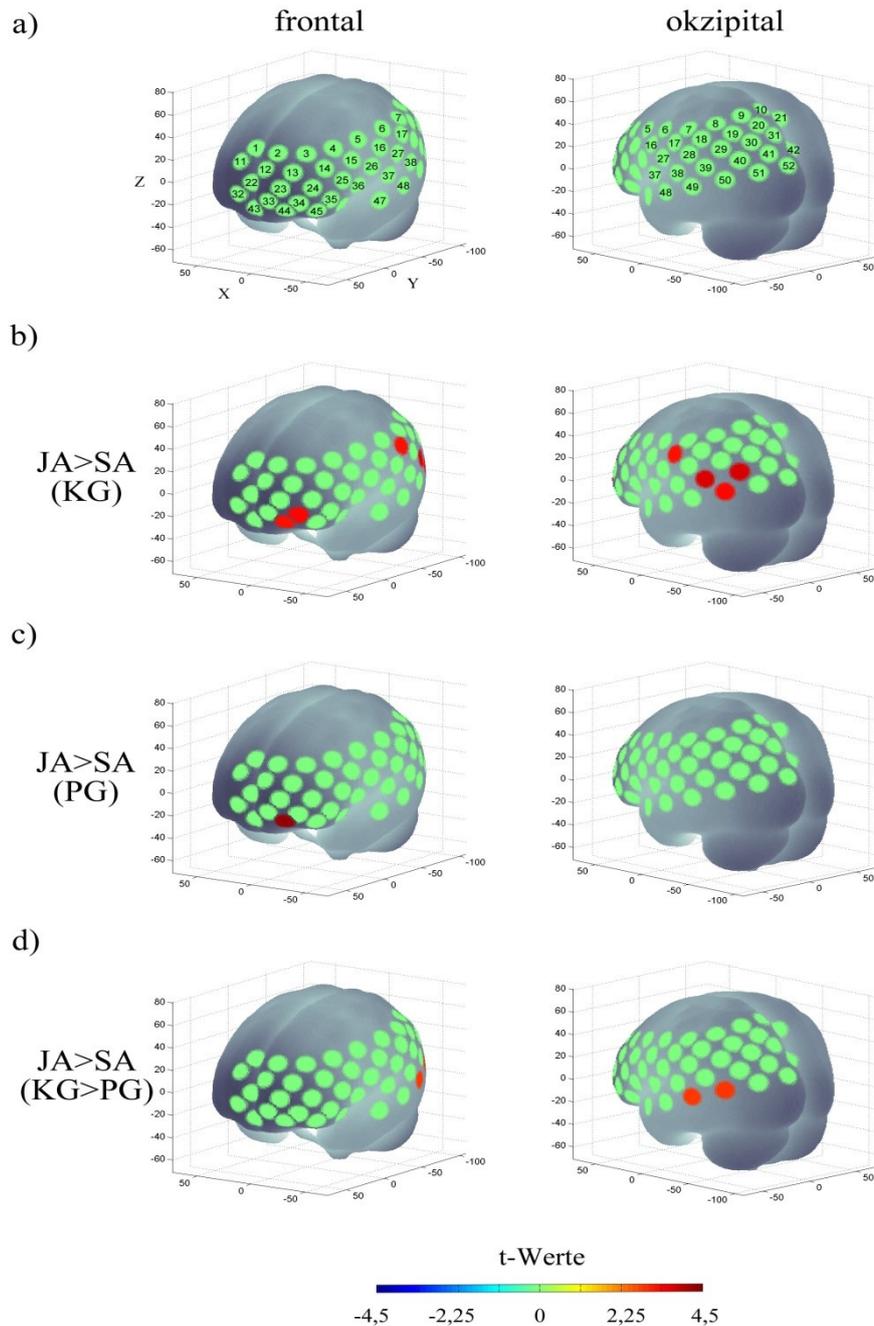


Abb. 15: JA>SA (Abwechselnd > Ausführen). a) 52 Messkanäle; b) signifikant aktive Kanäle für den Kontrast JA>SA in der Kontrollgruppe (KG); c) signifikant aktive Kanäle für den Kontrast JA>SA in der Patientengruppe (PG); d) signifikant aktive Kanäle für den Kontrast JA>SA im Vergleich Kontrollgruppe > Patientengruppe (KG>PG); t-Werte von -4,5 bis +4,5, hoch signifikante t-Werte erscheinen rot

4.1.3 Vergleich der einzelnen Bedingungen zwischen den beiden Gruppen

Ein Vergleich der Gehirnaktivierungen zwischen Kontrollgruppe und Patientengruppe für die einzelnen Bedingungen Beobachten (OBS), Ausführen (SA), Abwechselnd (JA) und Gemeinsam (SIM) brachte folgende Ergebnisse: Bei dem Vergleich *Kontrollgruppe vs. Patientengruppe (KG vs. PG)* konnte lediglich für die Bedingung Beobachten (OBS) eine signifikante Mehraktivierung in der Kontrollgruppe in 12 Kanälen (# 9, 16, 18, 19, 20, 28, 29, 30, 31, 40, 41, 42; $t > 2,05$) festgestellt werden. Diese Kanäle deckten nahezu den gesamten Parietallappen ab (Gyrus postcentralis, Gyri parietales superior et inferior, Gyri supramarginalis et angularis), wobei Kanal # 16 in den Bereich des vordefinierten PMC fiel und die Kanäle # 18, 19, 28, 29, 30 zum IPL gehörten. Zudem reichte die Mehraktivierung in der Kontrollgruppe bei Beobachten (OBS) über den mittleren Okzipitallappen hinweg bis hin zum Cuneus. Für die Bedingungen Ausführen (SA), Abwechselnd (JA) und Gemeinsam (SIM) war bei der Kontrollgruppe keine signifikant höhere Aktivierung messbar. Jedoch ließ sich genau während dieser Bedingungen eine signifikante Minderaktivierung in der Kontrollgruppe bzw. im Umkehrschluss eine Mehraktivierung in der Patientengruppe feststellen. So zeigte sich Kanal # 33 unter den Bedingungen Ausführen (SA) ($t < -2,99$) und Abwechselnd (JA) ($t < -3,25$) bei den Kontrollen als vermindert aktiv. Während der Bedingung Gemeinsam (SIM) waren 2 Kanäle (# 33, 43; $t < -2,80$) in der Kontrollgruppe weniger aktiv als in der Patientengruppe. Beide Kanäle lagen im vorderen Bereich des Frontallappens (Gyri frontales superior et medius, Pars orbitalis). Abb. 16 stellt die Aktivitätskurven des Kanals # 33 über die Zeit für die einzelnen Bedingungen im Gruppenvergleich dar. Die sich signifikant voneinander unterscheidenden Gehirnaktivitäten der beiden Gruppen unter den einzelnen Bedingungen werden in Abb. 17 mithilfe dreidimensionaler Grafiken veranschaulicht.

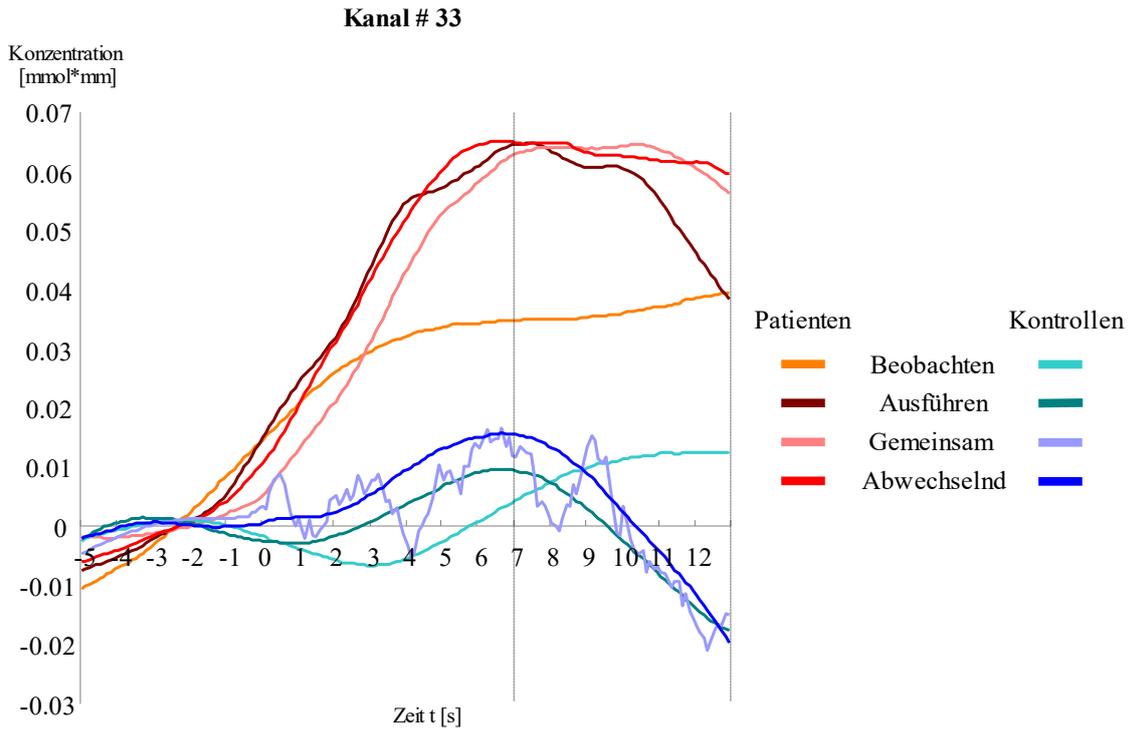


Abb. 16: Kanal # 33. Kortikale Aktivitätskurven des Kanal # 33 für die Patientengruppe in Rottönen sowie die Kontrollgruppe in Blautönen für die 4 Bedingungen Beobachten (OBS), Ausführen (SA), Gemeinsam (SIM) und Abwechselnd (JA) über der Zeit.

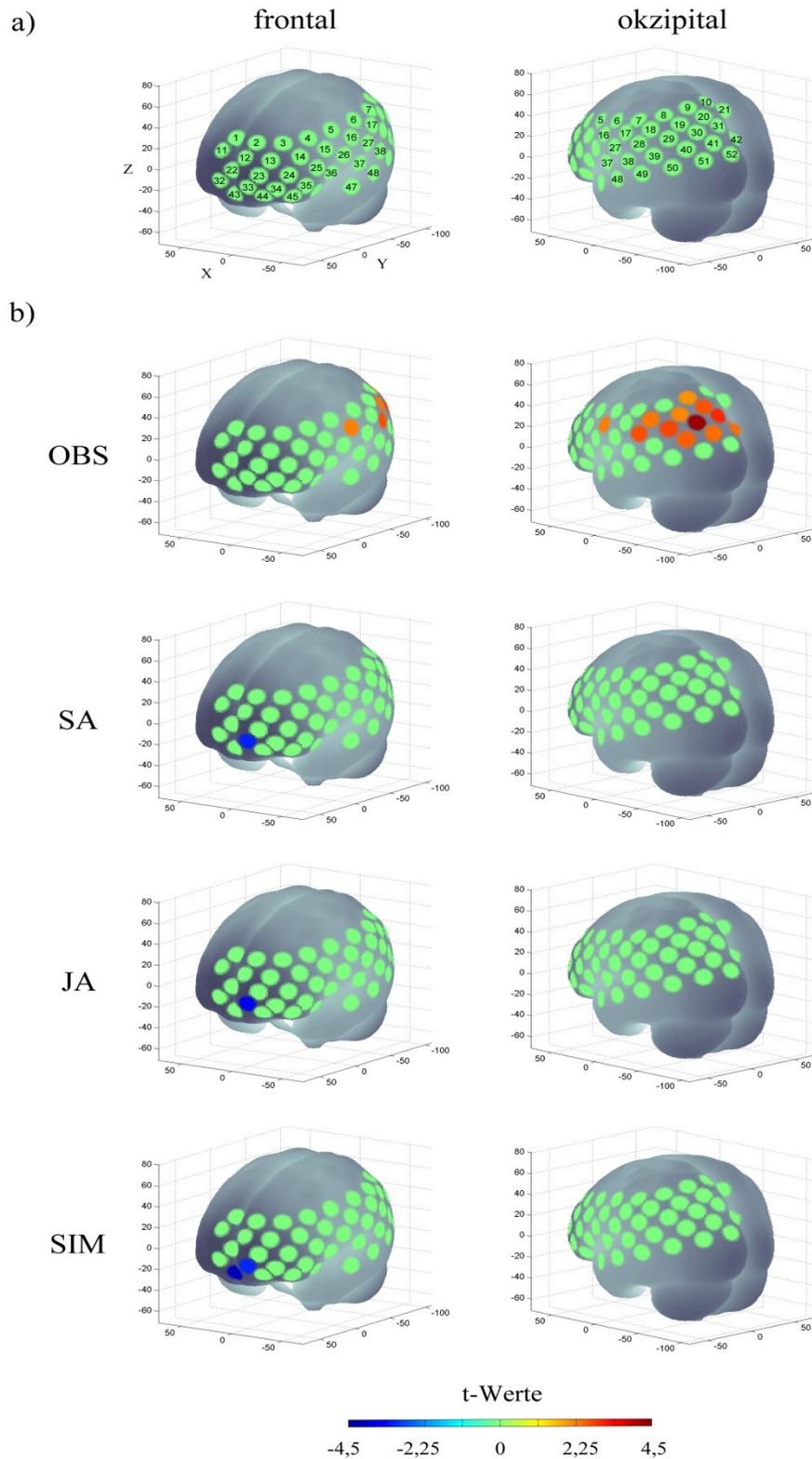


Abb. 17: Kontrollgruppe (KG) vs. Patientengruppe (PG). a) 52 Messkanäle; b) signifikant aktive Kanäle für den Vergleich KG vs. PG; OBS = Beobachten, SA = Ausführen, JA = Abwechselnd, SIM = Gemeinsam; t-Werte von -4,5 bis +4,5, hoch positiv signifikante t-Werte erscheinen rot, hoch negativ signifikante t-Werte erscheinen blau

4.2 Psychologische Testungen und Korrelationen

4.2.1 Psychologische Testungen im Gruppenvergleich

Die Ergebnisse der verschiedenen psychologischen Testverfahren sind in Tabelle 7 im Gruppenvergleich dargestellt (für Einzelheiten siehe Abschnitt *Verwendete Fragebögen*).

Tabelle 7. Psychologische Testungen im Gruppenvergleich

Testung	Patienten (N=16)		Kontrollen (N=17)		t-Wert	df	p (2- seitig)*	p (1- seitig)*
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD				
BDI-II ^a	10,88	9,7	4,94	4,97	2,19	22,07	0,04	
RMIET ^b	19,25	6,81	22,82	4,83	-1,75	31	0,09	0,045
SPF, FS ^c	11,69	3,76	12,47	1,84	-0,75	21,53	0,46	
SPF, EC	14,19	3,83	14	1,84	0,18	31	0,86	
SPF, PT	14,38	2,99	15	1,8	-0,73	31	0,47	
SPF, PD	11,56	4,19	9,41	2,48	1,78	24,03	0,09	

^a BDI-II = Beck Depressions-Inventar

^b RMIET = „Reading Mind in the Eyes Test“

^c SPF = Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (FS = „Fantasy“, EC = „Empathic concern“, PT = „Perspective taking“, PD = „Personal distress“)

* α -Level = 0,05

Im revidierten *Beck Depressions-Inventar* (BDI-II) erreichte die Patientengruppe mit einem Mittelwert von 10,88 Punkten (SD = 9,7) einen signifikant höheren Wert als die Kontrollgruppe mit 4,94 Punkten (SD = 4,97) im Durchschnitt ($t(22,07) = 2,19$, $p < 0,05$). Beide Punktzahlen fielen jedoch bei der Auswertung in die Kategorie „keine oder minimale depressive Symptomatik“, die von 0 – 13 Punkten reicht. Man kann somit feststellen, dass in der Patientengruppe im Schnitt eine leicht höhere, eventuell minimale depressive Symptomatik vorlag.

Im *Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen* (SPF), einem Selbstbeurteilungsfragebogen, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe, insbesondere nicht in der Kategorie „Perspective

taking“ (PT), welche auf die Fähigkeit zur kognitiven Empathie bzw. sozialen Kognition hinweist.

Der „*Reading Mind in the Eyes Test*“ (RMIET), welcher als behavioraler Leistungstest ein weiteres Messinstrument für kognitive Empathiefähigkeit darstellt, zeigte im Gegensatz zum SPF einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($t(31) = -1,75, p < 0,05$, wobei die Signifikanz hier einseitig betrachtet werden konnte). Von 36 maximal erreichbaren Punkten erzielten die Kontrollpersonen im Schnitt 22,82 Punkte (SD = 4,83), wohingegen die Patientengruppe im Durchschnitt nur 19,25 Punkte (SD = 6,81) erhielt.

4.2.2 Zusammenhang zwischen psychologischen Testungen und funktioneller Gehirnaktivierung

Im Anschluss wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen den signifikant unterschiedlichen Ergebnissen der Gruppen im *Beck Depressions-Inventar* (BDI-II) sowie im „*Reading Mind in the Eyes Test*“ (RMIET) und der mit fNIRS gemessenen verschiedenen kortikalen Aktivierung beider Gruppen feststellbar ist. Für den Kontrast *Abwechselnd > Ausführen (JA > SA)* kam es bei der Kontrollgruppe wie beschrieben zu einer signifikant höheren Gehirnaktivierung über den Kanälen # 49 und # 50. Die Differenzen der fNIRS-Werte aus den Aktionen *Abwechselnd minus Ausführen (JA-SA)* über diesen zwei Kanälen wurden genutzt, um Korrelationen zwischen der kortikalen Mehraktivierung in der Kontrollgruppe und den verschiedenen Fragebogenergebnissen des BDI-II (geringere depressive Symptomatik der Kontrollpersonen) und des RMIET (höhere kognitive Empathiefähigkeit in der Kontrollgruppe) zu berechnen. Die Ergebnisse der jeweiligen Pearson-Korrelationen sind in Tabelle 8 und Tabelle 9 dargestellt. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den Fragebogenergebnissen von BDI-II und RMIET und der Gehirnaktivierung über den beiden Kanälen². In der Kontrollgruppe korrelierten lediglich die Kanäle untereinander signifikant mit $r = 0,5, p < 0,05$.

² Vergleichbare Ergebnisse bei Berechnung der Spearman-Korrelationen.

