

Zusammenhänge zwischen den neuronalen Netzwerken der Überzeugungsattribution und der inhibitorischen Kontrolle bei schizophrenen Patienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Philosophie
an der Ludwig-Maximilians-Universität
München



vorgelegt von
Katrin Arnold

Referentin: Prof. Dr. Beate Sodian, Lehrstuhl für Entwicklungspsychologie, Department für Psychologie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Co-Referent: Prof. Dr. Göran Hajak, Lehrstuhl für Psychiatrie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Regensburg am Bezirksklinikum

Tag der mündlichen Prüfung: 08. 07. 2011

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mir mit ihrer Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit zur Seite standen. An erster Stelle gilt mein Dank Frau Professor Dr. Beate Sodian und Herrn Professor Dr. Göran Hajak, die mich sowohl mit ihrem Fachwissen unterstützt haben, als auch die notwendigen Rahmenbedingungen und Voraussetzungen für die Durchführung der Arbeit geschaffen haben. Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Privatdozentin Dr. Monika Sommer bedanken, auf deren wertvolle Ratschläge und Unterstützung durch ihre wissenschaftliche Fachkompetenz ich stets zählen konnte. Mein Dank gilt auch meinen Kollegen und Kolleginnen aus der Arbeitsgruppe „Clinical Neuroscience Centre for Emotions and Social Cognition“, Katrin Döhnel, Kerstin Eichenmüller, Christoph Rothmayr und Tobias Schuwerk für ihre Hilfe bei der Datenerhebung und -auswertung sowie ihre wertvollen Anregungen. Auch bei unserer Medizindoktorandin Magdalena Ziolkowska und Psychologiediplomandin Marion Oberhuber möchte ich mich für ihre große Hilfe bei der Patientenrekrutierung bedanken. Mein besonderer Dank gilt zudem allen Versuchspersonen für ihre Teilnahme an den Studien sowie den jeweiligen Stationsteams an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum für ihre Kooperation. Schließlich möchte ich mich noch ganz herzlich bei meiner Mutter bedanken und bei allen Personen, die mich während der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

*Diese Arbeit möchte ich Herrn Dipl.-Psych. **Josef Rothbauer** widmen, der mir durch seine fachliche Kompetenz, sein persönliches Engagement und seine Begeisterung die Tür zur Schizophrenieforschung im Bereich der sozialen Kognition geöffnet hat und der leider viel zu früh gestorben ist.*

ZUSAMMENFASSUNG

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass zwischen der Theory of Mind (ToM) und den Exekutivfunktionen (EF) bei gesunden Erwachsenen sowohl auf behavioraler als auch auf neuronaler Ebene ein enger Zusammenhang besteht (Chasiotis & Kießling, 2004; Decety & Lamm, 2007). Schizophreniepatienten weisen Beeinträchtigungen in der ToM und in den EF auf (vgl. Müller, 2008; Sprong et al., 2007). Allerdings scheinen diese Einbußen unabhängig voneinander aufzutreten (Bailey & Henry, 2010; Pickup, 2008). In der vorliegenden Arbeit wurden zum ersten Mal bei schizophrenen Patienten die neuronalen Zusammenhänge zwischen der Zuschreibung von Überzeugungen als Teilbereich der ToM und der inhibitorischen Kontrolle (IC) als Komponente der EF mittels funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie untersucht.

