

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

**Neuronale Korrelate sozialer Interaktion
beim Menschen und deren genetische Modulation unter
besonderer Berücksichtigung des Spiegelneuronensystems**

Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Andrea Cordes
aus Bielefeld

Würzburg, Mai 2013

Referent: Priv.-Doz. Dr. Martin Herrmann

Koreferent/Koreferentin: Prof. Dr. med. Herbert Csef

Dekan: Prof. Dr. Jürgen Deckert

Tag der mündlichen Prüfung: 1. August 2013

Die Promovendin ist Ärztin

Inhalt

1 Einleitung	1
2 Theoretischer Hintergrund des Spiegelneuronensystems....	4
2.1 Spiegelneuronen bei nichtmenschlichen Primaten.....	4
2.2 Das Spiegelneuronensystem beim Menschen	5
2.3 Mögliche Funktionen der Spiegelneuronen	7
2.4 Areale des menschlichen Spiegelneuronensystems	9
2.5 Spiegelneuronensystem und soziale Interaktion	12
2.6 Mögliche genetische Korrelate.....	13
3 Fragestellung.....	20
4 Methoden.....	21
4.1 Beschreibung der Stichprobe.....	21
4.2 Verwendete Fragebögen.....	21
4.3 Genotypisierung.....	23
4.4 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)	25
4.5 Studiendesign.....	28
4.6 Untersuchungsablauf	31
4.7 Datenanalyse.....	33
4.7.1 Funktionelle Aktivierung des Spiegelneuronensystems	33
4.7.2 Genotypisierung	35
4.7.3 Psychologische Testverfahren.....	36
5 Ergebnisse.....	37
5.1 Funktionelle Aktivierung des Spiegelneuronensystems	37
5.2 Genetische Korrelationen	41
5.2.1 SERT	41
5.2.2 COMT	43
5.3 Korrelationen mit Fragebögen.....	44

6 Diskussion.....	48
6.1 Nachweis von Spiegelneuronenaktivität in vordefinierten Arealen	48
6.2 Genetische Modulation sozialer Interaktion.....	51
6.2.1 SERT	51
6.2.2 COMT	54
6.3 Zusammenhang zwischen abwechselnder Interaktion, Persönlichkeitseigenschaften und Genotyp	55
6.3.1 Interpretation der Asperger-Test-Subskala <i>Attention Switching</i>	57
6.3.2 Bedeutung des Parietallappens für die Fähigkeit des Attention Switching	59
6.3.3 Diskussion der Ergebnisse für die COMT-Genotypen	61
7 Zusammenfassung	62
7.1 Theoretischer Hintergrund.....	62
7.2 Fragestellung.....	64
7.3 Studiendesign.....	64
7.4 Ergebnisse.....	65
7.5 Fazit	66
8 Ausblick	67
Literaturverzeichnis.....	68
Abkürzungsverzeichnis	78
Anhang 79	
Tabellen.....	79

1 Einleitung

In vielen Lebenssituationen ist es die menschliche Fähigkeit zur sozialen Interaktion, die über Erfolg und Misserfolg, über Sympathie und Antipathie entscheidet. Der Erforschung dieser unterschiedlich ausgeprägten Fähigkeit widmen sich zahlreiche neurowissenschaftliche Untersuchungen. Die Bedeutung der sozialen Interaktion ist offenkundig bei der Durchführung von Aktivitäten, an denen mehrere Personen beteiligt sind, wie zum Beispiel dem gemeinsamen Bewältigen einer handwerklichen Aufgabe, diversen Mannschaftsspielen oder Standardtanzen. In diesen Situationen sind die eigenen Bewegungen maßgeblich durch die Antizipation der bevorstehenden Handlung des Interaktionspartners beeinflusst. Für das Voraussehen der Absichten des Gegenübers wurde der Begriff der virtuellen Planung geprägt (Sebanz, 2009).

Die Versuche einer Lokalisierung führten zur Beschreibung des Spiegelneuronensystems (SNS) in Hirnregionen, die sowohl beim Ausführen einer Aktion Aktivität zeigten als auch beim Beobachten derselben beim Gegenüber (di Pellegrino et al., 1992; Gallese et al., 1996; Rizzolatti et al., 1996). Die Fähigkeit, sich in den Interaktionspartner hinein zu versetzen und die erwartete Handlung des Gegenübers mit den eigenen Handlungsplänen zu einem koordinierten gemeinsamen Bewegungsablauf zu kombinieren, steht in Zusammenhang mit diesem System (Rizzolatti et al., 2004; Sebanz, 2009; Egetemeir et al., 2011).

Aus verschiedenen Studien ging hervor, dass die stärkste Aktivierung der Spiegelneuronenareale (SN-Areale) bei abwechselnder Ausführung definierter Schritte einer Aufgabe in Koordination mit einem Partner erreicht wurde (Sebanz et al., 2007; Newman-Norlund et al., 2008; Egetemeir et al., 2011). Dies kann auch als Prototyp der sozialen Interaktion gewertet werden.

Die Ergebnisse der Autismus-Forschung unterstützen die Bedeutung des SNS für das Verständnis der Intentionen des Gegenübers. So haben autistische Kinder erhebliche Schwierigkeiten, Gedanken, Verhalten und Mimik anderer Personen zu verstehen, d.h. sie zeigen Defizite in der Erstellung einer Theory of Mind (ToM) (Baron-Cohen et al., 1985). Gleichzeitig konnte eine Dysfunktion im SNS in bildgebenden und

neurophysiologischen Studien gezeigt werden (Theoret et al., 2005; Honaga et al., 2010; Perkins et al., 2010; Kana et al., 2011).

Die genetische Forschung konnte zeigen, dass verschiedene Persönlichkeitseigenschaften mit genetischen Polymorphismen korrelieren (Jang et al., 1998; Bouchard et al., 2001; McCrae et al., 2003; Pilia et al., 2006; Terracciano et al., 2010). Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang der funktionelle Polymorphismus der Promotor Region des Serotonin-Transporter-Gens (5-HTTLPR = Serotonin Transporter linked polymorphic region), der in den verschiedenen Kombinationen aus S (short)- und L (Long)-Varianten besteht, wobei das S-Allel bisher überwiegend mit negativ konnotierten Eigenschaften wie erhöhter Ängstlichkeit und ausgeprägter Hypervigilanz, einer Überempfindlichkeit auf äußere Reize mit stärkerer neuronaler Schreckreaktion, verknüpft wurde.

Zur Erfassung der motorischen Spiegelneuronenaktivität (SN-Aktivität) wurden über lange Zeit nur Methoden wie beispielsweise die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) und die Positronenemissionstomografie (PET) angewandt. Dadurch ließen sich aufgrund der eingeschränkten Bewegungsfreiheit meist nur Finger- und eingeschränkte Armbewegungen untersuchen. In einer Studie dieser Klinik (Koehler et al., 2012) wurde erstmals die SN-Aktivität bei komplexen Greifbewegungen im Rahmen einer funktionellen Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS)-Messung getestet, die sich wegen ihrer geringen Störungssensibilität gegenüber Bewegungsartefakten hierzu besonders eignet. Auch in einer weiteren Studie dieser Klinik (Egetemeir et al., 2011) bewährte sich die fNIRS als adäquate Messmethode, sodass sie auch in dieser Dissertation Anwendung fand.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Beziehungen zu untersuchen zwischen Persönlichkeitseigenschaften, insbesondere solcher aus dem Autismusspektrum, genetischen Polymorphismen (SERT, COMT) und kortikaler Aktivität unter Spiegelneuronen-Provokation.

Mithilfe der fNIRS wurde die Ausprägung der kortikalen Aktivität unter standardisierten Versuchsbedingungen untersucht und dann in Beziehung zu den Ergebnissen der Genotypisierung und den mit Fragebögen erfassten Persönlichkeitseigenschaften gesetzt.

Die vorliegende Arbeit ist wie folgt gegliedert: beginnend mit einer Einführung in die Thematik der Spiegelneuronen wird danach auf die an nicht-menschlichen Primaten gewonnenen Erkenntnisse eingegangen. Ausführlicher schließt sich die Darstellung des menschlichen SNS an. Es folgt ein Exkurs zu genetischen Korrelaten menschlicher Verhaltensweisen. Die Methodik der fNIRS wird vorgestellt. Die Ergebnisse der hier durchgeführten Untersuchungen werden zusammengefasst, interpretiert und im Zusammenhang mit bisherigen Forschungsergebnissen diskutiert.

2 Theoretischer Hintergrund des Spiegelneuronensystems

2.1 Spiegelneuronen bei nichtmenschlichen Primaten

In der prämotorischen Area F5 von Makaken gibt es Neuronen, die beim Ausführen von Handbewegungen wie Greifen, Halten oder Manipulieren von Objekten aktiv sind. F5-Neuronen scheinen demnach für Vorbereitung und Durchführung spezifischer Handbewegungen erforderlich zu sein (Rizzolatti et al., 1988). Vor einigen Jahren wurde am Physiologischen Institut der Universität Parma erforscht, dass den F5-Neuronen eine weitaus komplexere Aufgabe zuzuschreiben ist (di Pellegrino et al., 1992). Sie „spiegeln“ die Handlungen eines anderen Individuums durch Reaktivierung des motorischen Systems. Somit wurden sie Spiegelneuronen genannt. Man erkannte, dass diese Neuronen aktiv sind, sowohl wenn der Affe eine Handlung ausführt, als auch, wenn er diese beim Gegenüber beobachtet (di Pellegrino et al., 1992; Gallese et al., 1996; Rizzolatti et al., 1996).

Die Makakenforschung konnte im Laufe der Zeit bemerkenswerte Eigenschaften des SNS demonstrieren. So sprach das System nur auf zielgerichtete Handlungen an (Gallese et al., 1996), die in Verbindung mit Hand und/oder Mund standen. Die stärkste Aktivierung erfolgte beim „Greifen-mit-der-Hand“ (Rochat et al., 2010). Eine besondere Voraussetzung scheint auch zu sein, dass die Handlung von einem Lebewesen vermittelt wurde, da entsprechende Greif- und Platzierungsakte durch Roboter zu keiner Aktivierung führten (Rizzolatti et al., 2004). Andererseits war das Fehlen eines Teils der Handlung offensichtlich kompensierbar, wenn diese vorher vollständig beobachtet wurde. So kam es zu einer identischen Spiegelneuronenaktivierung, wenn der Affe die Handbewegung zu einer verdeckt liegenden Erdnuss sah, die in vorangehenden Versuchen das Ziel der Greifbewegung gewesen war (Umiltà et al., 2001). Sogar ein isolierter sensorischer Reiz wie das charakteristische Geräusch einer geknackten Erdnuss, das Teil einer zuvor von ihm selbst durchgeführten Handlung war, führte zum Ablauf des motorischen

Handlungsplans im SNS (Kohler et al., 2002; Keysers et al., 2003). Eine weitere erwähnenswerte Eigenschaft ist die Unabhängigkeit der Neuronenaktivierung von einer konditionierten Belohnung (Rizzolatti et al., 2004).

2.2 Das Spiegelneuronensystem beim Menschen

Erste Hinweise auf ein gemeinsames System für die Beobachtung und Ausführung von Handlungen beim Menschen zeigten sich in einer Untersuchung, die mithilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) verstärkte motorisch evozierte Potenziale (MEP) an Handmuskeln nachwies, wenn eine Bewegung beobachtet wurde, die das Gegenüber mit diesen Muskeln ausführte. Daraus war abzuleiten, dass die Erregbarkeit des motorischen Systems abhängig von der Beobachtung einer Handlung regional zunahm (Fadiga et al., 1995). In später durchgeführten TMS-Studien ließen sich diese Ergebnisse replizieren (Aziz-Zadeh et al., 2002; Maeda et al., 2002) und sogar auf das motorische Sprachsystem übertragen (Watkins et al., 2003). In PET-Studien gelang der Nachweis von Aktivierungen auf kortikaler Ebene beim Beobachten und Ausführen von Greifbewegungen (Grafton et al., 1996). Diese waren in ähnlichen Arealen zu lokalisieren, wie sie bei Makaken gefunden worden waren. Somit durfte auch beim Menschen die Existenz eines SNS ähnlich dem der Primaten angenommen werden.

Dies wurde zusätzlich durch EEG-Studien gestützt, die eine erhöhte Alpha-1 (7.5 bis 10.5 Hz) Aktivität über frontalen und motorischen Arealen zeigten, während Probanden Fingerbewegungen beobachteten und ausführten (Cochin et al., 1999). Erste direkte Beweise der Existenz von SN beim Menschen wurden mithilfe der Magnetenzephalographie (MEG) (Nishitani et al., 2000; Cheng et al., 2006) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) (Iacoboni et al., 1999; Filimon et al., 2007) erarbeitet. Dabei fanden sich Überlappungen in den aktivierten Arealen während der Ausführung und der Beobachtung von Körperbewegungen. Eine relativ neue Methode ist die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS). In mehreren Studien (Shimada et al., 2006; Shibata et al., 2007) war mit dieser Technik vermehrte Gehirnaktivität während der Beobachtung von Handlungen festgestellt worden. Somit schien die Methode grundsätzlich geeignet, auch auf die spezifische Aktivität des SNS

angewandt zu werden. Dies gelang in Würzburg in jüngster Zeit, indem neben der Beobachtung auch die eigene Ausführung mit fNIRS untersucht wurde (Egetemeir et al., 2011; Koehler et al., 2012).

Im Folgenden möchte ich die bisherigen Erkenntnisse über die Eigenschaften des menschlichen SNS, insbesondere auch im Vergleich zu dem der Makaken, darstellen. Mehrere Untersucher (Fadiga et al., 1995; Iacoboni et al., 1999; Maeda et al., 2002) konnten zeigen, dass das menschliche SNS nicht nur wie bei Affen bei zielgerichteten Handlungen, sondern auch bei der Beobachtung intransitiver Handlungen und sogar bei der Beobachtung von Pantomimen (Buccino et al., 2001; Villiger et al., 2011) aktiviert war. Allerdings erwies sich die Aktivierung bei zielgerichteten Körperbewegungen stärker als bei nicht zielgerichteten. Ebenfalls humanspezifisch scheint die somatotopische Lokalisation aktivierter Neuronen im prämotorischen Kortex in Form des klassischen motorischen Homunkulus bei der Beobachtung von Handlungen zu sein. Dies wurde mit einer fMRT-Studie (Buccino et al., 2001) untermauert, in der Probanden Handlungen beobachteten, die mit verschiedenen Effektoren (Hand, Fuß und Mund) ausgeführt wurden. Das Aktivierungsmuster war während Beobachtung und Ausführung deckungsgleich. In ähnlicher Weise wie beim Affen scheint die Aktivierung der SN von dem Auftreten biologischer Akteure abhängig zu sein. So wurde in einer PET-Studie gezeigt, dass der Anblick einer menschlichen im Unterschied zu einer virtuellen Hand zu einer stärkeren Aktivierung führte (Perani et al., 2001). Zudem wurde nachgewiesen, dass die Aktivierung im prämotorischen Kortex ausblieb, wenn eine vorher effektive menschliche Bewegung von einem Roboter ausgeführt wurde (Tai et al., 2004).

Nicht ohne Bedeutung scheint auch die Orientierung des Probanden zu sein. Zur Begriffserklärung: die Wahrnehmung eigener Handlungen erfolgt aus einem egozentrischen Blickwinkel. Die Beobachtung fremder Handlungen kann je nach Ausrichtung der handelnden Person entweder ebenfalls aus egozentrischer, d.h. beide Personen blicken in die gleiche Richtung, oder aber aus allozentrischer Perspektive erfolgen, wenn der Versuchsleiter dem Probanden zugewandt ist. Bereits 2002 konnte festgestellt werden, dass das SNS bilateral aktiviert wird, wobei die stärkere Reaktion ipsilateral zum visuellen Stimulus bei allozentrischer Perspektive erfolgte. Sieht der Proband eine Greifbewegung des Gegenübers mit dessen linker Hand, so ist ein

Handlungsschema in der rechten Hemisphäre aktiv, die ebenfalls für die linke Hand des Probanden zuständig ist (Aziz-Zadeh et al., 2002). Mit TMS-Technik wurden induzierte MEPs gemessen, während rechtshändige Probanden Fingerbewegungen beobachteten, die für sie entweder in einer allozentrischen oder einer egozentrischen Perspektive (immer jedoch mit der rechten Hand) sichtbar waren; für die egozentrische Perspektive wiesen die MEPs eine höhere Verstärkung als bei der allozentrischen Perspektive auf (Maeda et al., 2002). Noch differenzierter wurde die Bedeutung der Perspektive in einer fMRT-Studie (Shmuelof et al., 2008) betrachtet. Zunächst beobachteten rechtshändige Probanden Greifbewegungen in beiden Perspektiven. Dann wurden die Bewegungen wechselweise mit der rechten und linken Hand ausgeführt. Beobachtete der Proband aus egozentrischer Perspektive, zeigte sich eine Aktivierung in der kontralateral zur beobachteten Hand gelegenen Hemisphäre. Diese fiel bei der Beobachtung der rechten Hand stärker aus als bei der Beobachtung der linken Hand. Wie bereits von Aziz-Zadeh 2002 nachgewiesen, zeigte sich auch in dieser Studie in der allozentrischen Perspektive die Aktivierung in der ipsilateral zur beobachteten Hand gelegenen Hemisphäre. Eine weitere erst kürzlich veröffentlichte fNIRS-Studie (Koehler et al., 2012) zeigte im inferioren Parietallappen ebenfalls eine stärkere kortikale Aktivierung für das Beobachten aus egozentrischer als für das Beobachten aus allozentrischer Perspektive.

Es wurde auch untersucht, in wieweit die Lenkung der Aufmerksamkeit Einfluss auf die Aktivierung der Spiegelneuronen-Areale hat (Fadiga et al., 1995; Iacoboni, 2005). Die TMS-Studie von Fadiga und Kollegen beinhaltete unter anderem eine Versuchsbedingung, bei der die Probanden die Instruktion erhielten, die Handlung des Objektgreifens entspannt ohne Fokussierung zu beobachten, während eine andere Versuchsbedingung das aufmerksame Verfolgen der einzelnen Objekte beinhaltete. In beiden Gruppen wurde das gleiche Ausmaß der Aktivierung festgestellt. Demnach arbeiten SN weitgehend von der Willensebene abgekoppelt.

2.3 Mögliche Funktionen der Spiegelneuronen

Warum ist das SNS für die neurowissenschaftliche Forschung so bedeutsam? Dies wird erkennbar, wenn man die Grundbedingungen menschlichen Verhaltens betrachtet. Als menschliche Wesen leben wir eingebunden in ein Geflecht von sozialen

Beziehungen. Unsere soziale Interaktion basiert auf dem Verstehen der Handlungen und Intentionen anderer. Wir haben die Fähigkeit zur subtilen Wahrnehmung von Gedanken, Motiven und Gefühlen unserer Mitmenschen. Im Laufe unseres Lebens lernen wir, Handlungen und Emotionen anderer Personen einzuschätzen. Dies wird zur Grundlage jeglicher sozialer Interaktion. Mit der Entdeckung der SN wurde ein neurophysiologischer Mechanismus gefunden, mit dem sich viele Aspekte unserer sozialen Interaktionsfähigkeit erklären lassen. Im Folgenden sollen die verschiedenen Bereiche menschlicher Fähigkeiten angesprochen werden, an denen das SNS beteiligt zu sein scheint.

Dies gilt zum Beispiel für die Imitation von Bewegungen und das Imitationslernen (Iacoboni et al., 1999; Buccino et al., 2004; Iacoboni, 2005). Das Erlernen einer Bewegung geschieht in der Regel durch die Beobachtung einer anderen Person, die diese Bewegung ausführt. Im nächsten Schritt wird diese dann imitiert. Die bereits im Kapitel 2.2 erwähnten Perspektivuntersuchungen (Maeda et al., 2002; Shmuelof et al., 2008; Koehler et al., 2012) zeigten darüber hinaus, dass die Beobachtung einer Handlung aus egozentrischer Perspektive mit stärkerer kortikaler Aktivierung einhergeht. Hieraus lässt sich ableiten, dass für das Erlernen von Bewegungsabläufen, wie zum Beispiel im Sport und beim Tanzen ein rascherer Lernfortschritt in egozentrischer Perspektive zu erwarten ist, wenn also Lehrer und Schüler die gleiche Ausrichtung haben.

Auch beim Verstehen des Ziels einer Handlung sollen Spiegelneuronen in wichtiger Funktion beteiligt sein (Rizzolatti et al., 2004; Fogassi et al., 2005). Entscheidend ist hierfür der Kontext der Handlung (Iacoboni, 2005; Liepelt et al., 2009; Ocampo et al., 2011), der im Gedächtnis des Beobachters abgelegt ist, da ein und dieselbe Bewegung zu unterschiedlichen Ergebnissen führen beziehungsweise unterschiedliche Ziele verfolgen kann. Damit im Zusammenhang steht auch das Verstehen der Absichten unserer Mitmenschen. Das Erkennen der mentalen Verfassung einer anderen Person mithilfe der SN ermöglicht, künftige Aktionen dieser Person zu errahnen und im Falle ihrer Ausführung angemessen darauf zu reagieren (Gallese et al., 1998; Haker et al., 2010; Rizzolatti et al., 2010; Keuken et al., 2011; Press et al., 2011; Koehler et al., 2012). Denn schließlich kann die gleiche Bewegung grundsätzlich sowohl freundlich als auch feindselig gemeint sein.

Ergebnisse der Autismus-Forschung stützen den Zusammenhang zwischen dem Verstehen der Intention Anderer und dem SNS. So haben autistische Kinder erhebliche Schwierigkeiten, Gedanken, Verhalten und Mimik anderer Personen zu verstehen, d.h. sie zeigen Defizite in der Erstellung einer Theory of Mind (ToM) (Baron-Cohen et al., 1985). Gleichzeitig konnte eine Dysfunktion im SNS gezeigt werden (Theoret et al., 2005; Perkins et al., 2010; Kana et al., 2011).

Abgesehen von der kognitiven Empathie scheint auch die emotionale und somatosensorische Empathie in gewisser Weise von funktionstüchtigen SN abhängig zu sein. Eine entsprechende Aktivierung konnte beim Beobachten emotionaler Zustände wie zum Beispiel Ekel (Wicker et al., 2003) und beim Anblick emotionaler Gesichtsausdrücke (Carr et al., 2003) gezeigt werden. Das SNS scheint auch bei der Beobachtung taktiler (Keysers et al., 2004; Blakemore et al., 2005; Schaefer et al., 2009) und schmerzhafter Reize (Singer et al., 2004; Avenanti et al., 2005) aktiv zu sein. Somit könnte es für die Fähigkeit verantwortlich sein, körperliche Empfindungen und Schmerz bei anderen nacherleben zu können.

Auch das Ausmaß der Empathie korreliert mit der Aktivierung des SNS, wie in verschiedenen bildgebenden Studien nachgewiesen wurde (Singer et al., 2004; Gazzola et al., 2006; Cheng et al., 2008; Haker et al., 2010).

Aus den zuvor genannten Punkten geht hervor, dass die SN einen neurophysiologischen Mechanismus darstellen, mit dem viele Aspekte unserer Fähigkeiten zur Interaktion mit unseren Mitmenschen erklärt werden können.

2.4 Areale des menschlichen Spiegelneuronensystems

Nach Iacoboni (Iacoboni et al., 2006) weisen drei Hirnareale des motorischen Kortex Eigenschaften motorischer SN auf (siehe Abbildung 2.1): der posterior inferiore frontale Gyrus, der angrenzende ventrale prämotorische Kortex sowie der rostrale Bereich des inferioren Parietallappens. Jeder dieser drei Regionen wird eine spezifische Leistung zugeordnet. Der prämotorische Kortex wird in Verbindung mit der Auswahl von Bewegungen gebracht, während Planung und Kontrolle von Handlungen den parietalen Arealen zugeschrieben werden. Inferior frontale Regionen sind bei der

Sprachbewegung aktiv (Gazzaniga et al., 2009). Zusätzlich zu den motorischen Arealen zählt auch der superior temporale Sulcus zum SNS, da er die Interpretation optischer Wahrnehmungen leistet. Diese Zuordnung von Hirnregionen zum menschlichen SNS entspricht im Wesentlichen auch den anatomischen und funktionellen Verhältnissen im Hirn der Makaken.

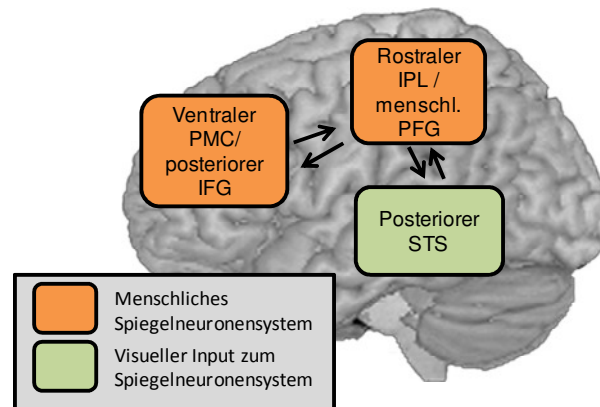


Abbildung 2.1 Schematische Darstellung des frontoparietalen SNS und dessen visuellen Hauptinputweg. IPL: Inferiärer Parietallappen, PMC: Prämotorischer Kortex, IFG: Inferior frontaler Gyrus, STS: Superior temporaler Sulcus

Es folgt ein Überblick über wichtige Ergebnisse, die sich aus Untersuchungen der verschiedenen SN-Areale ergeben haben. Die SN-Aktivität im Frontallappen konnte mit mehreren bildgebenden Verfahren nachgewiesen werden. So zeigte sich in einer MEG-Studie während der Beobachtung, Imitation und Ausführung von Handbewegungen eine Aktivierung des primären motorischen Kortex (Nishitani et al., 2000). Mithilfe der fMRT wurde eine Aktivierung in dorsalen Arealen des ventralen prämotorischen Kortex bei Beobachtung von zielgerichteten Hand- und Armbewegungen gemessen (Buccino et al., 2001). Auch Filimon und Kollegen sahen eine Aktivierung im gleichen Areal beim Beobachten und Ausführen einer Armbewegung in Richtung eines Zielobjektes, ohne dass dieses Objekt ergriffen werden musste (Filimon et al., 2007). Finger- und Handbewegungen führten bei Beobachtung und Imitation zu einer Aktivierung des inferior frontalen Kortex (Iacoboni et al., 1999; Nishitani et al., 2000; Aziz-Zadeh et al., 2002). Neben diesen Nachweisen für das Frontalhirn konnte Spiegelneuronenaktivität ebenfalls im superioren und inferioren Parietallappen mit fMRT nachgewiesen werden

(Iacoboni et al., 1999; Aziz-Zadeh et al., 2002; Filimon et al., 2007; Rizzolatti et al., 2010). In einer Loss-of-Function-Studie an Patienten mit Parietalhirnschaden zeigten Fontana und Kollegen mithilfe der EEG-Analyse, dass diese Patienten ein messbares Defizit in der frühen Phase ihrer eigenen Handlungsplanung haben. Darüber hinaus wiesen sie auch ein deutlich schlechteres Ergebnis im Voraussehen der Handlung eines Gegenübers auf (Fontana et al., 2012).

Iacoboni fasste das motorische SNS des Menschen als ein frontoparietales Netzwerk auf (Iacoboni et al., 2006). Aus den bildgebenden Studien der letzten Jahre lassen sich mittlerweile noch andere Hirnareale definieren, die SN-Aktivität aufweisen. Waren es ursprünglich beim Menschen auch nur die schon bei Makaken entdeckten oben benannten Areale, so zählen nach neuesten Untersuchungen auch der primär visuelle Kortex, Anteile des Kleinhirns und des limbischen Systems dazu (Molenberghs et al., 2012).

In bisherigen Studien, die in dieser Klinik mithilfe der fNIRS-Technik durchgeführt wurden (Egetemeir et al., 2011; Koehler et al., 2012), ergaben sich drei Regions of Interest (ROIs). Die Kanäle #5, #6, #15 und #16 entsprechen dem prämotorischen Kortex und werden mit PMC bezeichnet. Die Kanäle #24 und #34 repräsentieren den inferior frontalen Gyrus -IFG-, während der inferiore Parietallappen -IPL- den Kanälen #20, #29, #30, #39, #40 und #50 entspricht (siehe Abbildung 2.2).