Tabelle 8. Pearson-Korrelation Patientengruppe (N=16)

	BDI-II	RMIET	CH49 (JA-SA)	CH50 (JA-SA)
BDI-II ^a	1	0,1	0,12	-0,28
RMIET ^b	0,1	1	0	0,01
CH49 (JA-SA) ^c	0,12	0	1	-0,25
CH50 (JA-SA) ^d	-0,28	0,01	-0,25	1

^a BDI-II = Beck Depressions-Inventar

^b RMIET = „Reading Mind in the Eyes Test“

^c CH49 (JA-SA) = Differenz Abwechselnd minus Ausführen (JA-SA) über Kanal # 49 (CH49)

^d CH50 (JA-SA) = Differenz Abwechselnd minus Ausführen (JA-SA) über Kanal # 50 (CH50)

Tabelle 9. Pearson-Korrelation Kontrollgruppe (N=17)

	BDI-II	RMIET	CH49 (JA-SA)	CH50 (JA-SA)
BDI-II ^a	1	0,29	0,04	0,33
RMIET ^b	0,29	1	0,2	0,28
CH49 (JA-SA) ^c	0,04	0,2	1	0,5*
CH50 (JA-SA) ^d	0,33	0,28	0,5*	1

^a BDI-II = Beck Depressions-Inventar

^b RMIET = „Reading Mind in the Eyes Test“

^c CH49 (JA-SA) = Differenz Abwechselnd minus Ausführen (JA-SA) über Kanal # 49 (CH49)

^d CH50 (JA-SA) = Differenz Abwechselnd minus Ausführen (JA-SA) über Kanal # 50 (CH50)

* Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant, p (2-seitig) = 0,04

4.2.3 Zusammenhang zwischen Symptomatik und psychologischen Testungen sowie funktioneller Gehirnaktivierung innerhalb der Patientengruppe

Innerhalb der Patientengruppe wurden mögliche Zusammenhänge zwischen Negativ-, Positivsymptomatik oder globaler Psychopathologie, welche anhand des SCI-PANSS erhoben wurden, und den Ergebnissen des RMIET sowie der weiteren Fragebogenergebnisse (SPF und BDI-II) untersucht. Ebenso sollte ermittelt werden, mit welchem Parameter (Symptomatik, SPF oder BDI-II) die Leistung im RMIET am ehesten korreliert. Tabelle 10 zeigt die entsprechenden Pearson-Korrelationen.

Tabelle 10. Pearson-Korrelationen psychologischer Testungen innerhalb der Patientengruppe (N=16)

	PANSS ^d Positiv	PANSS Negativ	PANSS Global	SPF, FS	SPF, EC	SPF, PT	SPF, PD	BDI- II
RMIET ^a	0,53*	-0,43**	0,41	0,36	0,35	-0,25	0,35	0,1
SPF, FS ^b	0,03	-0,2	0					
SPF, EC	0,29	-0,4	0,15					
SPF, PT	-0,06	-0,18	-0,49					
SPF, PD	0,03	0,37	0,28					
BDI-II ^c	0,16	0,18	0,53*					

^a RMIET = „Reading Mind in the Eyes Test“

^b SPF = Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (FS = „Fantasy“, EC = „Empathic concern“, PT = „Perspective taking“, PD = „Personal distress“)

^c BDI-II = Beck Depressions-Inventar

^d PANSS = „Positive and Negative Syndrome Scale“

* Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant, p (2-seitig) = 0,03

** Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant, p (2-seitig) = 0,097, p (1-seitig) = 0,049

Die Ergebnisse demonstrieren, dass sich Zusammenhänge zwischen Art und Ausmaß der schizophrenen Symptomatik und den Ergebnissen der psychologischen Testungen feststellen lassen.

Hinsichtlich des revidierten *Beck Depressions-Inventars* (BDI-II) zeigte sich, dass höhere Werte auf der psychopathologischen Globalskala der PANSS mit einer höheren Punktzahl im BDI-II, was auf eine stärker depressive Symptomatik hinweist, signifikant korrelierten ($r = 0,53$, $p < 0,05$). In Bezug auf die von den Patienten gewählten Antworten im *Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen* (SPF) konnte lediglich eine Tendenz zur negativen Korrelation zwischen globaler Psychopathologie und der Fähigkeit zur Perspektivübernahme (kognitiven Empathie) ermittelt werden. Eine signifikant negative Korrelation, mit $r = -0,43$, $p < 0,05$ bei einseitiger Betrachtung, zeigte sich zwischen dem Ausmaß der Negativsymptomatik und der Anzahl an richtigen Antworten im „*Reading Mind in the Eyes Test*“ (RMIET). Positivsymptomatik hingegen korrelierte signifikant positiv mit einer höheren Punktzahl im RMIET ($r = 0,53$, $p < 0,05$). Es konnte jedoch keine Korrelation zwischen den eigenen Aussagen zur Empathiefähigkeit im SPF oder dem Ausmaß der Depressivität und den Ergebnissen im RMIET festgestellt werden.

Berechnungen von Korrelationen zwischen dem Ausmaß der funktionellen Gehirnaktivierung für den Kontrast *Abwechselnd > Ausführen (JA>SA)* anhand der Differenzen der fNIRS-Werte zwischen den Aktionen *Abwechselnd minus Ausführen (JA-SA)* über den Kanälen # 49 und # 50 und den Ergebnissen aus BDI-II, SPF, RMIET und PANSS, insbesondere dem Ausmaß an Negativsymptomatik, zeigten kein signifikantes Ergebnis innerhalb der Gruppe der schizophrenen Patienten.

5 Diskussion

In dieser Studie wurden Korrelate von sozialer Interaktion auf verschiedenen Ebenen bei schizophrenen Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen untersucht. Zum einen wurde die funktionelle Gehirnaktivierung während alltagsähnlicher sozialer Interaktion im Hinblick auf die Aktivierung in den klassischen Spiegelneuronenarealen gemessen und zum anderen die Fähigkeit zur sozialen Kognition mittels zweier verschiedener psychologischer Testverfahren erhoben. Es wurde untersucht, ob sich ein Zusammenhang zwischen subjektiven, behavioralen und neurophysiologischen Maßen zeigt. Ebenso sollte der Einfluss von Negativsymptomatik innerhalb der Patientengruppe auf die verschiedenen hier betrachteten Funktionssysteme sozialer Interaktion überprüft werden.

Die Ergebnisse zeigten einen deutlichen Unterschied in der Gehirnaktivierung während alltagsähnlicher sozialer Interaktion zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Zum einen konnte in der Patientengruppe eine verringerte Aktivität in den klassischen Spiegelneuronenarealen nachgewiesen werden. Zum anderen unterschieden sich die speziell während „Joint action“ aktiven Gehirnregionen. Während in der Kontrollgruppe präfrontaler Kortex, inferiorer Parietallappen (IPL) und temporo-parietaler Übergang (TPJ) aktiv waren, kam es bei den Patienten zu keiner temporo-parietalen Aktivierung. Allerdings fiel bei den Patienten eine vermehrte präfrontale Gehirnaktivität auf. Die „Joint action“-Regionen überschneiden sich nicht mit den Spiegelneuronenarealen, lagen jedoch räumlich sehr dicht beieinander. In Bezug auf die psychologischen Testverfahren zu sozialer Kognition kam es im subjektiven *Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen* (SPF) zu keinem signifikanten Gruppenunterschied. Dagegen schnitt die Gruppe der schizophrenen Patienten im objektiveren behavioralen „*Reading Mind in the Eyes Test*“ (RMIET) signifikant schlechter ab. Zwischen den einzelnen subjektiven, behavioralen und neurophysiologischen Maßen konnten keine signifikanten Korrelationen festgestellt werden. Im Hinblick auf den Einfluss von Negativsymptomatik auf jene Maße zeigte sich eine signifikante Korrelation lediglich mit dem RMIET. So korrelierten Negativsymptomatik negativ und Positivsymptomatik positiv mit der Anzahl an richtigen Antworten im RMIET.

5.1 Funktionelle Gehirnaktivierung während alltagsähnlicher sozialer Interaktion bei Normen und Patienten

Ein Ziel dieser Studie war es mittels *funktioneller Nahinfrarotspektroskopie* (fNIRS) zu überprüfen, ob sich während alltagsähnlicher sozialer Interaktion eine verringerte Aktivierung in den klassischen Spiegelneuronenarealen bei schizophrenen Patienten im Gegensatz zu einer gesunden Kontrollgruppe nachweisen lässt.

5.1.1 Funktionelle Aktivität in den klassischen Spiegelneuronenarealen

Um die Gehirnaktivität in den klassischen Spiegelneuronenarealen beurteilen zu können, wurden drei „Regions of interest“ (ROIs) definiert. Hierbei fiel auf, dass es in beiden Gruppen unter jeder Bedingung zu einer mehr oder weniger ausgedehnten Aktivierung im inferioren Parietallappen (IPL) kam. Lediglich in der Kontrollgruppe war bei der Bedingung Abwechselnd (JA) ebenso ein Kanal des prämotorischen Kortex (PMC) aktiv. Das Aktivierungsmuster zeigt, dass es anhand der vier Bedingungen des Tischdeck-Paradigmas möglich ist, Gehirnaktivität bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen in den ROIs zu stimulieren und abzubilden. Allerdings waren die Kanäle des inferioren Frontalgyrus (IFG) weder in der Kontrollgruppe noch in der Patientengruppe aktiv, was im Gegensatz zu den von Newman-Norlund und Kollegen (Newman-Norlund *et al.* 2008) mittels fMRT und Herrmann und Kollegen (Herrmann *et al.* 2015) mittels fNIRS ermittelten Gehirnaktivierungen während „Joint action“-Aufgaben steht. Auffällig jedoch ist die konsequente Aktivierung des IPL in vorausgegangenen Studien (Newman-Norlund *et al.* 2008; Egetemeir *et al.* 2011; Koehler *et al.* 2012; Herrmann *et al.* 2015), wie auch in der vorliegenden Untersuchung. Durch genauere Auswertung wurde zudem festgestellt, dass in den vordefinierten ROIs meist weniger Kanäle bei der Gruppe der schizophrenen Patienten aktiv waren als bei der Kontrollgruppe.

Da Spiegelneurone die besondere Eigenschaft besitzen, sowohl beim Ausführen als auch bei der Beobachtung zielgerichteter Bewegungen zu feuern, wurden Aktivitätsüberschneidungen signifikant aktiver fNIRS-Messkanäle während der Bedingungen Ausführen (SA) und Beobachten (OBS) analysiert. In der Kontrollgruppe

konnten acht Kanäle identifiziert werden, die sowohl bei der Bedingung Ausführen (SA) als auch beim Beobachten (OBS) signifikante Aktivierung zeigten. Vier dieser Kanäle lagen in einem vordefinierten ROI, dem inferioren Parietallappen (IPL). Die weiteren vier Kanäle zeigten Aktivierungen in direkt angrenzenden Gehirnregionen. Jene Areale lassen sich nach Molenberghs und Kollegen, die im Jahr 2012 125 fMRT-Studien über Gehirnaktivierungen des menschlichen Spiegelneuronensystems verglichen, in ein erweitertes klassisches Spiegelneuronennetzwerk eingliedern (Molenberghs *et al.* 2012). Bei der Patientengruppe war lediglich ein Kanal während dieser beiden Bedingungen signifikant aktiv, der ebenfalls im vordefinierten Bereich des IPL lag. Koehler und Kollegen (Koehler *et al.* 2012) führten diesbezüglich aus, dass die Aktivität innerhalb der Überschneidungskanäle nicht durch reine visuelle Stimulation ausgelöst wird, da in einer zurückliegenden fNIRS-Studie durch visuelle Aufgaben ausgelöste Gehirnaktivität in weiter okzipital liegenden Regionen nachgewiesen werden konnte (Plichta *et al.* 2006b). Da insbesondere bei der Bedingung Beobachten (OBS) eine deutlich geringere Anzahl an Kanälen in der Patientengruppe aktiv war, kann spekuliert werden, dass das geringe Ausmaß an Überschneidungskanälen durch eine mangelnde Aufmerksamkeit der Patienten während der Bedingung Beobachten (OBS) verursacht wurde. Jedoch wurden Aufgabe und Bedeutung jeder Bedingung im Vorfeld genauestens erklärt, vor Aufzeichnung der Gehirnaktivität geübt und während des Versuchs überprüft, wobei sich während der Versuchsdurchführung keine derartigen Auffälligkeiten zwischen Patienten- und Kontrollgruppe zeigten.

Insgesamt lässt sich somit feststellen, dass bei den schizophrenen Patienten eine reduzierte Gehirnaktivität in den Spiegelneuronenarealen nachgewiesen werden kann im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Bei Analyse der Aktivitätsüberschneidung wird dieser Unterschied sehr deutlich, da in der Patientengruppe nur ein Kanal im IPL signifikante Aktivität zeigte, im Vergleich zu acht aktiven Kanälen der Kontrollgruppe, wovon vier dem IPL zugeordnet werden konnten. Dieses Ergebnis reiht sich ein in die von Mehta und Kollegen untersuchten Studien zur Spiegelneuronenaktivität bei schizophrenen Patienten (Mehta *et al.* 2014a). In der systematischen Metaanalyse von vierzehn Studien wurde in dreizehn Untersuchungen eine Fehlfunktion im Spiegelneuronensystem nachgewiesen, wobei meist eine *reduzierte*

Spiegelneuronenaktivität festgestellt wurde, wie auch in der vorliegenden Studie. Weder die Art des neurophysiologischen Messverfahrens, der verwendeten Paradigmen oder der spezifisch untersuchten Gehirnregionen noch die Patienteneigenschaften schienen Einfluss auf dieses recht stabile Ergebnis zu haben (Mehta *et al.* 2014a). Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass es sich bei Schizophrenie um eine Erkrankung des „Social brain“ handelt (Burns 2006; Mehta *et al.* 2014a). Da die Patienten dieser Studie gezielt nach dem Vorhandensein von Negativsymptomatik ausgewählt wurden und wie hypothetisiert eine Minderaktivierung in Arealen des Spiegelneuronensystems zeigten, kann dies als weiterer Hinweis für das von Mehta und Kollegen vorgeschlagene Modell dienen. Jenes besagt, dass *erniedrigte* Spiegelneuronenaktivität mit Defiziten der Selbststeuerung, sozial kognitiven Einschränkungen und Negativsymptomatik einhergeht (Mehta *et al.* 2014a). Dieser Zusammenhang kann jedoch in der vorliegenden Studie nicht objektiviert werden und bleibt spekulativ. Ebenso bleibt unklar, ob die Aktivitätsüberschneidung tatsächlich durch Spiegelneurone verursacht wird, da es sich bei fNIRS um ein indirektes Messverfahren zur Bildgebung neuronaler Aktivität handelt. Die Aktivität einzelner Neurone kann ausschließlich durch Einzelaufnahmen registriert werden, wie zum Beispiel bei Mukamel und Kollegen erfolgt (Mukamel *et al.* 2010).

5.1.2 „Joint action“-spezifische funktionelle Gehirnaktivierungen

Um zu ergründen, welche Gehirnareale bei alltagsähnlicher sozialer Interaktion im Gegensatz zu alleiniger Handlungsausführung zusätzlich und spezifisch aktiviert werden, wurden die Bedingungen Abwechselnd (JA) und Ausführen (SA) in beiden Gruppen verglichen, wie schon in Vorgängerstudien erfolgt (Newman-Norlund *et al.* 2008; Egetemeir *et al.* 2011; Herrmann *et al.* 2015). Die Werte der Kontrastberechnung *Abwechselnd > Ausführen* (JA>SA) zeigten sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Patientengruppe einen signifikanten Unterschied in der Gehirnaktivierung zwischen den beiden Bedingungen. In der Kontrollgruppe waren sechs Kanäle bei Abwechselnd (JA) signifikant aktiver als bei der Bedingung Ausführen (SA). Sie lagen zum einen im Bereich des orbitalen Gyrus frontalis medius, einem Teil des präfrontalen Kortex, und zum anderen im Bereich des inferioren Parietallappens (IPL) bis zum mittleren

Temporallappen, der Region des temporo-parietalen Übergangs (engl. temporoparietal junction, TPJ), sowie zum Okzipitallappen reichend. Bei der Patientengruppe fällt auf, dass nur ein Kanal über dem präfrontalen Kortex bei diesem Vergleich signifikant aktiv wurde und es zu keiner mit der Kontrollgruppe vergleichbaren Aktivierung in parietalen oder temporalen Regionen kam.

Jene in der Kontrollgruppe ermittelte Aktivierung im Frontallappen sowie in Regionen von IPL und TPJ bestätigt die Ergebnisse vorheriger Studien zu Gehirnaktivierung während sozialer Interaktion. Newman-Norlund und Kollegen beschrieben in ihrer fMRT-Studie eine signifikante Mehraktivierung während „Joint action“ sowohl in den klassischen Spiegelneuronenarealen IFG und IPL als auch in weiteren Arealen, darunter der TPJ (Newman-Norlund *et al.* 2008). Bei Egetemeir und Kollegen, in deren fNIRS-Studie das hier verwendete Tischdeck-Paradigma zur Untersuchung der Gehirnaktivität während alltagsähnlicher sozialer Interaktion entwickelt wurde, kam es in den gleichen Hirnregionen zu einer Mehraktivierung während sozialer Interaktion im Vergleich zu alleiniger Ausführung: mittlerer Gyrus frontalis, inferiorer Parietallappen (IPL) und superiorer bis mittlerer Temporallappen (Egetemeir *et al.* 2011). Ebenso wurde bei Herrmann und Kollegen eine signifikante Mehraktivierung im IPL während „Joint action“ mittels fNIRS gefunden (Herrmann *et al.* 2015).

Im Rahmen der Simulationstheorie wird die flüssige Koordination von aufeinander abgestimmten Bewegungen während sozialer Interaktion durch innere Nachahmung des Gesehenen vermittelt und diskutiert, dass Spiegelneurone die neuronale Grundlage eines gemeinsamen Codes dieser inneren Simulation darstellen (Gallese & Goldman 1998; Bekkering *et al.* 2009). Jene Areale, welche spezifische Aktivität während sozialer Interaktion zeigen, sollten daher in Bezug zum Spiegelneuronensystem gesetzt und auf das Widerspiegeln möglicher Simulationsprozesse hin untersucht werden. Zu diesem Zweck wurde geprüft, ob die entsprechenden „Joint action“-Kanäle mit den zuvor ermittelten Überschneidungskanälen, welche Spiegelneuronenaktivität durch Aktivierung während der Bedingungen Beobachten (OBS) und Ausführen (SA) repräsentieren, übereinstimmen. Die Analyse zeigt, dass keiner der bei dem Kontrast JA>SA signifikant aktiven Kanäle mit den Überschneidungskanälen korrespondiert, weder in der Kontrollgruppe noch in der Patientengruppe.