In Studie I wurde das neuronale Netzwerk der ToM anhand von nonverbalen Bilder- geschichten, die die Zuschreibung falscher Überzeugungen erforderten, erhoben. Hinsichtlich der Verhaltensdaten unterschieden sich die 13 teilnehmenden paranoid- schizophrenen Patienten nicht von den gesunden Probanden. Je stärker ausgeprägt die Negativsymptomatik der Patienten allerdings war, desto schlechter schnitten sie im ToM-Test ab. Auf neuronaler Ebene zeigten die Schizophrenen während des Mentali- sierungsprozesses fast vollständig andere Aktivierungsmuster als die Kontrollgruppe. Die Gesunden aktivierten den lateralen rostralen Präfrontalkortex (PFC), den inferioren Frontalkortex, den medialen dorsalen PFC sowie den inferioren Parietallappen in der rechten Hemisphäre. Die Aktivierungen der Schizophrenen waren dagegen links latera- lisiert und schlossen den lateralen dorsalen PFC, den lateralen superioren sowie den inferioren Frontalkortex und den medialen dorsalen PFC ein. Anders als in vorherge- henden Studien ergaben sich keine Minderaktivierungen seitens der schizophrenen Patienten (vgl. Russel et al., 2000; Brunet et al., 2003). Dagegen aktivierten sie den dorsolateralen PFC signifikant mehr als die Gesunden. Es ist anzunehmen, dass die Patienten im Sinne eines Kompensationsmechanismus zur Lösung der ToM-Aufgaben auf andere Prozesse als die Gesunden zurückgriffen, wie z. B. auf interne Verbalisati- on, mentale Simulation sowie eine stärkere Beteiligung von Prozessen des Arbeitsge- dächtnisses.

In einer Folgestudie wurde versucht, die neuronalen Korrelate der IC in einer Go/NoGo-Aufgabe bei Schizophreniepatienten im Vergleich zu Gesunden zu identifi- zieren. Die beiden Gruppen unterschieden sich in der Antwortgenauigkeit nicht vonein- ander. Allerdings benötigten die Patienten mehr Zeit für die Reaktionen in der Go- Bedingung. Zudem zeigte sich, dass sich eine stark ausgeprägte Negativsymptomatik

sowie eine lange Erkrankungsdauer negativ auf die inhibitorische Leistung der Schizophrenen auswirkten. Während der Antwortunterdrückung aktivierten die Patienten weitgehend ähnliche Areale wie die Kontrollgruppe. Diese waren rechts lateralisiert und umfassten den dorsolateralen PFC, den inferioren frontalen Gyrus, den mittleren und superioren temporalen Gyrus. Insgesamt war das Inhibitionsnetzwerk der Patienten jedoch von geringerer Ausdehnung als bei den Gesunden.

Bei dem Vergleich der ToM-Areale aus Studie I mit den Aktivierungen der IC in der zweiten Untersuchung ergaben sich bei den gesunden Probanden überlappende Aktivierungen im rechten dorsomedialen PFC, im inferioren Parietallappen sowie im inferioren frontalen Gyrus. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass ToM und IC zumindest zum Teil auf gemeinsamen Prozessen beruhen, wie z. B. auf Handlungsüberwachung, Aufmerksamkeits-Reorientierung sowie Inhibition. Dagegen zeigten sich bei den Schizophreniepatienten keine Aktivierungsüberschneidungen für die beiden Funktionen. Das mit der ToM-assoziierte kortikale Netzwerk lag in der linken, die mit der IC verbundenen Aktivierungen in der rechten Hemisphäre. Folglich kann angenommen werden, dass Schizophrene ToM und IC getrennt voneinander verarbeiten und auf andere Lösungsstrategien als Gesunde zurückgreifen. Diese Erkenntnisse entsprechen verschiedenen Verhaltensstudien, die darauf hinweisen, dass es sich bei den ToM-Einbußen und exekutiven Dysfunktionen Schizophrener um unabhängige Defizite handelt (Bailey & Henry, 2010; Janssen et al., 2003; Pickup, 2008). Beeinträchtigungen in der ToM-Fähigkeit scheinen entsprechend der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eher eine Dysfunktion eines domänen-spezifischen kognitiven Systems als die Folge allgemeiner exekutiver Defizite zu bedeuten.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADHS	<i>Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung</i>
ALE	<i>Activation-Likelihood-Estimation</i>
BA	<i>Brodman Areal</i>
BOLD	<i>Blood-Oxygen-Level Dependent</i>
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
DLPFC	<i>Dorso-Lateral Prefrontal Cortex</i>
EPI	<i>Echo-Planar Imaging</i>
EF	<i>Exekutivfunktionen</i>
FB	<i>False-Belief</i>
fMRT	<i>funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie</i>
FoV	<i>Field-of-View</i>
FWHM	<i>Full-Width Half Maximum</i>
IC	<i>Inhibitory Control</i>
KG	<i>Kontrollgruppe</i>
M	<i>Mittelwert</i>
NIfTI	<i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
n.s.	<i>nicht signifikant</i>
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrom Scale</i>
PET	<i>Positron-Emission-Tomographie</i>
PFC	<i>Prefrontal Cortex</i>
SD	<i>Standard Deviation</i>
SNS	<i>Spiegelneuronen-System</i>
ST	<i>Simulations-Theorie</i>
STS	<i>Superiorer temporaler Sulcus</i>
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
SZ	<i>Schizophrene</i>
TB	<i>True-Belief</i>
TE	<i>Time-to-Echo</i>
ToM	<i>Theory of Mind</i>
TPJ	<i>Temporo-Parietal Junction</i>
TR	<i>Time-to-Repeat</i>
TT	<i>Theory-Theory</i>
Vpn	<i>Versuchspersonen</i>