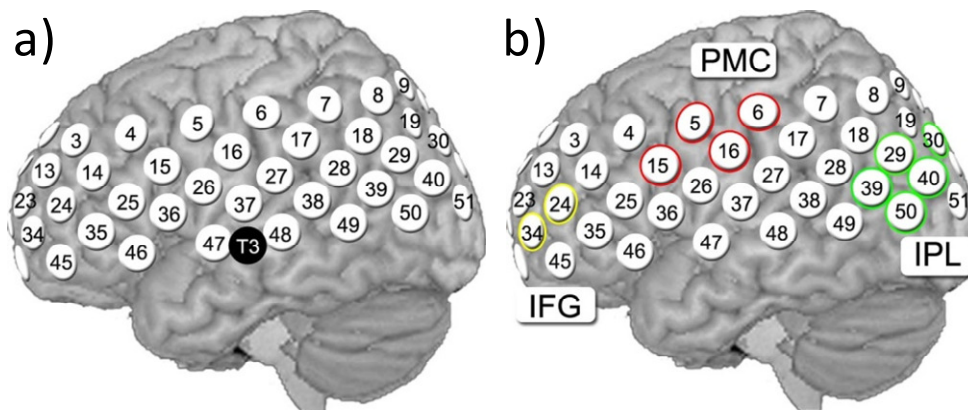


Abbildung 2.2 a) Position des Probesets und der Kanäle auf der linken Hemisphäre; mittlere Optode der untersten Reihe positioniert über T3. **b)** Vordefinierte Regions of Interest (ROIs): IFG: #24, #34; PMC: #5, #6, #15, #16; IPL: #20, #29, #30, #39, #40, #50.

2.5 Spiegelneuronensystem und soziale Interaktion

In den letzten Jahren befasste sich die neurowissenschaftliche Forschung intensiv mit der sozialen Interaktion. Diese begegnet uns in vielen Alltagssituationen, sei es beim Vermeiden der Kollision auf dem Bürgersteig, bei der Begrüßung mit Händedruck oder auch beim In-die-Jacke-helfen. Die Fähigkeit, sich in den Interaktionspartner hinein zu versetzen, zu erkennen, welche Handlung das Gegenüber als nächstes ausführen wird und dies mit den eigenen Handlungsplänen zu einem koordinierten gemeinsamen Bewegungsablauf zu kombinieren, beruht auf dem SNS (Egetemeir et al., 2011). Es wird davon ausgegangen, dass die eigenen Bewegungen während gemeinsamer Handlungen stark von der Fähigkeit abhängen, die räumlichen und auch zeitlichen Aspekte der bevorstehenden Handlung des Interaktionspartners vorausszusehen. Das Voraussehen der Absichten des Gegenübers gelingt mithilfe einer virtuellen Planung (Sebanz, 2009).

In der Spiegelneuronenforschung der letzten Jahre wurden überwiegend Untersuchungen durchgeführt, bei denen die Probanden aus technischen Gründen nur sehr eingeschränkte Bewegungen ausführen konnten. Dies lag in erster Linie an den verwendeten Messmethoden. So liegt bei einer fMRT-Studie mindestens einer der beiden Interaktionspartner im MRT-Scanner. Hierdurch war die Interaktionsbasis sehr eingeschränkt und weit entfernt von realitätsnahen gemeinsamen Aufgaben, da ein natürliches Gegenüber mit Sichtkontakt für die Interaktion nicht zur Verfügung stand. Erst in einer kürzlich veröffentlichten Studie (Egetemeir et al., 2011) konnte eine wesentlich realitätsnähere Laborsituation mit ihren Auswirkungen auf das SNS untersucht werden. Dies ist in erster Linie dem Einsatz der fNIRS-Technik zu verdanken, einer Messmethode, die den Probanden durch ihre Unempfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten weitestgehende Bewegungsfreiheit ermöglicht. Egetemeir und Kollegen untersuchten insbesondere die SN-Aktivität bei gemeinsamen Handlungsaufgaben aus dem alltäglichen Leben. So saßen sich Proband und Versuchsleiter an einem gedeckten Tisch gegenüber. Die Aufgaben bestanden unter anderem darin, alleine oder gemeinsam den Tisch zu decken bzw. abzuräumen. Bei der Koordination von abwechselnden Bewegungen mit dem Tischpartner zeigten die

Ergebnisse verglichen mit der Handlung, die alleine durchzuführen war, eine deutlich stärkere Aktivierung im IPL. Dies bestätigt die Annahme, dass Areale, die mit Simulationsverhalten assoziiert werden, bei der interpersonellen Koordination von Handlungsplänen stärker aktiviert werden. Des Weiteren konnte man sowohl bei der abwechselnd auszuführenden Handlung als auch bei der Beobachtung verstärkte Aktivierung in parietalen Arealen messen. Das lässt wiederum darauf schließen, dass die neurofunktionelle Basis der Koordination gemeinsamer Handlungen in Simulationsprozessen im SNS liegt (Newman-Norlund et al., 2008).

2.6 Mögliche genetische Korrelate

Ein weiterer Aspekt, der in die vorliegende Arbeit einbezogen wurde, ist die Frage nach einem genetischen Korrelat verschiedener Phänotypen. Studien zur Verknüpfung von menschlichem Verhalten mit dem genetischen Hintergrund haben gezeigt, dass Persönlichkeitseigenschaften und auch -störungen zum Teil genetisch determiniert sind (Jang et al., 1998; Bouchard et al., 2001; Pilia et al., 2006). Kürzlich wurde eine weitere bemerkenswerte genome-wide-association (GWA)-Studie zu diesem Thema veröffentlicht (Terracciano et al., 2010). Diese Studie verfolgte das Ziel, bei einer möglichst großen Probandengruppe genetische Assoziationen zu den fünf Basis-Persönlichkeitseigenschaften, den sogenannten Big Five, zu erforschen. Bei letzteren handelt es sich um ein Modell der Persönlichkeits-Psychologie, das fünf Hauptdimensionen der Persönlichkeit postuliert: Neurotizismus, Extraversion, Verträglichkeit, Offenheit und Gewissenhaftigkeit (McCrae et al., 2003). Alle fünf Faktoren sind bei Persönlichkeitsstörungen in unterschiedlichem Ausmaß betroffen. Diese Verbindungen auf der Phänotypen-Ebene werden auch genetisch bestätigt. Persönlichkeitseigenschaften werden vermehrt als Endophänotypen für psychische Störungen betrachtet (Savitz et al., 2006; Kuo et al., 2007).

Studien haben belegt, dass es eine Verbindung zwischen dem SNS und psychiatrischen Erkrankungen gibt (Dapretto et al., 2006; Perkins et al., 2010). Dies wird zusammenfassend beschrieben bei Iacoboni (Iacoboni et al., 2006). Dort wird nahe gelegt, dass die betroffenen Hirnareale mit dem serotonergen Neurotransmittersystem in Zusammenhang stehen könnten, welches wiederum mit Krankheitsbildern wie der

Depression verknüpft wird (Caspi et al., 2003; Kaufman et al., 2004; Kendler et al., 2005). Eine fMRT-Studie konnte zeigen, dass je nach Genotyp des Serotonin-Transporter-Gens Stresssituationen unterschiedlich ausgeprägte neuronale Aktivität auslösen. Diese wurde überwiegend in der Amygdala gefunden, zeigte jedoch eine relevante Überlappung auch mit Arealen des SNS (Canli et al., 2006). Das legte die Vermutung nahe, dass das SNS und damit die hiervon abhängigen Fähigkeiten in gewisser Weise vom SERT-Genotyp beeinflusst werden.

Des Weiteren wurde diskutiert, dass SN eine Schlüsselrolle hinsichtlich sozialer Kognition übernehmen und Dysfunktionen im SNS in Zusammenhang mit Defiziten im Sozialverhalten stehen könnten (Iacoboni et al., 2006). Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit Schizophrenie und Patienten mit Depression Defizite in der Theory of Mind haben (Mazza et al., 2001).

Auch mit dem Autismus lässt sich das SNS verknüpfen. Familien- und Zwillingsstudien haben deutliche Hinweise für eine genetische Komponente des Autismus (Folstein et al., 2001; Veenstra-VanderWeele et al., 2004) geliefert. Die Identifikation expliziter Autismus-Gen-Loci erwies sich jedoch als sehr komplex. Studien konzentrierten sich somit bei der Suche nach möglichen Genen nicht primär auf Gen-Abschnitte, die aufgrund ihrer Lokalisation beim Autismus betroffen sein könnten. Es wurde verstärkt nach Genen gesucht, die für bestimmte neuronale Funktionen kodieren, die als Teil des vielfältigen Autismus Phänotyps betroffen sind. TPH2 beispielsweise, die Tryptophan-Hydroxylase-2, wurde als limitierender Faktor der Serotonin-Synthese identifiziert. In einer EEG-Studie zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen TPH2-Genotypvarianten in der neuronalen Ansprechbarkeit beim Betrachten von Bildern mit emotionalen Inhalten (Herrmann et al., 2007).

Da die Fähigkeit der Emotionswahrnehmung und -verarbeitung bei Autisten erwiesenermaßen stark eingeschränkt ist, lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem serotonergen System und bestimmten Eigenschaften des Autismus vermuten. Auch mit Polymorphismen des Serotonin Transporter Gens (SERT) wird der Autismus assoziiert. Eine Studie mit gentechnisch manipulierten Mäusen zeigte, dass ein Funktionsverlust des SERT-Gens zu Defiziten im Geselligkeitstrieb führen kann (Moy et al., 2009). Damit einher ging die Erkenntnis, dass zahlreiche Gen-Varianten des funktionellen Serotonin-Systems zwar keine direkte kausale, jedoch eine modulierende Rolle in der

Pathogenese des Autismus spielen (Sacco et al., 2007). Der vermutete Zusammenhang zwischen einer Dysfunktion des SNS, durch welches der Mensch erst fähig ist, die Absichten und Gedanken Anderer zu verstehen, und dem Autismus wurde durch eine aktuelle Magnetenzephalografie-(MEG)-Studie bestätigt. Insbesondere bei der Aufgabe der reinen Beobachtung einer zielgerichteten Bewegung durch autistische Patienten zeigte sich eine im Vergleich mit der Kontrollgruppe reduzierte kortikale Aktivität. Betroffen waren unter anderem Kortexgebiete, die zum SNS gehören, wie der prämotorische Kortex und der superior temporale Gyrus (Honaga et al., 2010).

Im Folgenden werde ich näher auf zwei genetische Polymorphismen eingehen, deren Korrelation zum SNS in dieser Arbeit näher untersucht wurde. Zum menschlichen **Serotonin Transporter Gen** (5-HTT, SERT, SLC6A4) existiert umfangreiche neurowissenschaftliche Literatur. Im Laufe der letzten Jahre stellte man für eine Vielzahl von Eigenschaften fest, dass sie mit einem funktionellen Polymorphismus in der Promotor Region des Serotonin-Transporter-Gens (5-HTTLPR = Serotonin Transporter linked polymorphic region) assoziiert sind. Besondere Beachtung finden die S (Short)- und die L (Long)-Variante der 5-HTTLPR. Im Folgenden werde ich einige Eigenschaften dieser Allelvarianten vorstellen.

Die erhöhte Aufnahme von Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) aus dem synaptischen Spalt durch den Serotonin-Transporter ist mit angstbesetztem Verhalten von Menschen und Tieren (Lesch et al., 1996; Canli et al., 2007; Althaus et al., 2009; Crisan et al., 2009) und diversen psychiatrischen Erkrankungen (Caspi et al., 2003; Kaufman et al., 2004; Kendler et al., 2005) assoziiert. Der Serotonin-Transporter kann durch viele Psychotherapeutika moduliert werden, so zum Beispiel von der großen Gruppe der häufig eingesetzten Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), von einigen Anxiolytika und Antipsychotika. Die Transkription des menschlichen 5-HT-Transporter-Gens wird moduliert durch einen Polymorphismus der Promotor Region. Verglichen mit der Long (L)-Variante der 5-HTTLPR reduziert die Short (S)-Variante des Polymorphismus die Transkription des 5-HTT-Gen-Promotors, was eine verminderte Serotonin-Transporter-Expression zur Folge hat. Dies führt zu einer reduzierten Funktion des Serotonin-Transporters (Lesch et al., 1996). Kurzfristig verweilt Serotonin länger im synaptischen Spalt. Langfristig ergibt sich jedoch eine Imbalance im serotonergen System (Canli et al., 2005).

Genetische Varianten innerhalb der repetitiven Sequenz der Transkriptionskontrollregion des Serotonin-Transporter-Gens zeigen unterschiedlich starke Reaktionen auf unerwartete Ereignisse. Es finden sich überzufällig häufig ängstliche Persönlichkeitseigenschaften bei S-Allel-Trägern (Lesch et al., 1996; Canli et al., 2005; Althaus et al., 2009; Crisan et al., 2009). Die S-Allel Variante ist assoziiert mit einer Hypervigilanz, einer Überempfindlichkeit auf äußere Reize. Dies zeigt sich beispielsweise in einer stärkeren Schreckreaktion (Hariri et al., 2002). Ein Erklärungsmodell hierfür bietet die höhere Aktivierung von Amygdala und präfrontalem Kortex bei S-Allel-Trägern bei der Verarbeitung von emotionalen Stimuli (Hariri et al., 2002; Heinz et al., 2005; Herrmann et al., 2007; Armbruster et al., 2009). Es zeigt sich bei S-Allel-Trägern neben einer stärkeren Kortex-Aktivierung auf äußere Stimuli ebenfalls eine Modulation der funktionellen Verbindung zwischen Amygdala und präfrontalem Kortex (Heinz et al., 2005). In der fMRT-Studie von Heinz wurden den Probanden abstoßende Bilder präsentiert, wobei die S-Allel Träger eine deutlich höhere Amygdala-Aktivität aufwiesen. Darüber hinaus zeigte sich eine intensivere Kopplung zwischen der Amygdala und dem ventromedialen präfrontalen Kortex, was möglicherweise mit der außergewöhnlich hohen Aktivität von Amygdala und medial präfrontalem Kortex bei Patienten mit Major Depression verbunden ist. Studien ergaben, dass der 5-HTTLPR Polymorphismus das Risiko beeinflusst, an Depressionen zu erkranken (Caspi et al., 2003; Kaufman et al., 2004; Kendler et al., 2005). In einer prospektiv longitudinal angelegten Untersuchung einer repräsentativen Geburten-Kohorte wurde untersucht, warum Stress-Erlebnisse nur bei einigen Menschen zu Depressionen führen. Es zeigte sich, dass der Polymorphismus des Serotonin-Transporter-Gens die Bedeutung stressvoller Ereignisse auf die Entwicklung einer Depression beeinflusst. Personen mit einer oder zwei Kopien des S-Allels (SS, SL) wiesen mehr depressive Symptome, diagnostizierte Depressionen und Suizidalität im Zusammenhang mit belastenden Lebensereignissen auf als homozygote L-Probanden (LL) (Caspi et al., 2003).

Neben dem Einfluss auf angstbezogene Charaktereigenschaften und die Anfälligkeit für Depressionen zeigt sich auch ein Einfluss auf das Sozialverhalten und die Emotionsregulation (Canli et al., 2007). Im sozialen Umfeld weisen die S-Allel-

Träger beispielsweise eine geringere Verträglichkeit auf (Lesch et al., 1996), und sie erröten schneller in sozialen Situationen (Domschke et al., 2009).

Homberg und Lesch warfen in Anbetracht des mit vielen negativen Eigenschaften assoziierten S-Allels in ihrem Review die Frage auf, warum dieser Polymorphismus in der Evolution überlebt hat (Homberg et al., 2011). Dies wäre kaum erklärbar, wenn ausschließlich negative Effekte mit der Short-Allel-Variante assoziiert wären. Geht man von der natürlichen Selektion aus, muss es Eigenschaften geben, die den Individuen auch Vorteile gebracht haben. Möglicherweise ist das Short-Allel selbst eine Art Grundausstattung für Fähigkeiten, die in unterschiedlichen Situationen und in Abhängigkeit von sozialen und Umweltfaktoren zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen führen können. So zeigen S-Allel-Träger eine Hypervigilanz gegenüber Umweltfaktoren. Diese besteht nicht nur gegenüber negativen, sondern auch gegenüber angenehmen Reizen (Uher, 2008; Belsky et al., 2009). Die erhöhte Wachsamkeit kann also einerseits in Form von Ängstlichkeit im Alltag nachteilig sein, andererseits hilft sie, positive Gelegenheiten rasch zu erkennen und zu nutzen und negative Situationen zu umgehen. Durch das Vermeiden schädlicher Konfrontationen und das Wahrnehmen förderlicher Kontakte, beides abhängig von hoher Wachsamkeit, könnte der S-Allel Polymorphismus die Integration in soziale Gefüge erleichtern (Homberg et al., 2011) und somit zu einem Selektionsvorteil führen. Ebenfalls durch die erhöhte Wachsamkeit werden die gesteigerte kognitive Flexibilität (Roiser et al., 2006; Crisan et al., 2009; Kuhnen et al., 2009) und die beschleunigte Entscheidungsfindung erklärt (Roiser et al., 2006; Watson et al., 2009). Zudem ermöglicht die gesteigerte Anpassungsfähigkeit und Flexibilität der S-Allel-Träger eine raschere Adaptation an Umgebungsveränderungen und wird als mögliche Ursache für das Überleben des S-Allel-Polymorphismus in der Evolution angesehen (Homberg et al., 2011). *Da das SNS nach aktuellem Forschungsstand eine neurophysiologische Erklärung für zahlreiche Aspekte der menschlichen Interaktionsfähigkeit liefert, war in dieser Studie eine stärkere Aktivierung im Bereich des SNS für SS- Genotypträger zu erwarten.*

Ein weiteres Gen, das in den Messungen berücksichtigt wurde, kodiert für die **Catechol-O-Methyltransferase (COMT)**, das Schlüsselenzym des Katecholamin-Metabolismus. Es methyliert verschiedene Katecholamine wie beispielsweise Dopamin

und Noradrenalin und führt dadurch zu deren Inaktivierung und Abbau, nachdem sie ihre Aufgabe als Signaltransmitter erfüllt haben. Ein single nucleotide Polymorphismus (SNP), bei dem das Nukleotid G durch A auf dem Codon 158 ersetzt wird, führt zu einem Austausch zweier Aminosäuren in der Zusammensetzung (Translation) des Enzyms (Thomason et al., 2010). Die Aminosäure Valin (val) wird durch Methionin (met) ersetzt, was dann Auswirkungen auf die Aktivität der COMT und demzufolge auch auf den Dopamin-Metabolismus hat (Lotta et al., 1995; Lachman et al., 1996; Chen et al., 2004). Der Austausch von Valin mit Methionin führt zu einer reduzierten Enzymaktivität und als Konsequenz zu einem erhöhten Dopaminanfall. Der somit durch das met-Allel hervorgerufene Dopamin-Anfall (Tenhunen et al., 1994; Chen et al., 2004) ist von besonderer Bedeutung im präfrontalen Kortex (PFC), in welchem der Dopaminspiegel im synaptischen Spalt hauptsächlich durch die Aktivität des COMT-Enzyms bestimmt wird (Garris et al., 1994; Karoum et al., 1994).

Es ergeben sich folgende Genotyp-Kombinationen im val158met-Polymorphismus: die homozygote Kombination val/val führt zur Bildung eines aktiven COMT-Enzyms. Trägt ein Proband die Kombination aus zwei Aminosäuren Methionin (met/met), so entsteht ein weniger aktives COMT-Enzym. Da das COMT-Enzym bei den met/met-Trägern weniger wirksam ist, liegt Dopamin in höherer Konzentration vor. Der Dopaminspiegel der heterozygoten Personen mit der Kombination aus Valin und Methionin (val/met) liegt zwischen den Werten der homozygoten Allelträger.

Im Laufe der COMT-Forschung haben sich mehrere Eigenschaften gezeigt, die mit dem Austausch von Valin durch Methionin assoziiert sind. Um mit Thomason plakativ zu formulieren, haben Met-Allel-Träger überlegene kognitive Fähigkeiten, sind jedoch defizitär in der Affektverarbeitung (Thomason et al., 2010). Probanden mit Met-Polymorphismus sind bei der Lösung komplexer Denkaufgaben gegenüber den Val-Allel-Trägern im Vorteil (Bilder et al., 2002; Bruder et al., 2005; Diaz-Asper et al., 2008), so erreichten sie zum Beispiel im Wisconsin Card Sorting Test überdurchschnittliche Ergebnisse (Bruder et al., 2005). Dies ist ein neuropsychologischer Test, der unter anderem das Abstraktionsvermögen testet. Val-Allel-Träger zeigen wiederum ein kürzeres Arbeitsgedächtnis und eine geringere Planungsfähigkeit (Egan et al., 2001; Malhotra et al., 2002; Goldberg et al., 2003; Barnett et al., 2007). Neben den besonders ausgeprägten kognitiven Funktionen besitzen

homozygote Met-Allel-Träger jedoch auch einige Besonderheiten in der Affektivität und Emotionalität (Ducci et al., 2008). Wie auch die SS-Allel-Träger des SERT-Polymorphismus weisen die Met-Allel-Träger eine ausgeprägtere Schreckreaktion auf (Montag et al., 2008). In einer fMRT-Studie zeigte sich eine verstärkte emotionale Antwort auf äußere Stimuli. Es fand sich bei emotionalem Stress eine stärkere Amygdala-Aktivität als bei Val158-Trägern (Smolka et al., 2007). Auch dieses Reaktionsmuster wurde bei S-Allel-Trägern des SERT-Polymorphismus gefunden. Met-Allel-Träger zeigen verstärkte subjektive und auch hormonelle Antworten auf Stress (Jabbi et al., 2007). In einer Gruppe untersuchter Patienten mit Panikstörungen waren Met-Allel-Kombinationen überrepräsentiert (Woo et al., 2004). Auch in einer Studie mit Flüchtlingsopfern war bei Met158-Allel-Trägern häufiger eine posttraumatische Belastungsstörung festzustellen als bei Val158-Trägern (Kolassa et al., 2010).

Des Weiteren hat sich gezeigt, dass der COMT-Polymorphismus einen Einfluss auf das Schmerzempfinden hat (Zubieta et al., 2003; Diatchenko et al., 2005). Das Gehirn verfügt über körpereigene schmerzhemmende Substanzen, die Endorphine und Enkephaline, deren Konzentration durch das μ -Opioidsystem gesteuert wird. Diese lagern sich an bestimmte Rezeptoren an und unterdrücken dadurch die Schmerzwahrnehmung. Das körpereigene System der Schmerzbekämpfung zeigte mittels PET-Messung abhängig von der jeweiligen COMT-Variante unterschiedliche Aktivität (Mobascher et al., 2010). Die Aktivierung des Dopamin-Systems führt gleichzeitig zu einer Reduktion von Enkephalinen und Endorphinen. Zubieta und Kollegen (Zubieta et al., 2003) erkannten, dass die Aktivierung des Opioidsystems als körpereigener schmerzstillender Faktor bei den Met-Allel-Trägern durch eine verminderte μ -Rezeptor-Antwort reduziert ist. Das Gegenteil war der Fall bei den homozygoten Val158-Trägern, die die aktive Variante der COMT besitzen. Hieraus erklärt sich die Beobachtung einer verstärkten Schmerzantwort der homozygoten Met158-Allel Träger verglichen mit den Heterozygoten. *Analog zu den SS-Homozygoten des SERT-Polymorphismus erwarteten wir auch beim COMT-Polymorphismus eine stärkere kortikale Aktivierung in Spiegelneuronenarealen bei jener Homozygoten-Gruppe, der ebenfalls eine erhöhte Affektivität und eine ausgeprägtere Schreckreaktion zugeschrieben wird: den Met/Met-Trägern.*

3 Fragestellung

Nachdem in vielen Studien Persönlichkeitseigenschaften (Jang et al., 1998; Bouchard et al., 2001; McCrae et al., 2003; Pilia et al., 2006; Terracciano et al., 2010), insbesondere auch solche aus dem Autismusspektrum (Folstein et al., 2001; Veenstra-VanderWeele et al., 2004), mit genetischen Polymorphismen in Verbindung gebracht wurden und andererseits ein enger Zusammenhang autistischer Störungen mit einem dysfunktionalen SNS belegt werden konnte (Theoret et al., 2005; Honaga et al., 2010; Perkins et al., 2010), war es Ziel der vorliegenden Studie, die Beziehungen zu untersuchen zwischen Persönlichkeitseigenschaften, vornehmlich solcher aus dem Autismusspektrum, genetischen Polymorphismen (SERT, COMT) und kortikaler Aktivität unter Spiegelneuronen-Provokation. Dabei wurde die zentrale Hypothese aufgestellt, dass unter SNS-aktivierenden Versuchsbedingungen unter den SERT-Allelkombinationen SS-Allelträger eine höhere kortikale Aktivität zeigen als LL-Allelträger und sich innerhalb der COMT-Allelkombinationen Met/Met deutlich positiv von Val/Val unterscheidet. Weiterhin sollte überprüft werden, ob nachteilige Persönlichkeitseigenschaften aus dem Asperger-Spektrum invers korrelieren mit der Ausprägung kortikaler Aktivität unter Spiegelneuronen-Provokation.

4 Methoden

4.1 Beschreibung der Stichprobe

Für die vorliegende Arbeit wurden die Probanden durch Anzeigen in einer lokalen Internetbörse angeworben. Ausschlusskriterien waren eine neurologische oder psychiatrische Anamnese, Links- bzw. Beidhändigkeit und die regelmäßige Einnahme von Psychopharmaka oder Antihypertensiva. In die Auswertung des Experiments gingen die Daten von insgesamt 59 rechtshändigen Probanden im Alter von 18-29 Jahren (Mittelwert (M) = 22.5 ± 2.8) ein. Hiervon waren 35 weiblich und 24 männlich. In der gesamten Stichprobe konnten 50 Probanden die Hochschulreife, 3 die Fachhochschulreife und 6 die mittlere Reife vorweisen. Die Messung einer Person musste nachträglich aus der Auswertung ausgeschlossen werden, da sich eine Optode während der Messung gelöst hatte.

Das Studiendesign berücksichtigte die Richtlinien der „Declaration of Helsinki“. Die Genehmigung der Ethikkommission der Universität Würzburg wurde vor Studienbeginn eingeholt. Alle Teilnehmer wurden vor Durchführung der Untersuchung detailliert über den Versuchsaufbau und -ablauf informiert und über den Hintergrund dieser Studie aufgeklärt. Sie gaben danach schriftlich ihr Einverständnis zur Durchführung, zur Datenspeicherung und Veröffentlichung ihrer Daten in anonymisierter Form.

4.2 Verwendete Fragebögen

Nachfolgend werden die Komponenten der für diese Studie zusammengestellten Testbatterie vorgestellt. Zur Erhebung deskriptiver Daten und Ausschlusskriterien wurden den Probanden zunächst mehrere Fragebögen vorgelegt, in welchen unter anderem nach dem Alter, Geschlecht, Schulabschluss und aktueller Tätigkeit, psychiatrischer oder neurologischer Krankheitsgeschichte, einer aktuellen

psychotherapeutischen Behandlung oder der Einnahme von Medikamenten gefragt wurde.

Zur Bestimmung der Händigkeit wurde das *Edinburgh Händigkeit-Inventar (EHI)* von Oldfield (Oldfield, 1971) benutzt. Hiermit konnte die erforderliche Rechtshändigkeit der Probanden sichergestellt werden. Im EHI geben die Versuchspersonen an, mit welcher Hand sie verschiedene Tätigkeiten ausführen. Als Antworten werden angeboten: „ausschließlich mit rechts/links“, „meistens mit rechts/links“ und „mit beiden Händen“. Ein EHI-Wert größer 0,5 gibt eine hinreichend ausgeprägte Rechtshändigkeit an.

Die *Allgemeine Depressionsskala (ADS)* von Hautzinger und Bailer (Hautzinger et al., 1993) ist ein Screeninginstrument, welches das Vorhandensein depressiver Affekte, körperlicher Beschwerden, motorischer Hemmung und negativer Denkmuster sowie die Dauer der Beeinträchtigung durch dieselben erfragt. Die *ADS* liegt in einer Lang- und einer Kurzform vor. Für die Zwecke dieser Studie wurde die Kurzform eingesetzt. Zu den erfragten depressiven Merkmalen gehören unter anderem Antriebslosigkeit, Niedergeschlagenheit, Verunsicherung, Erschöpfung, Hoffnungslosigkeit, Selbstabwertung, Traurigkeit, Einsamkeit, Weinen und Angst. Der Bezugszeitraum ist die dem Zeitpunkt der Befragung vorangegangene Woche. Für jede Frage gibt es eine vierstufige Beantwortungsmöglichkeit. 0 entspricht „selten oder überhaupt nicht“, 1 steht für „manchmal“, 2 für „öfters“ und 3 für „meistens“. Erhöhte *ADS*-Werte (Summenwert > 23 Punkte) bei Untersuchungen von Bevölkerungsgruppen ohne bisherige psychiatrisch-diagnostische Abklärung weisen auf die Möglichkeit einer ernsthaften depressiven Störung hin.