Außerdem sollte neben *Abwechselnd* > *Ausführen* (JA>SA) durch zusätzliche Berechnung der Kontraste *Abwechselnd* > *Gemeinsam* (JA>SIM) und *Gemeinsam* > *Ausführen* (SIM>SA) eine Rangfolge des Ausmaßes an Gehirnaktivierungen bezüglich der einzelnen Bedingungen erstellt werden, um einen möglichen Mehrbedarf an kognitiven Simulationsprozessen darstellen zu können. Auch hier wurden weder in der Kontroll- noch in der Patientengruppe signifikante Unterschiede festgestellt. Dies ist insofern erstaunlich, als dass sich zum einen in den beiden Vorgängerstudien signifikant aktive JA>SA-Kanäle mit den zuvor ermittelten Überlappungskanälen im Bereich des IPL überschneiden und zum anderen, wie bei Egetemeir und Kollegen beschrieben, eine sich steigende Mehraktivierung im IPL von Ausführen (SA) über Gemeinsam (SIM) zu Abwechselnd (JA) gezeigt werden konnte (Egetemeir *et al.* 2011; Herrmann *et al.* 2015). Ein größerer visueller Input während sozialer Interaktion im Vergleich zu alleinigem Handeln reiche zur Erklärung der stufenweise ansteigenden Mehraktivierung nicht aus, da jener zwischen den beiden Bedingungen Gemeinsam (SIM) und Abwechselnd (JA) gleich sei, so Egetemeir und Kollegen (Egetemeir *et al.* 2011). Die höhere kortikale Aktivität wurde mit einem steigenden interaktiven Koordinationsaufwand und folglich stufenweise größerem kognitiven Simulationsbedarf zwischen den drei Bedingungen erklärt. Somit gelang es die Vorstellung im Rahmen der Simulationstheorie zu stützen, dass soziale Interaktion durch innere Nachahmung des Gesehenen vermittelt wird und aufgrund der räumlichen Überlappung mit Spiegelneuronenarealen, jene Nervenzellen als neuronales Korrelat denkbar sind.

Die in dieser Untersuchung ermittelten Areale mit Spiegelneuronenaktivität, welche im Bereich des IPL und angrenzenden superioren Regionen liegen, stimmen bei Analyse der jeweils signifikant aktiven Kanäle jedoch *nicht* mit den während sozialer Interaktion spezifisch aktiven Arealen in medialem Frontalgyrus und den Regionen von IPL zu TPJ überein. Sie liegen, mit Ausnahme der frontalen Aktivität, lediglich räumlich sehr dicht beieinander. Aufgrund dieser Datenlage ist somit nicht schlüssig, dass die während sozialer Interaktion spezifisch aktiven Areale Simulationsprozesse repräsentieren. Tatsächlich geben die Ergebnisse Hinweise darauf, dass Spiegelneuronenaktivität, durch das Auffinden von Überschneidungskanälen im IPL und deren Aktivität während der Bedingung Abwechselnd (JA), zwar vorhanden sein

könnte, diese allerdings nicht den hauptsächlichen Anteil kognitiver Prozesse während sozialer Interaktion ausmacht. Stattdessen scheinen die Areale präfrontaler Gyrus frontalis medius sowie Regionen des IPL bis zum temporo-parietalen Übergang (engl. temporoparietal junction, TPJ) andere spezifische kognitive Funktionen während „Joint action“ zu vermitteln. Zu einem sehr ähnlichen Schluss kamen Kokal und Kollegen in ihrer fMRT-Studie (Kokal *et al.* 2009). Da sich in dieser Untersuchung während sozialer Interaktion ein breites Netzwerk an Gehirnaktivitäten zeigte, welches nur wenig mit den ermittelten Spiegelneuronenarealen überlappte, wurden die Aktivierungen als zwei separate, vermutlich miteinander kommunizierende Netzwerke angesehen: Zum einen das Spiegelneuronensystem, zum anderen ein ausgedehntes „Joint action“-System, welches präfrontal, posterior parietal und temporal in räumlicher Nähe zum Spiegelneuronensystem lag und den in dieser Studie ermittelten „Joint action“-Arealen sehr ähnelt. Beide Netzwerke zeigten bei Kooperation mit einer anderen Person höhere Aktivität als bei Interaktion mit einem Computer, was die soziale Dimension der Gehirnaktivierungen belege. Kokal und Kollegen zufolge sind bei „Joint action“ drei oder mehr verflochtene und dennoch separate Prozesse nötig: Beobachtung, Ausführung und Integration (Kokal *et al.* 2009). Aus ihren Ergebnissen schlossen sie, dass das Spiegelneuronensystem durch Simulation oder Transformation der beobachteten Handlung eines Gegenübers in einen gemeinsamen neuronalen Code als motorische Repräsentation durchaus eine entscheidende Rolle während sozialer Interaktion spielen könne. Die flexible Integration und Koordination der eigenen Handlungen mit den Bewegungen einer anderen Person geschehe jedoch außerhalb des Spiegelneuronensystems und übersteige zudem die Eigenschaften der Neurone (Kokal *et al.* 2009). Falls die Aktivierung während der Bedingungen Beobachten (OBS) und Ausführen (SA) in den Überschneidungskanälen Spiegelneuronenaktivität widerspiegelt und für anfängliche Simulationsprozesse bei „Joint action“ zuständig ist, kann bestätigt werden, dass diese Vorgänge in der Gruppe der schizophrenen Patienten geringer ausgeprägt sind als in der gesunden Kontrollgruppe, wie im vorherigen Abschnitt beschrieben. Dies steht in Einklang mit der von Park und Kollegen durchgeführten Studie, die zeigte, dass schizophrene Patienten sich durch grundlegende Beeinträchtigungen in der Imitation anderer kennzeichnen, was möglicherweise mit Schwierigkeiten in Simulationsprozessen einhergehe (Park *et al.* 2008).

Die in der Kontrollgruppe speziell während „Joint action“ aktiven Gehirnareale (präfrontaler Kortex, TPJ und IPL) sind in der Lage, viele bei sozialer Interaktion nötige kognitive Prozesse zu vermitteln. Medial frontale Gehirnregionen werden in der Literatur zum einen in Verbindung gebracht mit Arbeitsgedächtnisfunktionen (Karnath & Thier 2006) und Prozessen gemeinsam ausgerichteter Aufmerksamkeit (Newman-Norlund *et al.* 2007). Zum anderen werden medial frontale bzw. präfrontale Regionen sowie superiorer temporaler Sulcus (STS) und temporo-parietaler Übergang (engl. temporoparietal junction, TPJ) während „Mentalizing“-Aufgaben mit Perspektivübernahme konsistent aktiviert und daher als Teil des „Social brain“ angesehen (Frith & Frith 2006; Newman-Norlund *et al.* 2007; Carrington & Bailey 2009). Der TPJ wird zudem assoziiert mit Aufmerksamkeitsprozessen sowie der Unterscheidung eigener oder fremder Handlungsverursachung (Newman-Norlund *et al.* 2008). In der Literatur wird die Bedeutung des inferioren Parietallappens (IPL) für die sensorisch-motorische Integration und sein Anteil am klassischen Spiegelneuronensystem, durch Aktivität während des Beobachtens und Ausführens von Bewegungen (Iacoboni & Dapretto 2006; Filimon 2010; Rizzolatti *et al.* 2014), oft erwähnt. Zudem scheint der IPL zahlreiche weitere kognitive Prozesse zu vermitteln, wie visuell-räumliche Aufmerksamkeit, Bewegungswahrnehmung, semantische Verarbeitung, mathematische Kognition sowie visuelles und Arbeitsgedächtnis (Zhang & Li 2014). Die Mehraktivierung im Bereich des IPL während alltagsähnlicher sozialer Interaktion im Vergleich zum alleinigen Ausführen wurde im hiesigen Labor als stabiler Effekt in zwei vorangegangenen Studien nachgewiesen (Egetemeir *et al.* 2011; Herrmann *et al.* 2015), wie auch innerhalb der Kontrollgruppe der vorliegenden Untersuchung. Diese konsistente Aktivierung des linken inferioren Parietallappens (IPL) wurde auf Grundlage der Untersuchungen von Hopfinger und Kollegen (Hopfinger *et al.* 2000) und Lee und Kollegen (Lee *et al.* 2013) als Aktivität kontrollierender Prozesse visuell-räumlicher Aufmerksamkeit interpretiert, deren Bedarf während sozialer Interaktion im vorliegenden Tischdeck-Paradigma höher ist als bei alleiniger Handlungsausführung (Herrmann *et al.* 2015).

Sehr auffällig ist der Unterschied der Gehiraktivierung während sozialer Interaktion zwischen den beiden Gruppen, da in der Patientengruppe nur ein Kanal über dem orbitalen Gyrus frontalis medius signifikant aktiv wurde und es zu keiner signifikanten

Aktivierung in parietalen oder temporalen Regionen kam. Zur Objektivierung des Gruppenunterschieds der spezifischen Gehirnaktivierung während sozialer Interaktion wurde der zuvor beschriebene Kontrast Abwechselnd > Ausführen (JA>SA) zusätzlich zwischen den Gruppen verglichen, als Vergleich *JA>SA* (Kontrollgruppe > Patientengruppe). Dieser Vergleich zeigt, dass es in der Kontrollgruppe zu einer signifikant höheren Gehirnaktivität im Bereich des mittleren Temporallappens kommt. Hierbei soll erwähnt werden, dass eine Schwäche des in dieser Studie verwendeten bildgebenden Verfahrens fNIRS in der vergleichsweise geringen räumlichen Auflösung liegt. Es kann daher keine exakte Lokalisation der Kanäle erfolgen, sondern lediglich eine prozentuale räumliche Näherung an das tatsächlich aktive Gehirnareal erreicht werden (Obrig & Villringer 2003; Tsuzuki *et al.* 2007). So ist durchaus denkbar, dass diese spezifische Mehraktivierung während „Joint action“ im Gruppenvergleich Mehraktivität innerhalb der Kontrollgruppe im Bereich des TPJ, eventuell bis zum IPL reichend, widerspiegelt.

Die Interpretation der vermehrten frontalen und fehlenden temporo-parietalen Aktivierung innerhalb der Patientengruppe folgt im nächsten Abschnitt.

5.1.3 Vergleich der einzelnen Bedingungen zwischen den Gruppen

Um mögliche Unterschiede in Art und Ausmaß der Gehirnaktivierung zwischen Kontroll- und Patientengruppe genauer aufzudecken, wurden die funktionellen Aktivitäten während der einzelnen Bedingungen zwischen den Gruppen verglichen. So kam es in der Kontrollgruppe lediglich während Beobachten (OBS) zu einer signifikanten Mehraktivierung im Gegensatz zur Patientengruppe. Diese erstreckte sich, neben einem kleinen zum PMC gehörigen Areal, nahezu über den gesamten Parietallappen, inklusive IPL, und mittleren Okzipitallappen hinweg bis hin zum Cuneus. Für die weiteren Bedingungen Ausführen (SA), Abwechselnd (JA) und Gemeinsam (SIM) zeigten sich, wie schon bei der Kontrastberechnung *Abwechselnd > Ausführen* (JA>SA), in der Patientengruppe signifikante Mehraktivierungen im vorderen Bereich des Frontallappens (Gyri frontales superior et medius, Pars orbitalis). Dieses Areal ist Teil des präfrontalen Kortex.

In Zusammenschau aller gruppenvergleichenden Gehirnaktivierungen lässt sich feststellen, dass sich in der Gruppe der schizophrenen Patienten dieser Studie im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe eine fehlende temporo-parietale Aktivierung, inklusive verminderter Spiegelneuronenaktivität abzeichnet. Zudem zeigt sich eine erhöhte präfrontale Aktivität während verschiedener Aufgaben alltagsähnlicher sozialer Interaktion.

Auffälligkeiten in Struktur und Funktion bestimmter Gehirnregionen bei schizophrenen Patienten wurden häufig, jedoch nicht immer und nicht ausschließlich (Gallagher & Varga 2015), in präfrontalen, parietalen und temporalen Bereichen gefunden, die im Netzwerk des „Social brain“ liegen (Brunet-Gouet & Decety 2006; Burns 2006). Torrey untersuchte in seiner Metaanalyse die Eigenschaften des IPL bei schizophrenen Patienten als einen möglichen neuroanatomischen Ursprung der Erkrankung (Torrey 2007). Jene Region entwickle sich sowohl in evolutionärer Hinsicht als auch während des Lebens recht spät und könne mit dem häufigen Einsetzen der schizophrenen Erkrankung in fortgeschrittenem Lebensalter in Verbindung gebracht werden, so Torrey. Neben strukturellen Veränderungen, wie etwa einem kürzlich entdeckten spezifischen Defekt in der kortikalen Faltung des linken IPL (Palaniyappan & Liddle 2012), treten ebenso funktionelle Differenzen auf. So scheinen die vier Bereiche Exekutivfunktionen, sensorische Integration sowie Bewusstsein für den eigenen Körper und das Selbst auf der korrekten Funktion des IPL zu beruhen und bei schizophrenen Patienten beeinträchtigt zu sein (Torrey 2007). Im Bereich der Exekutivfunktionen geht Torrey unter anderem auf andauernde Aufmerksamkeitsprozesse ein, welche bei vielen Menschen, die an Schizophrenie leiden, vermindert sind (Salgado-Pineda *et al.* 2003; Torrey 2007). Zudem wird von Defiziten in der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit bei schizophrenen Patienten berichtet (Danckert *et al.* 2004; Kircher & Gauggel 2008). Bei der Untersuchung von Spiegelneuronenaktivität schizophrener Patienten fanden Thakkar und Kollegen ein auffälliges Aktivierungsmuster im IPL der Patientengruppe im Unterschied zu einer gesunden Kontrollgruppe: Beim Ausführen einer nicht-imitativen Aufgabe zeigte sich erhöhte Aktivität im IPL, wohingegen die Aktivität sowohl während imitativer Fingerbewegung als auch beim Beobachten einer Bewegung vermindert war (Thakkar

et al. 2014). Die Autoren schlossen auf eine reduzierte Feinabstimmung dieser Region für sozial relevante Stimuli innerhalb der Patientengruppe.

Auffälligkeiten im Bereich des Temporallappens bei schizophrenen Patienten wurden ebenso häufig und konsequent in verschiedenen Studien dokumentiert (Honea *et al.* 2005; Benedetti *et al.* 2009). Der temporo-parietale Übergang (TPJ) im Speziellen ist hierbei oft betroffen. Bodnar und Kollegen konnten kortikale Verdünnung unter anderem im Bereich des TPJ mit dem Vorhandensein von Negativsymptomatik bei schizophrenen Patienten in Verbindung bringen (Bodnar *et al.* 2014). Zudem kommt es im Bereich des TPJ im Vergleich zu Gesunden häufig zu verschiedenartigen funktionellen Aktivierungsmustern, wie etwa beim Lösen von ToM-Aufgaben (Lee *et al.* 2011). In einer Studie von Hashimoto und Kollegen wurde die Wahrnehmung von biologischer Bewegung (engl. biological motion, BM) bei schizophrenen Patienten untersucht (Hashimoto *et al.* 2014). BM beruht auf der Animation einiger sich bewegender Lichtpunkte, die Gelenke repräsentieren, was insgesamt als menschliche Bewegung registriert wird. Diese Wahrnehmung stellt einen höher visuellen Prozess dar und ist assoziiert mit Gehirnaktivität innerhalb der „Social brain“-Areale (Hashimoto *et al.* 2014). Zudem korreliert sie positiv mit sozialer Wahrnehmung und Funktionalität (Brittain *et al.* 2010) sowie dem „Reading Mind in the Eyes Test“ (RMIET), welcher ein Maß für ToM-Fähigkeit darstellt (Kim *et al.* 2013). In der Studie von Hashimoto und Kollegen wurde bei schizophrenen Patienten keine Aktivierung im linken medialen präfrontalen Kortex und bilateralem TPJ im Gegensatz zur Kontrollgruppe festgestellt, was auf Veränderungen in der Aktivierung des „Social brain“-Netzwerks hinweist (Hashimoto *et al.* 2014).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es bei schizophrenen Patienten in vielen Studien neben einer verminderten Spiegelneuronenaktivität zu weiteren Auffälligkeiten oder reduzierten Gehirnaktivitäten in temporo-parietalen Regionen bei der Bewältigung von Aufgaben mit sozialen Komponenten (IPL und TPJ), der Wahrnehmung von Fremd und Selbst sowie Exekutivfunktionen wie Aufmerksamkeitsprozessen (IPL) kommt. Jedoch bleibt nach Betrachtung der einzelnen Areale festzustellen, dass Schizophrenie nicht als Krankheit einer bestimmten Gehirnregion angesehen werden kann, sondern als Erkrankung neuronaler Netzwerke, in die die einzelnen Regionen eingeflochten sind (Torrey 2007). Dies wird durch die Ergebnisse einer fMRT-Studie an schizophrenen

Patienten untermauert, in der eine reduzierte funktionelle Konnektivität innerhalb des fronto-parietalen Netzwerks bei Exekutivkontrolle gefunden wurde (Tu *et al.* 2013). Zudem wurden Störungen in der Integrität von Nervenfaserbahnen gefunden, die temporo-parietale und präfrontale Kortizes verbinden und zu einer Unterbrechung des gesamten fronto-parietalen Schaltkreises führen (Torrey 2007; Guo *et al.* 2014). Burns postulierte daher, dass es sich bei Schizophrenie um ein teures Nebenprodukt der Evolution des „Social brain“ im Menschen handelt (Burns 2006). Die schizophrene Erkrankung kann folglich als Netzwerkstörung aufgefasst werden (Lieb 2012).

Während der Ausführung des Tischdeck-Paradigmas, welches von beiden Gruppen dieser Studie in ähnlicher Art und Weise bewältigt wurde, zeigt sich in der Patientengruppe wie beschrieben ein anderes Hirnaktivierungsmuster als in der Kontrollgruppe. So kann vermutet werden, dass durch eine Minderaktivität von Gehirnarealen, die bei gesunden Personen „normalerweise“ aktiv sind, kompensatorisch wirkende Aktivierungsstrategien der Patienten zum erfolgreichen Gelingen sozialer Interaktion führen. Quintana und Kollegen fanden in ihrer Studie zu emotionaler Gesichtserkennung bei schizophrenen Patienten während korrekter Ausführung der Aufgabe kompensatorische Gehirnaktivierung im Gegensatz zur Kontrollgruppe (Quintana *et al.* 2001). Den Autoren zufolge sei es wichtig, Kompensationsmechanismen und ihre mögliche Beeinflussbarkeit zu beschreiben, um den Patienten im Rahmen einer sozialen Rehabilitation in Zukunft helfen zu können.

In Bezug auf die vorliegende Studie ist folglich denkbar, dass bei schizophrenen Patienten zum einen die interne Simulation durch reduzierte Spiegelneuronenaktivität und zum anderen das normalerweise aktive integrative „Joint action“-Netzwerk beeinträchtigt sind. Dies führt dazu, dass die Patienten andere, eventuell nicht-simulierende neuronale Netzwerke aktivieren, um soziale Interaktion zu bewältigen. Hier zeigt sich dies in der präfrontalen Mehraktivierung. Falls die entscheidende Rolle während der Bewältigung der vorliegenden „Joint action“-Aufgabe in der Vermittlung visuell-räumlicher Aufmerksamkeitsprozesse des IPL liegt (Herrmann *et al.* 2015), ist denkbar, dass diese Fähigkeit durch kompensatorische Vorgänge im präfrontalen Kortex übernommen werden kann. So liegen die komplexen Funktionen des präfrontalen Kortex zum einen in der Integration des sensorischen und

motorischen Systems oder der Vermittlung von Exekutivfunktionen wie Handlungsplanung, Aufmerksamkeitskontrolle und Arbeitsgedächtnis sowie zum anderen in sozialer Kognition wie Perspektivübernahme (Karnath & Thier 2006). Aufgrund dessen gilt der präfrontale Kortex als das Gehirnareal, welches den Menschen ihre besonderen menschlichen Fähigkeiten verleiht.