INHALTSVERZEICHNIS

0. Einführung	10
1. Theorie: Studie I - Überzeugungsattribution	12
1.1 Theory of Mind (ToM).....	12
1.1.1 Was bedeutet ToM?	12
1.1.2 Überzeugungsattribution	13
1.1.3 Entwicklung der Überzeugungsattribution	15
1.1.4 Theorien zur ToM.....	17
1.1.5 Neuronale Korrelate der ToM.....	20
1.1.5.1 Ergebnisse aus Läsionsstudien.....	20
1.1.5.2 Befunde funktioneller Bildgebung.....	21
1.2 ToM und Schizophrenie	25
1.2.1 Das Krankheitsbild der Schizophrenie	26
1.2.2 Zusammenhänge zwischen dem Krankheitsbild der Schizophrenie und der ToM.....	28
1.2.2.1 ToM als Teilbereich der sozialen Kognition	28
1.2.2.2 ToM und die Symptome der Schizophrenie.....	30
1.2.3 ToM-Defizite schizophrener Patienten: Ergebnisse aus Verhaltens- Studien.....	33
1.2.4 Strukturelle kortikale Veränderungen bei Schizophreniepatienten.....	37
1.2.5 Neuronale Korrelate der ToM bei schizophrenen Patienten	38
1.2.6 Zusammenfassung und Untersuchungshypothesen.....	42
2. Methode: Studie I - Überzeugungsattribution.....	46
2.1 Stichprobe.....	46
2.1.1 Schizophrene Patienten	46
2.1.2 Kontrollgruppe.....	49
2.2 Aufgabe und Stimulusmaterial.....	49
2.3 Versuchsdesign.....	51
2.4 Technik und Scannerparameter	52
2.5 Versuchsablauf	54
2.6 Auswertung	55
2.6.1 Verhaltensdaten.....	55