Die deutschsprachige *Positive Affect-Negative Affect Scales (PANAS)*-Version von Krohne et al. kann das aktuelle Befinden darstellen (Krohne et al., 1996). Es werden 20 Adjektive angegeben, davon je 10 Adjektive zur Messung der Positive Affect(PA)- und der Negative Affect(NA)-Skala. Zu den vorgegebenen, die Befindlichkeit beschreibenden Adjektiven gibt es folgende Antwortmöglichkeiten: „gar nicht“, „ein bisschen“, „einigermaßen“, „erheblich“ und „äußerst“. Die Ausprägung einer Person auf PA und auf NA ergibt sich durch die Bildung des Summenwertes.

Der *Asperger Fragebogen (AQ)* erfasst mit 50 Items fünf Symptombereiche des Asperger-Syndroms: soziale Fertigkeiten, Schwankungen der Aufmerksamkeit,

Detailgenauigkeit, Kommunikation und das Vorstellungsvermögen bzw. die Fantasie. Er wurde von Baron-Cohen, dem Leiter des Autism Research Centre (ARC) der Cambridge University, entwickelt (Baron-Cohen et al., 2001b). Zu den vorgegebenen Aussagen gibt es folgende Antwortmöglichkeiten: „ich stimme eindeutig zu“, „ich stimme ein wenig zu“, „ich stimme eher nicht zu“, „ich stimme überhaupt nicht zu“. Für die eine Hälfte der Items gilt eine Zustimmung als auffällig (zum Beispiel: „Mir fallen ständig Muster an Gegenständen auf.“), für die andere Hälfte wird eine Verneinung als tendenziell autistisch gewertet (zum Beispiel: „In sozialen Situationen fühle ich mich wohl“). Alle Items werden summiert. Der Schwellenwert zur Pathologie ist bei > 32 Punkten angesetzt.

Der *Reading Mind in the Eyes Test* (Baron-Cohen et al., 2001a; Bölte, 2005) hat seinen Ursprung in der Theory of Mind (ToM)-Forschung. Die Fähigkeit zur ToM beinhaltet eine Vielzahl neuropsychiatrischer Prozesse, die es einer Person ermöglichen, sowohl fremdes als auch eigenes Verhalten und Erleben zu erkennen, zu verstehen, zu erklären, vorherzusagen und mitzuteilen. Dazu zählen zum Beispiel Absichten, Vorstellungen, Ideen, Gefühle, Gedanken und Wünsche. Ein Mangel in der Fähigkeit zur Erstellung einer ToM ist ein Kardinalmerkmal verschiedener psychiatrischer Störungen, allen voran des Autismus. Die Probanden bekommen im 30-Sekundentakt 36 verschiedene Bilder der Augenregion von Personen präsentiert. Die Aufgabe besteht darin, anzugeben, welches Befinden zu dem jeweiligen Gesichtsausdruck korrespondiert. Dazu werden vier Antwortmöglichkeiten angeboten, wovon eine als richtige Antwort den korrekten emotionalen Zustand der Person beschreibt.

4.3 Genotypisierung

Zur Untersuchung der Beziehung zwischen einer unterschiedlichen Ausprägung der SN-Aktivität und genetischen Faktoren erfolgte in dieser Arbeit eine Genotypisierung verschiedener Allelkombinationen des funktionellen Längenpolymorphismus der 5-HTTLPR (Serotonin-Transporter linked polymorphic region) und des val158met-Polymorphismus der COMT (Catechol-O-Methyl-Transferase). Die den Genotypen zugeschriebenen Eigenschaften wurden bereits in Kapitel 2.6 diskutiert.

Die DNA der Probanden wurde durch Mitarbeiter des Labors für Psychobiologie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg aus Vollblut extrahiert. Die Genotypisierung für den SERT-Polymorphismus erfolgte unter Einsatz eines standardisierten PCR-Verfahrens. Dieses dient der Amplifizierung einer spezifischen DNA-Sequenz und besteht aus sich wiederholenden Zyklen, in der die DNA exponentiell vermehrt wird. Für den Reaktionsansatz benötigt man eine Template-DNA, zwei Oligonukleotidprimer (forward und reverse), Desoxynukleotide, eine thermostabile (taq) DNA-Polymerase und einen Puffer mit Magnesium. Der Vorgang setzt sich aus den folgenden drei Schritten zusammen.

Zu Beginn steht die Denaturierung, bei der die DNA auf 95°C erhitzt wird. Aus dem DNA-Doppelstrang entstehen zwei Einzelstränge, an die sich im zweiten Schritt, dem Annealing, die Primer komplementär zum 3'-Ende der entsprechenden Sequenz der Template-DNA anlagern. Bei den Primern handelt es sich um Oligonukleotide der Größe von 18 - 25 Basenpaaren (bp). Das Annealing erfolgt unter einer Temperatur von 50 - 70°C. Im dritten Teilschritt komplementiert die Taq-DNA-Polymerase die beiden Einzelstränge zum Doppelstrang. Dies geschieht bei 72°C, dem Temperaturoptimum der Taq-Polymerase.

Die für die nach einem Standard-Protokoll durchgeführte PCR des **5-HTTLPR** Polymorphismus gewählten Primer waren 5-HTT-P-f: 5'-TGC CGC TCT GAA TGC CAG CAC-3' und 5-HTT-P-r: 5'-GGG ATT CTG GTG CCA CCT AGA CG-3'. Der PCR Ansatz enthielt in 25ml Gesamtvolumen: 1,0 µl genomische DNA 1:10; 1,0 µl Primer (10 µM); 1,0 µl dNTP (2,5 mM); 0,5 µl Goldstar; 1,0 µl MgCl₂ (25 mM); 17 µl ddH₂O. Im Thermocycler wurden 40 Zyklen unter folgenden Bedingungen durchgeführt: Denaturierung bei 95°C für 45 s, Primer-Annealing bei 66,5°C für 45 s, Extension bei 72°C für 45 s. Vor dem ersten Zyklus erfolgte eine digitale Denaturierung bei 95°C für 5 min und abschließend eine finale Elongation bei 72°C für 3 min.

Auch die PCR des **COMT G1947A** Single Nucleotid Polymorphismus (SNP) erfolgte anhand eines Standard-Protokolls (Perry et al., 2011). Als Primer wurden gewählt: 5'-GGG GCC TAC TGT GGC TAC TC-3' (forward) und 5'-TTT TTC CAG

GTC TGA CAA CG-3' (reverse). Der PCR-Ansatz mit 25 ml Gesamtvolumen beinhaltete folgende Stoffe: 2,5 mM dNTP; 1 U Taq DNA Polymerase und 0,75 mM MgCl₂. Die Annealing-Temperatur war hier 58,1°C (35 Zyklen).

Die PCR-Produkte beider Polymorphismen wurden einem Restriktionsverdau (Digest) unterzogen. Dies geschieht mithilfe von Restriktionsendonukleasen, die eine bestimmte DNA-Sequenz erkennen können. So ist es möglich, beim Vorliegen einer der beiden möglichen Basen das gewünschte Fragment zu schneiden. Dadurch entstehen DNA-Fragmente unterschiedlicher Größe, die dann im letzten Schritt mit der Gelelektrophorese entsprechend ihrer Größe aufgetrennt werden und somit anhand der jeweiligen spezifischen Bandenmuster der verschiedenen Genotypen unter UV-Licht visualisiert werden können. Beim COMT-Polymorphismus kodierte G1947 für das hoch aktive Val158Allel, 1947A kodierte für die gering aktive Met-Variante. Für die zwei Allele der 5-HTTLPR erfolgte die Dichotomisierung der Stichprobe nach funktionellen Aspekten entsprechend der Vorgehensweise von Lesch aus langem (l) und kurzem (s) Allel in eine S- und eine L-Gruppe (Lesch et al., 1996).

4.4 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

Die Darstellungsmöglichkeiten funktioneller Vorgänge im Gehirn haben sich in den letzten Jahren erheblich verbessert. Mit anatomisch-morphologischen Verfahren wie CT und MRT konnte lange Zeit nur die Struktur des Körpers dargestellt werden. Auch die Messung der Hirnaktivität war auf elektrophysiologische Methoden wie das EEG beschränkt. Neuere Verfahren machen sich hingegen die hohe räumliche Korrelation zwischen der neuronalen und der vaskulären Antwort auf bestimmte Reize zu Nutze. Diese neurovaskuläre Kopplung ist die Basis aller vaskulär-basierten, funktionell bildgebenden Techniken. Hierzu zählen unter anderem die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die in dieser Studie angewandte funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS).

Die fNIRS ist eine relativ junge Methode zur Messung der Hirngewebeoxygenierung. Die Funktionsweise dieser Messmethode ist in Abbildung 4.1(b) graphisch veranschaulicht. Nahinfrarotes Licht wird über Lichtleiterkabel zu den

Emittern geleitet, die direkt auf die Kopfhaut aufgesetzt werden. In dem in dieser Arbeit verwendeten Versuchsaufbau kam Laserlicht mit einer Wellenlänge von 695 ± 20 nm und 830 ± 20 nm zur Anwendung. Trifft das Laserlicht auf biologisches Gewebe, so kommt es im Wesentlichen zu zwei Interaktionen: Absorption und Streuung.

Beim Durchdringen des biologischen Gewebes wird das eingestrahlte Licht gestreut und erfährt dadurch eine Ablenkung in verschiedene Raumrichtungen. Gemäß Obrig (Obrig et al., 2000) breitet sich das Licht dabei vornehmlich zentrifugal sichelförmig aus, wie in Abbildung 4.1(b) durch den mit 3 bezeichneten Weg schematisch dargestellt. Das Licht tritt somit nach der Einstrahlung oberflächennah wieder aus, weshalb man in diesem Zusammenhang auch vom Reflexionsmodus spricht. Das austretende Licht wird mit einem Netz aus Detektoren, die ebenfalls auf der Kopfhaut aufliegen, orts aufgelöst gemessen. Der Abstand zwischen den Optoden (Emitter und Detektoren) beträgt 3 cm. Zur Erhöhung der Messpunktdichte und damit auch der Ortsauflösung werden in der Auswertung virtuelle Messkanäle definiert, deren Wert sich anteilmäßig aus dem Messsignal der benachbarten Detektoren ergibt. Diese virtuellen Messkanäle sind in Abbildung 4.1(a) zusätzlich zu den Emittern (rot) und Detektoren (blau) in grün eingezeichnet.

Das detektierte Messsignal unterscheidet sich vom eingestrahltten Licht, denn beim Durchqueren des Gewebes findet eine Intensitätsminderung statt. Der Beitrag der Streuung zu dieser Intensitätsminderung wird gemäß der „continuous wave“ Methode als konstant angenommen und kann deshalb mit einer Baseline-Messung ermittelt und entsprechend berücksichtigt werden. Die Intensität des eingestrahltten Lichts wird jedoch auch durch die zweite wesentliche Interaktion, die Absorption, beeinflusst. Im nahinfraroten Wellenlängenbereich ist Hämoglobin einer der wichtigsten Absorber. Hämoglobin ist der Sauerstoffträger der Erythrozyten im Blut. Das Funktionsprinzip der fNIRS beruht auf folgenden biophysikalischen Gegebenheiten: während biologisches Gewebe für Infrarotstrahlung im Bereich von 600 – 1000 nm relativ transparent ist, weist Hämoglobin in diesem Spektralbereich ein charakteristisches Absorptionsverhalten auf. Demzufolge sind spektrale Intensitätsänderungen im detektierten Messsignal auf Konzentrationsänderungen des Absorbers Hämoglobin zurückzuführen. Hämoglobin als Sauerstoffträger der Erythrozyten ändert seine Quartärstruktur bei Sauerstoffabgabe im Gewebe. Das oxygenierte Hämoglobin (Oxy-

Hb) wird dann zum deoxygenierten Hämoglobin (Deoxy-Hb), das keinen Sauerstoff mehr trägt. Eine solche Änderung der Quartärstruktur bedingt eine Änderung der Absorptionsspektren und ermöglicht somit eine spektroskopische Differenzierung zwischen den beiden Absorbern. Mit Kenntnis der unterschiedlichen Absorptionsspektren lässt sich aus dem detektierten Messsignal auf das Konzentrationsverhältnis von Oxy-Hb und Deoxy-Hb schließen.

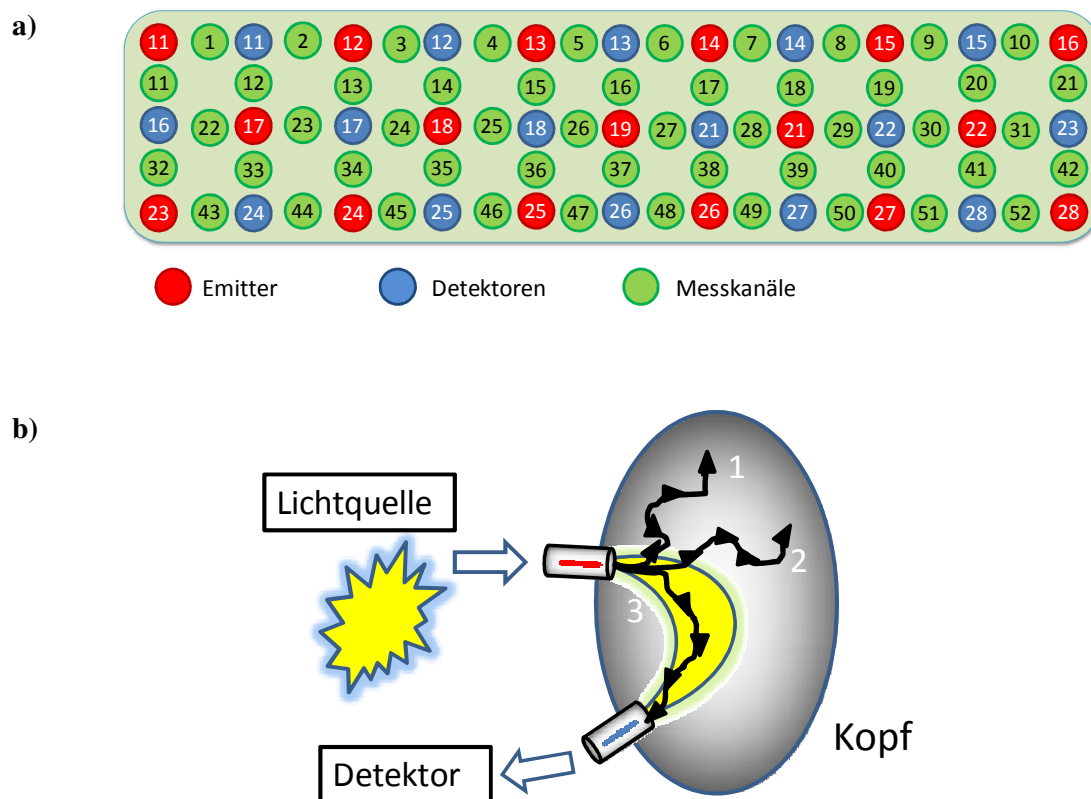


Abbildung 4.1: Die obere Abbildung a) zeigt die Anordnung der Emittoren und Detektoren auf der verwendeten 3-11-NIRS-Haube und die Position der virtuellen Messkanäle. In b) ist das Prinzip der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) schematisch dargestellt. Der größte Teil des eingestrahnten Lichtes wird nach Eintreten in den Kopf sichelförmig an die Kopfoberfläche zurückgestreut (3), nur ein weitaus kleinerer Teil trägt auf Grund von Streuung in beliebige Raumrichtungen nicht zum detektierten Messsignal bei (1 und 2).

Das dichte Netz aus Optoden ermöglicht darüber hinaus eine orts aufgelöste Konzentrationsbestimmung, welche Rückschlüsse auf regionale Hirnaktivierungsmuster erlaubt. Aus diesen Konzentrationsänderungen lässt sich eine charakteristische

Reaktionskaskade im Hirngewebe erkennen (Hoshi, 2003; Fallgatter et al., 2004; Böcker et al., 2008). Bei Zunahme der Hirnaktivität wird akut Sauerstoff benötigt, der im Blut vorhanden ist. Dadurch kommt es aktuell zu einem initialen Sauerstoffverbrauch, welcher zu einem Absinken der örtlichen Konzentration an Oxy-Hb bei gleichzeitigem Anstieg von Deoxy-Hb an den Orten vermehrter Neuronenaktivität führt. Mit einer Latenzzeit von wenigen Sekunden folgt dann ein kompensatorischer Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) mit einem Anstieg der Oxy-Hb-Konzentration bei gleichzeitig abfallendem Deoxy-Hb. Dieses charakteristische Muster von Sauerstoffverbrauch und anschließend überkompensierender Sauerstoffanlieferung wurde erstmals von Fox und Kollegen in einer PET-Untersuchung dargestellt (Fox et al., 1986).

Die fNIRS besitzt im Vergleich zu anderen Messmethoden zur Bestimmung der Hirnaktivität entscheidende Vorteile (Hoshi, 2003). So geht sie mit einem vergleichsweise geringen technischen Aufwand einher, ist transportabel und ohne Nebenwirkungen. Sie ist weitgehend unempfindlich gegenüber Bewegungsartefakten. Dies führt zu einer wesentlich geringeren Einschränkung der Probanden, da die Notwendigkeit einer Kopffixierung entfällt.

Nachteilig ist die geringe Erfassungstiefe, sodass lediglich Vorgänge in Hirnregionen abgebildet werden können, die maximal 3 cm unter der Schädeldecke liegen (Hoshi, 2003). Im Vergleich zur fMRT ist bei dem gegenwärtigen Entwicklungsstand dieser noch jungen Messmethode die räumliche Auflösung deutlich geringer, weshalb die exakte anatomische Lokalisierung der gemessenen Aktivierung noch relativ ungenau ist.

4.5 Studiendesign

Die Untersuchungen fanden im Labor der Psychophysiologie und funktionellen Bildgebung der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Würzburg unter der Leitung von PD Dr. M. Herrmann statt.

Alle Probanden führten denselben Versuchsablauf durch. Nach einer Blutabnahme zur Aufnahme in eine Versuchspersonenkartei gaben die Probanden am

Versuchstermin zunächst ihre schriftliche Einverständniserklärung für den folgenden Versuch. Vor Beginn und nach Abschluss des NIRS-Experiments wurden den Probanden verschiedene Fragebögen vorgelegt. Während des Versuchsablaufs wurde mittels der fNIRS kortikale Aktivierung über der linken Hemisphäre gemessen, wobei die Spiegelneuronenareale PMC, IPL und IFG (siehe Kapitel 2.4) mit erfasst wurden. Proband und Versuchsleiter, die sich an einem quadratischen Tisch gegenüber saßen, führten objektbezogene Greifbewegungen aus. Dazu waren auf dem Tisch zwei Geschirrsätze aufgebaut, wovon das Gelbe auf der Seite des Probanden, und das Weiße auf der Seite des Versuchsleiters stand (siehe Abbildung 4.2). Als Hilfestellung zur Orientierung für die vorgesehenen Positionen der Objekte wies die Tischdecke weiße Markierungen auf. Die Objekte konnten auf zwei verschiedene Arten arrangiert werden; in einer Stapelposition am Rande des Tisches und in einer Gebrauchsposition in der Mitte des Tisches. Zu jedem Tischset gehörten fünf Gegenstände: ein großer Teller, ein kleiner Teller, eine Serviette, eine Gabel und ein Becher. In dieser Reihenfolge sollten sie auch in die Stapelposition gebracht werden. Um die Objekte in die Gebrauchsposition zu befördern, sollte die umgekehrte Reihenfolge gewählt werden, beginnend mit dem Becher, gefolgt von der Gabel, der Serviette und so weiter.

Das Aufgabendesign enthielt vier Bedingungen: (1) der Proband sollte den Versuchsleiter dabei beobachten, wie er sein weißes Tischset bewegte (*Beobachten*), (2) der Proband sollte sein eigenes gelbes Tischset umarrangieren (*Ausführen*), (3) der Proband sollte die gelben Objekte gleichzeitig mit dem Versuchsleiter gemeinsam transportieren (*Gemeinsam*), (4) der Proband sollte nacheinander zunächst das gelbe und dann das weiße Tischset mit abwechselnden Bewegungen positionieren (*Abwechselnd*). Erfolgte die Bedingung ausgehend von der Gebrauchsposition, so begann der Proband mit dem großen gelben Teller, der Versuchsleiter folgte mit dem kleinen gelben Teller, worauf der Proband nach der gelben Serviette griff, und so weiter, bis beide Tischsets in der Stapelposition abgelegt waren. Auch diese Bedingung wurde in umgekehrter Reihenfolge gefordert.

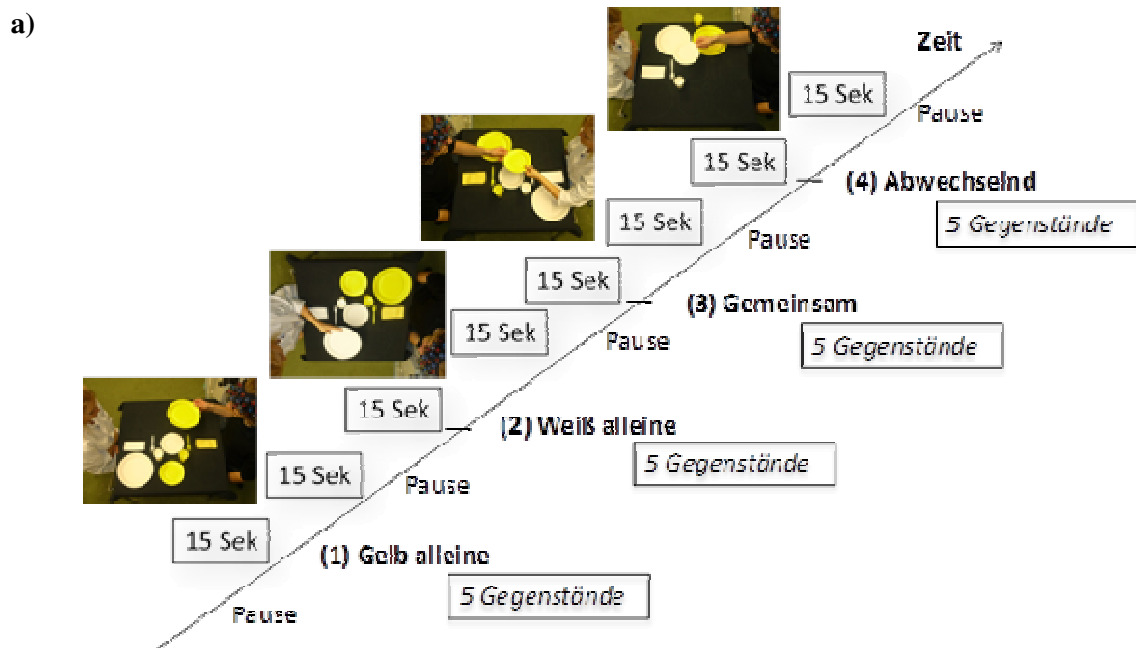


Abbildung 4.2 a) Experimentelles Design: pseudorandomisiertes Blockdesign mit 4 Bedingungen (Blocklänge = 15 Sek.) und 8 Wiederholungen, vor und nach jedem Block Pause (Pausenlänge = 15 Sek.)
b) links Gebrauchsposition, rechts Stapelposition)

Die verschiedenen Aufgabenstellungen wurde mit dem Computerprogramm Presentation 12.2 (Neurobehavioral Systems, Albany, CA) gegliedert und angezeigt. Die vier Versuchsbedingungen wurden in einem Blockdesign pseudorandomisiert. Jede Bedingung wurde acht Mal wiederholt (vier Mal Stapelposition, vier Mal Gebrauchsposition), woraus sich mit $8 \times 4 = 32$ Blocks ergaben. Jeder Block dauerte 15 Sekunden. Vor jedem Block war eine Pause von weiteren 15 Sekunden angelegt, in der die Probanden angewiesen wurden ruhig auf ihrem Stuhl zu sitzen und einen Punkt in der Mitte des Tisches zu fixieren. Die Blöcke waren als Paar angeordnet,

unterbrochen durch die 15-sekündige Pause. Im ersten Block wurden die Objekte von der Stapelposition in die Gebrauchsposition transportiert, im zweiten Block wurden sie aus der Gebrauchsposition wieder zurück in die Stapelposition gebracht. Ein Beispiel dieses pseudorandomisierten Blockdesigns ist in Abbildung 4.2(a) gegeben. Der Beginn und die Art des Blocks wurden dem Versuchsleiter auf einem Monitor hinter dem Probanden gezeigt. Gleichzeitig wurde die Art des Blocks auch über einen Lautsprecher angesagt. So ertönte „Weiß alleine“ für die Beobachtungsbedingung, „Gelb alleine“ für das selbstständige Ausführen der Bewegungen, „Gemeinsam“, wenn ein gemeinsames Transportieren der Gegenstände mit dem Versuchsleiter erfolgen sollte, und „Abwechselnd“, wenn Proband und Versuchsleiter abwechselnd einen Gegenstand bewegen sollten. Während des Übens der Bewegungsabläufe wurde darauf geachtet, dass die Länge der Aktivierungsphase für jede Bedingung gleich blieb (ca. 12 Sekunden). Insgesamt dauerte das Experiment ungefähr 20 Minuten.

4.6 Untersuchungsablauf

Alle Versuchspersonen wurden jeweils in einer Sitzung untersucht, die ca. 60 min dauerte. Nach schriftlicher Einwilligung füllten alle Teilnehmer vor der eigentlichen fNIRS-Untersuchung den ADS- und den PANAS-Fragebogen aus. Danach wurden den Probanden Erläuterungen über die verwendete Nahinfrarotspektroskopie gegeben. Anschließend setzten sich die Probanden in einen Lehnstuhl. Zur Messung der Kortexaktivierung in den relevanten Hirnarealen, im folgenden „Regions of Interest“ (ROIs) genannt, wurde eine 3x11 Optodenhaube verwendet, die aus 17 Lichtemittern und 16 Photodetektoren bestand. Der Optodenabstand betrug 3 cm, somit wurde ein Areal von ungefähr 6 x 30 cm bedeckt. Insgesamt wurden 52 Kanäle gemessen, siehe hierfür auch Abschnitt 4.4. Zur Anwendung kam das ETG-4000 der Firma Hitachi Medical Corporations. Dieses benutzt die „continuous wave“-Methode mit einer Messrate von 10 Hz. Hierbei wird nahinfrarotes Licht mit einer Wellenlänge von 695 ± 20 nm und 830 ± 20 nm verwendet.

Nach Beantwortung eventuell aufgekommener Fragen zur verwendeten Technik, wurden die anatomischen Referenzpunkte für die Positionierung der NIRS-Haube

bestimmt. Da die Bewegungen im Experiment mit der rechten Hand ausgeführt werden sollten, war in Anlehnung an die Ergebnisse von Shmuelof und Kollegen (Shmuelof et al., 2008) mit einer Aktivierung entsprechender Kortexareale in der linken Hemisphäre zu rechnen, sodass die Haube über der linken Hemisphäre platziert wurde. Die unterste Optode im Frontalbereich wurde so positioniert, dass ihre Distanz zum Nasion 10% der gesamten Scheitellänge (d.h. der Strecke zwischen Nasion und Inion) betrug. Die mittlere Optode der untersten Reihe wurde in Anlehnung an das internationale 10-20 System für EEG auf die Elektrodenposition T3 gelegt. Der Referenzpunkt T3 wurde bei einem Viertel der Kop fzirkumferenz (in Ohrnähe) markiert (siehe Abbildung 4.3). Der Proband wurde instruiert, keine anderen Bewegungen als die für den Versuchsablauf geforderten zu vollführen. Auch der Augenkontakt zum Versuchsleiter sollte vermieden werden. Alle Bedingungen wurden in einem Probedurchlauf einmal durchgespielt. Bei Unklarheiten wurden die Instruktionen wiederholt. So sollte erreicht werden, dass die Bewegungsabläufe korrekt durchgeführt und die Pausen zwischen den einzelnen Blöcken auch eingehalten wurden. Nach dem Testlauf wurde die NIRS-Haube an den vorher markierten Positionen ausgerichtet und die Optoden in Kontakt zur Kopfhaut gebracht. Das NIRS-Gerät nahm an jedem Kanal eine automatische Überprüfung der Signalstärke vor. Nachdem alle Optoden in optimalem Hautkontakt gebracht waren, wurde das ca. 20-minütige Experiment mit einer Baseline-Messung gestartet. Nach Beendigung der Aufgabenblöcke wurde die NIRS-Haube abgenommen und der *Asperger Fragebogen* und der *Reading Mind in the Eyes Test* vorgelegt. Abschließend wurden die Probanden über die Ziele der Studie aufgeklärt und gegebenenfalls Fragen zum Versuch beantwortet.