Erstaunlich ist, dass in der Literatur in Bezug auf funktionelle Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten, insbesondere jenen mit Negativsymptomatik, oft von „Hypofrontalität“, aufgrund einer verminderten Durchblutung oder eines reduzierten Metabolismus im Frontallappen, gesprochen wird (Hill *et al.* 2004; Kircher & Gauggel 2008). Meist wurden verschiedene neurokognitive Aktivierungsparadigmen genutzt, um insbesondere präfrontale Aktivitäten hervorzurufen. Von dieser Pauschalisierung wird allerdings zunehmend abgesehen, da sich in anderen Studien ebenso frontale Hyperaktivität oder fehlende Deaktivierung frontaler Areale fanden (Schneider *et al.* 2007; Kircher & Gauggel 2008; Guerrero-Pedraza *et al.* 2012; Grillon *et al.* 2013). Schneider und Kollegen sprechen von einem unausgewogenen System, dem die Feinabstimmung im Ausmaß der nötigen Gehirnaktivierung innerhalb der Netzwerke fehle, die in Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnis involviert seien (Schneider *et al.* 2007). Quintana und Kollegen zeigten in ihrer fMRT-Studie zum Arbeitsgedächtnis bei schizophrenen Patienten, dass es zu Hypo- oder Hyperaktivität einer involvierten und eventuell beeinträchtigten Gehirnregion kommt, je nachdem wie verfügbar und effizient alternative Komponenten des benötigten Netzwerks an Gehirnregionen sind (Quintana *et al.* 2003). Da die Patienten in dieser Studie zumeist seit längerer Zeit oder in chronisch residualem Zustand an Schizophrenie mit Negativsymptomatik litten, ist denkbar, dass sich die kompensatorischen Strategien im Laufe der Zeit durch das alltägliche Leben ausreichend etabliert haben, um soziale Interaktion erfolgreich zu bewältigen.

Die in den Studien verwendeten unterschiedlichen Paradigmen erschweren einen Vergleich der involvierten kognitiven Prozesse. Funktionelle Gehirnaktivität während alltagsähnlicher sozialer Interaktion bei schizophrenen Patienten wurde unseres Wissens bis dato noch nicht untersucht. Zudem handelt es sich bei Schizophrenie um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit unterschiedlichen Symptomen, was die verschieden ausfallenden Ergebnisse durchaus erklären kann. Daher ist es wichtig

Subgruppen von an Schizophrenie erkrankten Personen zu untersuchen, wie es in dieser Studie mit dem Augenmerk auf Negativsymptomatik erfolgte.

Eine Limitierung der Ergebnisse dieser Studie stellt der Einfluss der typischen und atypischen Antipsychotika auf die Messung der funktionellen Gehirnaktivierung dar. Alle Patienten wurden medikamentös behandelt, wobei die genaue Bedeutung der Medikation für die in dieser Studie erhobenen Parameter unklar ist. Verschiedene Daten geben Hinweise darauf, dass medikamentöse antipsychotische Behandlung die funktionelle Gehirnaktivität beeinflusst. So verglich Sharafi beispielsweise frontale Aktivität schizophrener Patienten durch SPECT-Analyse des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) vor und nach medikamentöser Behandlung (Sharafi 2005). Zuvor trat Hypofrontalität bei 85% der Patienten auf, die nach der Behandlung fast aufgehoben war. Zudem konnte in einigen fMRT-Studien gezeigt werden, dass das BOLD-Signal durch antipsychotische Therapie beeinflusst wird und sich Gehirnaktivität oder neuronale Konnektivität schizophrener Patienten während medikamentöser Behandlung teilweise normalisierten (Abbott *et al.* 2013). In Bezug auf Imitation und Handlungsbeobachtung fanden Thakkar und Kollegen einen Zusammenhang zwischen der Aktivität des IPL und der Dosis an antipsychotischer Medikation (Thakkar *et al.* 2014). Hierbei ähnelte die Gehirnaktivität bei Patienten mit höheren Dosierungen der von gesunden Kontrollpersonen in größerem Ausmaß, sodass die Autoren auf einen therapeutischen Effekt der Behandlung schlossen. Allerdings zeigten Mehta und Kollegen in ihrem Review an Studien zur Spiegelneuronenaktivität bei schizophrenen Patienten, dass die Ergebnisse zum medikamentösen Einfluss auf funktionelle Gehirnaktivierungen heterogen ausfielen (Mehta *et al.* 2014a). Zudem konnte in den meisten Untersuchungen keine signifikante Assoziation zwischen Medikation und veränderten Hirnaktivierungsmustern nachgewiesen werden. Ebenso bleibt die Bedeutung der medikamentösen Behandlung für soziale Kognition unklar, wobei in einigen Studien positive Einflüsse bestimmter antipsychotischer Substanzen auf sozial kognitive Fähigkeiten nachgewiesen wurden (Mizrahi *et al.* 2007; Savina & Beninger 2007). Im Hinblick auf neurobildgebende Verfahren bleibt außerdem festzustellen, dass Messungen neuronaler Korrelate von funktioneller Gehirnaktivierung Konstrukte mathematischer Berechnungen darstellen, die einzig mit einer gewissen

Wahrscheinlichkeit den tatsächlichen Zustand abzubilden versuchen (Kircher & Gauggel 2008).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Nachweis unterschiedlicher Gehirnaktivierungen während alltagsähnlicher sozialer Interaktion bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zum weiteren Verständnis der neurobiologischen Grundlagen von Schizophrenie beiträgt.

5.2 Psychologische Testungen und Korrelationen

5.2.1 Psychologische Testungen im Gruppenvergleich

Ein weiteres Bestreben war es zu untersuchen, ob die Patientengruppe in Bezug auf ihre Fähigkeit zur sozialen Kognition schlechter abschneidet als die Kontrollgruppe. Dies wurde anhand der beiden psychologischen Testverfahren, dem subjektiven Selbstbeurteilungsinstrument *Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen* (SPF) und dem behavioralen „*Reading Mind in the Eyes Test*“ (RMIET), überprüft. Zudem fand sich bei der Auswertung der Fragebögen ein Zusammenhang zwischen schizophrener und depressiver Symptomatik innerhalb der Patientengruppe.

5.2.1.1 Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF)

Viele Studien und Metaanalysen belegen eine Einschränkung in sozialer Kognition bzw. kognitiver Empathie bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Brüne 2005; Green *et al.* 2008; Gaebel & Wölwer 2010; Green & Horan 2010; Ventura *et al.* 2013; Pinkham 2014). Dieser Umstand wurde im Rahmen der vorliegenden Studie anhand der überarbeiteten deutschen Version des IRI von Paulus, dem *Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen* (SPF), überprüft (Paulus 2009, 2010). Die Einschätzung mittels des subjektiven Selbstbeurteilungsinstruments ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe für die einzelnen Komponenten von Empathie, insbesondere nicht in der Kategorie

„Perspective taking“ (PT), welche auf die Fähigkeit zur kognitiven Empathie bzw. sozialen Kognition hinweist.

Durch eine separate Betrachtung von emotionalen und kognitiven Teilaspekten war der „*Interpersonal Reactivity Index*“ (IRI) von Davis (Davis 1980, 1983) das erste Instrument zur multidimensionalen Messung von Empathie in Form eines Selbstbeurteilungsfragebogens. Seit etwa drei Jahrzehnten wird Empathie als mehrdimensionales Konzept aufgefasst, welches nach Blair aus drei Komponenten besteht: kognitive Empathie, was das Verstehen von Gedanken anderer bezeichnet, emotionale Empathie, wobei Gefühle nachempfunden werden und motorische Empathie, worunter Blair das automatische Nachahmen anderer versteht (Blair 2005). Kognitive Empathie wird oft mit sozialer Kognition gleichgesetzt, welche wiederum mehrere kognitive Fähigkeiten umfasst, die sozialen Interaktionen zugrunde liegen, wie etwa die Verarbeitung von Emotionen, soziale Wahrnehmung, die Art und Weise des Attribuierens sowie die Fähigkeit zur Bildung einer „Theory of Mind“ (ToM, „Mentalizing“) und Perspektivübernahme (Green & Horan 2010; Pinkham 2014).

Das gleichwertige Abschneiden von Patienten- und Kontrollgruppe in allen abgefragten Teilbereichen steht im Gegensatz zu einigen vorherigen Studien, die anhand des IRI Einschränkungen in kognitiver und Teilbereichen emotionaler Empathie bei schizophrenen Patienten fanden. Am häufigsten zeigten sich in der Patientengruppe niedrigere Werte in der Kategorie „Perspective taking“ (PT) sowie höhere Werte bei „Personal distress“ (PD), wohingegen die Ergebnisse in den beiden anderen Kategorien unterschiedlicher ausfielen mit verschiedenen Werten im Punkt „Fantasy“ (FS) und einem oft gleichartigen oder selten reduzierten Teilaspekt „Empathic concern“ (EC) (Montag *et al.* 2007; Achim *et al.* 2011; Haker *et al.* 2012; Michaels *et al.* 2014). Montag und Kollegen fanden heraus, dass niedrige Werte im Bereich kognitiver Empathie („Perspective taking“ (PT)) mit einer fortschreitenden Krankheitsdauer korrelieren (Montag *et al.* 2007). Achim und Kollegen konnten zu Beginn einer schizophrenen Erkrankung keine Gruppenunterschiede in den vier Teilbereichen des IRI feststellen und hypothetisierten, dass es nur bei Krankheitsverschlechterung zu messbaren Einschränkungen in kognitiven Fähigkeiten komme (Achim *et al.* 2011). In einer Follow-up-Studie von Haker und Kollegen zeigten sich stabile Ergebnisse im IRI mit erniedrigten Werten in PT, FS und erhöhtem PD in der Gruppe chronisch

schizophrener Patienten über einen Zeitraum von etwa drei Jahren (Haker *et al.* 2012). Es stellt sich somit die Frage, warum die hebephrenen und residual erkrankten schizophrenen Patienten dieser Studie besser abschnitten als in den erwähnten Vorgängerstudien. So ist die Validität der Nutzung von Selbstbeurteilungsfragebögen bei schizophrenen Patienten in zweierlei Hinsicht fraglich. Zum einen ist es möglich, dass die Patienten ihre Antworten im Sinne sozialer Erwünschtheit auswählten. Da sich die meisten Patienten in einem chronisch stabilen Zustand befanden und ihren Alltag mit der Erkrankung seit längerer Zeit meisterten, dürfte es ihnen zum Beispiel bewusst gewesen sein, dass man üblicherweise während eines Streits versuchen sollte zuerst beide Seiten der Parteien zu verstehen, bevor man eine Entscheidung trifft (Beispiel aus dem SPF, Teilaspekt „Perspective taking“ (PT)). Zum anderen ist es denkbar, dass schizophrene Patienten im Allgemeinen keine adäquate Selbstbeurteilung aufgrund ihrer Erkrankung abgeben können, etwa durch Veränderungen in der Fähigkeit zum Selbstbezug, einem möglichen Verlust der Ich-Umwelt-Grenze oder Beeinträchtigungen in der Repräsentation des eigenen und fremden mentalen Status (Brüne 2005; Montag *et al.* 2007; Haker *et al.* 2012). Jedoch ist unklar, ob dies insbesondere für Selbstbeurteilungen im Bereich Empathie gilt, da die Anwendbarkeit von Selbsteinschätzungsfragebögen bei schizophrenen Patienten für die meisten Persönlichkeitsaspekte und Symptome bestätigt wurde, selbst wenn die Einsicht in das eigene Krankheitsgeschehen reduziert war (Bell *et al.* 2007). Mischo untersuchte 2003 in einer Studie mit 87 Studierenden die Validität von Selbsteinschätzungen der Empathie (Mischo 2003). Für den Bereich kognitiver Empathie ließ sich lediglich eine bedingte Übereinstimmung von Ergebnissen aus Selbst- und Fremdeinschätzung feststellen. Zudem beschrieben Bora und Kollegen eine Diskrepanz zwischen eigener Beurteilung empathischer Fähigkeiten von schizophrenen Patienten und der Bewertung durch deren Angehörige (Bora *et al.* 2008). Es wird daher empfohlen, Selbstbeurteilungen der Empathie mit objektiveren Messverfahren zu überprüfen (Mischo 2003). Doch obwohl der „Interpersonal Reactivity Index“ (IRI) zur multidimensionalen Erfassung von Empathie bisweilen oft genutzt und dessen Konstruktvalidität in einigen Studien bestätigt wurde (Davis 1983; Paulus 2009; Montag *et al.* 2011b), existiert ebenso Kritik an dem Selbstbeurteilungsfragebogen. So würden die unterschiedlichen mittels des IRI erhobenen Ergebnisse, durch

Weiterentwicklung des Empathiekonzepts, auf einer nur ungenügenden Abbildung der Kernprozesse von emotionaler und kognitiver Empathie beruhen (Zaki & Ochsner 2012; Michaels *et al.* 2014).

In Bezug auf die in den verschiedenen Studien untersuchten schizophrenen Patienten sei zudem darauf hingewiesen, dass unterschiedliche Resultate auch durch verschiedene Krankheitstypen oder Stadien der Patienten entstehen könnten.

5.2.1.2 „Reading Mind in the Eyes Test“ (RMIET)

Im zweiten objektiveren psychologischen Testverfahren für soziale Kognition, dem revidierten „*Reading Mind in the Eyes Test*“ (RMIET) (Baron-Cohen *et al.* 2001; Bölte 2005), zeigte sich, im Gegensatz zu der anhand des SPF gemessenen kognitiven Empathiefähigkeit, ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden getesteten Gruppen. So schnitt die Gruppe der schizophrenen Patienten, wie zuvor hypothetisiert, signifikant schlechter ab als die gesunde Kontrollgruppe.

Der von Baron-Cohen und Kollegen 2001 entwickelte revidierte „*Reading Mind in the Eyes Test*“ (RMIET) stellt ein behaviorales Messinstrument für soziale Kognition dar (Baron-Cohen *et al.* 2001). Es überprüft die Fähigkeit, einem abgebildeten Augenpaar den passenden mentalen Status zuzuschreiben. Das Dekodieren eines komplexen mentalen Status, nicht lediglich einfacher emotionaler Zustände, stelle den Autoren zufolge die erste Phase in der Bildung einer „Theory of Mind“ (ToM) dar. Die für die zweite Phase der ToM nötigen Informationen, worin der mentale Status einer anderen Person begründet liegt, werden in diesem Test jedoch nicht mitgeliefert. Dennoch sei es mit Hilfe des RMIET möglich, so Baron-Cohen und Kollegen, subtile Schwierigkeiten im „Mind-reading“ („Mentalizing“) aufzudecken. Mittlerweile gilt der RMIET als anerkanntes ToM-Messinstrument und wurde in zahlreichen Studien mit schizophrenen Patienten verwendet (Kelemen *et al.* 2005; Bora *et al.* 2008; Hirao *et al.* 2008; Balogh *et al.* 2014; Csukly *et al.* 2014). Im Unterschied zu den frühen ToM-Tests, die Perspektivübernahme anhand von Geschichten oder Bildern überprüfen und für die Beantwortung auf höhere kognitive Fähigkeiten wie Aufmerksamkeitsprozesse oder das Arbeitsgedächtnis angewiesen sind, werden beim RMIET durch das spontane Attribuieren automatische und unbewusste ToM-Prozesse

aktiviert, die relativ unabhängig von höheren neurokognitiven Fähigkeiten sind (Kelemen *et al.* 2005; Bora *et al.* 2006; Csukly *et al.* 2014). Zudem sei der RMIET fortgeschrittener als übliche ToM-Tests, da nur die Augenregion abgebildet ist, welche genügend Rückschlüsse auf den komplexen mentalen Status im Kontext der gezeigten Wörter zulasse (Hirao *et al.* 2008; Balogh *et al.* 2014). Die Fähigkeit zur Entschlüsselung des mentalen Status eines Gegenübers ist äußerst wichtig für das gesellschaftliche Zusammenleben (Bora *et al.* 2006; Hirao *et al.* 2008). Allerdings bildet der RMIET nur einen Teilaspekt sozialer Kognition ab und wird von einigen Autoren eher als Maß für soziale Wahrnehmung gesehen (Lugnegård *et al.* 2013). Generell existiert keine einheitliche Vorgehensweise zur Überprüfung der zu sozialer Kognition gehörigen Fähigkeiten. Weitere Facetten sozialer Kognition und deren Einfluss auf die Erkrankung bleiben daher unberührt (Guastella *et al.* 2013).

Das Ergebnis dieser Studie reiht sich ein in zahlreiche Vorgängerstudien, in denen schizophrene Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen konsequent schlechtere Ergebnisse im RMIET erreichten (Kelemen *et al.* 2005; Bora *et al.* 2008, 2009; Hirao *et al.* 2008; Balogh *et al.* 2014; Csukly *et al.* 2014). Die Leistung schien hierbei unabhängig vom Intelligenzquotient der Probanden zu sein (Kelemen *et al.* 2005; Bora *et al.* 2008). Im Rahmen einer Follow-up-Studie zeigten Balogh und Kollegen, dass die Patientengruppe zwar generell schlechter abschnitt als die gesunde Kontrollgruppe, sich die Leistung in der stabilen Krankheitsphase jedoch im Gegensatz zum Zeitpunkt der akuten schizophrenen Erkrankung verbesserte (Balogh *et al.* 2014). Bora und Kollegen beschrieben, dass die erzielte Leistung im RMIET bei schizophrenen Patienten als bester Prädiktor für die Funktionalität im sozialen Umfeld gelte (Bora *et al.* 2006). Aufgrund der Datenlage in dieser Studie kann bestätigt werden, dass an Schizophrenie erkrankte Patienten mit Negativsymptomatik eine Einschränkung in sozialer Kognition besitzen, da sie komplexe mentale Zustände schlechter zuordnen können. Dies weist auf ein Defizit in der Bildung einer adäquaten „Theory of Mind“ bei schizophrenen Patienten hin. Das Resultat passt gut in das theoretische Konzept der Pathogenese von Schizophrenie nach Frith, der als erster das Entstehen von Positiv- oder Negativsymptomatik bei Schizophrenie auf die ungenügende Fähigkeit der Patienten zur ToM-Bildung zurückführte (Frith 1992; Brüne 2005; Kircher & Gauggel 2008).