2.6.2	fMRT-Daten	55
3.	Ergebnisse: Studie I - Überzeugungsattribution	57
3.1	Verhaltensdaten	57
3.1.1	Antwortgenauigkeit und Reaktionszeiten	57
3.1.2	Zusammenhänge zwischen der ToM, der Psychopathologie und der Krankheitsdauer der Schizophreniepatienten	59
3.2	fMRT-Daten	59
3.2.1	False-Belief > True-Belief	59
3.2.2	Kontrollgruppe versus schizophrene Patienten	65
3.2.3	Einfluss der Symptomatik auf die Aktivierungen	66
4.	Diskussion: Studie I - Überzeugungsattribution	67
4.1	Bedeutung der behavioralen Ergebnisse	67
4.2	Bedeutung der fMRT-Daten	71
4.2.1	fMRT-Daten der gesunden Probanden	71
4.2.1.1	Lateraler rostraler Präfrontalkortex	72
4.2.1.2	Medialer dorsaler Präfrontalkortex	73
4.2.1.3	Inferiorer Parietallappen	75
4.2.1.4	Inferiorer Frontalkortex	77
4.2.2	fMRT-Daten der schizophrenen Patienten	79
4.2.2.1	Medialer dorsaler Präfrontalkortex	80
4.2.2.2	Inferiorer Frontalkortex	81
4.2.2.3	Lateraler dorsaler Präfrontalkortex	83
4.2.2.4	Mittlerer frontaler Gyrus	84
4.2.2.5	Einfluss der Symptomatik auf die Aktivierungen	85
4.2.3	Direkter Gruppenvergleich	86
5.	Theorie: Studie II - Inhibitorische Kontrolle und Zusammenhänge mit der Überzeugungsattribution	90
5.1	Exekutivfunktionen und inhibitorische Kontrolle	91
5.1.1	Entwicklung und Erhebung der EF und der IC	91
5.1.2	Neuronale Korrelate der inhibitorischen Kontrolle	92
5.2	Zusammenhänge zwischen der ToM und der IC auf behavioraler Ebene	94
5.3	Zusammenhänge zwischen der ToM und der IC auf neuronaler Ebene	96

5.3.1	Die Auswirkung von Gehirnläsionen auf die IC- und ToM-Fähigkeit	96
5.3.2	ToM und IC: Funktionelle Bildgebung.....	98
5.4	Wie hängen ToM und IC zusammen? - Theorien und Hypothesen	103
5.5	EF und IC bei Schizophrenie.....	106
5.5.1	Ergebnisse auf behavioraler Ebene.....	106
5.5.2	Ergebnisse auf neuronaler Ebene	109
5.6	ToM und IC bei Schizophrenie	111
5.7	Zusammenfassung und Untersuchungshypothesen.....	115
6.	Methode: Studie II - Inhibitorische Kontrolle	118
6.1	Stichprobe.....	118
6.1.1	Schizophrene Patienten	118
6.1.2	Kontrollgruppe.....	121
6.2	Aufgabe und Stimulusmaterial.....	121
6.3	Versuchsdesign.....	123
6.4	Technik und Scannerparameter	124
6.5	Versuchsablauf	124
6.6	Auswertung	125
6.6.1	Verhaltensdaten	125
6.6.2	fMRT-Daten	126
7.	Ergebnisse: Studie II - Inhibitorische Kontrolle	128
7.1	Verhaltensdaten der Go/NoGo-Studie.....	128
7.1.1	Antwortgenauigkeit und Reaktionszeiten.....	128
7.1.2	Zusammenhänge zwischen der IC, der Psychopathologie und der Krankheitsdauer der Schizophreniepatienten	130
7.2	fMRT-Daten der Go/NoGo-Studie	130
7.2.1	Kontrollgruppe.....	130
7.2.2	Schizophrene Patienten	132
7.2.3	Kontrollgruppe versus schizophrene Patienten	135
7.2.4	Einfluss der Symptomatik auf die Aktivierungen	135
7.3	Gemeinsame neuronale Aktivierungsmuster der Überzeugungs- attribution und der inhibitorischen Kontrolle.....	136
8.	Diskussion: Studie II - Inhibitorische Kontrolle und Überzeugungs- attribution.....	139
8.1	Ergebnisse der IC auf behavioraler Ebene.....	139