Abbildung 4.3 Position der 3 x 11 NIRS-Haube auf dem Kopf

4.7 Datenanalyse

4.7.1 Funktionelle Aktivierung des Spiegelneuronensystems

Die Datenanalyse erfolgte mit Hilfe laborinterner Auswerteroutinen auf Basis des Computerprogramms Matlab R2008 (MathWorks, Natick, MA). Zunächst wurden langsame Signaldrifts der Daten mit einem Cosinus-Filter nivelliert und die Daten um eventuelle Bewegungsartefakte mittels der von Cui et al. vorgeschlagenen Prozedur (Cui et al., 2010) korrigiert. Diese folgt der Annahme, dass Hirnaktivierung gleichgesetzt wird mit einem Oxy-Hb Anstieg und einem Deoxy-Hb-Abfall. Steigen nun sowohl Oxy-Hb als auch Deoxy-Hb, wird dies als Artefakt gewertet. Somit wird die Hirnaktivierung nach Erfolgen der Cui-Korrektur nicht mehr einzeln für Oxy-Hb und Deoxy-Hb betrachtet, sondern als zusammengefasste Kortexaktivierung. Die derart prozessierten fNIRS-Daten ergeben dann ein Maß für die örtliche neuronale Aktivität. Anschließend wurde eine Baselinekorrektur jeweils zehn Sekunden vor jedem Block vorgenommen, um interindividuelle Baselineunterschiede zu korrigieren, und die einzelnen Durchgänge je Bedingung und je Kanal gemittelt.

Um Areale zu identifizieren, die während der vier Versuchsbedingungen *Ausführen*, *Beobachten*, *Gemeinsam* und *Abwechselnd* eine kortikale Aktivierung zeigten, wurde über alle Versuchspersonen, für jeden Kanal und jede Versuchsbedingung der Kontrast zwischen der durchschnittlichen Kortexaktivierung der Baseline (5 Sekunden vor Beginn des Blocks) und der Aktivierungsphase (zum mittleren Maximum der hämodynamischen Antwort zwischen 7 und 13 Sekunden jedes Blocks) berechnet. Die so erhaltenen Werte der Nettoaktivität (Differenz) wurden den unterschiedlichen Bedingungen zugeordnet. Diese Kontraste wurden mittels einseitiger t-Tests gegen 0 geprüft. Hierzu und zu den weiteren statistischen Verfahren wurde das Programm SPSS 19.0 (IBM SPSS Statistics) verwendet. Zur alpha-Korrektur für multiples Testen wurde die „False Discovery Rate“ (FDR) mit einem nominellen Alpha von 5% bei einseitigen Tests genutzt.

Für die Bedingung *Beobachtung* (OBS) ergab die FDR einen Schwellenwert von $p < 0.022$, $t[58] = 2.0589$, für die Bedingung *Ausführen* (SA) einen Schwellenwert von

$p < 0.044$, $t[58] = 1.7353$, für die Bedingung *Abwechselnd* (JA) einen Schwellenwert von $p < 0.024$, $t[58] = 2.0201$, und für die Bedingung *Gemeinsam* (SIM) einen Schwellenwert von $p < 0.0021$, $t[58] = 2.9805$.

Zur Veranschaulichung der Messergebnisse wurde eine Farbkodierung der t-Werte vorgenommen, wobei hohe negative Werte blau und hohe positive Werte rot dargestellt wurden. Mithilfe von Matlab wurde aus den einzelnen Kanälen entsprechenden Farbpunkten eine lückenlose mehrfarbige Fläche erzeugt, die im Wesentlichen der Fläche der 3 x 11-NIRS-Haube auf der linken Hemisphäre entsprach. So ergaben sich die beispielweise in Abbildung 5.2 gezeigten halbschematischen Darstellungen der linken Hemisphäre mit projizierter Farbkodierung, sodass aktive und weniger aktive Areale bei den unterschiedlichen Bedingungen leicht nachvollziehbar wurden.

Ein weiterer Schritt galt der Analyse der Aktivierungsüberschneidung. Eine Überschneidung lag vor, wenn in einem Kanal sowohl für das Ausführen als auch für das Beobachten signifikante t-Werte ermittelt wurden. Dies gilt als Charakteristikum der Spiegelneuronennaktivität. Nur die Kanäle, die sich in beiden Bedingungen signifikant von der Baseline unterschieden, wurden dem SNS zugeordnet. Auch hier wurde geprüft, inwieweit die Überschneidungskanäle in den vordefinierten ROIs lagen.

In Anlehnung an bereits publizierte Ergebnisse (Egetemeir et al., 2011) wurde überprüft, ob auch hier festgestellt werden konnte, dass abwechselnde Interaktion zwischen Proband und Versuchsleiter zu höherer kortikaler Aktivität führt als alleiniges oder gemeinsames Ausführen der objektbezogenen Greifbewegung. Hierzu wurde die Nettoaktivität der Ausführungsbedingungen für jeden Kanal in folgender Weise kontrastiert: *Abwechselnd* > *Gemeinsam*, *Abwechselnd* > *Ausführen*, *Gemeinsam* > *Ausführen*. Es folgte auch hier eine FDR-Korrektur von 5 %. Für den Vergleich *Abwechselnd* > *Ausführen* ergab die FDR einen Schwellenwert von $p < 0.00039$ bei einem T-Wert von $t[58] = 3.55$. Im Vergleich *Abwechselnd* > *Gemeinsam* ergab die FDR einen Schwellenwert von $p < 0.023$ bei einem T-Wert von $t[58] = 2.041$. *Gemeinsam* > *Ausführen* führte zu keinem auf dem FDR-Level korrigierten signifikanten Unterschied.

4.7.2 Genotypisierung

Im zweiten Teil der Studie wurde die Beziehung zwischen einer unterschiedlichen Ausprägung der SN-Aktivität und genetischen Faktoren untersucht. Hierzu wurden im Rahmen der Genotypisierung verschiedene Allelkombinationen des funktionellen Längenpolymorphismus der 5-HTTLPR (Serotonin-Transporter linked polymorphic region) und des val158met-Polymorphismus der COMT (Catechol-O-Methyltransferase) gewählt. Für Hintergründe der Genotypen siehe Kapitel 2.6 und zum Vorgang der Genotypisierung siehe Kapitel 4.3. Letztere wurde dankenswerterweise durch die Mitarbeiter des Genetiklabors der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Würzburg unter Leitung von Prof. Dr. Andreas Reif durchgeführt.

Von 58 Probanden, die das Experiment erfolgreich absolvierten, konnte **COMT** in einem Fall nicht bestimmt werden. 18 Personen wiesen die homozygote Allelkombination met/met auf (11 weiblich, 7 männlich), während val/val bei 13 Personen (8 weiblich, 5 männlich) vorhanden war. Es verblieben 27 heterozygote Allelträger (16 weiblich, 11 männlich).

Die **SERT** wurde ebenfalls bei allen 58 Probanden untersucht. Davon erwiesen sich 30 Probanden als Träger der homozygoten Allelkombination (SS bzw. LL). Hiervon entfielen 14 auf das SS-Allel (9 männlich, 5 weiblich) und 16 auf das LL-Allel (6 männlich, 10 weiblich).

Für COMT wurden Gruppen gebildet, die entweder nur homozygote Allelträger (met/met oder val/val) oder auch Kombinationen aus homozygoten und heterozygoten Allelträgern enthielten. Gleiches erfolgte mit SERT, wobei die homozygoten Allelkombinationen (SS oder LL) verglichen wurden. Im Weiteren wurden auch hier Probandengruppen mit homozygoten und heterozygoten Allelträgern gebildet und analysiert.

Zur Überprüfung eines genetischen Einflusses auf die SN-Aktivität wurde mittels der Varianzanalyse nach signifikanten Interaktionen zwischen den Faktoren Versuchsbedingung und Genotyp-Polymorphismus gesucht. Anschließend wurden die Genotypen in Post-Hoc t-Tests einem Gruppenvergleich der Spiegelneuronenaktivierung bei einzelnen Versuchsbedingungen unterzogen.

4.7.3 Psychologische Testverfahren

Im dritten Teil der Untersuchung sollte geprüft werden, ob eine Beziehung zwischen den Ergebnissen der in Kapitel 4.2. vorgestellten psychologischen Testverfahren und der kortikalen Aktivierung während des fNIRS-Versuchs besteht.

Für den einzig signifikanten Kanal für den Kontrast (*Abwechselnd > Ausführen*) wurden Korrelationen mit den Fragebogenergebnissen berechnet. Letztere setzten sich zusammen aus dem ADS-Wert, dem *Reading Mind in the Eyes Test* und dem Asperger-Test, der noch einmal in seine 5 Unterkategorien geteilt wurde: Social Skills, Attention Switching, Attention to Detail, Communication und Imagination.

5 Ergebnisse

5.1 Funktionelle Aktivierung des Spiegelneuronensystems

Die t-Werte der Kontrastberechnungen zwischen den Bedingungen *Ausführen*, *Beobachten*, *Gemeinsam*, *Abwechselnd* und der Baseline sind in Tabelle 5 - 8 im Anhang aufgeführt und in Abbildung 5.2 grafisch dargestellt. Insgesamt zeigten sich in allen vier Bedingungen signifikante Aktivierungsmuster in weiten Bereichen des Gehirns. In den vordefinierten ROIs ergab sich folgendes Bild:

Im Areal *PMC* (Kanäle #5, #6, #15, #16) fanden sich speziell für die Bedingungen *Ausführen* und *Abwechselnd* Aktivierungen, für Kanal #6 für alle vier Bedingungen. Im Areal *IFG* (Kanäle #24, #34) wurden Aktivierungen für alle vier Bedingungen gemessen, ebenso im Areal *IPL* (Kanäle #20, #29, #30, #39, #40). Es fiel auf, dass sich die gemessene Aktivierung in vielen Fällen nicht auf die Kanäle innerhalb der vordefinierten ROIs beschränkte. So fand sich eine Aktivierung einerseits in unmittelbar angrenzenden Kanälen, andererseits auch in einer abseits der genannten Areale gelegenen Position im okzipitalen Kortex.

Bei der Bedingung *Ausführen* zeigte sich kortikale Aktivierung in 45 Kanälen¹ (s. Tabelle 5 im Anhang), und somit in fast allen Bereichen des untersuchten Areals.

Bei der Versuchsbedingung *Beobachten* (siehe Tabelle 6 im Anhang) ergab sich bei 22 Kanälen eine signifikante Aktivierung, besonders im frontalen und parietookzipitalen Bereich².

Bei der Versuchsbedingung *Gemeinsam* und *Abwechselnd* fand sich ein ähnliches Aktivierungsmuster mit einem frontalen und parietookzipitalen Bereich (siehe Tabelle 7 und Tabelle 8 im Anhang). Für die Bedingung *Gemeinsam* wurde das Signifikanzniveau in 18 Kanälen³ erreicht, für die Bedingung *Abwechselnd* in 40 Kanälen⁴.

¹ Signifikante Kanäle für *Ausführen*: 1, 3-35, 38-44, 49-52

² Signifikante Kanäle für *Beobachten*: 6-7, 11-13, 18-22, 24, 28-34, 39-40, 42-43

³ Signifikante Kanäle für *Gemeinsam*: 6, 9-10, 14, 17, 19-21, 24, 28-31, 39-42, 50-51

⁴ Signifikante Kanäle für *Abwechselnd*: 3-11, 13-24, 27-32, 34-35, 38-44, 49-52

Als signifikante **Überschneidungskanäle** zwischen den Bedingungen *Beobachten* und *Ausführen* erwiesen sich 22 Kanäle⁵, unter denen sowohl Kanäle des IPL (#20, #29, #30, #39, #40), und des IFG (#24, #34) als auch ein Kanal des PMC (#6) vertreten waren (siehe Tabelle 12). Diese Areale erfüllten somit die Kriterien des SNS, indem sie sowohl bei der Beobachtung einer Handlung als auch bei deren Ausführung aktiviert wurden.

Bei der Berechnung möglicher Kontraste zwischen den einzelnen Ausführungsbedingungen *Abwechselnd*, *Gemeinsam* und *Ausführen* (siehe Abbildung 5.3) zeigte sich eine signifikant stärkere Aktivierung im Kanal #40 für die Bedingung *Abwechselnd* im Vergleich zu *Ausführen* ($t[58] = 3.5543$, $p < 0.0004$). Der Kurvenverlauf für Kanal #40 für alle Bedingungen ist in Abbildung 5.1 dargestellt.

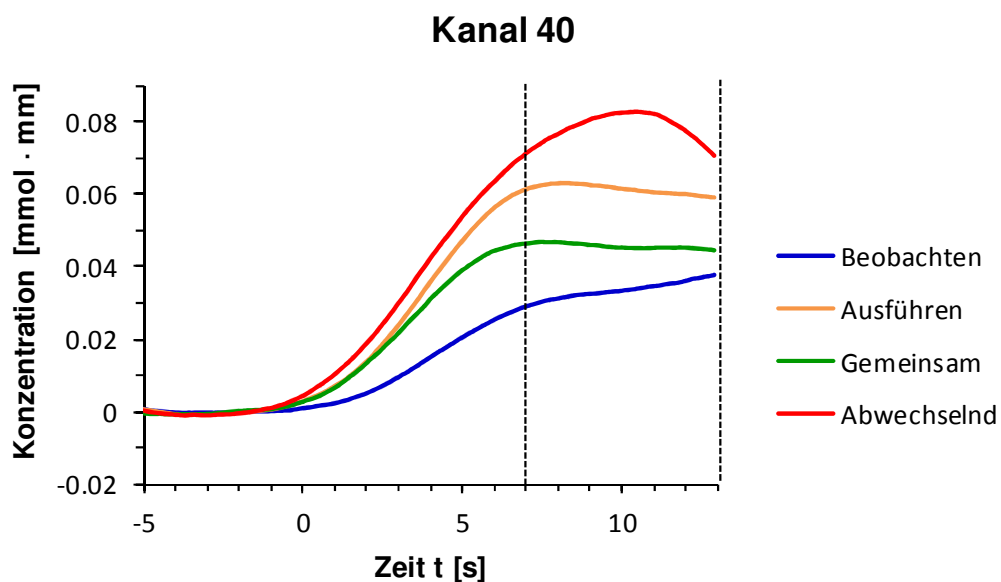


Abbildung 5.1: Kortikale Aktivierung über Kanal 40 für die vier Versuchsbedingungen über die Zeit aufgetragen.

Auch der Vergleich *Abwechselnd* > *Gemeinsam* überlebte die FDR-Korrektur von 5% ($t[58] = 2.04$, $p < 0.023$) und dies in allen Kanälen bis auf Kanal #36.

Weder für den Vergleich *Gemeinsam* > *Ausführen* noch für den Vergleich *Beobachten* > *Ausführen* erreichte ein Kanal das korrigierte Alphaniveau.

⁵ Signifikante Überschneidungskanäle: 6-7, 11-13, 18-22, 24, 28-34, 39-40, 42-43

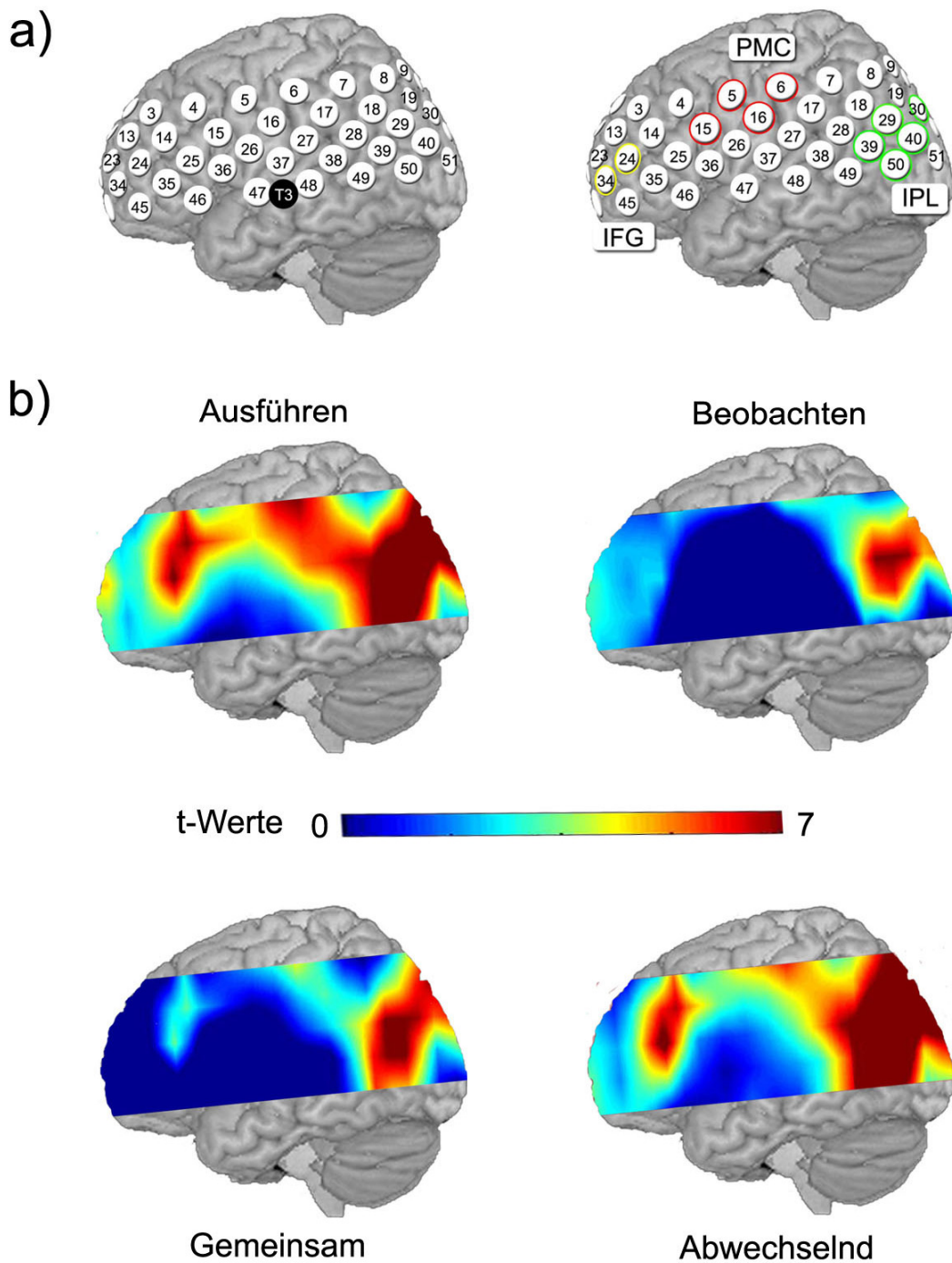


Abbildung 5.2 a) Position des Probesets und der Kanäle auf der linken Hemisphäre mit Darstellung der ROIs; mittlere Optode der untersten Reihe positioniert über T3. b) Regionale Verteilung der kortikalen Aktivität für die vier Versuchsbedingungen jeweils gegen die Baseline. Rote Areale entsprechen hohen t-Werten, wobei die Farbskala von blau nach rot t-Werte von 0 - 7 repräsentiert.

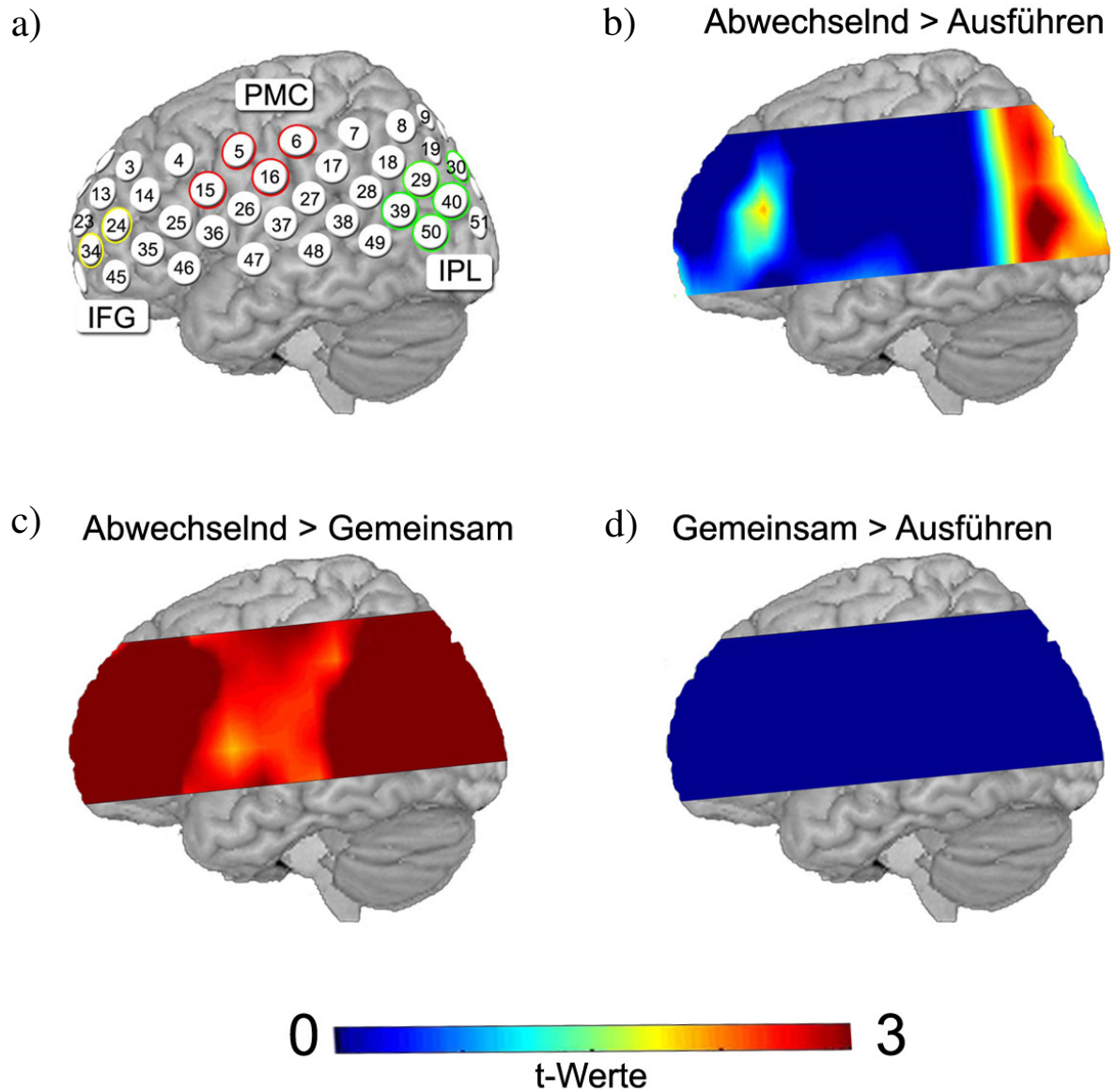


Abbildung 5.3 a) Position des Probesets und der Kanäle auf der linken Hemisphäre mit Darstellung der ROIs; **b-d)** Regionale Verteilung der kortikalen Aktivität im Vergleich zwischen den Versuchsbedingungen. Rote Areale entsprechen hohen t-Werten, wobei die Farbskala von blau nach rot t-Werte von 0 - 3 repräsentiert.

5.2 Genetische Korrelationen

5.2.1 SERT

Der Vergleich der beiden Bedingungen *Abwechselnd* und *Ausführen* in Abhängigkeit vom Serotonintransporterpolymorphismus mittels einer Varianzanalyse ergab eine signifikante Interaktion Bedingung x Sert von $F[1,28] = 4.48$ $p < 0.05$ für den zuvor definierten Kanal #40. Des Weiteren ergab sich ein Haupteffekt Bedingung ($F[1,28] = 18.24$; $p < 0.001$), jedoch zeigte sich kein Haupteffekt Sert ($F[1,28] = 1.87$ $p = 0.18$). Post-Hoc T-Tests zeigten eine signifikant höhere Aktivierung in der Bedingung *Abwechselnd* im Vergleich zur Bedingung *Ausführen* für die SS-Genotypträger ($m_{\text{diff [Abw-Ausf]}} = 0.035 \pm 0.03$) im Vergleich zu den LL-Genotypträgern ($m_{\text{diff [Abw-Ausf]}} = 0.012 \pm 0.03$; $t[28] = 2.2$, $p < 0.05$) (siehe Abbildung 5.4).

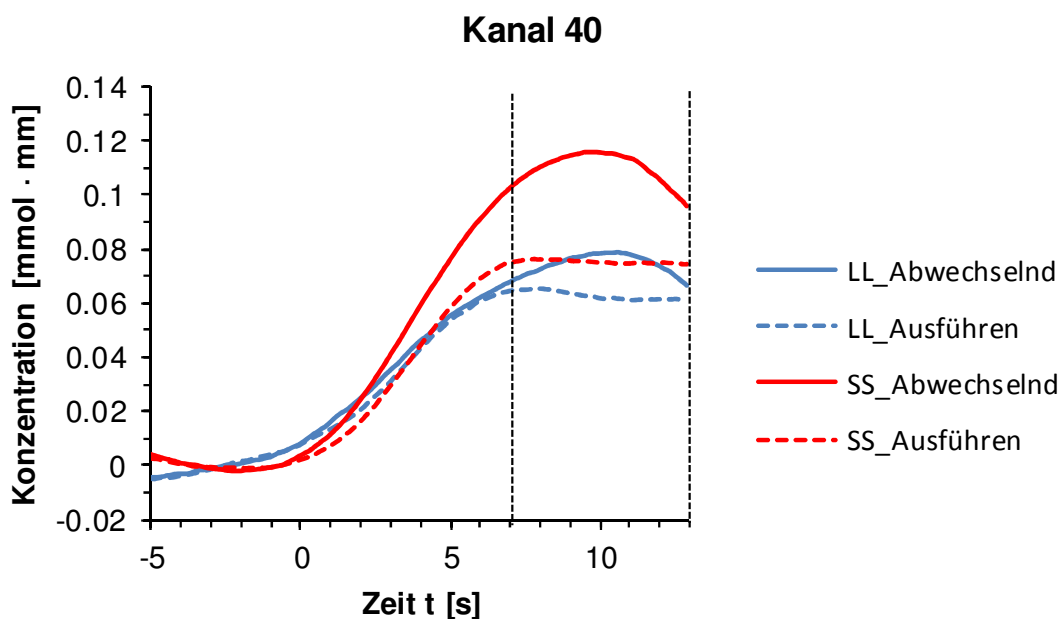


Abbildung 5.4 Kurvenverlauf für die zwei Versuchsbedingungen *Ausführen* und *Abwechselnd* für die homozygoten SERT Genotypenträger SS und LL über Kanal 40.

Im weiteren Einzelvergleich zeigte sich, dass dieser Effekt hauptsächlich durch höhere Werte in der Bedingung *Abwechselnd* der SS-Genotypträgern ($m = 0.11 \pm 0.05$) im Vergleich zu den LL-Genotypträgern ($m = 0.07 \pm 0.06$; $t[28] = 1.82$, $p_{\text{st}} < 0.05$)

getragen wird, ohne signifikante Unterschiede in einer der anderen Bedingungen (alle $t < 1$, $p > 0.35$) (siehe Abbildung 5.5).

Auch in den angrenzenden Kanälen #30 ($F[1,28] = 5.3$, $p < 0.05$) und #41 ($F[1,28] = 7.1$, $p < 0.05$) fanden sich signifikante Interaktionen zwischen Bedingung und SERT mit jeweils höheren differentiellen Aktivierungswerten für die SS-Genotypträger im Vergleich zu den LL-Genotypträgern (#41: $M_{SS} = 0.03 \pm 0.03$; $M_{LL} = 0.00 \pm 0.02$; $T[28] = 2.66$, $p < 0.05$; #30: $M_{SS} = 0.025 \pm 0.03$; $M_{LL} = 0.00 \pm 0.02$; $T[28] = 2.31$, $p < 0.05$).