Im Folgenden wird diskutiert, warum die Patientengruppe dieser Studie in den zwei psychologischen Testverfahren, in denen jeweils Bereiche sozialer Kognition erfasst werden, unterschiedlich abschnitt. Hierbei ist zu betonen, dass soziale Kognition ein mehrdimensionales Konzept darstellt und jene kognitiven Fähigkeiten umfasst, die sozialen Interaktionen zugrunde liegen (Green *et al.* 2008; Pinkham 2014). In der Schizophrenieforschung wurden insbesondere vier Teilaspekte der sozialen Kognition beleuchtet, deren Grenzen jedoch nicht als absolut angesehen werden sollten, sondern teilweise überlappen: die Verarbeitung von Emotionen, soziale Wahrnehmung, die Art und Weise des Attribuierens und die Fähigkeit zur Bildung einer „Theory of Mind“ (ToM, „Mentalizing“) (Green *et al.* 2008; Green & Horan 2010; Pinkham 2014). Doch obwohl mittlerweile zahlreiche psychologische Testverfahren zur Erfassung sozialer Kognition entwickelt wurden, besteht keine Einigkeit in dem Assessment der verschiedenen Komponenten (Lugnegård *et al.* 2013). Diese werden mit Hilfe unterschiedlicher neuropsychologischer Tests untersucht und können unabhängig voneinander beeinträchtigt sein. Ordnet man den Teilaspekt „Perspective taking“ (PT) des SPF und die im RMIET überprüfte Leistung in das Konzept der sozialen Kognition ein, so ist es möglich, beide als Parameter von „Mentalizing“ aufzufassen. Die Bildung einer „Theory of Mind“ (ToM, „Mentalizing“), was das Verstehen mentaler Zustände eines Gegenübers umfasst, erfolgt nach Frith und Frith durch verschiedene automatisch ablaufende Prozesse, bei denen zum Beispiel die Interpretation des Gesichtsausdrucks sehr wichtig ist (Frith & Frith 2006). Außerdem können Gedanken anderer Menschen durch Erfahrungswerte oder Perspektivübernahme nachvollzogen werden. Da im SPF jedoch die subjektive Einschätzung zur Perspektivübernahme und im RMIET, als behaviorales Messinstrument, die objektive Fähigkeit zur Interpretation eines mentalen Status überprüft wird, sollten diese Tests nicht gleichgesetzt werden, da sie den Probanden unterschiedliche Fähigkeiten abverlangen. So ist es denkbar, dass bei der Beantwortung des Fragebogens andere kognitive Fähigkeiten benötigt werden, die das Verstehen der Aussage und die mit der Antwort verbundene eigene Reflexion vermitteln, als bei dem RMIET, in dem automatische Prozesse wie Bauchgefühl zur Antwort führen (Kelemen *et al.* 2005).

Zudem ist es unter einem weiteren Gesichtspunkt wichtig zu betonen, dass es sich bei dem SPF um einen subjektiven Selbstbeurteilungsfragebogen handelt, im Gegensatz

zum RMIET, der ein objektiveres behaviorales Messverfahren darstellt. Wie schon im vorherigen Abschnitt erwähnt, ist die Aussagekraft des SPF in der Gruppe der schizophrenen Patienten insofern mit Vorsicht zu betrachten, als dass die Patienten diesen möglicherweise nach sozialer Erwünschtheit beantworteten oder etwa aufgrund der schizophrenen Erkrankung nicht in der Lage waren, eine adäquate Selbstbeurteilung bezüglich ihrer kognitiven Empathiefähigkeit abzugeben. Bora und Kollegen beschreiben eine Diskrepanz zwischen eigener Beurteilung empathischer Fähigkeiten von schizophrenen Patienten sowie der Bewertung durch deren Angehörige (Bora *et al.* 2008). Ebenso bei gesunden Probanden divergieren die Ergebnisse subjektiver und objektiver Messverfahren bezüglich sozialer Kognition (Mischo 2003; Henry *et al.* 2008). In einer Studie von Köther und Kollegen wurde der RMIET bei schizophrenen Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe angewandt, wobei zusätzlich eingeschätzt werden sollte, wie überzeugt man von der Richtigkeit der eigenen Antwort ist (Köther *et al.* 2012). Im Rahmen dieser Untersuchung konnten in der Gruppe schizophrener Patienten Einschränkungen in der Wahrnehmung mentaler Status festgestellt werden, ebenso wie in der vorliegenden Studie. Zudem zeigten sich in der Patientengruppe bei großer Überzeugung bezüglich der Antwortkorrektheit eine höhere Fehlerrate in der Einschätzung und weniger richtige Antworten als in der Kontrollgruppe. Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse als Hinweis auf ein vermindertes Vorhandensein metakognitiven Bewusstseins bezüglich eigener kognitiver Defizite in der Gruppe der schizophrenen Patienten, was sich in der zu selbstsicheren Einschätzung widerspiegelt (Köther *et al.* 2012). Diese metakognitive Dissonanz wiederum könne als spezifische Beeinträchtigung sozialer Kognition in der Patientengruppe angesehen werden, was durch die unterschiedlich ausfallenden Ergebnisse der beiden psychologischen Testverfahren dieser Studie untermauert wird.

5.2.1.3 Zusammenhang zwischen schizophrener Symptomatik und Depression

Nach dem Ausfüllen des revidierten *Beck Depressions-Inventars* (BDI-II) erreichte die Patientengruppe einen signifikant höheren Wert als die Kontrollgruppe. Beide Punktzahlen fielen jedoch bei der Auswertung in die Kategorie „keine oder minimale depressive Symptomatik“. Man kann somit feststellen, dass in der Patientengruppe im

Schnitt eine leicht höhere, aber dennoch allenfalls minimale depressive Symptomatik vorlag. Zudem zeigte sich, dass größere Werte auf der psychopathologischen Globalskala der PANSS mit einer stärker depressiven Symptomatik assoziiert waren.

Das Vorkommen einer deutlicheren depressiven Symptomatik bei schizophrenen Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen ist nicht verwunderlich und wurde schon 1911 von Bleuler beobachtet und beschrieben (Bleuler 1983; Heiden *et al.* 2005). Ein Review an Studien beschrieb Punktprävalenzen von Depression bei schizophrenen Patienten zwischen 7-75%, mit einem Modalwert von 25% (Siris 2000). In der ABC-Schizophreniestudie wurde der Verlauf der schizophrenen Erkrankung längerfristig, im Mittel über 12 Jahre, verfolgt (Heiden *et al.* 2005; Maurer *et al.* 2006). Hierbei konnten im Beobachtungszeitraum ein bis zehn depressive Episoden bei 106 von 107 Patienten festgestellt werden, wobei die Lebenszeitprävalenz schon vor Erkrankungsausbruch höher war als in der gesunden Kontrollgruppe und insgesamt über 80% betrug. In einem beliebigen Monat traten bei 30 – 35% der Patienten mindestens ein Hauptmerkmal von Depression auf und die Anzahl der depressiven Symptome korrelierte mit der Rückfallhäufigkeit der Schizophrenie. Depressive Symptomatik kann in allen Stadien der schizophrenen Erkrankung akut oder sekundär auftreten, ihr vorausgehen oder folgen und somit als integraler Teil der Erkrankung angesehen werden (Heiden *et al.* 2005; Chemerinski *et al.* 2008; Heald *et al.* 2008). Auch bei Patienten mittleren und höheren Alters konnte ein hohes Vorkommen von zumindest milder depressiver Symptomatik bestätigt werden (Zisook *et al.* 2006). Zudem sind depressive Symptome bei schizophrenen Patienten mit Beeinträchtigungen der Funktionalität im Alltag und der Lebensqualität sowie höheren Suizidraten assoziiert (Chemerinski *et al.* 2008). Auch aufgrund gemeinsamer Risikofaktoren von Schizophrenie und Depression, z.B. auf genetischer oder molekularbiologischer Ebene, wird ein ätiologischer oder funktioneller Zusammenhang zwischen den beiden Krankheitsbildern vermutet (Maurer *et al.* 2006; Samsom & Wong 2015). Darüber hinaus lässt sich ein Überschneiden von depressiven Symptomen und Negativsymptomatik bei Schizophrenie erkennen (Siris *et al.* 1988; Chemerinski *et al.* 2008). So ähneln Negativsymptome durch Verminderung normaler Funktionalität depressiven Symptomen wie psychomotorische Retardierung, Konzentrationsschwäche, verringerte Interessen, Freude oder Energie (Siris 2000; Gozdzik-Zelazny *et al.* 2011).

Durch diese Überlappung wird die Unterscheidung und Erfassung der beiden Erkrankungen erschwert, was die große Streuung berichteter Prävalenzen von depressiver Symptomatik bei Schizophrenie erklären könnte (Gozdzik-Zelazny *et al.* 2011). Der Hauptunterschied zwischen den beiden Entitäten sei, nach Siris und Bench (Siris & Bench 2003), die traurige Stimmung bei Depression im Gegensatz zu Apathie und Affektarmut, welche bei Negativsymptomatik eher vorherrschen. Obwohl laut Kay und Kollegen (Kay *et al.* 1987) depressive und Negativsymptomatik im PANSS nicht korrelieren, erweisen sich die Daten zu Korrelationen zwischen Depression und Positiv- oder Negativsymptomatik heterogen und die Unterscheidung zwischen den Entitäten bleibe nicht einfach, so Heiden und Kollegen (Heiden *et al.* 2005). Es stellt sich somit die Frage, ob das in dieser Studie gefundene Ergebnis des BDI-II echte minimale depressive Symptomatik oder lediglich die bei den Patienten vorhandene Negativsymptomatik widerspiegelt.

Kritisiert wird der BDI, da er nicht ursprünglich für schizophrene Patienten entwickelt und validiert wurde, im Gegensatz zur „*Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia*“ (CDSS) (Addington *et al.* 1990; Müller *et al.* 1999). So zeigten Lako und Kollegen für den BDI zwar gute Reliabilität, aber eher schwache Vorhersage- und Übereinstimmungsvalidität im Vergleich zum CDSS (Lako *et al.* 2012). Auch Chemerinski und Kollegen fanden bei ihrer Überprüfung des BDI-II in der Anwendung bei schizophrenen Patienten zumindest teilweise ein methodologisches Artefakt im Ergebnis durch vorherrschende Negativsymptomatik und schlugen vor, nur einige abgefragte Komponenten des BDI-II für die Beurteilung einer Depression zu beachten (Chemerinski *et al.* 2008). Dennoch konnten Korrelationen zwischen den Ergebnissen von BDI und CDSS nachgewiesen werden, sodass der BDI gerade für das Erfassen subjektiver Gefühle anhand des Selbsteinschätzungsfragebogens und für den Vergleich zwischen schizophrenen und nicht-schizophrenen Probanden gut geeignet sei (Addington *et al.* 1993; Chemerinski *et al.* 2008). Das Mitteilen des subjektiven Erlebens von depressiven Verstimmungen bei langjährig an Schizophrenie erkrankten Patienten stellt eine besonders wichtige Komponente dar, wie in einer Studie von Heald und Kollegen gezeigt werden konnte (Heald *et al.* 2008). Sie fanden heraus, dass sich der Charakter einer depressiven Symptomatik zwischen akutem und chronischem schizophrenen Krankheitsstadium signifikant voneinander unterscheidet. So herrschen

während einer akuten Psychose häufiger klassische körperliche Symptome vor, wohingegen bei chronisch stabiler Schizophrenie die depressive Symptomatik von eher subjektiver Natur, weniger mit spezifischen Lebensereignissen assoziiert und am besten mit dem Selbstbeurteilungsfragebogen BDI zu messen sei. Zudem halten die Autoren den BDI für ein sensitives Screening-Instrument, um Suizidgefahr aufzudecken.

Auch in Bezug auf die Anwendung des BDI-II kann hinterfragt werden, ob schizophrene Patienten generell fähig sind, adäquate Selbsteinschätzungen zu depressiven oder Negativsymptomen abzugeben. Bell und Kollegen teilten in ihrer Untersuchung schizophrene Patienten in Gruppen mit mehr oder weniger Einsicht in das eigene Krankheitsbild ein und zeigten, dass die Selbstbeurteilung schizophrener Patienten in Bezug auf die meisten Persönlichkeitseigenschaften und Symptome, abgefragt unter anderem mittels BDI und PANSS, valide seien, auch wenn der Patient sich seiner Erkrankung weniger bewusst war (Bell *et al.* 2007).

Bezüglich der in dieser Studie gefundenen Ergebnisse lässt sich folglich festhalten, dass zum einen leicht höhere Werte, welche eine minimale depressive Symptomatik widerspiegeln könnten, bei schizophrenen Patienten im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe nicht verwunderlich sind, da es sich bei Depression um eine häufige Komorbidität von Schizophrenie handelt. Zum anderen ist es durchaus denkbar, dass das Ergebnis des BDI-II durch die Negativsymptomatik der Patienten beeinflusst wurde, auch wenn in der statistischen Analyse keine direkte Assoziation zwischen den beiden Komponenten nachgewiesen werden konnte. Die Korrelation zwischen psychopathologischer Globalskala der PANSS und einer stärker depressiven Symptomatik lässt sich hingegen leicht durch eine Überlappung der Items erklären. Anhand der psychopathologischen Globalskala soll die generelle Schwere der schizophrenen Erkrankung erfasst werden. Sechs von sechzehn Teilaspekten der Globalskala werden in ähnlicher Art und Weise im BDI-II abgefragt, wie generell vorhandene depressive Symptomatik, leibliche Befindlichkeitsstörungen, Schuldgefühle, Aufmerksamkeitsstörungen, gestörte Willensbildung und soziale Meidung.

5.2.2 Zusammenhang zwischen psychologischen Testungen und funktioneller Gehirnaktivierung

In der Auswertung der Daten zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen den Fragebogenergebnissen von BDI-II sowie RMIET, in welchen ein signifikanter Gruppenunterschied auftrat, und der Gehirnaktivierung über den beiden temporalen Kanälen, die im Gruppenvergleich spezifische Mehraktivierung in der Kontrollgruppe während „Joint action“ aufwiesen. Auch in Bezug auf den SPF kann keine Korrelation mit der spezifischen Gehirnaktivierung bei „Joint action“ nachgewiesen werden. In der Kontrollgruppe korrelieren lediglich die Kanäle untereinander signifikant, was mit ihrer räumlichen Nähe zueinander erklärbar ist. Ein Zusammenhang zwischen einer kortikalen Mehraktivierung während „Joint action“-Aufgaben im Bereich des mittleren Temporallappen, bis möglicherweise zu TPJ/IPL reichend, und einer geringeren depressiven Symptomatik oder einer besseren Leistung in sozialer Kognition kann aufgrund dieser Ergebnisse folglich nicht nachgewiesen werden. Allerdings ist die Stichprobe der Patienten und Probanden dieser Studie möglicherweise zu klein, um einen Effekt aufzeigen zu können.

5.2.3 Zusammenhang zwischen Symptomatik und psychologischen Testungen sowie funktioneller Gehirnaktivierung innerhalb der Patientengruppe

Zusätzlich wurde hypothetisiert, dass das Ausmaß der Negativsymptomatik innerhalb der Patientengruppe negativ mit den Ergebnissen der hier betrachteten Funktionssysteme sozialer Interaktion korreliert, wie in den folgenden Fragestellungen dargestellt.

Wirkt sich Negativsymptomatik ungünstig auf die mit dem Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF) ermittelte Empathiefähigkeit aus?

Da die Beantwortung des subjektiven Selbstbeurteilungsinstruments *Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen* (SPF) in der Gruppe schizophrener Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe unauffällig war, erstaunt es nicht, dass sich keine

signifikanten Korrelationen zwischen Antwortitems des SPF bezüglich emotionaler oder kognitiver Empathiefähigkeit und schizophrenen Symptomausprägungen, insbesondere Negativsymptomatik, anhand der „*Positive and Negative Syndrome Scale*“ (PANSS) zeigten. In der Literatur wird oft berichtet, dass das Ausmaß der Negativsymptomatik schizophrener Patienten negativ mit der Leistung in ToM-Tests, in denen unter anderem die Fähigkeit zur Perspektivübernahme benötigt wird, korreliert (Frith 2004; Brüne 2005; Montag *et al.* 2011b). Dies konnte jedoch in zahlreichen weiteren Studien, wie auch in dieser Studie, anhand des Items „Perspective taking“ (PT) des IRI bzw. SPF nicht repliziert werden (Montag *et al.* 2007; Fujiwara *et al.* 2008; Achim *et al.* 2011; Fujino *et al.* 2014). Montag und Kollegen gaben als mögliche Begründung hierfür an, dass es sich bei dem Patientengut ihrer Studie um zum Teil remittierte Patienten handelte (Montag *et al.* 2007). Auch bei Fujino und Kollegen (Fujino *et al.* 2014) litten die meisten Patienten unter chronischer, eher mild ausgeprägter Schizophrenie, was ebenfalls auf die Stichprobe der vorliegenden Studie zutrifft.

In Bezug auf die von den Patienten gewählten Antworten im SPF konnte jedoch eine Tendenz zur negativen Korrelation zwischen der Fähigkeit zur Perspektivübernahme (PT), was kognitive Empathie bzw. einen Teilaspekt sozialer Kognition repräsentiert, und globaler Psychopathologie ermittelt werden. Auf der psychopathologischen Globalskala der PANSS befinden sich unter anderem Aspekte wie Angst, Schuldgefühle, Depression, Aufmerksamkeitsschwäche und mangelnde Impulskontrolle sowie Gespanntheit, ungewöhnliche Denkinhalte oder Desorientierung. Anhand des Skalenwertes der psychopathologischen Globalskala, soll die generelle Krankheitsschwere der schizophrenen Erkrankung eingeschätzt werden, parallel zu der spezifischeren Erfassung von Positiv- und Negativsymptomen, die augenscheinlich von der allgemeinen Krankheitsschwere verstärkt werden (Kay *et al.* 1987). In vergangenen Schizophrenie-Studien konnten interessante Assoziationen zum Item „Perspective taking“ (PT) nachgewiesen werden. So korrelierte bei Montag und Kollegen PT negativ mit zunehmender Krankheitsdauer von Schizophrenie (Montag *et al.* 2007). Smith und Kollegen zeigten, dass eine Beeinträchtigung im Item PT mit Schwächen in der alltäglichen und sozialen Funktionsfähigkeit verbunden ist (Smith *et al.* 2012). Beide sehen ihre Ergebnisse als Hinweise darauf, dass eine Störung in sozial kognitiven

Fähigkeiten als „Trait marker“ angesehen und je nach Krankheitsverlauf zusätzlich negativ beeinflusst werden kann. In einer weiteren Studie von Achim und Kollegen wurde eine negative Korrelation zwischen PT und sozialer Angst nachgewiesen (Achim *et al.* 2011). Die beschriebenen mit PT assoziierten Aspekte soziale Angst, soziale Funktionsfähigkeit und zunehmende Krankheitsdauer fügen sich gut ein in das Spektrum, welches die generelle Krankheitsschwere anhand der psychopathologischen Globalskala der PANSS abbildet. So untermauert die in dieser Studie gefundene Tendenz Ergebnisse aus vorherigen Studien, die vermuten, dass eine Verschlechterung der schizophrenen Erkrankung als „State marker“ krankheitsspezifische Beeinträchtigungen („Trait marker“) in sozialer Kognition, wie der Perspektivübernahme, zusätzlich beeinflusst.

Schneiden Patienten mit einer stärker ausgeprägten Negativsymptomatik im „Reading mind in the Eyes-Test“, im Sinne von „Undermetalizing“, schlechter ab als die Kontrollgruppe?