8.2	Ergebnisse der IC auf neuronaler Ebene	142
8.2.1	fMRT-Daten der gesunden Probanden.....	143
8.2.1.1	Das kortikale Netzwerk der IC	143
8.2.1.2	Gemeinsame und unterschiedliche Areale der ToM und der IC.....	147
8.2.1.2.1	Gemeinsame Areale der ToM und der IC	147
8.2.1.2.2	Spezifische ToM-Areale.....	151
8.2.1.2.3	Spezifische IC-Areale.....	152
8.2.2	fMRT-Daten der schizophrenen Patienten im Vergleich zur Kontroll- gruppe.....	154
8.2.2.1	Das kortikale Netzwerk der IC bei den Schizophreniepatienten im Vergleich zu den gesunden Probanden.....	154
8.2.2.2	Der Einfluss der Erkrankungsdauer auf das neuronale Aktivierungs- muster der schizophrenen Patienten	157
8.2.2.3	Gemeinsame und unterschiedliche Areale der ToM und IC bei den Schizophreniepatienten im Vergleich zu den gesunden Probanden ...	157
8.2.3	Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen auf neuronaler Ebene und den Verhaltensdaten der schizophrenen Patienten	162
8.2.4	<i>Exkurs:</i> Die Rolle der sozialen Kognition in der Therapie Schizo- phrener	163
9.	Ausblick und Zusammenfassung.....	167
10.	Literaturverzeichnis.....	172
11.	Anhang.....	198

0. Einführung

In den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts eröffneten zwei Wissenschaftler ein neues Kapitel in der Erforschung der sozialen Kognition. David Premack und Guy Woodruff (1978) untersuchten zum ersten Mal bei Schimpansen die Fähigkeit, sich selbst und anderen mentale Zustände zuzuschreiben. Diese Fähigkeit wurde seitdem als „Theory of Mind“ (ToM) bezeichnet. Sie beschreibt die Fähigkeit, unabhängig vom eigenen mentalen Zustand und unabhängig von der Realität, die Perspektive einer anderen Person einzunehmen und ihr mentale Zustände, wie z. B. Emotionen, Wünsche, Intentionen, Überzeugungen oder Wissen, zuzuschreiben. Da die ToM als eine wesentliche Grundlage von zwischenmenschlicher Kommunikation und sozialer Interaktion gesehen werden kann, ist es nicht verwunderlich, dass ihr in der Forschung in letzter Zeit immer mehr Beachtung zukam (Frith, 1994). Seit der Verbreitung funktionell bildgebender Verfahren sind Wissenschaftler besonders daran interessiert, die neuronalen Korrelate, die dieser Fähigkeit zugrunde liegen, zu identifizieren. Insbesondere von zwei kortikalen Arealen, dem medialen Teil des Präfrontalkortex sowie der temporoparietalen Übergangsregion, wird angenommen, dass sie eine wichtige Rolle bei der Zuschreibung mentaler Zustände spielen (z. B. Gallagher et al., 2000; Sommer et al., 2007b).

Da die Beeinträchtigungen im psychosozialen Funktionsniveau zu den Kernsymptomen schizophrener Patienten zählen und es sich gezeigt hat, dass die soziale Kognition, besonders die ToM, in einem engen Zusammenhang damit stehen, stellte die ToM-Fähigkeit auch in der Schizophrenie-Forschung in den letzten Jahren ein zentrales Thema dar (Kee et al., 1998). Verhaltensstudien wiesen auf Defizite Schizophrener in der ToM hin (vgl. Übersichtsarbeit Sprong et al., 2007) und in ersten funktionell bildgebenden Studien zeigten sich Minderaktivierungen der Patienten v. a. in medial präfrontalen Arealen (Brunet et al., 2003; Russel et al., 2000). Allerdings existieren bislang noch keine Studien, in denen die neuronalen Korrelate der Zuschreibung von Überzeugungen bei Schizophrenen untersucht wurden. Dies war das Ziel der ersten Studie der vorliegenden Arbeit. Mittels funktioneller Magnet-Resonanztomographie (fMRT) sollten die neuronalen Netzwerke bei der Bearbeitung eines klassischen False-Belief-Paradigmas (vgl. Sommer et al., 2007b) von paranoid schizophrenen Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe untersucht werden.