Die Untersuchung auf genetische Modulation des Kontrastes *Abwechselnd* > *Gemeinsam* zeigte für SERT keinerlei signifikante Gruppenunterschiede zwischen den homozygoten Genotypträgern. Da der Vergleich *Gemeinsam* > *Ausführen* keine signifikanten Aktivierungsunterschiede aufwies, wurde für diesen Kontrast auch keine genetische Modulation berechnet.

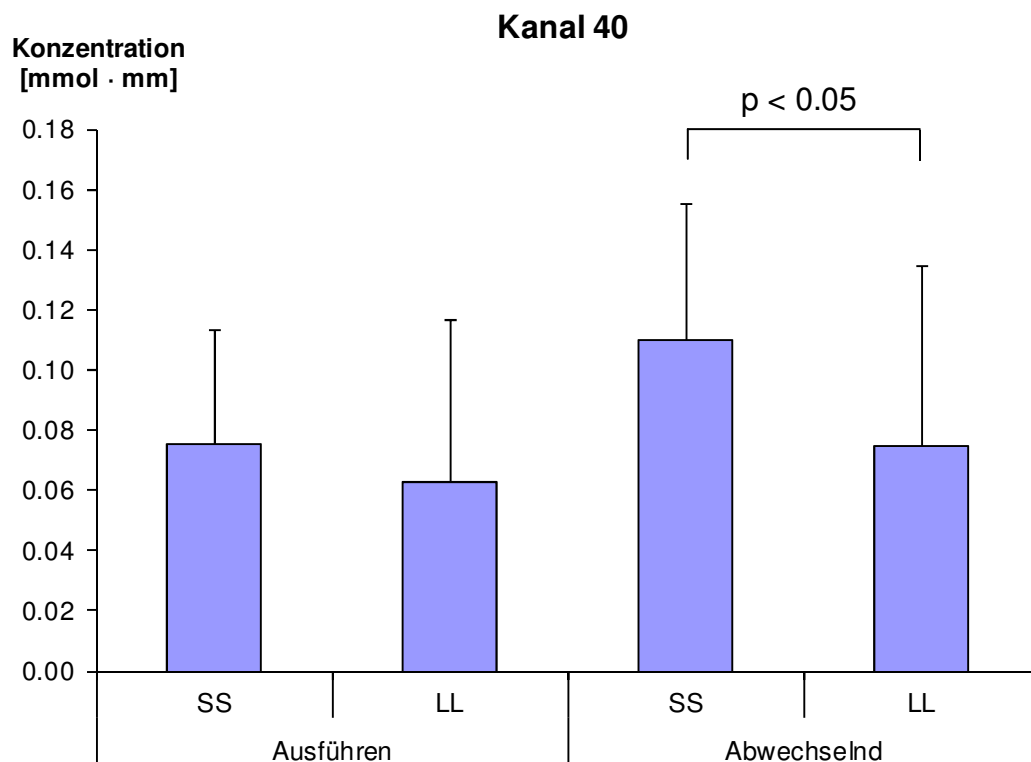


Abbildung 5.5: Mittelwert und Standardabweichung für die zwei Bedingungen *Ausführen* und *Abwechselnd* für die homozygoten SERT Genotypträger SS und LL für die Aktivierung im Kanal 40.

5.2.2 COMT

Für den Kontrast *Abwechselnd* > *Ausführen* zeigten sich keinerlei *COMT*-Effekte. Im Vergleich *Abwechseln* > *Gemeinsam* fand sich nur im Kanal #17 mit $t[29] = 2.33$, $p < 0.05$ ein auf dem nicht korrigierten Alpha Niveau von 5% signifikanter Gruppenunterschied. Dieser lässt sich nicht durch einen Einzeleffekt einer Bedingung erklären, denn sowohl für die Bedingung *Abwechselnd* ($t[29] = 1.67$, $p = 0.11$) als auch für die Bedingung *Gemeinsam* ($t[29] = 0.90$, $P = 0.38$) fand sich für Kanal #17 kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den homozygoten *COMT* Genotypträgern. Der Kontrast *Gemeinsam* > *Ausführen* wurde aus den oben genannten Gründen nicht auf eine genetische Modulation durch *COMT* untersucht.

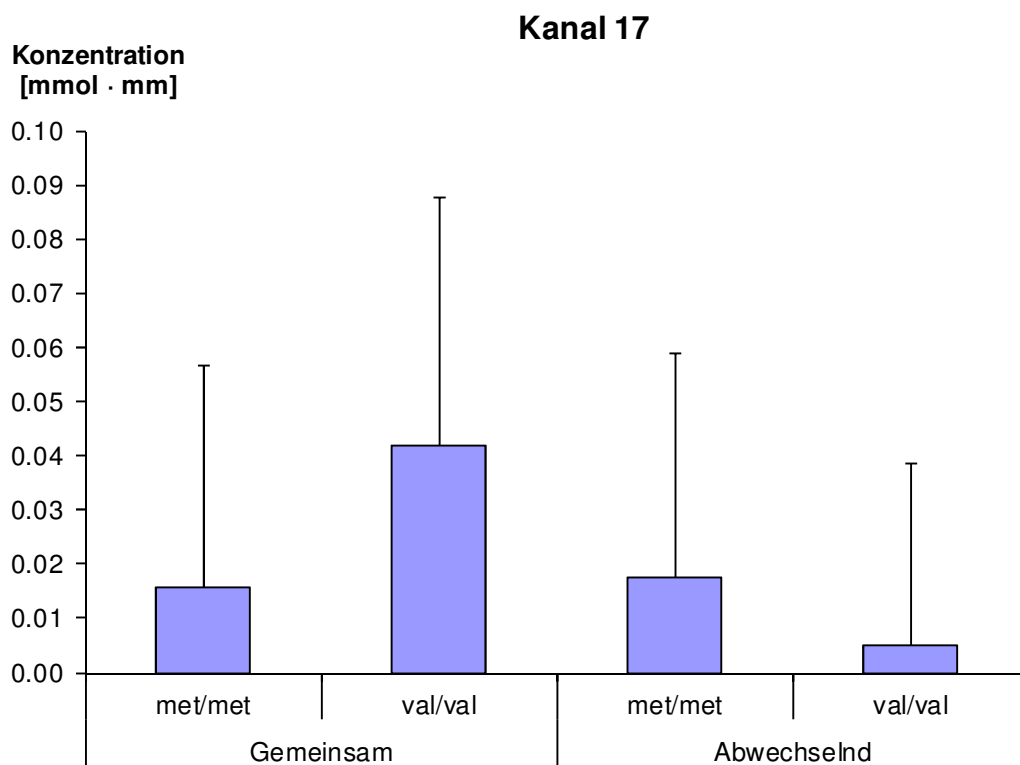


Abbildung 5.6: Mittelwert und Standardabweichung für die zwei Bedingungen *Abwechselnd* und *Ausführen* für die homozygoten *COMT* Genotypträger Met/Met und Val/Val für die Aktivierung in Kanal 17.

5.3 Korrelationen mit Fragebögen

Für den Serotonintransporter zeigte sich nur für die Subskala *Attention Switching* des Asperger-Tests ein signifikanter Unterschied zwischen den Genotypgruppen, indem die SS-Genotypträger geringere Werte aufwiesen. Für die restlichen Variablen wie Alter, Depressivität (*ADS-Test*) oder auch die Erkennensrate emotionaler Ausdrücke (*Reading Mind in the Eyes Test*) ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 1).

		SS (N = 14)		LL (N = 16)		T	df	p
		m	sd	m	sd			
Alter		23.71	3.91	23.13	2.50	0.50	28	0.62
ADS-T-Wert		45.43	7.96	46.00	8.15	-0.19	28	0.85
Eyes Test		25.50	2.96	25.50	4.18	0.00	28	1.00
Asperger-Test	Social Skills	0.71	0.99	1.06	1.12	-0.89	28	0.38
	Attention Switching	3.14	1.56	4.56	1.31	-2.70	28	0.012
	Attention to Detail	4.07	1.78	3.81	2.51	0.32	28	0.75
	Communication	1.79	1.85	2.06	1.88	-0.41	28	0.69
	Imagination	3.29	1.44	2.50	1.15	1.66	28	0.11
	Gesamtsumme	13.00	3.04	14.00	5.34	-0.62	28	0.54
PANAS	Positive Affektskala	3.21	0.78	3.06	0.59	0.58	28	0.57
	Negative Affektskala	1.20	0.24	1.27	0.45	-0.51	28	0.61

Tabelle 1: Vergleich der homozygoten SERT-Genotypen SS und LL für die Variablen Alter, Depressivität im ADS-Test und die Ergebnisse von Asperger-Test, Reading Mind in the Eyes Test und PANAS.

Im Vergleich der homozygoten *COMT*-Genotypträger bestand in keiner der untersuchten Variablen ein signifikanter Gruppenunterschied (siehe Tabelle 2).

Im Weiteren wurde überprüft, inwieweit der für den Kontrast *Abwechselnd > Ausführen* signifikant gewordene Kanal #40 (mit höheren Differenzen für die SS-Genotypträger) mit den subjektiven und behavioralen Daten korreliert. Dabei

zeigte sich eine positive Korrelation mit der Skala *Imagination* und eine negative Korrelation mit der Skala *Attention Switching* des Asperger-Fragebogens (siehe Tabelle 3).

Getrennt für die beiden homozygoten SERT Gruppen zeigte sich nur eine signifikant negative Korrelation ($r = -0.57$, $p < 0.05$) zwischen der Subskala *Attention Switching* und der fNIRS Aktivierung (Kontrast *Abwechselnd > Ausführen*) in Kanal 40 für die LL-Genotypträger (siehe Tabelle 4 und Abbildung 5.7). Die für die Genotypen getrennt durchgeführte Betrachtung der Korrelation mit der Subskala *Imagination* ergab keine signifikanten Ergebnisse.

Die übrigen Kanäle wurden aufgrund der fehlenden Aktivierungsunterschiede zwischen den Bedingungen nicht weiter auf Zusammenhänge mit den subjektiven und behavioralen Maßen untersucht.

		Met/Met (N = 18)		Val/Val (N = 13)		T	df	p
		m	sd	m	sd			
Alter		23.56	2.85	23.08	2.72	0.47	29	0.64
ADS-T-Wert		45.94	8.52	45.85	5.91	0.04	29	0.97
Eyes Test		25.50	3.03	25.31	4.17	0.15	29	0.88
Asperger-Test	Social Skills	1.39	1.79	1.15	1.52	0.38	29	0.70
	Attention Switching	3.78	1.66	3.69	2.25	0.12	29	0.90
	Attention to Detail	4.44	2.41	3.69	2.59	0.83	29	0.41
	Communication	2.39	1.85	1.38	1.50	1.61	29	0.12
	Imagination	2.44	1.42	2.46	1.81	-0.03	29	0.98
	Gesamtsumme	14.44	5.61	12.38	4.79	1.07	29	0.29
PANAS	Positive Affektskala	3.11	0.46	2.98	0.69	0.62	29	0.54
	Negative Affektskala	1.24	0.43	1.21	0.23	0.24	29	0.81

Tabelle 2: Vergleich der homozygoten COMT-Genotypen Met/Met und Val/Val für die Variablen Alter, Depressivität im ADS-Test und die Ergebnisse von Asperger-Test, Reading Mind in the Eyes Test und PANAS.

Kanal 40	Kontrast Abwechselnd > Ausführen		
	r	p	
Alter	0.11	0.42	
ADS-T-Wert	0.04	0.75	
Eyes Test	-0.03	0.84	
Asperger-Test	Social Skills	-0.04	0.75
	Attention Switching	-0.26	0.046
	Attention to Detail	-0.25	0.057
	Communication	0.04	0.77
	Imagination	0.26	0.046
	Gesamtsumme	-0.12	0.38
PANAS	Positive Affektskala	0.11	0.39
	Negative Affektskala	0.08	0.55

Tabelle 3: Korrelationen zwischen dem Kontrast *Abwechselnd > Ausführen* und den Variablen Alter, Depressivität (ADS-Test), Reading Mind in the Eyes Test, Asperger-Test und PANAS für die SS-Genotypen Träger für Kanal 40.

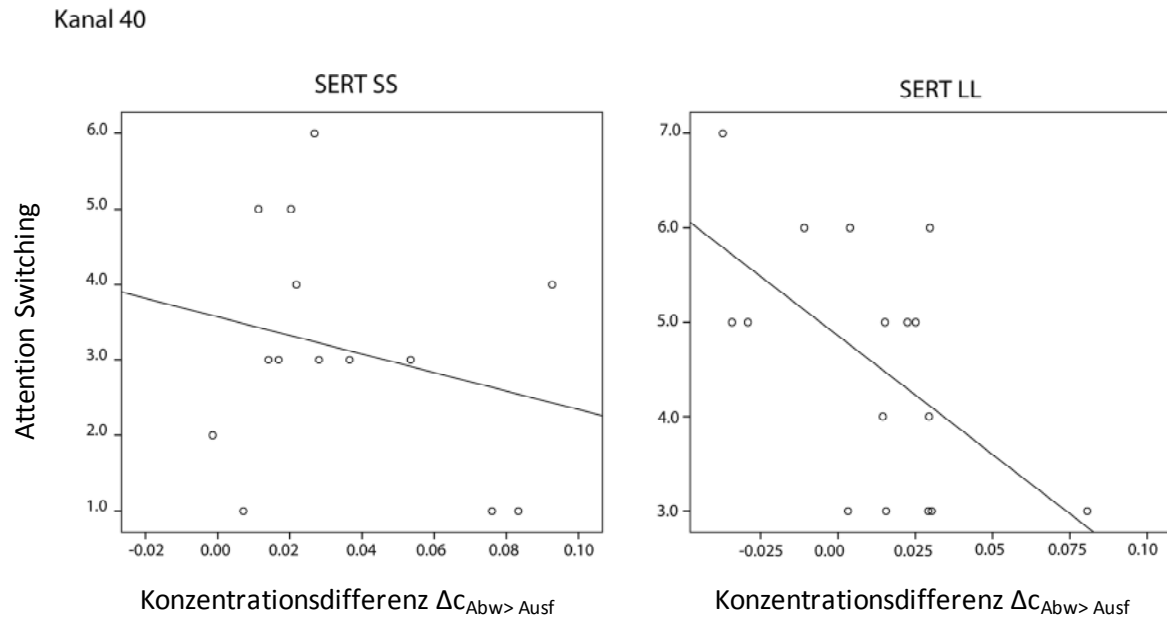


Abbildung 5.7: Korrelationen zwischen dem Kontrast *Abwechselnd > Ausführen* und der Asperger-Test Subskala *Attention Switching* für die homozygoten SERT Genotypkombinationen SS und LL.

		Kontrast Abwechselnd > Ausführen			
Kanal 40		SS		LL	
		r	p	r	p
Alter		0.597	0.024	0.067	0.804
ADS-T-Wert		- 0.338	0.237	0.139	0.608
Eyes Test		- 0.306	0.287	0.226	0.401
Asperger-Test	Social Skills	- 0.345	0.228	- 0.130	0.632
	Attention Switching	- 0.235	0.418	- 0.567	0.022
	Attention to Detail	0.009	0.976	- 0.389	0.136
	Communication	- 0.512	0.061	- 0.113	0.677
	Imagination	0.181	0.535	0.185	0.493
	Gesamtsumme	- 0.454	0.103	- 0.349	0.185
PANAS	Positive Affektskala	0.511	0.062	- 0.390	0.135
	Negative Affektskala	- 0.409	0.146	- 0.059	0.829

Tabelle 4: Kontrast zwischen dem Kontrast *Abwechselnd > Ausführen* und den Variablen Alter, Depressivität (ADS-Test), Reading Mind in the Eyes Test, Asperger-Test und PANAS im Vergleich der beiden homozygoten Genotyp-Gruppen SS und LL für Kanal 40.

6 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie zur Messung der kortikalen Aktivität unter Spiegelneuronen-Provokation genutzt. Ihre Ausprägung in Abhängigkeit von genetischen Varianten wurde untersucht. Zusätzlich sollte der Zusammenhang zwischen genetischen Faktoren und für die soziale Interaktion relevanten Persönlichkeitseigenschaften beleuchtet werden. Ein weiteres Ziel war es, mögliche Korrelationen zwischen der gemessenen kortikalen Aktivität und den ermittelten Persönlichkeitsmerkmalen zu finden.

6.1 Nachweis von Spiegelneuronenaktivität in vordefinierten Arealen

Zunächst wurde SN-Aktivität mithilfe von fNIRS untersucht. Es wurden hierzu vier Versuchsbedingungen verwendet und in Anlehnung an Iacoboni (Iacoboni et al., 1999) SN-Aktivität als kortikale Aktivierungsüberschneidung, d.h. messbare Aktivität sowohl bei der Ausführung als auch bei Beobachtung objektbezogener Greifbewegungen definiert. Diese Messungen wurden in Bezug gesetzt zu den in vorangegangenen Studien verwendeten Regions of Interest: Prämotorischer Kortex (PMC), Inferiorer Parietallappen (IPL) und Inferior frontaler Gyrus (IFG).

SN-Aktivität fand sich in 22 von 52 NIRS-Haubenkanälen. Bemerkenswert ist der Umstand, dass sich wesentlich mehr Kanäle qualifizierten, als auf die ursprünglich von Iacoboni beschriebenen (Iacoboni et al., 1999) und auch in den Studien von Egetemeir und Köhler verwendeten Areale (Egetemeir et al., 2011; Koehler et al., 2012) entfielen. Dies ist wiederum nicht überraschend, berücksichtigt man die Ergebnisse von Studien (Raos et al., 2007; Evangeliou et al., 2009), die mithilfe von anderen Messmethoden durchgeführt wurden. So zeigte sich, dass zusätzlich zur kortikalen Aktivität in den klassischen Spiegelneuronenarealen, abhängig vom Kontext der Handlung und vom Ausmaß der involvierten mentalen Simulation, auch weitere kortikale Subsysteme aktiviert wurden. Dies deutet möglicherweise daraufhin, dass die klassischen

Spiegelneuronenareale nur Bestandteil eines für die Ausführung von Bewegung verantwortlichen größeren neuronalen Netzwerkes sind.

In den klassischen Spiegelneuronenarealen ließ sich in der vorliegenden Arbeit in 5 von 6 IPL-Kanälen, 2 von 2 IFG-Kanälen und 1 von 4 PMC-Kanälen SN-Aktivität feststellen. Die übrigen 14 lagen teilweise in unmittelbarer Nachbarschaft zu den vordefinierten Arealen. So zeigten die Kanäle 19 und 28 in Nachbarschaft des IPL bei allen Versuchsbedingungen ähnlich hohe Werte wie die aktivsten Kanäle dieser ROI. Ebenfalls als sehr aktiv bei allen Bedingungen erwiesen sich 2 Überschneidungskanäle aus dem okzipitalen Kortex (#21, #31). Beim Vergleich der kortikalen Aktivität innerhalb der ROIs zeigte der IPL die höchsten Aktivierungswerte. Dies ist konform mit Ergebnissen der vorangegangenen fNIRS-Studien dieser Klinik zum SNS (Egetemeir et al., 2011; Koehler et al., 2012). Die Bedingung *Ausführen* ergab die höchste Anzahl signifikant aktivierter Kanäle im gesamten untersuchten Kortexgebiet, dicht gefolgt von der Bedingung *Abwechselnd*. Betrachtet man die Qualität der Reaktionen, so fanden sich wie auch bei der oben erwähnten Studie von Egetemeir et al. die aktivsten Kanäle bei der Bedingung *Abwechselnd*.

Zusätzlich war es das Ziel, Ergebnisse der vorangegangenen Studien zu replizieren, in denen sich gezeigt hatte, dass eine Interaktion mit einem Gegenüber zu höherer kortikaler Aktivierung führt als das alleinige Ausführen objektbezogener Greifbewegungen (Wilson et al., 2005; Newman-Norlund et al., 2008; Chersi, 2011). Newman-Norlund et al. untersuchten in ihrer Studie zu neuronalen Prozessen während interindividuellen Handlungsabläufen die Beteiligung des SNS. So wird vermutet, dass mithilfe des SNS durch eine virtuelle Simulation der Handlung des Gegenübers dessen Bewegungsabläufe vorausgesehen werden können. Die Aktivierung der Spiegelneuronenareale sollte demzufolge bei jenen Versuchsbedingungen am ausgeprägtesten sein, bei denen das Vorstellen der Handlung, das Hineinversetzen in das Gegenüber am meisten gefordert wird. Also müssten Hirnareale, die an diesen Simulationsprozessen beteiligt sind (z.B. IPL), eine höhere kortikale Aktivierung bei abwechselnden als bei alleinigen Aufgaben zeigen.

Auch in dieser Arbeit ließen sich signifikante Aktivitätsunterschiede zwischen den einzelnen Bedingungen berechnen. So zeigte sich der Kontrast

Abwechselnd > *Gemeinsam* für alle Kanäle außer #36. Hierbei ergaben sich besonders hohe Werte für die IPL-Kanäle (#40, #50). Das Ausmaß der kortikalen Aktivierung wird umso größer, je mehr die Simulation der Bewegung des Gegenübers gefordert wird. Es zeigt sich, dass die Bewegungssimulation der abwechselnden Koordination der Platzierung der Gegenstände am wichtigsten ist. Bei der gemeinsamen Ausführung der Handlung mit gleichzeitigem Berühren der Gegenstände ist der Aspekt des Vorstellens des geplanten Bewegungsablaufs des Gegenübers nicht von so großer Wichtigkeit. Die Interaktionspartner müssen hier nicht die räumlichen und zeitlichen Aspekte zweier unterschiedlicher Aktionspläne miteinander koordinieren. Die Bewegungsabläufe ähneln sich in größerer Weise als bei der abwechselnden Bewegungskoordination. Zusätzlich gilt es zu bedenken, dass durch das gemeinsame Berühren der Gegenstände die Interaktionspartner sofortige propriozeptive Rückmeldung über die Bewegung ihres Partners bekommen, womit kortikale Simulationsprozesse noch weiter in den Hintergrund treten können.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der oben genannten Studien ließ sich auch in dieser Arbeit der Kontrast *Abwechselnd* > *Ausführen* bestätigen und zwar im IPL-Kanal 40. Dieses Ergebnis lässt sich so erklären, dass die Simulationsfähigkeit beim alleinigen Ausführen von Bewegungen im Gegensatz zur abwechselnden Handlungskoordination kaum gefordert wird, da die eigenen Bewegungen nicht von den räumlichen und zeitlichen Aspekten der Handlung des Aktionspartners abhängen. Es ist zu bedenken, dass von 5 IPL-Kanälen nur einer signifikante Ergebnisse in diesem Kontrast zeigte. Auch die beiden weiteren vordefinierten Spiegelneuronenareale IFG und PMC erbrachten keine signifikanten Reaktionen. Möglicherweise spricht die Bedingung *Abwechselnd* nicht das gesamte SNS an sondern vornehmlich das IPL-Areal. Das hier vorliegende Ergebnis für den IPL-Kanal 40 steht in guter Übereinstimmung mit bisher publizierten Daten (Casile et al., 2011; Egetemeir et al., 2011).

Für den Kontrast *Gemeinsam* > *Ausführen* ergaben sich keine signifikanten Werte, sodass er in weitere Analysen nicht mit einbezogen wurde. Die fehlende Signifikanz dieses Vergleichs könnte darauf zurückgeführt werden, dass sowohl das gemeinsame Transportieren mit gleichzeitigem Berühren der Gegenstände als auch das

alleinige Ausführen der Bewegungen nur wenig Simulationsfähigkeit benötigen und sich somit diese beiden Versuchsbedingungen hinsichtlich der dem SNS zugeschriebenen Fähigkeiten kaum unterscheiden.

6.2 Genetische Modulation sozialer Interaktion

Die zentrale Hypothese einer Korrelation der mit fNIRS gemessenen lokalen kortikalen Aktivierung und unterschiedlichen Genotypen konnte bestätigt werden. Zudem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Persönlichkeitseigenschaften des Asperger-Subspektrums und den Genotypen. Darüber hinaus ergaben sich Hinweise auf eine genetische Modulation der Korrelation von kortikaler Aktivität und Persönlichkeitseigenschaft.

Dies traf für die Bedingung *Abwechselnd* zu, die, wie oben ausgeführt, von großer Bedeutung für eine gute soziale Integrationsfähigkeit ist. Diese auffällig erhöhte kortikale Aktivität fand sich in einem Areal, welches nach bisherigen Kriterien dem SNS zugeordnet wird. Es ist somit möglich, wenn auch nicht bewiesen, dass Teile des SNS, die je nach Aktivitätsgrad mit unterschiedlich ausgeprägten Charaktereigenschaften verknüpft sind, genetisch moduliert werden.

Die Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Genotyp-Polymorphismus und Versuchsbedingungen werden in den nachfolgenden Unterkapiteln diskutiert.

6.2.1 SERT

Erstmalig fand sich in dieser Arbeit experimentelle Evidenz für das von Homberg und Lesch (Homberg et al., 2011) aufgestellte Postulat für das Vorhandensein einer selektionsrelevanten Charaktereigenschaft der SS-Allelträger in Form eines durch gesteigerte kognitive Flexibilität und beschleunigte Entscheidungsfindung verbesserten Adaptationsvermögens an Umgebungsveränderungen.

Zunächst wurden SS-Allelträger vornehmlich mit negativ konnotierten Eigenschaften, wie zum Beispiel einer überhöhten Ängstlichkeit (Lesch et al., 1996; Canli et al., 2005; Althaus et al., 2009; Crisan et al., 2009), einer ausgeprägten

Hypervigilanz, einer Überempfindlichkeit insbesondere auf negative äußere Umgebungsstimuli (Bar-Haim et al., 2007; Fox et al., 2009; Pergamin-Hight et al., 2012) und einer stärkeren neuronalen Schreckreaktion (Hariri et al., 2002; Armbruster et al., 2009) assoziiert, die auch die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung diverser psychiatrischer Erkrankungen nachweislich erhöhen (Caspi et al., 2003; Kaufman et al., 2004; Kendler et al., 2005) und somit für das Überleben von zweifelhaftem Wert waren. Homberg und Lesch hingegen stellten 2011 die These auf, dass diese genetische Grundausstattung in unterschiedlichen Situationen und in Abhängigkeit von sozialen und Umweltfaktoren zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen führen kann (Homberg et al., 2011).

Die erhöhte Wachsamkeit kann also einerseits in Form von Ängstlichkeit im Alltag nachteilig sein, andererseits hilft sie, positive Gelegenheiten rasch zu erkennen und zu nutzen und negative Situationen zu umgehen. Durch das Vermeiden schädlicher Konfrontationen und Wahrnehmen förderlicher Kontakte, beides abhängig von hoher Wachsamkeit, vermuteten Homberg und Lesch, könnte der S-Allel Polymorphismus die Integration in soziale Gefüge erleichtern und somit zu einem Selektionsvorteil führen (Homberg et al., 2011).

Die vorliegende Arbeit beantwortet die eingangs gestellte Frage, ob diese genetisch determinierte verbesserte soziale Integrationsfähigkeit mit ausgeprägterer regionaler kortikaler Aktivität in Verbindung steht. Die Hypothese einer Korrelation mit fNIRS gemessener kortikaler Aktivierung mit unterschiedlichen Genotypen ließ sich bestätigen. Es zeigte sich ein Zusammenhang mit dem SERT-Polymorphismus durch eine Korrelation des für den IPL-Kanal 40 gewonnenen Kontrasts *Abwechselnd > Ausführen* mit den homozygoten S-Allel-Trägern.

Die Anwesenheit des S-Allels hatte einen deutlichen Einfluss auf die gemessene kortikale Aktivierung bei abwechselnder sozialer Interaktion. Der Kontrast *Abwechselnd > Ausführen* war bei SS-Allel-Trägern deutlich stärker ausgeprägt als bei LL-Allel-Trägern. Dieser Effekt resultiert hauptsächlich aus der wesentlich höheren kortikalen Aktivierung der SS-Genotypenträger bei der Bedingung *Abwechselnd* ohne signifikante Unterschiede bei der anderen Versuchsbedingung *Ausführen*. Auch für den IPL-Kanal 30 und den angrenzenden Kanal 41 zeigte sich eine Korrelation zwischen

dem SS-Genotyp und der Ausprägung des Kontrasts *Abwechselnd > Ausführen*, wobei dieses Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren ist, da sich in diesen Kanälen kein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen gezeigt hat.