Bei der Analyse des behavioralen „Reading Mind in the Eyes Test“ (RMIET) konnten tatsächlich Korrelationen zwischen Positiv- und Negativsymptomatik und der im Test erbrachten Leistung festgestellt werden. So zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Ausmaß der Negativsymptomatik und der Anzahl an richtigen Antworten im RMIET. Das bedeutet, dass es den Patienten dieser Studie vermehrt Schwierigkeiten bereitete, den mentalen Zustand einer anderen Person anhand eines abgebildeten Augenpaares zu erkennen, je ausgeprägter sie unter Negativsymptomatik litten. Positivsymptomatik hingegen korrelierte signifikant positiv mit besseren Ergebnissen im RMIET. Während eigene Aussagen zur Empathiefähigkeit im SPF oder das Ausmaß der Depressivität nicht mit den Ergebnissen des RMIET korrelierten, gab die Auswertung der Testergebnisse Hinweise darauf, dass jene sozial kognitive Fähigkeit, welche im RMIET gemessen wird, in Zusammenhang mit Art und Ausmaß der schizophrenen Symptomatik steht.

Ebenso wie in dieser Untersuchung konnte in früheren Studien eine zum Teil stark negative Korrelation zwischen der Leistung im RMIET und der Schwere an Negativsymptomatik bei schizophrenen Patienten gezeigt werden (Kelemen *et al.* 2005; Balogh *et al.* 2014; Csukly *et al.* 2014), auch wenn vereinzelte Arbeiten keinen

Zusammenhang zwischen Symptomatik und RMIET nachweisen konnten (Hirao *et al.* 2008). Bezüglich der Positivsymptomatik stellt sich die Studienlage heterogener dar. In zahlreichen Untersuchungen konnte kein Zusammenhang zwischen Positivsymptomatik und RMIET-Resultaten gefunden werden (Kelemen *et al.* 2005; Hirao *et al.* 2008; Balogh *et al.* 2014; Csukly *et al.* 2014). An anderer Stelle korrelierte die Leistung im RMIET negativ mit Positiv- und Negativsymptomatik (Guastella *et al.* 2013) im Gegensatz zu der vorliegenden Studie, in der sich eine positive Korrelation zeigte.

Frith führte 1992 die Theorie ein, dass Symptome der schizophrenen Erkrankung auf Einschränkungen in der Bildung einer adäquaten „Theory of Mind“ der Patienten beruhen (Frith 1992). Diese Idee wurde weiterentwickelt, wonach man hypothetisierte, dass Negativsymptome durch eine Reduktion („Undermentalizing“) oder Verlust der ToM-Aktivität („no ToM“) zustande kommen könnten, wohingegen Positivsymptome durch Überattribution von Wahrnehmungen („Overmentalizing“) entstünden (Frith 2004; Montag *et al.* 2011b; Fretland *et al.* 2015). Die allgemeine Datenlage zu ToM-Tests bei schizophrenen Patienten in Bezug auf ihre Symptomatik spiegelt die hier ermittelten Korrelationen zwischen RMIET und Symptomatik wider: Während schon häufig ein Zusammenhang zwischen ToM-Defiziten („Undermentalizing“) und Negativsymptomatik gezeigt werden konnte (Frith 2004; Brüne 2005; Montag *et al.* 2011b), bleiben die Ergebnisse bezüglich Positivsymptomen, trotz Hinweisen auf „Overmentalizing“ (Herrmann *et al.* 2006; Montag *et al.* 2011b; Fretland *et al.* 2015), kontrovers (Montag *et al.* 2011b). Ein großer Nachteil bei der Erforschung dieser Beziehungen ist es, dass übliche ToM-Tests oft lediglich zwischen vorhandener und nicht-vorhandener ToM unterscheiden, statt zwischen überhöhter und erniedrigter ToM-Fähigkeit. Auch im hier verwendeten „*Reading Mind in the Eyes Test*“ (RMIET) kann einzig zwischen besserem, ähnlichem oder schlechterem Abschneiden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe differenziert werden. Zeigt eine Gruppe aufgrund von ungenügender oder fehlender Fähigkeit zur Bildung einer adäquaten „Theory of Mind“ ein schlechteres Ergebnis im RMIET, kann dies dennoch als Anzeichen für „Undermentalizing“ gelten. Ob Probanden den mentalen Status eines Gesichtsausdrucks überattributionieren, ist anhand dieses Tests jedoch nicht zu erfassen.

Die in dieser Studie gefundenen signifikanten Korrelationen zwischen Symptomatik und Leistung im RMIET, das heißt Negativsymptomatik korreliert negativ und

Positivsymptomatik korreliert positiv mit der Anzahl an richtigen Antworten im RMIET, lassen sich unter leichten Vorbehalten in die vorgestellte Theorie einfügen. So kann das Ausmaß an Negativsymptomatik aufgrund der Assoziation mit einer geringeren Leistung im RMIET, bei Auffassung dessen als fortgeschrittenen ToM-Test, in Zusammenhang mit „Undermentalizing“ gebracht werden. War die Positivsymptomatik stärker ausgeprägt, erbrachten die Patienten eine bessere Leistung im RMIET. Die Vorstellung von „Overmentalizing“ wird dadurch nicht direkt bestätigt, da jene Patienten vermehrt richtige Antworten gaben. Dennoch wird beschrieben, dass es bei der Ausbildung von Positivsymptomatik nicht an der Fähigkeit an sich fehle, eine „Theory of Mind“ zu bilden, sondern dass die gebildete ToM über- und darum fehlinterpretiert werde (Frith 2004). Die Patienten dieser Studie wurden grundsätzlich nach vorhandener Negativsymptomatik bei hebephrener oder residualer Schizophrenie ausgewählt, was sich anhand höherer Werte in der Negativsymptomatik-Skala innerhalb der PANSS und nur sehr geringer Werte bei Positivsymptomatik ablesen lässt. Es liegt daher nahe, dass keine floriden Positivsymptome vorhanden waren und somit in dieser Stichprobe kein „Overmentalizing“ zu erwarten war. Die positive Korrelation zwischen Positivsymptomatik und besserer Leistung im RMIET spiegelt vielmehr die erhaltene Fähigkeit zur Bildung einer „Theory of Mind“ wider.

Hat das Ausmaß der Negativsymptomatik Einfluss auf die Gehirnaktivierung, welche in dieser Studie mit fNIRS gemessen wird?

Wie schon bei den subjektiven und behavioralen psychologischen Testungen überprüft, kann auch in Bezug auf die Ergebnisse der PANSS und insbesondere dem Ausmaß an Negativsymptomatik kein Zusammenhang mit der funktionellen Gehirnaktivierung innerhalb der Gruppe der schizophrenen Patienten festgestellt werden.

6 Zusammenfassung

Viele Patienten, die an Schizophrenie erkrankt sind, zeigen dauerhafte Einschränkungen in sozial-kommunikativen und sozial-kognitiven Kompetenzen. Dies führt oft zu sozialem Rückzug, erschwert alltägliche zwischenmenschliche Interaktion und mindert die Lebensqualität der Patienten deutlich. Jene Einschränkungen sind bei Patienten mit Negativsymptomatik oder chronischen Zuständen besonders ausgeprägt und könnten einer Minderaktivierung im Spiegelneuronensystem unterliegen. Ziel dieser Studie war es, Korrelate von Defiziten in der sozialen Interaktion bei schizophrenen Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen auf verschiedenen Ebenen darzustellen. Hierfür wurde die Fähigkeit zur sozialen Kognition anhand zweier verschiedener psychologischer Testverfahren erhoben und zudem die Gehirnaktivierung während alltagsähnlicher sozialer Interaktion mittels funktioneller Nahinfrarotspektroskopie gemessen.

Es konnte gezeigt werden, dass schizophrene Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik unter größeren Beeinträchtigungen zumindest in Teilaspekten von sozialer Kognition leiden als gesunde Kontrollpersonen. Hierbei steht Negativsymptomatik in Zusammenhang mit einer schlechteren Leistung im „Reading Mind in the Eyes Test“, was als „Undermentalizing“ angesehen werden kann. In Bezug auf die neurophysiologischen Messungen von Gehirnaktivität während alltagsähnlicher sozialer Interaktion konnte in der gesunden Kontrollgruppe eine fronto-temporo-parietale Aktivierung festgestellt werden. Hierbei steht insbesondere die Aktivität im Bereich des linken inferioren Parietallappens in Übereinstimmung mit den Ergebnissen zweier vorangegangener Studien (Egetemeir *et al.* 2011; Herrmann *et al.* 2015). In der Gruppe der schizophrenen Patienten dieser Studie jedoch zeigte sich keine während „Joint action“ spezifische Aktivität in temporo-parietalen Gehirnregionen. Ebenso war die Gehirnaktivität in den klassischen Spiegelneuronenarealen bei den Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert. Stattdessen kam es in der Patientengruppe zu einer erhöhten präfrontalen Gehirnaktivierung. Diese verschiedenartige Aktivierungsstrategie bei „Joint action“ kann als kompensatorische Gehirnaktivität interpretiert werden, die es den Patienten ermöglicht, soziale Interaktion erfolgreich zu bewältigen. Falls etwa die entscheidende Rolle während der Bewältigung der

vorliegenden „Joint action“-Aufgabe in der Vermittlung visuell-räumlicher Aufmerksamkeitsprozesse durch den inferioren Parietallappen liegt (Herrmann *et al.* 2015), ist denkbar, dass diese Fähigkeit durch kompensatorische Vorgänge im präfrontalen Kortex übernommen werden kann. Da die Patienten dieser Studie zumeist seit längerer Zeit oder in chronisch residualem Zustand an Schizophrenie mit Negativsymptomatik litten, liegt es nahe, dass sich die kompensatorischen Strategien im Laufe der Zeit durch das alltägliche Leben ausreichend etablieren konnten. Die verminderte Aktivität in Spiegelneuronenarealen innerhalb der Patientengruppe untermauert das Konzept zur Krankheitsentstehung der Schizophrenie von Mehta und Kollegen, welches besagt, dass Gene und Umweltfaktoren ein möglicherweise angeboren defektes Spiegelneuronensystem beeinflussen, wobei *erniedrigte* Spiegelneuronenaktivität mit Defiziten in sozial kognitiven Einschränkungen und Negativsymptomatik einhergehe (Mehta *et al.* 2014a). Diese Zusammenhänge können jedoch im Rahmen dieser Studie lediglich vermutet und nicht objektiviert werden.

Durch die vorliegende Untersuchung konnte festgestellt werden, dass schizophrene Patienten mit Negativsymptomatik andere neuronale Strategien während alltagsähnlicher sozialer Interaktion nutzen als gesunde Personen, was einen weiteren Einblick in die neurobiologischen Grundlagen der Erkrankung erlaubt.

7 Literaturverzeichnis

- Abbott CC, Jaramillo A, Wilcox CE, & Hamilton DA** (2013). Antipsychotic Drug Effects in Schizophrenia: A Review of Longitudinal fMRI Investigations and Neural Interpretations. *Current medicinal chemistry* **20**, 428–437.
- De Achával D, Costanzo EY, Villarreal M, Jáuregui IO, Chiodi A, Castro MN, Fahrner RD, Leiguarda RC, Chu EM, & Guinjoan SM** (2010). Emotion processing and theory of mind in schizophrenia patients and their unaffected first-degree relatives. *Neuropsychologia* **48**, 1209–1215.
- Achim AM, Ouellet R, Roy M-A, & Jackson PL** (2011). Assessment of empathy in first-episode psychosis and meta-analytic comparison with previous studies in schizophrenia. *Psychiatry Research* **190**, 3–8.
- Addington D, Addington J, & Maticka-Tyndale E** (1993). Rating Depression in Schizophrenia: A Comparison of a Self-Report and an Observer Report Scale. *Journal of Nervous* **181**, 561–565.
- Addington D, Addington J, & Schissel B** (1990). A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research* **3**, 247–251.
- Abu-Akel A, & Bailey AL** (2000). The possibility of different forms of theory of mind impairment in psychiatric and developmental disorders. *Psychological Medicine* **30**, 735–738.
- Arenz D** (2008). *Eine kleine Geschichte der Schizophrenie*. Rabe: Bonn.
- Balogh N, Égerházi A, Berecz R, & Csukly G** (2014). Investigating the state-like and trait-like characters of social cognition in schizophrenia: A short term follow-up study. *Schizophrenia Research* **159**, 499–505.
- Baron-Cohen S, Leslie AM, & Frith U** (1985). Does the autistic child have a ‘theory of mind’?. *Cognition* **21**, 37–46.
- Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, & Plumb I** (2001). The ‘Reading the Mind in the Eyes’ Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* **42**, 241–251.
- Bekkering H, De Bruijn ERA, Cuijpers RH, Newman-Norlund R, Van Schie HT, & Meulenbroek R** (2009). Joint Action: Neurocognitive Mechanisms Supporting Human Interaction. *Topics in Cognitive Science* **1**, 340–352.
- Bell M, Fiszdon J, Richardson R, Lysaker P, & Bryson G** (2007). Are self-reports valid for schizophrenia patients with poor insight? Relationship of unawareness of illness to psychological self-report instruments. *Psychiatry Research* **151**, 37–46.

- Benedetti F, Bernasconi A, Bosia M, Cavallaro R, Dallspezia S, Falini A, Poletti S, Radaelli D, Riccaboni R, Scotti G, & Smeraldi E (2009).** Functional and structural brain correlates of theory of mind and empathy deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research* **114**, 154–160.
- Benjamini Y, & Hochberg Y (1995).** Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* **57**, 289–300.
- Blair RJR (2005).** Responding to the emotions of others: Dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations. *Consciousness and Cognition* **14**, 698–718.
- Bleuler E (1983).** *Lehrbuch der Psychiatrie*. 15. Auflage, neubearbeitet von Manfred Bleuler. Springer: Berlin [u.a.].
- Bodnar M, Hovington CL, Buchy L, Malla AK, Joobar R, & Lepage M (2014).** Cortical thinning in temporo-parietal junction (TPJ) in non-affective first-episode of psychosis patients with persistent negative symptoms. *PloS One* **9**, e101372.
- Bölte S (2005).** *Reading Mind in the Eyes Test für Erwachsene (dt.Fassung) von S. Baron-Cohen*. JW Goethe-Universität Frankfurt/M.
- Bora E, Eryavuz A, Kayahan B, Sungu G, & Veznedaroglu B (2006).** Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry Research* **145**, 95–103.
- Bora E, Gökçen S, & Veznedaroglu B (2008).** Empathic abilities in people with schizophrenia. *Psychiatry Research* **160**, 23–29.
- Bora E, Yucel M, & Pantelis C (2009).** Theory of mind impairment in schizophrenia: Meta-analysis. *Schizophrenia Research* **109**, 1–9.
- Brittain P, Ffytche DH, McKendrick A, & Surguladze S (2010).** Visual processing, social cognition and functional outcome in schizophrenia. *Psychiatry Research* **178**, 270–275.
- Brüne M (2005).** “Theory of Mind” in Schizophrenia: A Review of the Literature. *Schizophrenia Bulletin* **31**, 21–42.
- Brüne M, Abdel-Hamid M, Lehmkämer C, & Sonntag C (2007).** Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: What predicts poor social competence in schizophrenia best?. *Schizophrenia Research* **92**, 151–159.
- Brunet-Gouet E, & Decety J (2006).** Social brain dysfunctions in schizophrenia: A review of neuroimaging studies. *Psychiatry Research: Neuroimaging* **148**, 75–92.

- Buccino G, Binkofski F, Fink GR, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Seitz RJ, Zilles K, Rizzolatti G, & Freund H-J** (2001). Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience* **13**, 400–404.
- Buccino G, Lui F, Canessa N, Patteri I, Lagravinese G, Benuzzi F, Porro CA, & Rizzolatti G** (2004a). Neural Circuits Involved in the Recognition of Actions Performed by Nonconspicuous: An fMRI Study. *Journal of Cognitive Neuroscience* **16**, 114–126.
- Buccino G, Vogt S, Ritzl A, Fink GR, Zilles K, Freund H-J, & Rizzolatti G** (2004b). Neural Circuits Underlying Imitation Learning of Hand Actions: An Event-Related fMRI Study. *Neuron* **42**, 323–334.
- Burns J** (2006). The social brain hypothesis of schizophrenia. *World Psychiatry* **5**, 77–81.
- Buxton RB** (2012). Dynamic models of BOLD contrast. *NeuroImage* **62**, 953–961.
- Calvo-Merino B, Glaser DE, Grèzes J, Passingham RE, & Haggard P** (2005). Action Observation and Acquired Motor Skills: An fMRI Study with Expert Dancers. *Cerebral Cortex* **15**, 1243–1249.
- Calvo-Merino B, Grèzes J, Glaser DE, Passingham RE, & Haggard P** (2006). Seeing or Doing? Influence of Visual and Motor Familiarity in Action Observation. *Current Biology* **16**, 1905–1910.
- Carrington SJ, & Bailey AJ** (2009). Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Human Brain Mapping* **30**, 2313–2335.
- Carr L, Iacoboni M, Dubeau M-C, Mazziotta JC, & Lenzi GL** (2003). Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **100**, 5497–5502.
- Caspers S, Zilles K, Laird AR, & Eickhoff SB** (2010). ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain. *NeuroImage* **50**, 1148–1167.
- Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Boria S, Pieraccini C, Monti A, Cossu G, & Rizzolatti G** (2007). Impairment of actions chains in autism and its possible role in intention understanding. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **104**, 17825–17830.
- Cattaneo L, & Rizzolatti G** (2009). The mirror neuron system. *Archives of Neurology* **66**, 557–560.
- Cerri G, Cabinio M, Blasi V, Borroni P, Iadanza A, Fava E, Forna L, Ferpozzi V, Riva M, Casarotti A, Martinelli Boneschi F, Falini A, & Bello L** (2015). The mirror neuron system and the strange case of Broca's area. *Human Brain Mapping* **36**, 1010–1027.

- Chartrand TL, & Bargh JA** (1999). The chameleon effect: The perception–behavior link and social interaction. *Journal of Personality and Social Psychology* **76**, 893–910.
- Chemerinski E, Bowie C, Anderson H, & Harvey PD** (2008). Depression in Schizophrenia: Methodological Artifact or Distinct Feature of the Illness?. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* **20**, 431–440.
- Cohen AS, Saperstein AM, Gold JM, Kirkpatrick B, Carpenter WT, & Buchanan RW** (2007). Neuropsychology of the Deficit Syndrome: New Data and Meta-analysis of Findings To Date. *Schizophrenia Bulletin* **33**, 1201–1212.
- Colling LJ, Knoblich G, & Sebanz N** (2013). How does ‘mirroring’ support joint action?. *Cortex* **49**, 2964–2965.
- Cordes A** (2013). Neuronale Korrelate sozialer Interaktion beim Menschen und deren genetische Modulation unter besonderer Berücksichtigung des Spiegelneuronensystems. Dissertation. Universitätsbibliothek der Universität Würzburg
- Cross ES, Hamilton AF de C, & Grafton ST** (2006). Building a motor simulation de novo: Observation of dance by dancers. *NeuroImage* **31**, 1257–1267.
- Crow TJ** (1980). Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* **137**, 383–386.
- Csukly G, Polgár P, Tombor L, Benkovits J, & Réthelyi J** (2014). Theory of mind impairments in patients with deficit schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry* **55**, 349–356.
- Cui X, Bray S, & Reiss AL** (2010). Functional near infrared spectroscopy (NIRS) signal improvement based on negative correlation between oxygenated and deoxygenated hemoglobin dynamics. *NeuroImage* **49**, 3039–3046.
- Danckert J, Saoud M, & Maruff P** (2004). Attention, motor control and motor imagery in schizophrenia: implications for the role of the parietal cortex. *Schizophrenia Research* **70**, 241–261.
- Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, & Iacoboni M** (2006). Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience* **9**, 28–30.
- Davis MH** (1980). A multidimensional approach to individual differences in empathy. *JSAS Catalog of Selected Documents in Psychology* **10**, 85.
- Davis MH** (1983). Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *Journal of Personality and Social Psychology* **44**, 113–126.

- Delpy DT, Cope M, van der Zee P, Arridge S, Wray S, & Wyatt J** (1988). Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Physics in Medicine and Biology* **33**, 1433.
- Dilling H, Mombour W, & Schmidt MH** (2013). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien*. 9., überarbeitete Auflage. Verlag Hans Huber: Bern.
- Dinstein I, Thomas C, Behrmann M, & Heeger DJ** (2008). A mirror up to nature. *Current Biology* **18**, R13–R18.
- Drenckhahn D** (2007). *Benninghoff Taschenbuch Anatomie*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH: München [u.a.].
- Dziobek I, Rogers K, Fleck S, Bahnemann M, Heekeren HR, Wolf OT, & Convit A** (2008). Dissociation of Cognitive and Emotional Empathy in Adults with Asperger Syndrome Using the Multifaceted Empathy Test (MET). *Journal of Autism and Developmental Disorders* **38**, 464–473.
- Egetemeir J, Stenneken P, Koehler S, Fallgatter AJ, & Herrmann MJ** (2011). Exploring the neural basis of real-life joint action: measuring brain activation during joint table setting with functional near-infrared spectroscopy. *Frontiers in Human Neuroscience* **5**, 95.
- Ehlis A-C, Herrmann MJ, Plichta MM, & Fallgatter AJ** (2007). Cortical activation during two verbal fluency tasks in schizophrenic patients and healthy controls as assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Research: Neuroimaging* **156**, 1–13.
- Fadiga L, Fogassi L, Pavesi G, & Rizzolatti G** (1995). Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *Journal of Neurophysiology* **73**, 2608–2611.
- Fallgatter AJ, Ehlis AC, Wager A, Michel T, & Herrmann MJ** (2004). Nah-Infrarot-Spektroskopie in der Psychiatrie. *Der Nervenarzt* **75**, 911–916.
- Fallgatter AJ, & Strik WK** (2000). Reduced frontal functional asymmetry in schizophrenia during a cued continuous performance test assessed with near-infrared spectroscopy. *Schizophrenia Bulletin* **26**, 913–919.
- Ferrari M, & Quaresima V** (2012). A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *NeuroImage* **63**, 921–935.
- Ferrari PF, Rozzi S, & Fogassi L** (2005). Mirror Neurons Responding to Observation of Actions Made with Tools in Monkey Ventral Premotor Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience* **17**, 212–226.
- Field T, Field T, Sanders C, & Nadel J** (2001). Children with Autism Display more Social Behaviors after Repeated Imitation Sessions. *Autism* **5**, 317–323.

- Filimon F** (2010). Human Cortical Control of Hand Movements: Parietofrontal Networks for Reaching, Grasping, and Pointing. *The Neuroscientist* **16**, 388–407.
- Fogassi L, Ferrari PF, Gesierich B, Rozzi S, Chersi F, & Rizzolatti G** (2005). Parietal lobe: from action organization to intention understanding. *Science* **308**, 662–667.
- Fox PT, & Raichle ME** (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **83**, 1140–1144.
- Fretland RA, Andersson S, Sundet K, Andreassen OA, Melle I, & Vaskinn A** (2015). Theory of mind in schizophrenia: Error types and associations with symptoms. *Schizophrenia Research* **162**, 42–46.
- Frith CD** (1992). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Essays in cognitive psychology. Erlbaum: Hove [u.a.].
- Frith CD** (2004). Schizophrenia and theory of mind. *Psychological Medicine* **34**, 385–389.
- Frith CD, & Frith U** (2006). The Neural Basis of Mentalizing. *Neuron* **50**, 531–534.
- Fujino J, Takahashi H, Miyata J, Sugihara G, Kubota M, Sasamoto A, Fujiwara H, Aso T, Fukuyama H, & Murai T** (2014). Impaired empathic abilities and reduced white matter integrity in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **48**, 117–123.
- Fujiwara H, Shimizu M, Hirao K, Miyata J, Namiki C, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, & Murai T** (2008). Female specific anterior cingulate abnormality and its association with empathic disability in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **32**, 1728–1734.
- Gaebel W, & Wölwer W** (2010). *Themenheft 50 'Schizophrenie'*. Robert Koch-Institut: Berlin.
- Gallagher S, & Varga S** (2015). Social cognition and psychopathology: a critical overview. *World Psychiatry* **14**, 5–14.
- Gallese V** (2003). The Roots of Empathy: The Shared Manifold Hypothesis and the Neural Basis of Intersubjectivity. *Psychopathology* **36**, 171–180.
- Gallese V** (2006). Intentional attunement: a neurophysiological perspective on social cognition and its disruption in autism. *Brain Research* **1079**, 15–24.
- Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, & Rizzolatti G** (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain* **119**, 593–609.
- Gallese V, & Goldman A** (1998). Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *Trends in Cognitive Sciences* **2**, 493–501.

- Gazzola V, Aziz-Zadeh L, & Keysers C** (2006). Empathy and the Somatotopic Auditory Mirror System in Humans. *Current Biology* **16**, 1824–1829.
- Gazzola V, Rizzolatti G, Wicker B, & Keysers C** (2007a). The anthropomorphic brain: The mirror neuron system responds to human and robotic actions. *NeuroImage* **35**, 1674–1684.
- Gazzola V, van der Worp H, Mulder T, Wicker B, Rizzolatti G, & Keysers C** (2007b). Aphasics Born without Hands Mirror the Goal of Hand Actions with Their Feet. *Current Biology* **17**, 1235–1240.
- Gozdziak-Zelazny A, Borecki L, & Pokorski M** (2011). Depressive symptoms in schizophrenic patients. *European Journal of Medical Research* **16**, 549.
- Green MF, & Horan WP** (2010). Social Cognition in Schizophrenia. *Current Directions in Psychological Science* **19**, 243–248.
- Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, Kring AM, Park S, Silverstein SM, & Heinssen R** (2008). Social Cognition in Schizophrenia: An NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities. *Schizophrenia Bulletin* **34**, 1211–1220.
- Grillon M-L, Oppenheim C, Varoquaux G, Charbonneau F, Devauchelle A-D, Krebs M-O, Baylé F, Thirion B, & Huron C** (2013). Hyperfrontality and hypoconnectivity during refreshing in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* **211**, 226–233.
- Guastella AJ, Hermens DF, Van Zwieten A, Naismith SL, Lee RSC, Cacciotti-Saija C, Scott EM, & Hickie IB** (2013). Social cognitive performance as a marker of positive psychotic symptoms in young people seeking help for mental health problems. *Schizophrenia Research* **149**, 77–82.
- Guerrero-Pedraza A, McKenna PJ, Gomar JJ, Sarró S, Salvador R, Amann B, Carrión MI, Landin-Romero R, Blanch J, & Pomarol-Clotet E** (2012). First-episode psychosis is characterized by failure of deactivation but not by hypo- or hyperfrontality. *Psychological Medicine* **42**, 73–84.
- Guo S, Kendrick KM, Yu R, Wang H-LS, & Feng J** (2014). Key functional circuitry altered in schizophrenia involves parietal regions associated with sense of self. *Human Brain Mapping* **35**, 123–139.
- Haker H, Schimansky J, Jann S, & Rössler W** (2012). Self-reported empathic abilities in schizophrenia: A longitudinal perspective. *Psychiatry Research* **200**, 1028–1031.
- Hamilton AF de C** (2013). Reflecting on the mirror neuron system in autism: A systematic review of current theories. *Developmental Cognitive Neuroscience* **3**, 91–105.

- Hardy-Bayle MC, Passerieux C, Claudel B, Olivier V, & Chevalier JF** (1994). [Communication disorders in schizophrenic patients. Cognitive explanation and clinical reconsideration]. *L'Encéphale* **20**, 393–400.
- Hashimoto N, Toyomaki A, Hirai M, Miyamoto T, Narita H, Okubo R, & Kusumi I** (2014). Absent activation in medial prefrontal cortex and temporoparietal junction but not superior temporal sulcus during the perception of biological motion in schizophrenia: a functional MRI study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* **10**, 2221–2230.
- Häusser LF** (2012). Empathie und Spiegelneurone. Ein Blick auf die gegenwärtige neuropsychologische Empathieforschung. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie* **61**, 322–335.
- Hautzinger M, Keller F, & Kühner C** (2006). *Beck Depressions-Inventar (BDI-II). Revision*. Harcourt Test Services: Frankfurt/Main.
- Heald A, Morris J, & Soni SD** (2008). Characterisation of depression in patients with schizophrenia. *The Indian Journal of Medical Research* **127**, 544–550.
- Heiden W an der, Könnecke R, Maurer K, Ropeter D, & Häfner H** (2005). Depression in the long-term course of schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* **255**, 174–184.
- Henry JD, Bailey PE, & Rendell PG** (2008). Empathy, social functioning and schizotypy. *Psychiatry Research* **160**, 15–22.
- Hermey G, Mahlke C, Schwake M, & Sommer T** (2010). *Der Experimentator: Neurowissenschaften*. Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg.
- Herrmann MJ, Bogon J, Quester S, Cordes A, Stenneken P, Reif A, & Ehlis A-C** (2015). Serotonin transporter polymorphism modulates neural correlates of real-life joint action. An investigation with functional near-infrared spectroscopy (fNIRS). *Neuroscience* **292**, 129–136.
- Herrmann MJ, Ehlis A-C, & Fallgatter AJ** (2003). Frontal activation during a verbal-fluency task as measured by near-infrared spectroscopy. *Brain Research Bulletin* **61**, 51–56.
- Herrmann MJ, Reif A, Jabs BE, Jacob C, & Fallgatter AJ** (2006). Facial affect decoding in schizophrenic disorders: A study using event-related potentials. *Psychiatry Research* **141**, 247–252.
- Heyes C** (2010). Where do mirror neurons come from?. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **34**, 575–583.
- Hickok G** (2009). Eight Problems for the Mirror Neuron Theory of Action Understanding in Monkeys and Humans. *Journal of Cognitive Neuroscience* **21**, 1229–1243.

- Hickok G** (2013). Do mirror neurons subserve action understanding?. *Neuroscience Letters* **540**, 56–58.
- Hickok G, & Hauser M** (2010). (Mis)understanding mirror neurons. *Current Biology* **20**, R593–R594.
- Hill EL, & Frith U** (2003). Understanding autism: insights from mind and brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B* **358**, 281–289.
- Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CME, Nimmo-Smith I, & McKenna PJ** (2004). Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **110**, 243–256.
- Hirao K, Miyata J, Fujiwara H, Yamada M, Namiki C, Shimizu M, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, & Murai T** (2008). Theory of mind and frontal lobe pathology in schizophrenia: A voxel-based morphometry study. *Schizophrenia Research* **105**, 165–174.
- Honea R, Crow TJ, Passingham D, & Mackay CE** (2005). Regional Deficits in Brain Volume in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies. *The American Journal of Psychiatry* **162**, 2233–2245.
- Hooker CI, Bruce L, Lincoln SH, Fisher M, & Vinogradov S** (2011). Theory of Mind Skills Are Related to Gray Matter Volume in the Ventromedial Prefrontal Cortex in Schizophrenia. *Biological Psychiatry* **70**, 1169–1178.
- Hopfinger JB, Buonocore MH, & Mangun GR** (2000). The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nature Neuroscience* **3**, 284–291.
- Horan WP, Iacoboni M, Cross KA, Korb A, Lee J, Nori P, Quintana J, Wynn JK, & Green MF** (2014). Self-reported empathy and neural activity during action imitation and observation in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical* **5**, 100–108.
- Hume D** (1973). In *Ein Traktat über die menschliche Natur* Unveränderter Nachdruck der 2., durchgesehenen Auflage von 1904 (Buch I) bzw. der 1. Auflage von 1906 (Buch II und III) Philosophische Bibliothek, Buch II, S. 97. Meiner: Hamburg.
- Iacoboni M** (2005). Neural mechanisms of imitation. *Current Opinion in Neurobiology* **15**, 632–637.
- Iacoboni M** (2009). Imitation, Empathy, and Mirror Neurons. *Annual Review of Psychology* **60**, 653–670.
- Iacoboni M, & Dapretto M** (2006). The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience* **7**, 942–951.
- Iacoboni M, Molnar-Szakacs I, Gallese V, Buccino G, Mazziotta JC, & Rizzolatti G** (2005). Grasping the Intentions of Others with One's Own Mirror Neuron System. *PLoS Biol* **3**, e79.

- Iacoboni M, Woods RP, Brass M, Bekkering H, Mazziotta JC, & Rizzolatti G** (1999). Cortical Mechanisms of Human Imitation. *Science* **286**, 2526–2528.
- Izzetoglu M, Bunce SC, Izzetoglu K, Onaral B, & Pourrezaei K** (2007). Functional brain imaging using near-infrared technology. *IEEE engineering in medicine and biology magazine* **26**, 38–46.
- Jarrett CB** (2012). *Mirror Neurons: The Most Hyped Concept in Neuroscience?*. Psychology Today <http://www.psychologytoday.com/blog/brain-myths/201212/mirror-neurons-the-most-hyped-concept-in-neuroscience>
- Jaszewski G, Strangman G, Wagner J, Kwong KK, Poldrack RA, & Boas DA** (2003). Differences in the hemodynamic response to event-related motor and visual paradigms as measured by near-infrared spectroscopy. *NeuroImage* **20**, 479–488.
- Jasper HH** (1958). Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography: 1957. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **10**, 370–375.
- Jöbsis FF** (1977). Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* **198**, 1264–1267.
- Karnath H-O, & Thier P** (2006). *Neuropsychologie. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage*. Springer: Heidelberg.
- Karnath H-O, & Thier P** (2012). *Kognitive Neurowissenschaften*. Springer: Berlin [u.a.].
- Kay SR, Flszbein A, & Opfer LA** (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **13**, 261–276.
- Kelemen O, Erdélyi R, Pataki I, Benedek G, Janka Z, & Kéri S** (2005). Theory of Mind and Motion Perception in Schizophrenia. *Neuropsychology* **19**, 494–500.
- Keysers C, & Gazzola V** (2009). Expanding the mirror: vicarious activity for actions, emotions, and sensations. *Current Opinion in Neurobiology* **19**, 666–671.
- Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, & Jones PB** (2013). Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychological Medicine* **43**, 239–257.
- Kim J, Norton D, McBain R, Ongur D, & Chen Y** (2013). Deficient biological motion perception in schizophrenia: results from a motion noise paradigm. *Psychopathology* **4**, 391.
- Kircher T, & Gauggel S** (2008). *Neuropsychologie der Schizophrenie*. Springer: Heidelberg.

- Koehler S, Egetemeir J, Stenneken P, Koch SP, Pauli P, Fallgatter AJ, & Herrmann MJ** (2012). The human execution/observation matching system investigated with a complex everyday task: A functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. *Neuroscience Letters* **508**, 73–77.
- Kohler E, Keysers C, Umiltà MA, Fogassi L, Gallese V, & Rizzolatti G** (2002). Hearing Sounds, Understanding Actions: Action Representation in Mirror Neurons. *Science* **297**, 846–848.
- Kokal I, Gazzola V, & Keysers C** (2009). Acting together in and beyond the mirror neuron system. *NeuroImage* **47**, 2046–2056.
- Köther U, Veckenstedt R, Vitzthum F, Roesch-Ely D, Pfueller U, Scheu F, & Moritz S** (2012). “Don”t give me that look’ - Overconfidence in false mental state perception in schizophrenia. *Psychiatry Research* **196**, 1–8.
- Kraepelin E** (1904). *Psychiatrie*. 7., vielfach umgearbeitete Auflage. Barth: Leipzig.
- Kühner C, Bürger C, Keller F, & Hautzinger M** (2007). Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Der Nervenarzt* **78**, 651–656.
- Lako IM, Bruggeman R, Knegtering H, Wiersma D, Schoevers RA, Slooff CJ, & Taxis K** (2012). A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia. *Journal of Affective Disorders* **140**, 38–47.
- Laux G** (2001). *Pharmakopsychiatrie*. 4., aktualisierte Auflage. Urban & Fischer: München [u.a.].
- Lee J, Ku J, Han K, Park J, Lee H, Kim KR, Lee E, Husain M, Yoon KJ, Jang DP, Kim IY, & Kim SI** (2013). rTMS over bilateral inferior parietal cortex induces decrement of spatial sustained attention. *Frontiers in Human Neuroscience* **7**, 26.
- Lee J, Quintana J, Nori P, & Green MF** (2011). Theory of mind in schizophrenia: Exploring neural mechanisms of belief attribution. *Social neuroscience* **6**, 569–581.
- Lieb K** (2012). *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. 7. Auflage Klinik. Elsevier, Urban & Fischer: München.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, & Oeltermann A** (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* **412**, 150–157.
- Lugnegård T, Unenge Hallerbäck M, Hjärthag F, & Gillberg C** (2013). Social cognition impairments in Asperger syndrome and schizophrenia. *Schizophrenia Research* **143**, 277–284.
- Malonek D, & Grinvald A** (1996). Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science* **272**, 551–554.