Das Ergebnis einer bei SS-Homozygoten stärker ausgeprägten kortikalen Aktivierung bei abwechselnder Interaktion, die für die Qualität interpersoneller Koordination von Handlungsplänen im Allgemeinen verantwortlich ist, lässt sich zwanglos in das Thesengefüge von Homberg und Lesch einordnen, die in Anbetracht des mit vielen negativen Eigenschaften assoziierten Short-Allels des Serotonin-Transporter Polymorphismus in ihrem Review die Frage aufwarfen, warum dieser Polymorphismus in der Evolution überlebt hat (Homberg et al., 2011).

Alternativ zu der These von Homberg und Lesch wäre auch denkbar, dass die übersteigerte Ängstlichkeit der SS-Allelträger und damit ihre extrem fokussierte Aufmerksamkeit auf das Gegenüber ursächlich für die erhöhte kortikale Aktivität bei abwechselnder sozialer Interaktion ist. Der Überlebensvorteil ergäbe sich demnach nicht aus einer neutralen Eigenschaft wie der gesteigerten Hypervigilanz, die in unterschiedlichen Situationen und in Abhängigkeit von sozialen und Umweltfaktoren positive oder negative Folgen haben kann, sondern könnte möglicherweise Auswirkung der überwiegend negativ zu bewertenden Eigenschaft der Überängstlichkeit sein.

Für den Kontrast *Abwechselnd > Gemeinsam*, der für alle Kanäle außer #36 galt, ergab sich keine genetische Modulation. Es zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den homozygoten SERT-Genotypenträgern. Das Ansprechen weiterer Kanäle zusätzlich zu den qualifizierten SNS-Kanälen deutet daraufhin, dass in dem gewählten experimentellen Ansatz der gemessene Kontrast *Abwechselnd > Gemeinsam* nicht überwiegend durch SN-Aktivität verursacht wurde. Möglicherweise wird die theoretisch erwartete SN-Aktivität durch eine unspezifische neuronale Antwort überlagert. Vor diesem Hintergrund ist auch nachvollziehbar, dass es nicht zu Gruppenunterschieden in Abhängigkeit von SS- und LL-Allelen kommt.

6.2.2 COMT

Die Analyse der Korrelation der mit fNIRS gemessenen spezifischen kortikalen Aktivierung mit den COMT Homozygoten zeigte entgegen den Erwartungen keinen signifikanten Gruppenunterschied zwischen Met/Met und Val/Val-Trägern für den Kontrast *Abwechselnd > Ausführen*.

Es fand sich jedoch eine genetische Korrelation des Vergleichs *Abwechselnd > Gemeinsam* im Kanal 17. Die Reaktionen in diesem Kanal wurden möglicherweise aufgrund ihrer unmittelbaren Nachbarschaft zum klassischen Spiegelneuronenareal PMC signifikant. Ähnlich wie beim SERT-Polymorphismus unterscheiden sich auch im COMT-System die homozygoten Gruppen unter anderem in Bezug auf Affektivität, emotionale Antwort auf äußere Stimuli (Smolka et al., 2007) und Schreckreaktion (Montag et al., 2008). Hier sind es die Met/Met-Träger, die in den genannten Kategorien besonders ausgeprägte Eigenschaften zeigten. Es war deswegen naheliegend anzunehmen, dass diese Homozygoten analog zur SS-Gruppe eine erhöhte kortikale Aktivierung bei abwechselnder sozialer Interaktion aufweisen.

Die beschriebene genetische Korrelation zum Kontrast *Abwechselnd > Gemeinsam* lässt sich jedoch nicht durch den Einzeleffekt einer Bedingung erklären, da sich sowohl für *Abwechselnd* als auch für *Gemeinsam* kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Met/met- und Val/val-Trägern ergibt. Da aber die Differenz *Abwechselnd > Gemeinsam* signifikant wird, ist davon auszugehen, dass beide Bedingungen jeweils einen Beitrag zu dieser Signifikanz leisten.

Die Ergebnisse zeigen, dass mit dem gewählten Ansatz keine Korrelation zwischen COMT-Polymorphismus und spezifischer kortikaler Aktivierung besteht. Eine solche Verbindung muss demnach grundsätzlich in Frage gestellt werden.

6.3 Zusammenhang zwischen abwechselnder Interaktion, Persönlichkeitseigenschaften und Genotyp

Die Korrelation der Genotypen mit den Ergebnissen der Fragebögen zu Persönlichkeitseigenschaften ergab signifikante Ergebnisse für SERT. Hier zeigte sich für die Asperger-Test-Subskala *Attention Switching* ein signifikanter Gruppenunterschied mit geringeren Werten für die SS-Genotypträger. Da diese Subskala angelegt ist, um pathologische Eigenschaften zu erfassen, sind höhere Werte gleichbedeutend mit niedrigerer Fähigkeit. Auf die Interpretation der Ergebnisse der Subskala *Attention Switching* wird im Unterkapitel 6.3.1 näher eingegangen.

Für die restlichen Variablen wie Alter, Depressivität (*ADS-Test*) oder die Erkennensrate emotionaler Ausdrücke (*Reading Mind in the Eyes Test*) ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Zusätzlich zu der Korrelation zwischen dem SS-SERT-Genotyp und dem Fragebogenergebnis bei der Asperger-Test-Subskala *Attention Switching* auf der einen Seite und zwischen SS-SERT-Genotyp und dem für den IPL-Kanal 40 ermittelten Kontrast *Abwechselnd > Ausführen* auf der anderen Seite, der eine erhöhte kortikale Aktivierung bei abwechselnder Interaktion für diesen Genotyp erbrachte, ergab sich eine weitere interessante Beobachtung.

Die mit fNIRS gemessene kortikale Aktivität korreliert mit den Fragebogenergebnissen. So zeigte sich in Kanal 40 des IPL eine positive Korrelation des Kontrastes *Abwechselnd > Ausführen* mit der Asperger-Test-Subskala *Imagination* und eine negative Korrelation mit der Subskala *Attention Switching*. Da, wie oben erwähnt, sowohl kortikale Aktivierung bei abwechselnder Interaktion wie auch *Attention Switching* durch SERT moduliert werden, liegt es nahe anzunehmen, dass auch die zusätzliche Korrelation zwischen der spezifischen kortikalen Aktivität und den Fragebogenergebnissen durch SERT bedingt ist.

Bei der separaten Betrachtung der homozygoten SERT-Allelträger zeigten sich nur noch signifikante Werte für die negative Korrelation zwischen dem Kontrast

Abwechselnd > Ausführen und der Subskala *Attention Switching*. Diese negative Korrelation war nur in der Gruppe der LL-Homozygoten signifikant. Je geringer die Ausprägung des Kontrastes *Abwechselnd > Ausführen* ausfiel, desto höher waren die Werte für die Asperger- Test-Subskala *Attention Switching*, die auf einen Mangel dieser Fähigkeit hinweisen. Mit anderen Worten: In der Gruppe der LL-Homozygoten zeigten die Personen mit stärkerer kortikaler Aktivierung im IPL-Kanal 40 bei abwechselnder Interaktion ebenfalls eine höher ausgeprägte Fähigkeit des die soziale Interaktion erleichternden *Attention Switching*.

Ein entsprechendes Ergebnis für die Gruppe der SS-Homozygoten konnte entgegen den Erwartungen in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt werden. Die SS-Träger zeigten jedoch deutlich höhere Werte für den Kontrast *Abwechselnd > Ausführen* und haben eine deutlich höher ausgeprägte Fähigkeit zum *Attention Switching*. Es liegt somit nahe, eine direkte Korrelation zwischen diesen beiden Variablen anzunehmen, da für das Gegenstück, die LL-Homozygoten eine entsprechende Korrelation nachweisbar war. Die direkte Korrelation zwischen kortikaler Aktivierung bei abwechselnder sozialer Interaktion und *Attention Switching* ließ sich also für jene genetisch definierte Gruppe nachweisen, welche im Vergleich mit SS-Genotypträgern auf diesen beiden Skalen durchschnittlich geringere Werte aufwies.

Ein möglicher Grund für die fehlende direkte Korrelation in der SS-Gruppe könnte darin bestehen, dass SS-Träger in dieser Arbeit eine deutlich höhere kortikale Aktivierung bei abwechselnder sozialer Interaktion aufwiesen und bei der begrenzten Probandenanzahl innerhalb dieser Wertegruppe keine ausreichende Diskriminierung in Abhängigkeit von den Fragebogenergebnissen entstand. Diese wies zwar noch eine erwartete negative Korrelation auf, die jedoch mit $r = -0.235$, $p = 0.418$ kein Signifikanzniveau erreichte.

Weder für den *ADS-Test* noch für den *PANAS* und den *Reading Mind in the Eyes-Test* ergaben sich signifikante Korrelationen mit der mit fNIRS gemessenen kortikalen Aktivierung bei abwechselnder sozialer Interaktion. Für eine signifikante Korrelation mit der spezifischen kortikalen Aktivität war möglicherweise die gewählte Gruppengröße zu gering.

Zur Interpretation der Signifikanz der Asperger-Test-Subskala *Attention Switching* dienen die Hintergrundinformationen in den folgenden Abschnitten.

6.3.1 Interpretation der Asperger-Test-Subskala *Attention Switching*

Der Asperger-Test (Baron-Cohen et al., 1985) erfasst unterschiedliche Symptombereiche des Asperger-Syndroms. Dabei handelt es sich um eine Entität des Autismus-Formenkreises, die sich im Besonderen durch Schwierigkeiten im Sozialleben auszeichnet.

Menschliche Sozialkontakte leben von einer hohen Dichte unterschiedlichster Informationen wie Worte, Laute, Gesten, Berührungen, Haltungen, Gesichtsausdrücke und Aktionen an Objekten. Um diese sinnvoll interpretieren zu können, muss die Aufmerksamkeit rasch von einem Eindruck zum nächsten umgeschaltet werden (Attention Switch). Durch das nahtlose, selektive schnelle Wechseln des Aufmerksamkeitsfokus gelingt innerhalb weniger Sekunden das Zusammenführen der vielseitigen und komplexen Elemente in sozialen Situationen. Nach Courchesne kann eine Schwäche im Attention Switching die Fähigkeit beeinträchtigen, den Überblick in sozialen Situationen zu behalten (Courchesne et al., 1994b). Das bei Asperger-Autismus-Erkrankten messbare Defizit im Attention Switching ist in Verbindung mit anderen Merkmalen ursächlich für die typischen Schwierigkeiten in der sozialen Interaktion und der Kommunikation dieser Gruppe.

Zu den im Asperger-Test abgefragten Bereichen zählen neben einem Mangel an emotionaler Intelligenz und Empathie und einer erschwerten Integration in soziale Situationen auch die häufige Einschränkung auf repetitive, starre Muster in Verhalten, Interessen und Aktivitäten, die sich in fehlender Flexibilität äußert und zu der für Autisten typischen Beeinträchtigung der sozialen Interaktionsfähigkeit führt. Eine der diesen Bereich erfassenden Subskalen, *Attention Switching*, zeigte in der vorliegenden Arbeit bemerkenswerte Gruppenunterschiede. Sie setzt sich aus 10 Items zusammen, von denen 5 Items bei zustimmender Beantwortung und weitere 5 Items bei ablehnender Beantwortung Hinweise auf eine Asperger-Pathologie ergeben.

Personen, die in dieser Subskala einen überdurchschnittlich hohen Wert erzielten, stimmten unter anderem folgenden Aussagen zu: „Ich bevorzuge, Dinge immer wieder auf dieselbe Art und Weise zu machen“ und „Ich verliere mich in Aufgaben oft so, dass ich alle anderen Dinge rundherum vergesse“. Verneint wurden Aussagen wie: „Ich kann in einer Gruppe leicht den Gesprächen von mehreren unterschiedlichen Menschen folgen“ und „Mir fällt es leicht, mehrere Sachen gleichzeitig zu machen“.

Hohe Scores in dieser Subskala signalisieren demnach eine Tendenz zur Asperger-Pathologie durch gering ausgebildetes Attention Switching. Erwartungsgemäß zeigte der Asperger-Test als Ganzes angesichts der gesunden Probandengruppe keine signifikanten Ergebnisse. Bemerkenswert ist jedoch, dass SS-Genotypträger deutlich niedrigere Scores aufwiesen und das Attention Switching entsprechend gut ausgebildet war. Zudem hatten sie bereits im Vergleich der Versuchsbedingungen *Abwechselnd > Ausführen* eine besonders hohe kortikale Aktivierung bei abwechselnder sozialer Interaktion gezeigt.

Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass die bestehende Hypervigilanz der SS-Allel-Träger (Lesch et al., 1996; Canli et al., 2005; Althaus et al., 2009; Crisan et al., 2009) mit einem für funktionierende soziale Interaktion erforderlichen, gut ausgebildeten Attention Switching korreliert. Bereits in den 70er Jahren konnte unabhängig von jeglicher Genotyp-Betrachtung gezeigt werden, dass erhöhte Wachsamkeit mit einer verbesserten Aufmerksamkeitsleistung in Form eines verbesserten Attention Switching einhergeht (Posner, 1978).

Das Vorhandensein von erhöhter kortikaler Aktivierung bei abwechselnder sozialer Interaktion einerseits und von gut ausgeprägtem Attention Switching andererseits befähigt SS-Genotypträger möglicherweise zu effektiverer Integration in soziale Gefüge im Sinne der eingangs erwähnten Hypothese von Homberg und Lesch (Homberg et al., 2011).

6.3.2 Bedeutung des Parietallappens für die Fähigkeit des Attention Switching

Aufgrund der zentralen Bedeutung des Kanal 40 des Inferioren Parietallappens (IPL) für die Interpretation der Ergebnisse, nämlich der Korrelation zwischen erhöhter kortikaler Aktivierung bei abwechselnder sozialer Interaktion, SERT-Genotyp und dem Fragebogenergebnis der Asperger-Test-Subskala *Attention Switching*, erscheint eine Betrachtung der Zusammenhänge zwischen Attention Switching und Parietalhirn sinnvoll.

Bereits Wurtz und Kollegen stellten in den frühen 1980er Jahren eine Beziehung zwischen Parietallappenfunktionen und Aufmerksamkeitsprozessen fest (Wurtz et al., 1982), indem sie bei Affen mithilfe von *single cell recording* nachwiesen, dass einzelne Parietallappen-Neuronen aktiv wurden, sobald ein Gegenstand im Sichtfeld Aufmerksamkeit erregte, ohne dass hierfür eine Blickrichtungsänderung erforderlich gewesen wäre.

Einen anderen Ansatz verfolgte die kognitive Psychologie, indem sie das Anpassungsverhalten an verschiedene Situationen und Aufgaben als Teil der kognitiven Flexibilität mithilfe von Attention Switching Paradigmen untersuchte (Miller et al., 2001).

Diverse bildgebende Studien belegen, dass während des Wechsels des Aufmerksamkeitsfokus einige Hirnareale besonders ausgeprägte Aktivität entwickeln. Es zeigt sich ein umfassendes Netzwerk aus präfrontalen und parietalen Regionen (Posner et al., 1990) mit Aktivierungsspitzen im bilateralen präfrontalen Kortex (Rossi et al., 2009), im rechten inferior frontalen Gyrus (IFG) des ventrolateralen präfrontalen Kortex (Hedden et al., 2010), im superioren Parietallappen (Wager et al., 2004; Ruge et al., 2005; Forstmann et al., 2006) und auch im inferioren Parietallappen (IPL) (Wylie et al., 2004; Badre et al., 2006; Hedden et al., 2010).

Der kognitive Akt des Attention Switching von einem Ort im Sichtfeld zu einem weiteren bedeutet Wahrnehmung ohne Richtungsänderung des Blickwinkels. Diese Gehirnleistung kann in drei Phasen gegliedert werden: In Phase Eins beginnt sich die Aufmerksamkeit vom bisherigen Fokusobjekt zu lösen (Disengagement). Phase Zwei umfasst den Übergang der Aufmerksamkeit auf ein neues Ziel, während in Phase Drei

die vertiefte Wahrnehmung des neuen Zielobjekts erfolgt. Posner et al. zeigten schon in den 1980er Jahren, dass ein Parietallappenschaden zu einem Defizit insbesondere im Disengagement führt, vor allem, wenn das Fokusobjekt kontralateral zur Hemisphären-Läsion lokalisiert ist (Posner et al., 1984). Die Schwierigkeiten im Disengagement scheinen ausschließlich bei Schäden im Parietallappen aufzutreten. Kontrollstudien zu frontalen und temporalen Läsionen zeigten hier keine Unterschiede. Parietalhirngeschädigte zeigen eine bedeutende Verlängerung der Reaktionszeit beim Disengagement, und zwar sowohl im inferioren als auch im superioren Parietallappen (Posner et al., 1984; Posner et al., 1990).

Neben diesen Erkenntnissen, die an geschädigten Gehirnen gewonnen wurden, existiert mit dem Autismus auch ein natürliches Modell, welches Defizite in einigen typischen Parietallappenleistungen aufweist (Courchesne et al., 1993; Egaas et al., 1995). Neben dem primären neuropathologischen Korrelat einer Kleinhirnhypoplasie (Courchesne et al., 1993; Courchesne et al., 1994a; Courchesne et al., 1994c) fanden Courchesne et al. (Courchesne et al., 1993) und Egaas et al. (Egaas et al., 1995) bei einigen Autismuspatienten zusätzlich Parietalhirnschäden. So zeigten Autisten einen deutlichen bilateralen Volumenverlust im parietalen Kortex. Dies führt nach Townsend und Courchesne zu einer Einengung der Konzentration auf kleinste Details der visuellen Wahrnehmung unter gleichzeitiger kompletter Ausblendung aller übrigen benachbarten Informationsquellen (Townsend et al., 1994). Für die soziale Interaktion ist jedoch nicht die Konzentration auf einen kleinen Aspekt eines Gesichtsausdruckes wie zum Beispiel eine gehobene Augenbraue wichtig, sondern die Verfolgung schnell wechselnder Informationsquellen wie zum Beispiel das Stirnrunzeln von Person A als Reaktion auf das ungeduldige Fingerklopfen auf der Tischfläche von Person B. Dies erklärt gemeinsam mit der Kleinhirnpathologie die Schwierigkeiten der sozialen Integration eines Autisten, da er insbesondere schnelle Sequenzen wichtiger Gesten und mimischer Ausdrücke häufig nicht bemerken und somit auch nicht deuten kann.

6.3.3 Diskussion der Ergebnisse für die COMT-Genotypen

Die Untersuchung der COMT-Genotypträger zeigte ähnlich wie für den SERT-Polymorphismus für die beiden homozygoten Allelträger met/met und val/val keinen Gruppenunterschied in den Ergebnissen der Fragebögen *ADS-Test*, *Reading Mind in the Eyes-Test* und *PANAS*. Im Gegensatz zu den SERT-Homozygoten ergab sich auch kein Gruppenunterschied für die Asperger-Test-Subskala *Attention Switching*. In Abgrenzung zu der LL-Gruppe des SERT-Polymorphismus zeigte sich bei COMT auch keine Korrelation zwischen der Asperger-Subskala und der mit fNIRS gemessenen kortikalen Aktivierung bei abwechselnder sozialer Interaktion. Während nämlich bei SERT für die LL-Allelträger ein vermindertes Attention Switching und eine verminderte spezifische kortikale Aktivität korrelierten, fehlte eine derartige Beziehung für die COMT-Homozygoten met/met und val/val.

7 Zusammenfassung

7.1 Theoretischer Hintergrund

In den letzten Jahren befasste sich die neurowissenschaftliche Forschung intensiv mit der sozialen Interaktion. Diese begegnet uns im Alltag beispielsweise bei der Begrüßung mit Händedruck, beim Vermeiden der Kollision auf dem Bürgersteig oder auch beim In-die-Jacke-helfen. In diesen Situationen sind die eigenen Bewegungen maßgeblich durch die Antizipation der bevorstehenden Handlung des Interaktionspartners beeinflusst. Für das Voraussehen der Absichten des Gegenübers wurde der Begriff der virtuellen Planung geprägt (Sebanz, 2009). Die Fähigkeit, sich in den Interaktionspartner hinein zu versetzen und die erwartete Handlung des Gegenübers mit den eigenen Handlungsplänen zu einem koordinierten gemeinsamen Bewegungsablauf zu kombinieren, steht in Zusammenhang mit dem Spiegelneuronensystem (SNS) (Rizzolatti et al., 2004; Newman-Norlund et al., 2008; Sebanz, 2009; Egetemeir et al., 2011). Hirnregionen, die sowohl beim eigenen Ausführen einer Handlung als auch beim Beobachten derselben bei einem anderen Individuum Aktivität zeigen, werden als Spiegelneuronenareale bezeichnet (Rizzolatti et al., 1996). Experimentell wurde belegt, dass die ideale Versuchsbedingung für die Provokation kortikaler Aktivität die soziale Interaktion bei abwechselndem Ausführen von Bewegungsabläufen ist (Sebanz et al., 2007; Egetemeir et al., 2011).

Ergebnisse der Autismus-Forschung unterstützen die Bedeutung des SNS für das Verständnis der Intentionen des Gegenübers. So haben autistische Kinder erhebliche Schwierigkeiten, Gedanken, Verhalten und Mimik anderer Personen zu verstehen, d.h. sie zeigen Defizite in der Erstellung einer Theory of Mind (ToM) (Baron-Cohen et al., 1985). Gleichzeitig konnte eine Dysfunktion im SNS gezeigt werden (Theoret et al., 2005; Honaga et al., 2010; Perkins et al., 2010; Kana et al., 2011).

Die genetische Forschung konnte zeigen, dass diverse Persönlichkeitseigenschaften mit genetischen Polymorphismen korrelieren. So ist der funktionelle Polymorphismus der Promotor Region des Serotonin-Transporter-Gens (5-HTTLPR = Serotonin Transporter linked polymorphic region), der in den verschiedenen

Kombinationen aus S (short)- und L (Long)-Varianten besteht, mit einer Vielzahl von Eigenschaften assoziiert. Bisher wurde in der Literatur vornehmlich eine Verknüpfung der SS-Allelträger mit überwiegend negativ konnotierten Eigenschaften wie zum Beispiel einer überhöhten Ängstlichkeit (Lesch et al., 1996; Canli et al., 2005; Althaus et al., 2009; Crisan et al., 2009) und einer ausgeprägten Hypervigilanz, einer Überempfindlichkeit auf äußere Reize mit stärkerer neuronaler Schreckreaktion (Hariri et al., 2002; Armbruster et al., 2009), beschrieben. Darüber hinaus zeigen sich bei S-Allelträgern überdurchschnittlich häufig Depressionen sowie eine gesteigerte Suizidalität (Caspi et al., 2003).

Wenn aber das S-Allel ausschließlich negative Auswirkungen hat, so postulierten Homberg und Lesch (Homberg et al., 2011), wäre kaum nachzuvollziehen, warum es in der Evolution überlebt hat. Sie stellten die These auf, dass das S-Allel eine Art Grundausstattung für Fähigkeiten mit sich bringt, die in Abhängigkeit von sozialen und Umweltfaktoren zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen führen können. Die erhöhte Wachsamkeit kann also einerseits in Form von Ängstlichkeit im Alltag nachteilig sein, andererseits hilft sie, positive Gelegenheiten rasch zu erkennen und zu nutzen und negative Situationen zu umgehen. Durch Vermeiden schädlicher Konfrontationen und Wahrnehmen förderlicher Kontakte, beides abhängig von hoher Wachsamkeit, könnte der S-Allel Polymorphismus die Integration in soziale Gefüge erleichtern (Homberg et al., 2011) und somit zu einem Selektionsvorteil durch gesteigerte Anpassungsfähigkeit an Umgebungsveränderungen führen.

Das zweite Gen, das in der Arbeit näher untersucht wurde, kodiert für die **Catechol-O-Methyltransferase (COMT)**, das Schlüsselenzym des Katecholamin-Metabolismus. Ein single nucleotide Polymorphismus (SNP), bei dem das Nukleotid G durch A auf dem Codon 158 ersetzt wird, führt zu einem Austausch der Aminosäure Valin (val) durch Methionin (met), was dann Auswirkungen auf die Aktivität der COMT und demzufolge auch auf den Dopamin-Metabolismus hat. Der Austausch von Valin mit Methionin führt zu einer reduzierten Enzymaktivität und als Konsequenz zu einem erhöhten Dopaminanfall. Ähnlich den SS-Allelträgern des SERT-Polymorphismus zeigten sich auch bei den homozygoten Met-Allelträgern im COMT-Polymorphismus eine ausgeprägtere Schreckreaktion und eine verstärkte emotionale

Antwort auf äußere Stimuli sowie verstärkte subjektive und auch hormonelle Antworten auf Stress (Jabbi et al., 2007).

7.2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Beziehungen zu untersuchen zwischen kortikaler Aktivität unter Spiegelneuronen-Provokation, genetischen Polymorphismen (SERT, COMT) und Persönlichkeitseigenschaften, insbesondere solcher aus dem Autismusspektrum. Dabei wurde die zentrale Hypothese aufgestellt, dass unter SNS-aktivierenden Versuchsbedingungen unter den SERT-Allelkombinationen SS-Allelträger eine höhere kortikale Aktivität zeigen als LL-Allelträger und sich innerhalb der COMT-Allelkombinationen Met/Met deutlich positiv von Val/Val unterscheidet. Weiterhin wurde überprüft, ob nachteilige Persönlichkeitseigenschaften aus dem Asperger-Spektrum invers korrelieren mit der Ausprägung kortikaler Aktivität unter Spiegelneuronen-Provokation.

7.3 Studiendesign

Unter Verwendung eines pseudorandomisierten Blockdesigns wurde bei 59 Probanden in Schlüsselsituationen des alltäglichen Lebens die kortikale Aktivität mittels der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) gemessen. Dies erfolgte in Arealen, die dem SNS zugeschrieben werden: Inferiorer Parietallappen (IPL), Prämotorischer Kortex (PMC) und Inferior frontaler Gyrus (IFG). Die Messungen wurden in Beziehung zu den Ergebnissen der Genotypisierung auf COMT und SERT gesetzt. Es wurde ein realitätsnaher Versuchsaufbau gewählt, bei dem sich Proband und Versuchsleiter an einem gedeckten Tisch gegenüber saßen. Die Aufgaben setzten sich aus drei verschiedenen Ausführungsbedingungen und einer reinen Beobachtung als Kontrollbedingung zusammen. So sollte der Tisch entweder alleine gedeckt oder abgeräumt werden (*Ausführen*), oder der gleiche Vorgang sollte gemeinsam, also mit zeitgleicher Berührung der Gegenstände durch Proband und Versuchsleiter erfolgen (*Gemeinsam*). Bei der dritten Variante wurden die für den Tisch benötigten Utensilien abwechselnd von Proband und Versuchsleiter bewegt (*Abwechselnd*). Bei der

Kontrollbedingung beobachtete der Proband ohne eigene Aktivität den Versuchsleiter (*Beobachten*).

Ergänzend füllten die Probanden zwei Fragebögen zur Erhebung von Informationen zu bestimmten Persönlichkeitseigenschaften aus.

7.4 Ergebnisse

Es fand sich Spiegelneuronenaktivität in allen oben genannten Arealen. Die Messungen ergaben signifikante Unterschiede der kortikalen Aktivität der Hirnareale zwischen den einzelnen Versuchsbedingungen. So zeigte sich eine deutlich stärkere kortikale Aktivierung bei *Abwechselnd* als bei *Gemeinsam* für alle NIRS- Haubenkanäle mit Ausnahme von Kanal 36. Auch im Vergleich von *Abwechselnd* mit *Ausführen* überwog die kortikale Aktivität beim abwechselnden Agieren.

Die Anwesenheit des S-Allels hatte einen deutlichen Einfluss auf die gemessene kortikale Aktivierung bei *Abwechselnd* im IPL-Kanal 40. Der Kontrast zwischen *Abwechselnd* und *Ausführen* war bei SS-Allel-Trägern deutlich stärker ausgeprägt als bei LL-Allel-Trägern.

Die Analyse der Korrelation der mit fNIRS gemessenen spezifischen kortikalen Aktivierung mit den COMT-Homozygoten zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied zwischen Met/Met und Val/Val-Trägern für den oben genannten Vergleich.

Die Korrelation der Genotypen mit den Ergebnissen der Fragebögen zu Persönlichkeitseigenschaften ergab signifikante Ergebnisse für SERT. Hier zeigte sich für die Asperger-Test-Subskala *Attention Switching* ein signifikanter Gruppenunterschied mit geringeren Werten für die SS-Genotypträger. Da diese Subskala angelegt ist, um pathologische Eigenschaften zu erfassen, bedeuten diese niedrigen Werte eine stärker ausgeprägte Fähigkeit zum Attention Switching, einer Voraussetzung für kompetente soziale Interaktion.

Die Messungen ergaben darüber hinaus eine Korrelation zwischen der mit fNIRS gemessenen kortikalen Aktivität und den Fragebogenergebnissen. So zeigte sich in Kanal 40 des IPL eine durch die LL-Homozygoten des SERT-Polymorphismus bedingte negative Korrelation des Kontrastes zwischen *Abwechselnd* und *Ausführen* mit der Asperger-Test-Subskala *Attention Switching*.

7.5 Fazit

Die Ergebnisse lassen sich in Studien zum Spiegelneuronensystem einordnen, indem mit Hilfe von fNIRS kortikale Aktivität bei geeigneter Provokation in den vorbeschriebenen Spiegelneuronenarealen IPL, IFG und PMC nachgewiesen wurde. In Konkordanz mit den Ergebnissen von Egetemeir (Egetemeir et al., 2011) zeigte sich auch in dieser Studie die stärkste kortikale Aktivierung im IPL. Das für die Identifizierung von Spiegelneuronen von Rizzolatti (Rizzolatti et al., 1996) angegebene Überschneidungskriterium der kortikalen Aktivierung sowohl beim Ausführen einer Aktion als auch beim Beobachten derselben erfüllten mehr Kanäle als die den klassischen Spiegelneuronenarealen zugeordneten. Dies deutet auf die Existenz kortikaler Vernetzungen hin, die über das SNS hinausgehen.

Berichte zu erhöhter kortikaler Aktivität bei abwechselnder sozialer Interaktion in Arealen, die sich dem Spiegelneuronensystem zuordnen lassen, werden durch die vorliegenden Daten unterstützt, die für diese Versuchsbedingung die absolut höchsten Aktivitätswerte ergab.

Die vorliegende Arbeit liefert erstmalig Daten zur Unterstützung der zentralen Hypothese einer Korrelation zwischen der mit fNIRS gemessenen kortikalen Aktivierung und unterschiedlichen Genotypen. So zeigte sich ein Zusammenhang mit dem SERT-Polymorphismus durch eine Korrelation des für den IPL-Kanal 40 gewonnenen Kontrasts *Abwechselnd > Ausführen* mit dem Längenpolymorphismus in der Promotor Region des Serotonin-Transporter-Gens (5-HTTLPR = Serotonin-Transporter linked polymorphic region), wobei SS-Allelträger eine signifikant höhere kortikale Aktivierung bei abwechselnder sozialer Interaktion aufwiesen als die LL-Allelträger.

Nachdem bisher in der Literatur vornehmlich eine Verknüpfung des S-Allels mit überwiegend negativ konnotierten Eigenschaften beschrieben wurde, gelang hier entsprechend der These von Homberg und Lesch (Homberg et al., 2011) ein Beleg für eine Korrelation zwischen SS-Genotyp und Persönlichkeitseigenschaften, die für die soziale Integration von Vorteil sind. So zeigte die SS-Allelgruppe im Vergleich zu LL-Trägern ein deutlich besser ausgeprägtes Attention Switching.

Zusätzlich ergab sich eine Korrelation zwischen der mit fNIRS gemessenen kortikalen Aktivierung bei abwechselnder sozialer Interaktion im IPL-Kanal 40 und der Asperger-Test-Subskala *Attention Switching*, da eine höhere spezifische kortikale Aktivierung mit einer ausgeprägteren Fähigkeit zum Attention Switching einherging. Dies war jedoch in der vorliegenden Arbeit nur innerhalb der Gruppe der LL-Allelträger signifikant.

8 Ausblick

Bei integrativer Bewertung der Ergebnisse dieser Studie kann ein Zusammenhang gesehen werden, indem die genetisch fixierte Anlage (SS-Homozygotie) möglicherweise unter Beteiligung der kortikalen Aktivierung bei abwechselnder sozialer Interaktion im inferioren Parietallappen mit der phänotypischen Ausprägung (Fähigkeit zum Attention Switching) korreliert. Da die hierfür zu fordernde direkte Korrelation zwischen erhöhter spezifischer kortikaler Aktivität und der Asperger-Subskala *Attention Switching* nur innerhalb der LL-Gruppe nachgewiesen werden konnte, sollten zukünftige Studien diese These mit einer ausreichenden Anzahl von SS-genotypisierten Probanden gegebenenfalls unter Hinzuziehung ergänzender Persönlichkeitstests überprüfen.

Das Überschneidungskriterium der kortikalen Aktivierung sowohl beim Ausführen einer Aktion als auch beim Beobachten derselben erfüllten wesentlich mehr Kanäle als die den klassischen Spiegelneuronenarealen zugeordneten. Dies kann als Hinweis auf ein über die bisher definierten Grenzen des SNS hinausgehendes Netz mit Bedeutung für die soziale Interaktion gesehen werden. Andererseits sollte mit veränderten Probandenkollektiven auch der Frage nachgegangen werden, inwieweit unspezifische neuronale Reaktionen bei den hier verwendeten Aufgabenstellungen vom intellektuellen Einsatz und der individuellen Motivation beeinflusst werden.

Literaturverzeichnis

- Althaus, M., Groen, Y., Wijers, A. A., Mulder, L. J., Minderaa, R. B., Kema, I. P., Dijck, J. D., Hartman, C. A., Hoekstra, P. J. (2009). Differential effects of 5-HTTLPR and DRD2/ANKK1 polymorphisms on electrocortical measures of error and feedback processing in children. *Clin Neurophysiol*, 120 (1), 93-107.
- Armbruster, D., Moser, D. A., Strobel, A., Hensch, T., Kirschbaum, C., Lesch, K. P., Brocke, B. (2009). Serotonin transporter gene variation and stressful life events impact processing of fear and anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12 (3), 393-401.
- Avenanti, A., Buetti, D., Galati, G., Aglioti, S. M. (2005). Transcranial magnetic stimulation highlights the sensorimotor side of empathy for pain. *Nat Neurosci*, 8 (7), 955-960.
- Aziz-Zadeh, L., Maeda, F., Zaidel, E., Mazziotta, J., Iacoboni, M. (2002). Lateralization in motor facilitation during action observation: a TMS study. *Exp Brain Res*, 144 (1), 127-131.
- Badre, D., Wagner, A. D. (2006). Computational and neurobiological mechanisms underlying cognitive flexibility. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 (18), 7186-7191.
- Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J., Van, I. M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychol Bull*, 133 (1), 1-24.
- Barnett, J. H., Jones, P. B., Robbins, T. W., Muller, U. (2007). Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Mol Psychiatry*, 12 (5), 502-509.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21 (1), 37-46.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., Plumb, I. (2001a). 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*, 42 (2), 241-151.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., Clubley, E. (2001b). The Autism-Spectrum Quotient (AQ): Evidence from Asperger Syndrome/High-Functioning Autism, Males and Females, Scientists and Mathematicians. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31 (1), 5-17 (Deutsche Übersetzung: Freitag, C. M., Homburg).
- Belsky, J., Jonassaint, C., Pluess, M., Stanton, M., Brummett, B., Williams, R. (2009). Vulnerability genes or plasticity genes? *Mol Psychiatry*, 14 (8), 746-754.
- Bilder, R. M., Volavka, J., Czobor, P., Malhotra, A. K., Kennedy, J. L., Ni, X., Goldman, R. S., Hoptman, M. J., Sheitman, B., Lindenmayer, J. P., Citrome, L., Mcevoy, J. P., Kunz, M., Chakos, M., Cooper, T. B., Lieberman, J. A. (2002). Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 52 (7), 701-707.

- Blakemore, S. J., Bristow, D., Bird, G., Frith, C., Ward, J. (2005). Somatosensory activations during the observation of touch and a case of vision-touch synaesthesia. *Brain*, 128 (7), 1571-1583.
- Böcker, M., Schroeter, M. L. (eds.) (2008) Nahinfrarotspektroskopie (NIRS). *Hogrefe Verlag GmbH & Co.*, Göttingen, Bern, Wien, Paris, Oxford, Prag, Toronto, Cambridge, MA, Amsterdam.
- Bölte, S. (2005). Reading Mind in the Eyes Test für Erwachsene (dt.Fassung) von S. Baron-Cohen. *J W Goethe-Universität Frankfurt/M.*
- Bouchard, T. J., Jr., Loehlin, J. C. (2001). Genes, evolution, and personality. *Behav Genet*, 31 (3), 243-273.
- Bruder, G. E., Keilp, J. G., Xu, H., Shikhman, M., Schori, E., Gorman, J. M., Gilliam, T. C. (2005). Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. *Biol Psychiatry*, 58 (11), 901-907.
- Buccino, G., Binkofski, F., Fink, G. R., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., Seitz, R. J., Zilles, K., Rizzolatti, G., Freund, H. J. (2001). Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *Eur J Neurosci*, 13 (2), 400-404.
- Buccino, G., Vogt, S., Ritzl, A., Fink, G. R., Zilles, K., Freund, H. J., Rizzolatti, G. (2004). Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: an event-related fMRI study. *Neuron*, 42 (2), 323-334.
- Canli, T., Lesch, K. P. (2007). Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci*, 10 (9), 1103-1109.
- Canli, T., Omura, K., Haas, B. W., Fallgatter, A., Constable, R. T., Lesch, K. P. (2005). Beyond affect: a role for genetic variation of the serotonin transporter in neural activation during a cognitive attention task. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102 (34), 12224-12229.
- Canli, T., Qiu, M., Omura, K., Congdon, E., Haas, B. W., Amin, Z., Herrmann, M. J., Constable, R. T., Lesch, K. P. (2006). Neural correlates of epigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 (43), 16033-16038.
- Carr, L., Iacoboni, M., Dubeau, M. C., Mazziotta, J. C., Lenzi, G. L. (2003). Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100 (9), 5497-5502.
- Casile, A., Caggiano, V., Ferrari, P. F. (2011). The Mirror Neuron System: A Fresh View. *Neuroscientist*, 17 (5), 524-538.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301 (5631), 386-389.
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B. S., Hyde, T. M., Herman, M. M., Apud, J., Egan, M. F., Kleinman, J. E., Weinberger, D. R. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet*, 75 (5), 807-821.
- Cheng, Y., Yang, C. Y., Lin, C. P., Lee, P. L., Decety, J. (2008). The perception of pain in others suppresses somatosensory oscillations: a magnetoencephalography study. *Neuroimage*, 40 (4), 1833-1840.

- Cheng, Y. W., Tzeng, O. J., Decety, J., Imada, T., Hsieh, J. C. (2006). Gender differences in the human mirror system: a magnetoencephalography study. *Neuroreport*, 17 (11), 1115-1119.
- Chersi, F. (2011). Neural mechanisms and models underlying joint action. *Exp Brain Res*, 211 (3-4), 643-653.
- Cochin, S., Barthelemy, C., Roux, S., Martineau, J. (1999). Observation and execution of movement: similarities demonstrated by quantified electroencephalography. *Eur J Neurosci*, 11 (5), 1839-1842.
- Courchesne, E., Press, G. A., Yeung-Courchesne, R. (1993). Parietal lobe abnormalities detected with MR in patients with infantile autism. *AJR Am J Roentgenol*, 160 (2), 387-393.
- Courchesne, E., Saitoh, O., Yeung-Courchesne, R., Press, G. A., Lincoln, A. J., Haas, R. H., Schreibman, L. (1994a). Abnormality of cerebellar vermal lobules VI and VII in patients with infantile autism: identification of hypoplastic and hyperplastic subgroups with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 162 (1), 123-130.
- Courchesne, E., Townsend, J., Akshoomoff, N. A., Saitoh, O., Yeung-Courchesne, R., Lincoln, A. J., James, H. E., Haas, R. H., Schreibman, L., Lau, L. (1994b). Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. *Behav Neurosci*, 108 (5), 848-865.
- Courchesne, E., Townsend, J., Saitoh, O. (1994c). The brain in infantile autism: posterior fossa structures are abnormal. *Neurology*, 44 (2), 214-223.
- Crisan, L. G., Pana, S., Vulturar, R., Heilman, R. M., Szekey, R., Druga, B., Dragos, N., Miu, A. C. (2009). Genetic contributions of the serotonin transporter to social learning of fear and economic decision making. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 4 (4), 399-408.
- Cui, X., Bray, S., Reiss, A. L. (2010). Functional near infrared spectroscopy (NIRS) signal improvement based on negative correlation between oxygenated and deoxygenated hemoglobin dynamics. *Neuroimage*, 49 (4), 3039-3046.
- Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., Sigman, M., Bookheimer, S. Y., Iacoboni, M. (2006). Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*, 9 (1), 28-30.
- Di Pellegrino, G., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., Rizzolatti, G. (1992). Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res*, 91 (1), 176-180.
- Diatchenko, L., Slade, G. D., Nackley, A. G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I., Goldman, D., Xu, K., Shabalina, S. A., Shagin, D., Max, M. B., Makarov, S. S., Maixner, W. (2005). Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet*, 14 (1), 135-143.
- Diaz-Asper, C. M., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Straub, R. E., Egan, M. F., Weinberger, D. R. (2008). Genetic variation in catechol-O-methyltransferase: effects on working memory in schizophrenic patients, their siblings, and healthy controls. *Biol Psychiatry*, 63 (1), 72-79.
- Domschke, K., Stevens, S., Beck, B., Baffa, A., Hohoff, C., Deckert, J., Gerlach, A. L. (2009). Blushing propensity in social anxiety disorder: influence of serotonin transporter gene variation. *J Neural Transm*, 116 (6), 663-666.

- Ducci, F., Goldman, D. (2008). Genetic approaches to addiction: genes and alcohol. *Addiction*, 103 (9), 1414-1428.
- Egaas, B., Courchesne, E., Saitoh, O. (1995). Reduced size of corpus callosum in autism. *Arch Neurol*, 52 (8), 794-801.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., Goldman, D., Weinberger, D. R. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98 (12), 6917-6922.
- Egetemeir, J., Stenneken, P., Koehler, S., Fallgatter, A. J., Herrmann, M. J. (2011). Exploring the Neural Basis of Real-Life Joint Action: Measuring Brain Activation during Joint Table Setting with Functional Near-Infrared Spectroscopy. *Front Hum Neurosci*, 5, 95.
- Evangelidou, M. N., Raos, V., Galletti, C., Savaki, H. E. (2009). Functional imaging of the parietal cortex during action execution and observation. *Cereb Cortex*, 19 (3), 624-639.
- Fadiga, L., Fogassi, L., Pavesi, G., Rizzolatti, G. (1995). Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *J Neurophysiol*, 73 (6), 2608-2611.
- Fallgatter, A. J., Ehrlis, A., Wagnen, A., Michel, T., Herrmann, M. J. (2004). Near-infrared spectroscopy in psychiatry. *Nervenarzt*, 75 (9), 911-916.
- Filimon, F., Nelson, J. D., Hagler, D. J., Sereno, M. I. (2007). Human cortical representations for reaching: mirror neurons for execution, observation, and imagery. *Neuroimage*, 37 (4), 1315-1328.
- Fogassi, L., Ferrari, P. F., Gesierich, B., Rozzi, S., Chersi, F., Rizzolatti, G. (2005). Parietal lobe: from action organization to intention understanding. *Science*, 308 (5722), 662-667.
- Folstein, S. E., Rosen-Sheidley, B. (2001). Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nat Rev Genet*, 2 (12), 943-955.
- Fontana, A. P., Kilner, J. M., Rodrigues, E. C., Joffily, M., Nighoghossian, N., Vargas, C. D., Sirigu, A. (2012). Role of the parietal cortex in predicting incoming actions. *Neuroimage*, 59 (1), 556-564.
- Forstmann, B. U., Brass, M., Koch, I., Von Cramon, D. Y. (2006). Voluntary selection of task sets revealed by functional magnetic resonance imaging. *J Cogn Neurosci*, 18 (3), 388-398.
- Fox, E., Ridgewell, A., Ashwin, C. (2009). Looking on the bright side: biased attention and the human serotonin transporter gene. *Proc Biol Sci*, 276 (1663), 1747-1751.
- Fox, P. T., Raichle, M. E. (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83 (4), 1140-1144.
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119 (2), 593-609.
- Gallese, V., Goldman, A. (1998). Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *Trends Cogn Sci*, 2 (12), 493-501.
- Garris, P. A., Wightman, R. M. (1994). Different kinetics govern dopaminergic transmission in the amygdala, prefrontal cortex, and striatum: an in vivo voltammetric study. *J Neurosci*, 14 (1), 442-450.
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., Mangun, G. R. (2009). Cognitive neuroscience: The biology of the mind. Norton, New York, London.

- Gazzola, V., Aziz-Zadeh, L., Keysers, C. (2006). Empathy and the somatotopic auditory mirror system in humans. *Curr Biol*, 16 (18), 1824-1829.
- Goldberg, T. E., Egan, M. F., Gscheidle, T., Coppola, R., Weickert, T., Kolachana, B. S., Goldman, D., Weinberger, D. R. (2003). Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 60 (9), 889-896.
- Grafton, S. T., Arbib, M. A., Fadiga, L., Rizzolatti, G. (1996). Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. 2. Observation compared with imagination. *Exp Brain Res*, 112 (1), 103-111.
- Haker, H., Schimansky, J., Rossler, W. (2010). Sociophysiology: basic processes of empathy. *Neuropsychiatr*, 24 (3), 151-160.
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., Egan, M. F., Weinberger, D. R. (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 297 (5580), 400-403.
- Hautzinger, M., Bailer, M. (1993). Allgemeine Depressionsskala (ADS). *Belz, Weinheim*.
- Hedden, T., Gabrieli, J. D. (2010). Shared and selective neural correlates of inhibition, facilitation, and shifting processes during executive control. *Neuroimage*, 51 (1), 421-431.
- Heinz, A., Braus, D. F., Smolka, M. N., Wrase, J., Puls, I., Hermann, D., Klein, S., Grusser, S. M., Flor, H., Schumann, G., Mann, K., Buchel, C. (2005). Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci*, 8 (1), 20-21.
- Herrmann, M. J., Huter, T., Muller, F., Muhlberger, A., Pauli, P., Reif, A., Renner, T., Canli, T., Fallgatter, A. J., Lesch, K. P. (2007). Additive effects of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase-2 gene variation on emotional processing. *Cereb Cortex*, 17 (5), 1160-1163.
- Homberg, J. R., Lesch, K. P. (2011). Looking on the bright side of serotonin transporter gene variation. *Biol Psychiatry*, 69 (6), 513-519.
- Honaga, E., Ishii, R., Kurimoto, R., Canuet, L., Ikezawa, K., Takahashi, H., Nakahachi, T., Iwase, M., Mizuta, I., Yoshimine, T., Takeda, M. (2010). Post-movement beta rebound abnormality as indicator of mirror neuron system dysfunction in autistic spectrum disorder: an MEG study. *Neurosci Lett*, 478 (3), 141-145.
- Hoshi, Y. (2003). Functional near-infrared optical imaging: utility and limitations in human brain mapping. *Psychophysiology*, 40 (4), 511-520.
- Iacoboni, M. (2005). Neural mechanisms of imitation. *Curr Opin Neurobiol*, 15 (6), 632-637.
- Iacoboni, M., Dapretto, M. (2006). The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nat Rev Neurosci*, 7 (12), 942-951.
- Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C., Rizzolatti, G. (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science*, 286 (5449), 2526-2528.
- Jabbi, M., Kema, I. P., Van Der Pompe, G., Te Meerman, G. J., Ormel, J., Den Boer, J. A. (2007). Catechol-o-methyltransferase polymorphism and susceptibility to major depressive disorder modulates psychological stress response. *Psychiatr Genet*, 17 (3), 183-193.

- Jang, K. L., McCrae, R. R., Angleitner, A., Riemann, R., Livesley, W. J. (1998). Heritability of facet-level traits in a cross-cultural twin sample: support for a hierarchical model of personality. *J Pers Soc Psychol*, 74 (6), 1556-1565.
- Kana, R. K., Wadsworth, H. M., Travers, B. G. (2011). A systems level analysis of the mirror neuron hypothesis and imitation impairments in autism spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 35 (3), 894-902.
- Karoum, F., Chrapusta, S. J., Egan, M. F. (1994). 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *J Neurochem*, 63 (3), 972-979.
- Kaufman, J., Yang, B. Z., Douglas-Palumberi, H., Houshyar, S., Lipschitz, D., Krystal, J. H., Gelernter, J. (2004). Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101 (49), 17316-17321.
- Kendler, K. S., Kuhn, J. W., Vittum, J., Prescott, C. A., Riley, B. (2005). The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62 (5), 529-535.
- Keuken, M. C., Hardie, A., Dorn, B. T., Dev, S., Paulus, M. P., Jonas, K. J., Den Wildenberg, W. P., Pineda, J. A. (2011). The role of the left inferior frontal gyrus in social perception: an rTMS study. *Brain Res*, 1383, 196-205.
- Keysers, C., Kohler, E., Umiltà, M. A., Nanetti, L., Fogassi, L., Gallese, V. (2003). Audiovisual mirror neurons and action recognition. *Exp Brain Res*, 153 (4), 628-636.
- Keysers, C., Wicker, B., Gazzola, V., Anton, J. L., Fogassi, L., Gallese, V. (2004). A touching sight: SII/PV activation during the observation and experience of touch. *Neuron*, 42 (2), 335-346.
- Koehler, S., Egetemeir, J., Stenneken, P., Koch, S. P., Pauli, P., Fallgatter, A. J., Herrmann, M. J. (2012). The human execution/observation matching system investigated with a complex everyday task: A functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. *Neurosci Lett*, 508 (2), 73-77.
- Kohler, E., Keysers, C., Umiltà, M. A., Fogassi, L., Gallese, V., Rizzolatti, G. (2002). Hearing sounds, understanding actions: action representation in mirror neurons. *Science*, 297 (5582), 846-848.
- Kolassa, I. T., Kolassa, S., Ertl, V., Papassotiropoulos, A., De Quervain, D. J. (2010). The risk of posttraumatic stress disorder after trauma depends on traumatic load and the catechol-o-methyltransferase Val(158)Met polymorphism. *Biol Psychiatry*, 67 (4), 304-308.
- Krohne, H. W., Egloff, B., Kohlmann, C.-W., Tausch, A. (1996). Untersuchungen mit einer deutschen Version der „Positiven and Negativen Affect Schedule“ (PANAS). *Diagnostica*, 42 (2), 139-156.
- Kuhnen, C. M., Chiao, J. Y. (2009). Genetic determinants of financial risk taking. *PLoS ONE*, 4 (2), e4362.
- Kuo, P. H., Neale, M. C., Riley, B. P., Patterson, D. G., Walsh, D., Prescott, C. A., Kendler, K. S. (2007). A genome-wide linkage analysis for the personality trait neuroticism in the Irish affected sib-pair study of alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144B (4), 463-468.

- Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L., Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6 (3), 243-250.
- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C. R., Hamer, D. H., Murphy, D. L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274 (5292), 1527-1531.
- Liepelt, R., Ullsperger, M., Obst, K., Spengler, S., Von Cramon, D. Y., Brass, M. (2009). Contextual movement constraints of others modulate motor preparation in the observer. *Neuropsychologia*, 47 (1), 268-275.
- Lotta, T., Vidgren, J., Tilgmann, C., Ulmanen, I., Melen, K., Julkunen, I., Taskinen, J. (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*, 34 (13), 4202-4210.
- Maeda, F., Kleiner-Fisman, G., Pascual-Leone, A. (2002). Motor facilitation while observing hand actions: specificity of the effect and role of observer's orientation. *J Neurophysiol*, 87 (3), 1329-1335.
- Malhotra, A. K., Kestler, L. J., Mazzanti, C., Bates, J. A., Goldberg, T., Goldman, D. (2002). A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry*, 159 (4), 652-654.
- Mazza, M., De Risio, A., Surian, L., Roncone, R., Casacchia, M. (2001). Selective impairments of theory of mind in people with schizophrenia. *Schizophr Res*, 47 (2-3), 299-308.
- Mccrae, R. R., Costa Jr., P. T. (2003). *Personality in Adulthood: A Five-Factor Theory Perspective* Guildford Press, New York.
- Miller, E. K., Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 167-202.
- Mobascher, A., Brinkmeyer, J., Thiele, H., Toliat, M. R., Steffens, M., Warbrick, T., Musso, F., Wittsack, H. J., Saleh, A., Schnitzler, A., Winterer, G. (2010). The val158met polymorphism of human catechol-O-methyltransferase (COMT) affects anterior cingulate cortex activation in response to painful laser stimulation. *Mol Pain*, 6, 32.
- Molenberghs, P., Cunnington, R., Mattingley, J. B. (2012). Brain regions with mirror properties: a meta-analysis of 125 human fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 36 (1), 341-349.
- Montag, C., Buckholtz, J. W., Hartmann, P., Merz, M., Burk, C., Hennig, J., Reuter, M. (2008). COMT genetic variation affects fear processing: psychophysiological evidence. *Behav Neurosci*, 122 (4), 901-909.
- Moy, S. S., Nadler, J. J., Young, N. B., Nonneman, R. J., Grossman, A. W., Murphy, D. L., D'ercole, A. J., Crawley, J. N., Magnuson, T. R., Lauder, J. M. (2009). Social approach in genetically engineered mouse lines relevant to autism. *Genes Brain Behav*, 8 (2), 129-142.
- Newman-Norlund, R. D., Bosga, J., Meulenbroek, R. G., Bekkering, H. (2008). Anatomical substrates of cooperative joint-action in a continuous motor task: virtual lifting and balancing. *Neuroimage*, 41 (1), 169-177.
- Nishitani, N., Hari, R. (2000). Temporal dynamics of cortical representation for action. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97 (2), 913-918.

- Obrig, H., Wenzel, R., Kohl, M., Horst, S., Wobst, P., Steinbrink, J., Thomas, F., Villringer, A. (2000). Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain? *Int J Psychophysiol*, 35 (2-3), 125-142.
- Ocampo, B., Kritikos, A. (2011). Interpreting actions: the goal behind mirror neuron function. *Brain Res Rev*, 67 (1-2), 260-267.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9 (1), 97-113.
- Perani, D., Fazio, F., Borghese, N. A., Tettamanti, M., Ferrari, S., Decety, J., Gilardi, M. C. (2001). Different brain correlates for watching real and virtual hand actions. *Neuroimage*, 14 (3), 749-758.
- Pergamin-Hight, L., Bakermans-Kranenburg, M. J., Van Ijzendoorn, M. H., Bar-Haim, Y. (2012). Variations in the promoter region of the serotonin transporter gene and biased attention for emotional information: a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 71 (4), 373-379.
- Perkins, T., Stokes, M., McGillivray, J., Bittar, R. (2010). Mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *J Clin Neurosci*, 17 (10), 1239-1243.
- Perry, A., Stein, L., Bentin, S. (2011). Motor and attentional mechanisms involved in social interaction-Evidence from mu and alpha EEG suppression. *Neuroimage*, 58 (3), 895-904.
- Pilia, G., Chen, W. M., Scuteri, A., Orru, M., Albai, G., Dei, M., Lai, S., Usala, G., Lai, M., Loi, P., Mameli, C., Vacca, L., Deiana, M., Olla, N., Masala, M., Cao, A., Najjar, S. S., Terracciano, A., Nedorezov, T., Sharov, A., Zonderman, A. B., Abecasis, G. R., Costa, P., Lakatta, E., Schlessinger, D. (2006). Heritability of cardiovascular and personality traits in 6,148 Sardinians. *PloS Genet*, 2 (8), e132.
- Posner, M. I. (1978). *Chronometric Explorations of Mind*. Erlbaum, Englewood Heights, NJ.
- Posner, M. I., Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*, 13, 25-42.
- Posner, M. I., Walker, J. A., Friedrich, F. J., Rafal, R. D. (1984). Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *J Neurosci*, 4 (7), 1863-1874.
- Press, C., Heyes, C., Kilner, J. M. (2011). Learning to understand others' actions. *Biol Lett*, 7 (3), 457-460.
- Raos, V., Evangelidou, M. N., Savaki, H. E. (2007). Mental simulation of action in the service of action perception. *J Neurosci*, 27 (46), 12675-12683.
- Rizzolatti, G., Camarda, R., Fogassi, L., Gentilucci, M., Luppino, G., Matelli, M. (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. II. Area F5 and the control of distal movements. *Exp Brain Res*, 71 (3), 491-507.
- Rizzolatti, G., Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci*, 27, 169-192.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res*, 3 (2), 131-141.
- Rizzolatti, G., Sinigaglia, C. (2010). The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations. *Nat Rev Neurosci*, 11 (4), 264-274.
- Rochat, M. J., Caruana, F., Jezzini, A., Escola, L., Intskirveli, I., Grammont, F., Gallese, V., Rizzolatti, G., Umiltà, M. A. (2010). Responses of mirror neurons in area F5 to hand and tool grasping observation. *Exp Brain Res*, 204 (4), 605-616.