- Maurer K, Trendler G, Schmidt M, Heiden W an der, Könnecke R, & Häfner H** (2006). Schizophrenie und Depression. *Der Nervenarzt* **77**, 809–822.
- Mehta UM, Thirthalli J, Aneelraj D, Jadhav P, Gangadhar BN, & Keshavan MS** (2014a). Mirror neuron dysfunction in schizophrenia and its functional implications: A systematic review. *Schizophrenia Research* **160**, 9–19.
- Mehta UM, Thirthalli J, Basavaraju R, Gangadhar BN, & Pascual-Leone A** (2014b). Reduced Mirror Neuron Activity in Schizophrenia and Its Association With Theory of Mind Deficits: Evidence From a Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Schizophrenia Bulletin* **40**, 1083–1094.
- Michaels TM, Horan WP, Ginger EJ, Martinovich Z, Pinkham AE, & Smith MJ** (2014). Cognitive empathy contributes to poor social functioning in schizophrenia: Evidence from a new self-report measure of cognitive and affective empathy. *Psychiatry Research* **220**, 803–810.
- Mischo C** (2003). Wie valide sind Selbsteinschätzungen der Empathie?. *Gruppendynamik und Organisationsberatung* **34**, 187–202.
- Mizrahi R, Korostil M, Starkstein SE, Zipursky RB, & Kapur S** (2007). The effect of antipsychotic treatment on Theory of Mind. *Psychological Medicine* **37**, 595–601.
- Molenberghs P, Cunnington R, & Mattingley JB** (2012). Brain regions with mirror properties: A meta-analysis of 125 human fMRI studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **36**, 341–349.
- Möller H-J, Laux G, & Deister A** (2009). *Psychiatrie und Psychotherapie*. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage Duale Reihe. Thieme: Stuttgart.
- Montag C, Dziobek I, Richter IS, Neuhaus K, Lehmann A, Sylla R, Heekeren HR, Heinz A, & Gallinat J** (2011a). Different aspects of theory of mind in paranoid schizophrenia: Evidence from a video-based assessment. *Psychiatry Research* **186**, 203–209.
- Montag C, Heinz A, Kunz D, & Gallinat J** (2007). Self-reported empathic abilities in schizophrenia. *Schizophrenia Research* **92**, 85–89.
- Montag C, Neuhaus K, Lehmann A, Krüger K, Dziobek I, Heekeren HR, Heinz A, & Gallinat J** (2011b). Subtle deficits of cognitive theory of mind in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* **262**, 217–226.
- Mukamel R, Ekstrom AD, Kaplan J, Iacoboni M, & Fried I** (2010). Single neuron responses in humans during execution and observation of actions. *Current Biology* **20**, 750–756.

- Müller MJ, Marx-Dannigkeit P, Schlösser R, Wetzel H, Addington D, & Benkert O** (1999). The Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia: development and interrater reliability of a German version (CDSS-G). *Journal of Psychiatric Research* **33**, 433–443.
- Muoio V, Persson PB, & Sendeski MM** (2014). The neurovascular unit - concept review. *Acta Physiologica* **210**, 790–798.
- Neergaard J, Singh P, Job J, & Montgomery S** (2007). Waterpipe smoking and nicotine exposure: A review of the current evidence. *Nicotine & Tobacco Research* **9**, 987–994.
- Newman-Norlund RD, Bosga J, Meulenbroek RGJ, & Bekkering H** (2008). Anatomical substrates of cooperative joint-action in a continuous motor task: Virtual lifting and balancing. *NeuroImage* **41**, 169–177.
- Newman-Norlund RD, Noordzij ML, Meulenbroek RGJ, & Bekkering H** (2007). Exploring the brain basis of joint action: Co-ordination of actions, goals and intentions. *Social Neuroscience* **2**, 48–65.
- Obrig H, & Villringer A** (2003). Beyond the Visible - Imaging the Human Brain With Light. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* **23**, 1–18.
- Ocampo B, & Kritikos A** (2011). Interpreting actions: The goal behind mirror neuron function. *Brain Research Reviews* **67**, 260–267.
- Okamoto M, Dan H, Shimizu K, Takeo K, Amita T, Oda I, Konishi I, Sakamoto K, Isobe S, Suzuki T, Kohyama K, & Dan I** (2004). Multimodal assessment of cortical activation during apple peeling by NIRS and fMRI. *NeuroImage* **21**, 1275–1288.
- Oldfield RC** (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* **9**, 97–113.
- Oosterhof NN, Tipper SP, & Downing PE** (2013). Crossmodal and action-specific: neuroimaging the human mirror neuron system. *Trends in Cognitive Sciences* **17**, 311–318.
- Opler LA, Kay SR, Fiszbein A, & Lindenmayer JP** (1992). *Structured Clinical Interview for the Positive and Negative Syndrome Scale (SCI-PANSS)*. Multi-Health Systems Inc.: North Tonawanda, NY.
- Palaniyappan L, & Liddle PF** (2012). Dissociable morphometric differences of the inferior parietal lobule in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* **262**, 579–587.
- Park S, Matthews N, & Gibson C** (2008). Imitation, Simulation, and Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **34**, 698–707.

- Paulus C** (2009). *DER SAARBRÜCKER PERSÖNLICHKEITSFRAGEBOGEN SPF (IRI) ZUR MESSUNG VON EMPATHIE: Psychometrische Evaluation der deutschen Version des Interpersonal Reactivity Index*. Universität des Saarlandes: Saarbrücken.
- Paulus C** (2010). *SAARBRÜCKER PERSÖNLICHKEITS-FRAGEBOGEN (SPF) V 5.6*. Universität Saarbrücken.
- Di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, & Rizzolatti G** (1992). Understanding motor events: a neurophysiological study. *Experimental Brain Research* **91**, 176–180.
- Pinkham AE** (2014). Social cognition in schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry* **75 Suppl 2**, 14–19.
- Plichta MM, Heinzl S, Ehlis A-C, Pauli P, & Fallgatter AJ** (2007). Model-based analysis of rapid event-related functional near-infrared spectroscopy (NIRS) data: A parametric validation study. *NeuroImage* **35**, 625–634.
- Plichta MM, Herrmann MJ, Baehne CG, Ehlis A-C, Richter MM, Pauli P, & Fallgatter AJ** (2006a). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): Are the measurements reliable?. *NeuroImage* **31**, 116–124.
- Plichta MM, Herrmann MJ, Ehlis A-C, Baehne CG, Richter MM, & Fallgatter AJ** (2006b). Event-related visual versus blocked motor task: detection of specific cortical activation patterns with functional near-infrared spectroscopy. *Neuropsychobiology* **53**, 77–82.
- Premack D, & Woodruff G** (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind?. *Behavioral and Brain Sciences* **1**, 515–526.
- Pridmore S, Brüne M, Ahmadi J, & Dale J** (2008). Echopraxia in Schizophrenia: Possible Mechanisms. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* **42**, 565–571.
- Quintana J, Davidson T, Kovalik E, Marder SR, & Mazziotta JC** (2001). A Compensatory Mirror Cortical Mechanism for Facial Affect Processing in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **25**, 915–924.
- Quintana J, Wong T, Ortiz-Portillo E, Kovalik E, Davidson T, Marder SR, & Mazziotta JC** (2003). Prefrontal-posterior parietal networks in schizophrenia: primary dysfunctions and secondary compensations. *Biological Psychiatry* **53**, 12–24.
- Ramachandran VS** (2000). *Mirror neurons and imitation learning as the driving force behind 'the great leap forward' in human evolution*. Edge Website article http://www.edge.org/3rd_culture/ramachandran/ramachandran_p1.html

- Rassow J, Hauser K, & Netzker R** (2006). *Biochemie*. 1. Auflage. Thieme: Stuttgart.
- Rizzolatti G, & Arbib MA** (1998). Language within our grasp. *Trends in Neurosciences* **21**, 188–194.
- Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, & Rozzi S** (2014). Cortical Mechanisms Underlying the Organization of Goal-Directed Actions and Mirror Neuron-Based Action Understanding. *Physiological Reviews* **94**, 655–706.
- Rizzolatti G, & Craighero L** (2004). The Mirror-Neuron System. *Annual Review of Neuroscience* **27**, 169–192.
- Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, & Fogassi L** (1996a). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognitive Brain Research* **3**, 131–141.
- Rizzolatti G, Fadiga L, Matelli M, Bettinardi V, Paulesu E, Perani D, & Fazio F** (1996b). Localization of grasp representations in humans by PET: 1. Observation versus execution. *Experimental Brain Research* **111**, 246–252.
- Rizzolatti G, & Sinigaglia C** (2010). The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations. *Nature Reviews Neuroscience* **11**, 264–274.
- Rochat MJ, Caruana F, Jezzini A, Escola L, Intskirveli I, Grammont F, Gallese V, Rizzolatti G, & Umiltà MA** (2010). Responses of mirror neurons in area F5 to hand and tool grasping observation. *Experimental Brain Research* **204**, 605–616.
- Salgado-Pineda P, Baeza I, Pérez-Gómez M, Vendrell P, Junqué C, Bargalló N, & Bernardo M** (2003). Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. *NeuroImage* **19**, 365–375.
- Samsom JN, & Wong AHC** (2015). Schizophrenia and depression co-morbidity: what we have learned from animal models. *Molecular Psychiatry* **6**, 13.
- Sankoh AJ, Huque MF, & Dubey SD** (1997). Some comments on frequently used multiple endpoint adjustment methods in clinical trials. *Statistics in Medicine* **16**, 2529–2542.
- Savina I, & Beninger RJ** (2007). Schizophrenic patients treated with clozapine or olanzapine perform better on theory of mind tasks than those treated with risperidone or typical antipsychotic medications. *Schizophrenia Research* **94**, 128–138.
- Schneider F, Habel U, Reske M, Kellermann T, Stöcker T, Shah NJ, Zilles K, Braus DF, Schmitt A, Schlösser R, Wagner M, Frommann I, Kircher T, Rapp A, Meisenzahl E, Ufer S, Ruhrmann S, Thienel R, Sauer H, Henn FA, & Gaebel W** (2007). Neural correlates of working memory dysfunction in first-episode schizophrenia patients: An fMRI multi-center study. *Schizophrenia Research* **89**, 198–210.

- Schneider K** (2007). *Klinische Psychopathologie*. 15. Auflage. Thieme: Stuttgart [u.a.].
- Scholkmann F, Kleiser S, Metz AJ, Zimmermann R, Mata Pavia J, Wolf U, & Wolf M** (2014). A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *NeuroImage* **85**, Part 1, 6–27.
- Sebanz N, Bekkering H, & Knoblich G** (2006). Joint action: bodies and minds moving together. *Trends in Cognitive Sciences* **10**, 70–76.
- Sebanz N, & Knoblich G** (2009). Prediction in Joint Action: What, When, and Where. *Topics in Cognitive Science* **1**, 353–367.
- Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J, & Perry D** (2009). Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain* **132**, 617–627.
- Sharafi M** (2005). Comparison of Classical and Clozapine Treatment on Schizophrenia Using Positive and Negative Syndrome Scale of Schizophrenia (PANSS) and SPECT Imaging. *International Journal of Medical Sciences* **2**, 79–86.
- Singh AK, & Dan I** (2006). Exploring the false discovery rate in multichannel NIRS. *NeuroImage* **33**, 542–549.
- Siris SG** (2000). Depression in Schizophrenia: Perspective in the Era of “Atypical” Antipsychotic Agents. *The American Journal of Psychiatry* **157**, 1379–1389.
- Siris SG, Adan F, Cohen M, Mandeli J, Aronson A, & Casey E** (1988). Postpsychotic depression and negative symptoms: an investigation of syndromal overlap. *The American Journal of Psychiatry* **145**, 1532–1537.
- Siris SG, & Bench C** (2003). Depression and Schizophrenia. In *Schizophrenia, Second Edition* Eds SR Hirsch & DR Weinberger. Blackwell Science Ltd: Oxford, UK.
- Smith MJ, Horan WP, Karpouzian TM, Abram SV, Cobia DJ, & Csernansky JG** (2012). Self-reported empathy deficits are uniquely associated with poor functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research* **137**, 196–202.
- Suzuki M, Miyai I, Ono T, Oda I, Konishi I, Kochiyama T, & Kubota K** (2004). Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: an optical imaging study. *NeuroImage* **23**, 1020–1026.
- Tai YF, Scherfler C, Brooks DJ, Sawamoto N, & Castiello U** (2004). The Human Premotor Cortex Is “Mirror” Only for Biological Actions. *Current Biology* **14**, 117–120.
- Thakkar KN, Peterman JS, & Park S** (2014). Altered Brain Activation During Action Imitation and Observation in Schizophrenia: A Translational Approach to Investigating Social Dysfunction in Schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* **171**, 539–548.

- Tkach D, Reimer J, & Hatsopoulos NG** (2007). Congruent activity during action and action observation in motor cortex. *The Journal of Neuroscience* **27**, 13241–13250.
- Torrey EF** (2007). Schizophrenia and the inferior parietal lobule. *Schizophrenia Research* **97**, 215–225.
- Tsuzuki D, Jurcak V, Singh AK, Okamoto M, Watanabe E, & Dan I** (2007). Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. *NeuroImage* **34**, 1506–1518.
- Tu P-C, Lee Y-C, Chen Y-S, Li C-T, & Su T-P** (2013). Schizophrenia and the brain's control network: Aberrant within- and between-network connectivity of the frontoparietal network in schizophrenia. *Schizophrenia Research* **147**, 339–347.
- Umiltà MA, Escola L, Intskirveli I, Grammont F, Rochat M, Caruana F, Jezzini A, Gallese V, & Rizzolatti G** (2008). When pliers become fingers in the monkey motor system. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **105**, 2209–2213.
- Umiltà MA, Kohler E, Gallese V, Fogassi L, Fadiga L, Keysers C, & Rizzolatti G** (2001). I Know What You Are Doing: A Neurophysiological Study. *Neuron* **31**, 155–165.
- Ventura J, Ered A, Gretchen-Doorly D, Subotnik KL, Horan WP, Hellemann GS, & Nuechterlein KH** (2015). Theory of mind in the early course of schizophrenia: stability, symptom and neurocognitive correlates, and relationship with functioning. *Psychological Medicine* **45**, 2031–2043.
- Ventura J, Wood RC, & Hellemann GS** (2013). Symptom Domains and Neurocognitive Functioning Can Help Differentiate Social Cognitive Processes in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin* **39**, 102–111.
- Wan CY, Demaine K, Zipse L, Norton A, & Schlaug G** (2010). From music making to speaking: Engaging the mirror neuron system in autism. *Brain Research Bulletin* **82**, 161–168.
- Warren JE, Sauter DA, Eisner F, Wiland J, Dresner MA, Wise RJS, Rosen S, & Scott SK** (2006). Positive Emotions Preferentially Engage an Auditory-Motor “Mirror” System. *The Journal of Neuroscience* **26**, 13067–13075.
- Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet J-P, Gallese V, & Rizzolatti G** (2003). Both of Us Disgusted in My Insula: The Common Neural Basis of Seeing and Feeling Disgust. *Neuron* **40**, 655–664.
- Williams JH, Whiten A, Suddendorf T, & Perrett DI** (2001). Imitation, mirror neurons and autism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **25**, 287–295.
- Wilson M, & Knoblich G** (2005). The Case for Motor Involvement in Perceiving Conspecifics. *Psychological Bulletin* **131**, 460–473.
- Winerman L** (2005). The mind's mirror. *Monitor on Psychology* **36**, 48–49.

- Woods SW** (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry* **64**, 663–667.
- World Health Organization, & Dilling H** (2014). *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen*. 7., überarbeitete Auflage unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM (German Modification) 2014. Verlag Hans Huber: Bern.
- World Medical Association** (2013). World medical association declaration of helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* **310**, 2191–2194.
- Zaki J, & Ochsner KN** (2012). The neuroscience of empathy: progress, pitfalls and promise. *Nature Neuroscience* **15**, 675–680.
- Zhang S, & Li C-SR** (2014). Functional Clustering of the Human Inferior Parietal Lobule by Whole-Brain Connectivity Mapping of Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Signals. *Brain Connectivity* **4**, 53–69.
- Zisook S, Nyer M, Kasckow J, Golshan S, Lehman D, & Montross L** (2006). Depressive symptom patterns in patients with chronic schizophrenia and subsyndromal depression. *Schizophrenia Research* **86**, 226–233.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Name	Seite
1	„Regions of interest“ (ROIs)	59
2	Tischset gestapelt	61
3	Tischset aufgedeckt	61
4	„Weiß alleine“, OBS	62
5	„Gelb alleine“, SA	62
6	„Abwechselnd“, JA	62
7	„Gemeinsam“, SIM	62
8	Pseudorandomisiertes Blockdesign	63
9	Markierung der Referenzpunkte	64
10	Optodenhaube über linker Hemisphäre	64
11	Schema eines fNIRS-Signals	66
12	Gehirnaktivierung Kontrollgruppe	72
13	Gehirnaktivierung Patientengruppe	73
14	Differenz (Abwechselnd – Ausführen)	77
15	JA>SA (Abwechselnd > Ausführen)	78
16	Kanal # 33	80
17	Kontrollgruppe (KG) vs. Patientengruppe (PG)	81

9 Anhang

Tabelle 4. Umrechnungstabelle: Wirkstoffe in CPM-Äquivalenzdosen

Wirkstoff	Stoffklasse	CPM-Äquivalent (mg)	Faktor
Amisulprid	Atyp AP ^d	133,33	0,75
Aripiprazol	Atyp AP	7,5	13,33
Benperidol	Typ AP ^e , stark	1	100,00
Bromperidol	Typ AP, stark	1,67	59,88
Chlorpromazin^c	Typ AP, mittelstark	100	1,00
Chlorprothixen	Typ AP, schwach	100	1,00
Clozapin ^a	Atyp AP	66,67	1,50
Flupentixol	Atyp AP	2	50,00
Fluphenazin	Typ AP, stark	1,67	59,88
Fluspirilen ^b	Typ AP, stark	2,67	37,45
Haloperidol	Typ AP, stark	1,67	59,88
Levomepromazin	Typ AP, schwach	100	1,00
Melperon	Atyp AP	100	1,00
Olanzapin	Atyp AP	3,33	30,03
Perazin	Typ AP, schwach	66,67	1,50
Perphenazin	Typ AP, stark	10,67	9,37
Pimozid	Typ AP, stark	2	50,00
Pipamperon	Atyp AP	133,33	0,75
Promazin	Typ AP, schwach	200	0,50
Prothipendyl	Typ AP, schwach	116,67	0,86
Quetiapin	Atyp AP	83,33	1,20
Risperidon	Atyp AP	0,83	120,48
Sulpirid	Typ AP, schwach	200	0,50
Thioridazin	Typ AP, schwach	116,67	0,86
Ziprasidon	Atyp AP	60	1,67
Zotepin	Atyp AP	33,33	3,00
Zuclopenthixol	Typ AP, mittelstark	20	5,00

^a antipsychotische Wirkdosis (keine klassisch antipsychotisch-extrapyramidalmotorische Wirkung)

^b Wochen-Äquivalenzdosis (Abweichung, da Langzeitpräparat)

^c Bezugssubstanz

^{d,e} Atyp AP = Atypisches Antipsychotikum, Typ AP = Typisches Antipsychotikum

Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. M.J. Herrmann danken, der mir diese Arbeit nicht nur ermöglichte, sondern auch bei ihrer Realisierung mit Geduld und professionellem Rat stets zur Seite stand. Den Oberärzten des Universitätsklinikums Würzburg, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der Auswahl der Patienten, die für diese Studie geeignet waren. Ebenso verdient Frau Inge Gröbner meinen Dank, die durch ihre freundliche Art und Hilfsbereitschaft das Arbeiten im Labor um vieles erleichterte. Ohne die Patienten und Probanden, die sich bereit erklärten an dieser Studie teilzunehmen, wäre die Arbeit nicht möglich gewesen, weshalb ich ihnen allen zu großem Dank verpflichtet bin. Des Weiteren danke ich meinen engsten Freunden, die mich in vielen Situationen bekräftigt und motiviert haben. Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir in allen Höhen und Tiefen den Rücken stärken und ohne deren Förderung und Unterstützung das Erreichen meiner Ziele in dieser Form nicht möglich gewesen wäre.