- Roiser, J. P., Rogers, R. D., Cook, L. J., Sahakian, B. J. (2006). The effect of polymorphism at the serotonin transporter gene on decision-making, memory and executive function in ecstasy users and controls. *Psychopharmacology (Berl)*, 188 (2), 213-227.
- Rossi, A. F., Pessoa, L., Desimone, R., Ungerleider, L. G. (2009). The prefrontal cortex and the executive control of attention. *Exp Brain Res*, 192 (3), 489-497.
- Ruge, H., Brass, M., Koch, I., Rubin, O., Meiran, N., Von Cramon, D. Y. (2005). Advance preparation and stimulus-induced interference in cued task switching: further insights from BOLD fMRI. *Neuropsychologia*, 43 (3), 340-355.
- Sacco, R., Papaleo, V., Hager, J., Rousseau, F., Moessner, R., Militerni, R., Bravaccio, C., Trillo, S., Schneider, C., Melmed, R., Elia, M., Curatolo, P., Manzi, B., Pascucci, T., Puglisi-Allegra, S., Reichelt, K. L., Persico, A. M. (2007). Case-control and family-based association studies of candidate genes in autistic disorder and its endophenotypes: TPH2 and GLO1. *BMC Med Genet*, 8, 11.
- Savitz, J. B., Cupido, C. L., Ramesar, R. S. (2006). Trends in suicidology: personality as an endophenotype for molecular genetic investigations. *PLoS MED*, 3 (5), e107.
- Schaefer, M., Xu, B., Flor, H., Cohen, L. G. (2009). Effects of different viewing perspectives on somatosensory activations during observation of touch. *Hum Brain Mapp*, 30 (9), 2722-2730.
- Sebanz, N., Knoblich, G. (2009). Prediction in Joint Action: What, When, and Where. *Topics Cognit Sci*, 1, 353-367.
- Sebanz, N., Rebecchi, D., Knoblich, G., Prinz, W., Frith, C. D. (2007). Is it really my turn? An event-related fMRI study of task sharing. *Soc Neurosci*, 2 (2), 81-95.
- Shibata, H., Suzuki, M., Gyoba, J. (2007). Cortical activity during the recognition of cooperative actions. *Neuroreport*, 18 (7), 697-701.
- Shimada, S., Hiraki, K. (2006). Infant's brain responses to live and televised action. *Neuroimage*, 32 (2), 930-939.
- Shmuelof, L., Zohary, E. (2008). Mirror-image representation of action in the anterior parietal cortex. *Nat Neurosci*, 11 (11), 1267-1269.
- Singer, T., Seymour, B., O'doherty, J., Kaube, H., Dolan, R. J., Frith, C. D. (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*, 303 (5661), 1157-1162.
- Smolka, M. N., Buhler, M., Schumann, G., Klein, S., Hu, X. Z., Moayer, M., Zimmer, A., Wrase, J., Flor, H., Mann, K., Braus, D. F., Goldman, D., Heinz, A. (2007). Gene-gene effects on central processing of aversive stimuli. *Mol Psychiatry*, 12 (3), 307-317.
- Tai, Y. F., Scherfler, C., Brooks, D. J., Sawamoto, N., Castiello, U. (2004). The human premotor cortex is 'mirror' only for biological actions. *Curr Biol*, 14 (2), 117-120.
- Tenhunen, J., Salminen, M., Lundstrom, K., Kiviluoto, T., Savolainen, R., Ulmanen, I. (1994). Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur J Biochem*, 223 (3), 1049-1059.
- Terracciano, A., Sanna, S., Uda, M., Deiana, B., Usala, G., Busonero, F., Maschio, A., Scally, M., Patriciu, N., Chen, W. M., Distel, M. A., Slagboom, E. P., Boomsma, D. I., Villafuerte, S., Sliwerska, E., Burmeister, M., Amin, N., Janssens, A. C., Van Duijn, C. M., Schlessinger, D., Abecasis, G. R., Costa, P.

- T., Jr. (2010). Genome-wide association scan for five major dimensions of personality. *Mol Psychiatry*, 15 (6), 647-656.
- Theoret, H., Halligan, E., Kobayashi, M., Fregni, F., Tager-Flusberg, H., Pascual-Leone, A. (2005). Impaired motor facilitation during action observation in individuals with autism spectrum disorder. *Curr Biol*, 15 (3), R84-85.
- Thomason, M. E., Dougherty, R. F., Colich, N. L., Perry, L. M., Rykhlevskaia, E. I., Louro, H. M., Hallmayer, J. F., Waugh, C. E., Bammer, R., Glover, G. H., Gotlib, I. H. (2010). COMT genotype affects prefrontal white matter pathways in children and adolescents. *Neuroimage*, 53 (3), 926-934.
- Townsend, J., Courchesne, E. (1994). Parietal Damage and Narrow "Spotlight" Spatial Attention. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 6 (3), 220-232.
- Uher, R. (2008). The implications of gene-environment interactions in depression: will cause inform cure? *Mol Psychiatry*, 13 (12), 1070-1078.
- Umiltà, M. A., Kohler, E., Gallese, V., Fogassi, L., Fadiga, L., Keysers, C., Rizzolatti, G. (2001). I know what you are doing. a neurophysiological study. *Neuron*, 31 (1), 155-165.
- Veenstra-Vanderweele, J., Cook, E. H., Jr. (2004). Molecular genetics of autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*, 9 (9), 819-832.
- Villiger, M., Chandrasekharan, S., Welsh, T. N. (2011). Activity of human motor system during action observation is modulated by object presence. *Exp Brain Res*, 209 (1), 85-93.
- Wager, T. D., Jonides, J., Reading, S. (2004). Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. *Neuroimage*, 22 (4), 1679-1693.
- Watkins, K. E., Strafella, A. P., Paus, T. (2003). Seeing and hearing speech excites the motor system involved in speech production. *Neuropsychologia*, 41 (8), 989-994.
- Watson, K. K., Ghodasra, J. H., Platt, M. L. (2009). Serotonin transporter genotype modulates social reward and punishment in rhesus macaques. *PLoS ONE*, 4 (1), e4156.
- 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 (3), 655-664.
- Wilson, M., Knoblich, G. (2005). The case for motor involvement in perceiving conspecifics. *Psychol Bull*, 131 (3), 460-473.
- Woo, J. M., Yoon, K. S., Choi, Y. H., Oh, K. S., Lee, Y. S., Yu, B. H. (2004). The association between panic disorder and the L/L genotype of catechol-O-methyltransferase. *J Psychiatr Res*, 38 (4), 365-370.
- Wurtz, R. H., Goldberg, M. E., Robinson, D. L. (1982). Brain mechanisms of visual attention. *Sci Am*, 246 (6), 124-135.
- Wylie, G. R., Javitt, D. C., Foxe, J. J. (2004). Don't think of a white bear: an fMRI investigation of the effects of sequential instructional sets on cortical activity in a task-switching paradigm. *Hum Brain Mapp*, 21 (4), 279-297.
- Zubieta, J. K., Heitzeg, M. M., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, K., Xu, Y., Koeppe, R. A., Stohler, C. S., Goldman, D. (2003). COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*, 299 (5610), 1240-1243.

Abkürzungsverzeichnis

EEG	Elektroenzephalographie
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
IFG	Inferior frontaler Gyrus
IPL	Inferiorer Parietallappen
MEG	Magnetenzephalografie
MEP	Motorisch evozierte Potenziale
fNIRS	Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
PET	Positronenemissionstomografie
PMC	Prämotorischer Kortex
ROI	Region of Interest
SN	Spiegelneuronen
SNS	Spiegelneuronensystem
SN-Aktivität	Spiegelneuronenaktivität
TMS	Transkranielle Magnetstimulation

Anhang

Tabellen

t-Test für Vergleich Aktivierungsphase vs. Baseline bei „Ausführen“

Kanal	t	p	M	SD
46	-0.527	0.600	-0.004	0.059
36	0.786	0.435	0.006	0.059
47	0.837	0.406	0.006	0.058
45	1.111	0.271	0.007	0.048
2	1.351	0.182	0.007	0.038
48	1.565	0.123	0.011	0.054
37	1.733	0.088	0.013	0.057
8	2.042	0.046	0.012	0.045
33	2.064	0.043	0.012	0.043
52	2.238	0.029	0.015	0.053
12	2.329	0.023	0.011	0.035
44	2.513	0.015	0.015	0.045
35	2.590	0.012	0.015	0.046
1	2.594	0.012	0.011	0.031
26	2.669	0.010	0.020	0.059
7	2.670	0.010	0.016	0.047
4	2.808	0.007	0.014	0.039
43	2.874	0.006	0.018	0.049
23	2.984	0.004	0.017	0.044
25	2.996	0.004	0.020	0.051
32	3.153	0.003	0.020	0.049
3	3.376	0.001	0.016	0.036
41	3.398	0.001	0.027	0.062
38	3.481	0.001	0.021	0.045
34	3.562	0.001	0.027	0.059
11	3.566	0.001	0.014	0.029
18	3.674	0.001	0.018	0.038
13	4.379	0.001	0.029	0.051
5	4.509	0.001	0.029	0.050

22	4.649	0.001	0.017	0.028
15	4.993	0.001	0.027	0.042
51	4.994	0.001	0.034	0.053
49	5.113	0.001	0.029	0.044
16	5.228	0.001	0.031	0.046
27	5.277	0.001	0.032	0.047
17	5.666	0.001	0.035	0.047
42	5.812	0.001	0.041	0.054
19	6.050	0.001	0.040	0.050
9	6.174	0.001	0.031	0.039
28	6.617	0.001	0.037	0.043
14	6.974	0.001	0.036	0.040
6	7.021	0.001	0.045	0.050
50	7.064	0.001	0.045	0.048
24	7.167	0.001	0.052	0.056
10	7.281	0.001	0.033	0.035
39	7.375	0.001	0.049	0.051
21	8.579	0.001	0.040	0.036
29	8.712	0.001	0.052	0.046
20	8.783	0.001	0.057	0.050
31	9.194	0.001	0.048	0.040
30	9.490	0.001	0.060	0.049
40	10.230	0.001	0.061	0.046

Tabelle 5: $df = 58$. $t > 1.7353$ ($p < 0.044$) wurde als signifikant angesehen.

t-Test für Vergleich Aktivierungsphase vs. Baseline bei „*Beobachten*“

Kanal	t	p	M	SD
46	-6.433	0.001	-0.055	0.065
36	-6.034	0.001	-0.048	0.061
26	-5.281	0.001	-0.042	0.061
37	-5.109	0.001	-0.039	0.058
48	-5.100	0.001	-0.039	0.058
47	-4.813	0.001	-0.040	0.064
27	-3.971	0.001	-0.024	0.047
38	-3.838	0.001	-0.021	0.041
35	-3.078	0.003	-0.019	0.047
16	-3.048	0.003	-0.013	0.033
25	-2.880	0.006	-0.022	0.058

49	-2.062	0.044	-0.009	0.033
15	-1.670	0.100	-0.010	0.044
45	-1.360	0.179	-0.008	0.047
52	-0.460	0.647	-0.003	0.049
50	0.882	0.381	0.003	0.029
17	1.049	0.298	0.004	0.030
8	1.146	0.257	0.003	0.023
3	1.154	0.253	0.004	0.027
51	1.175	0.245	0.007	0.045
41	1.200	0.235	0.009	0.056
14	1.342	0.185	0.005	0.029
2	1.389	0.170	0.004	0.021
1	1.448	0.153	0.004	0.021
9	1.579	0.120	0.006	0.028
44	1.595	0.116	0.010	0.049
5	1.639	0.107	0.007	0.033
23	1.868	0.067	0.009	0.035
10	2.007	0.049	0.006	0.023
4	2.058	0.044	0.007	0.025
34	2.103	0.040	0.015	0.055
13	2.117	0.039	0.008	0.028
43	2.154	0.035	0.012	0.044
12	2.225	0.030	0.009	0.032
24	2.354	0.022	0.012	0.038
33	2.385	0.020	0.012	0.038
28	2.483	0.016	0.012	0.037
7	2.540	0.014	0.008	0.025
11	2.709	0.009	0.011	0.030
22	2.931	0.005	0.010	0.027
32	3.146	0.003	0.019	0.047
6	3.491	0.001	0.012	0.027
18	3.522	0.001	0.012	0.026
19	4.020	0.001	0.019	0.037
39	4.107	0.001	0.020	0.037
21	4.387	0.001	0.018	0.032
42	4.750	0.001	0.025	0.040
20	5.337	0.001	0.029	0.042
31	5.369	0.001	0.025	0.036
40	5.942	0.001	0.033	0.043
30	6.830	0.001	0.039	0.044
29	6.976	0.001	0.034	0.037

Tabelle 6: $df = 58$. $t > 2.0589$ ($p < 0.022$) wurde als signifikant angesehen.

t-Test für Vergleich Aktivierungsphase vs. Baseline bei „*Gemeinsam*“

Kanal	t	p	M	SD
44	-3.115	0.003	-0.020	0.048
46	-2.868	0.006	-0.027	0.072
45	-2.807	0.007	-0.016	0.044
33	-2.753	0.008	-0.015	0.042
12	-2.546	0.014	-0.011	0.034
36	-2.276	0.027	-0.018	0.062
47	-2.059	0.044	-0.014	0.052
48	-1.663	0.102	-0.010	0.047
26	-1.554	0.126	-0.012	0.058
1	-1.528	0.132	-0.006	0.031
34	-1.518	0.135	-0.010	0.050
23	-1.488	0.142	-0.008	0.039
2	-1.389	0.170	-0.006	0.035
25	-1.357	0.180	-0.010	0.057
43	-1.355	0.181	-0.009	0.049
35	-1.239	0.220	-0.008	0.052
37	-1.151	0.255	-0.007	0.049
11	-0.997	0.323	-0.004	0.032
32	-0.959	0.341	-0.006	0.045
38	-0.870	0.388	-0.004	0.035
22	-0.798	0.428	-0.003	0.030
3	-0.091	0.928	0.000	0.037
52	0.075	0.941	0.001	0.055
7	0.453	0.652	0.002	0.039
4	0.463	0.645	0.002	0.036
13	0.617	0.539	0.004	0.046
8	0.670	0.505	0.002	0.027
16	0.714	0.478	0.004	0.041
15	0.952	0.345	0.006	0.047
27	0.993	0.325	0.005	0.039
18	1.713	0.092	0.007	0.031
41	1.959	0.055	0.014	0.057
5	1.979	0.053	0.012	0.045
49	1.992	0.051	0.008	0.032
51	2.981	0.004	0.019	0.048
17	3.136	0.003	0.015	0.036
14	3.178	0.002	0.015	0.035

24	3.331	0.002	0.022	0.050
28	3.596	0.001	0.017	0.035
42	3.850	0.001	0.028	0.057
9	4.169	0.001	0.016	0.029
19	4.192	0.001	0.026	0.047
6	4.206	0.001	0.023	0.041
10	4.293	0.001	0.017	0.031
50	4.791	0.001	0.023	0.036
21	5.541	0.001	0.024	0.033
31	5.918	0.001	0.029	0.038
39	6.006	0.001	0.031	0.039
30	6.768	0.001	0.044	0.050
20	6.807	0.001	0.035	0.040
29	7.145	0.001	0.041	0.044
40	7.234	0.001	0.046	0.048

Tabelle 7: $df = 58$. $t > 2.9805$ ($p < 0.0021$) wurde als signifikant angesehen.

t-Test für Vergleich Aktivierungsphase vs. Baseline bei „*Abwechselnd*“

Kanal	t	p	M	SD
36	0.197	0.845	0.002	0.091
46	0.209	0.835	0.002	0.092
2	0.465	0.644	0.003	0.042
45	0.575	0.568	0.004	0.054
12	1.109	0.272	0.007	0.046
1	1.117	0.269	0.006	0.041
48	1.133	0.262	0.011	0.074
26	1.298	0.199	0.016	0.092
37	1.407	0.165	0.015	0.083
47	1.439	0.156	0.018	0.093
25	1.757	0.084	0.015	0.067
33	1.783	0.080	0.012	0.053
35	2.020	0.048	0.018	0.068
4	2.116	0.039	0.011	0.039
3	2.420	0.019	0.015	0.048
22	2.513	0.015	0.012	0.036
44	2.631	0.011	0.019	0.056
43	2.670	0.010	0.025	0.071
38	2.711	0.009	0.018	0.050

11	2.977	0.004	0.013	0.034
23	3.018	0.004	0.019	0.049
7	3.059	0.003	0.017	0.042
27	3.096	0.003	0.024	0.060
16	3.131	0.003	0.022	0.053
15	3.293	0.002	0.024	0.056
52	3.400	0.001	0.024	0.054
32	3.458	0.001	0.029	0.064
34	3.887	0.001	0.038	0.074
13	4.237	0.001	0.028	0.050
5	4.517	0.001	0.026	0.044
41	4.524	0.001	0.037	0.062
8	4.733	0.001	0.021	0.034
17	4.815	0.001	0.029	0.046
18	4.963	0.001	0.024	0.037
49	5.456	0.001	0.030	0.042
6	6.008	0.001	0.038	0.048
51	6.067	0.001	0.044	0.056
42	6.555	0.001	0.050	0.058
14	6.618	0.001	0.039	0.046
28	6.786	0.001	0.037	0.042
39	7.691	0.001	0.055	0.054
24	7.744	0.001	0.064	0.063
19	7.865	0.001	0.050	0.049
9	8.554	0.001	0.037	0.034
50	9.015	0.001	0.058	0.049
31	9.256	0.001	0.050	0.041
21	9.267	0.001	0.045	0.038
29	9.716	0.001	0.062	0.049
10	9.901	0.001	0.039	0.030
20	10.687	0.001	0.063	0.046
30	10.808	0.001	0.070	0.050
40	11.871	0.001	0.078	0.051

Tabelle 8: $df = 58$. $t > 2.0201$ ($p < 0.024$) wurde als signifikant angesehen.

t-Test für den Kontrast *Abwechselnd > Ausführen*

Kanal	M _{Diff}	SD _{Diff}	t	p
06	-0.008	0.039	-1.52	0.134
01	-0.005	0.025	-1.45	0.153
22	-0.005	0.029	-1.38	0.172
16	-0.010	0.061	-1.22	0.226
02	-0.004	0.032	-1.01	0.317
04	-0.003	0.026	-1.00	0.320
17	-0.006	0.045	-1.00	0.321
12	-0.004	0.035	-0.92	0.364
27	-0.008	0.081	-0.77	0.443
05	-0.004	0.044	-0.63	0.528
25	-0.005	0.061	-0.58	0.565
45	-0.003	0.040	-0.55	0.583
15	-0.003	0.047	-0.54	0.591
38	-0.003	0.063	-0.36	0.719
26	-0.005	0.108	-0.34	0.731
36	-0.004	0.104	-0.27	0.786
13	-0.001	0.039	-0.26	0.797
03	-0.001	0.034	-0.18	0.854
11	0.000	0.028	-0.08	0.938
28	0.000	0.040	-0.06	0.948
48	0.000	0.095	-0.01	0.989
07	0.000	0.034	0.09	0.931
33	0.001	0.044	0.13	0.899
49	0.001	0.039	0.17	0.863
37	0.002	0.094	0.19	0.853
35	0.002	0.055	0.33	0.742
23	0.002	0.038	0.43	0.671
46	0.007	0.101	0.50	0.622
31	0.002	0.029	0.54	0.594
14	0.003	0.037	0.66	0.512
44	0.005	0.053	0.67	0.508
47	0.011	0.110	0.78	0.436
43	0.006	0.055	0.89	0.377
39	0.005	0.037	1.15	0.257
34	0.010	0.061	1.26	0.212
32	0.008	0.045	1.44	0.157
20	0.007	0.036	1.46	0.151

18	0.006	0.029	1.47	0.146
21	0.006	0.029	1.49	0.143
10	0.005	0.024	1.72	0.091
09	0.006	0.027	1.80	0.077
51	0.010	0.040	1.91	0.061
42	0.009	0.035	1.93	0.058
30	0.010	0.037	2.00	0.050
41	0.009	0.035	2.03	0.047
24	0.012	0.044	2.10	0.040
29	0.010	0.033	2.22	0.030
52	0.009	0.030	2.23	0.030
08	0.009	0.027	2.58	0.012
50	0.013	0.039	2.59	0.012
19	0.011	0.029	2.79	0.007
40	0.017	0.037	3.55	0.001

Tabelle 9: $df = 58$. $t > 3.5543$, $p < 0.0004$ wurde als signifikant angesehen.

t-Test für den Kontrast *Abwechselnd* > *Gemeinsam*

Kanal	M_{Diff}	SD_{Diff}	t	p
36	0.021	0.078	2.04	0.046
02	0.009	0.030	2.24	0.029
17	0.014	0.049	2.26	0.028
48	0.021	0.070	2.32	0.024
04	0.009	0.028	2.37	0.021
37	0.023	0.072	2.41	0.019
27	0.019	0.060	2.45	0.017
26	0.027	0.081	2.59	0.012
46	0.029	0.082	2.74	0.008
16	0.018	0.049	2.77	0.008
07	0.014	0.040	2.81	0.007
15	0.018	0.049	2.84	0.006
05	0.014	0.038	2.87	0.006
25	0.025	0.066	2.97	0.004
06	0.015	0.038	3.01	0.004
47	0.031	0.080	3.02	0.004
01	0.012	0.029	3.19	0.002
35	0.026	0.063	3.19	0.002
03	0.015	0.037	3.24	0.002

38	0.022	0.046	3.57	0.001
22	0.015	0.031	3.69	0.001
45	0.020	0.042	3.70	0.001
12	0.018	0.037	3.76	0.001
18	0.017	0.032	4.09	0.001
28	0.020	0.036	4.35	0.001
42	0.021	0.037	4.43	0.001
33	0.028	0.047	4.50	0.001
11	0.017	0.029	4.56	0.001
29	0.021	0.034	4.65	0.001
39	0.024	0.039	4.65	0.001
08	0.019	0.031	4.71	0.001
23	0.027	0.043	4.73	0.001
13	0.024	0.038	4.79	0.001
49	0.022	0.035	4.84	0.001
43	0.033	0.050	5.12	0.001
41	0.022	0.032	5.33	0.001
31	0.021	0.029	5.44	0.001
32	0.034	0.048	5.49	0.001
19	0.025	0.034	5.52	0.001
51	0.026	0.035	5.62	0.001
14	0.025	0.034	5.62	0.001
52	0.024	0.032	5.65	0.001
09	0.022	0.029	5.74	0.001
20	0.028	0.036	6.03	0.001
44	0.039	0.047	6.31	0.001
30	0.026	0.031	6.39	0.001
34	0.047	0.056	6.48	0.001
21	0.021	0.025	6.55	0.001
24	0.042	0.046	6.92	0.001
50	0.035	0.038	6.99	0.001
10	0.021	0.023	7.10	0.001
40	0.033	0.031	8.16	0.001

Tabelle 10: $df = 58$. $t > 2.041$ ($p < 0.023$) wurde als signifikant angesehen.

t-Test für den Kontrast *Gemeinsam > Ausführen*

Kanal	M _{Diff}	SD _{Diff}	t	p
34	-0.037	0.052	-5.48	0.001
44	-0.034	0.049	-5.39	0.001
24	-0.030	0.043	-5.32	0.001
16	-0.028	0.040	-5.28	0.001
49	-0.021	0.031	-5.13	0.001
01	-0.017	0.025	-5.11	0.001
22	-0.020	0.031	-5.05	0.001
06	-0.023	0.035	-4.94	0.001
23	-0.025	0.038	-4.92	0.001
12	-0.022	0.035	-4.88	0.001
11	-0.018	0.028	-4.86	0.001
20	-0.021	0.034	-4.80	0.001
13	-0.025	0.041	-4.72	0.001
31	-0.019	0.030	-4.72	0.001
33	-0.027	0.044	-4.69	0.001
14	-0.021	0.035	-4.64	0.001
10	-0.016	0.027	-4.54	0.001
50	-0.022	0.037	-4.50	0.001
32	-0.026	0.044	-4.48	0.001
45	-0.023	0.041	-4.35	0.001
43	-0.027	0.048	-4.29	0.001
21	-0.016	0.029	-4.25	0.001
05	-0.018	0.032	-4.23	0.001
39	-0.018	0.035	-4.06	0.001
03	-0.016	0.031	-4.00	0.001
38	-0.025	0.048	-3.92	0.001
25	-0.030	0.059	-3.89	0.001
28	-0.021	0.041	-3.86	0.001
27	-0.027	0.055	-3.84	0.001
15	-0.021	0.045	-3.65	0.001
51	-0.016	0.033	-3.65	0.001
17	-0.020	0.043	-3.64	0.001
02	-0.013	0.027	-3.64	0.001
52	-0.015	0.032	-3.60	0.001
09	-0.016	0.033	-3.59	0.001
40	-0.016	0.035	-3.41	0.001
19	-0.014	0.033	-3.30	0.002

26	-0.032	0.075	-3.30	0.002
35	-0.024	0.056	-3.27	0.002
30	-0.016	0.038	-3.27	0.002
04	-0.012	0.028	-3.23	0.002
18	-0.011	0.029	-2.97	0.004
41	-0.013	0.035	-2.78	0.007
29	-0.011	0.031	-2.73	0.008
48	-0.021	0.060	-2.71	0.009
42	-0.013	0.036	-2.68	0.010
07	-0.014	0.042	-2.58	0.012
37	-0.020	0.065	-2.41	0.019
08	-0.010	0.034	-2.15	0.036
36	-0.024	0.089	-2.12	0.038
47	-0.020	0.079	-1.98	0.053
46	-0.023	0.098	-1.80	0.077

Tabelle 11: $df = 58$. Kein Kanal erreicht die FDR korrigierte Schwelle.

t-Werte der 22 **Überschneidungskanäle** für den Vergleich Aktivierungsphase vs. Baseline

Kanal	Ausführen	Beobachten	Kanal	Ausführen	Beobachten
6	7.021	3.491	28	6.617	2.483
7	2.670	2.540	29	8.712	6.976
11	3.566	2.709	30	9.490	6.830
12	2.329	2.225	31	9.194	5.369
13	4.379	2.117	32	3.153	3.146
18	3.674	3.522	33	2.064	2.385
19	6.050	4.020	34	3.562	2.103
20	8.783	5.337	39	7.375	4.107
21	8.579	4.387	40	10.230	5.942
22	4.649	2.931	42	5.812	4.750
24	7.167	2.354	43	2.874	2.154

Tabelle 12: $df = 58$. Für *Ausführen* wurde $t > 1.7353$ ($p < 0.044$), für *Beobachten* wurde $t > 2.0589$ ($p < 0.022$) als signifikant angesehen.

Danksagung

Herrn Privatdozent Dr. Martin Herrmann danke ich für die Überlassung des Themas und ihm und seinen Mitarbeitern, namentlich Frau Inge Gröbner für die vielen freundlichen Hinweise und Anleitungen zu meiner Arbeit.

Meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere meinem Mann Sebastian, danke ich für die allzeitige Unterstützung und Ermutigung, ohne die die Fertigstellung dieser Arbeit parallel zum Studium nicht möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Andrea Cordes
Geburtsdatum 03.07.1986 in Bielefeld

Schulische und akademische Ausbildung

06/2006 Abschluss der Schulausbildung mit dem Abitur am Immanuel-Kant Gymnasium, Bad Oeynhausen, NRW
2004 - 2005: Aldenham School, Hertfortshire, England
2006- 2013 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
03/2009 1.Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04/2013 2.Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Promotion

2010-2012 Anfertigung einer klinisch-experimentellen Dissertation in der Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik Würzburg, Arbeitsgruppe PD Dr. M. Herrmann
„Neuronale Korrelate sozialer Interaktion beim Menschen und deren genetische Modulation unter besonderer Berücksichtigung des Spiegelneuronensystems“

Praktisches Jahr

02/2012 - 06/2012 Psychiatrie, Universitätsklinik Würzburg
06/2012 – 10/2012 Innere Medizin, Abteilung Kardiologie, Inselspital Bern, Schweiz
10/2012 – 01/2013 Chirurgie, Leopoldina Krankenhaus, Schweinfurt

Würzburg, Mai 2013