Neben den Defiziten in der ToM weisen schizophrene Patienten auch Einbußen in den exekutiven Funktionen auf, insbesondere in der inhibitorischen Kontrolle (IC) (Feldmann et al., 2006; Shirayama et al., 2010; Weisbrod et al., 2000). Aus der Ent-

wicklungspsychologie ist bekannt, dass die ToM und die IC einem ähnlichen entwicklungspsychologischen Verlauf mit bedeutenden Fortschritten bei Kindern im Alter von drei bis sechs Jahren unterliegen (Wellman et al., 2001; Zelazo et al., 2003). Studien bei gesunden Probanden konnten Korrelationen zwischen der Zuschreibung mentaler Zustände und Inhibition sowohl auf Verhaltensebene als auch auf neuronaler Ebene aufzeigen (Chasiotis & Kießling, 2004; Perner & Lang, 1999, Rothmayr et al., 2010).

Durch eine zweite Studie sollte daher in der vorliegenden Arbeit der Frage nachgegangen werden, ob auch bei schizophrenen Patienten auf neuronaler Ebene ein Zusammenhang zwischen der ToM und der IC besteht. In dieser Untersuchung sollten die neuronalen Korrelate der IC mittels fMRT erhoben werden. Verwendet wurde ein Go/NoGo-Paradigma, das aus demselben Stimulusmaterial bestand wie die ToM-Aufgaben der ersten Studie (vgl. Rothmayr et al., 2010). Anschließend sollten die neuronalen Netzwerke der IC mit den Aktivierungsmustern bei der Zuschreibung von Überzeugungen verglichen werden. Dabei handelt es sich um die erste Studie, in der mögliche Zusammenhänge zwischen der ToM und der IC bei Schizophrenen auf neuronaler Ebene untersucht wurden. Aus Verhaltensstudien sprechen erste Hinweise dafür, dass es sich bei den ToM-Einbußen und Beeinträchtigungen in der IC um unabhängige Defizite bei schizophrenen Patienten handelt (Bailey & Henry, 2010; Pickup, 2008).

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit werden verschiedene Aspekte der ToM bei Gesunden und Schizophrenen behandelt und die fMRT-Untersuchung der neuronalen Korrelate der Zuschreibung falscher Überzeugungen dargestellt. Im zweiten Teil der Arbeit wird der theoretische Hintergrund der IC sowie die Zusammenhänge mit der ToM bei Gesunden und Schizophrenen erläutert. Anschließend wird die fMRT-Studie zur Untersuchung des neuronalen Netzwerks der IC beschreiben. Zum Schluss folgt die Diskussion der Zusammenhänge der Ergebnisse aus Studie I und II.

1. Theorie: Studie I - Überzeugungsattribution

1.1 Theory of Mind (ToM)

1.1.1 Was bedeutet ToM?

Der Begriff „Theory of Mind“ (ToM) geht auf die Verhaltensforscher David Premack und Guy Woodruff zurück (1978). Vor mehr als 30 Jahren untersuchten die Wissenschaftler zum ersten Mal bei Schimpansen die Fähigkeit, sich selbst und anderen mentale Zustände zuzuschreiben. Sie eröffneten damit ein neues Kapitel in der Erforschung sozialer Kognition. In den folgenden Jahren wurde der ToM-Begriff v. a. durch die entwicklungspsychologische Forschung geprägt. Seit der Verbreitung bildgebender Verfahren, wie der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT), wurde versucht, die neuronalen Korrelate, die dem ToM-Prozess zugrunde liegen, zu identifizieren. Einen wesentlichen Bestandteil der ToM-Forschung macht außerdem die Untersuchung von ToM-Defiziten bei einer Reihe von psychiatrischen Erkrankungen aus. Die meisten Untersuchungen beschäftigten sich in diesem Zusammenhang mit Erkrankungen aus dem autistischen Spektrum (z. B. Baron-Cohen et al., 1985; Baron-Cohen et al., 1994) mit Patienten mit Läsionen in frontalen Kortexarealen (z. B. Rowe et al., 2001; Stuss et al., 2001b) und schizophrenen Patienten (z. B. Corcoran et al., 1995; Brüne, 2003).

ToM wird heute definiert als die Fähigkeit, sich selbst und anderen Personen mentale Zustände, wie z. B. Wünsche, Intentionen, Wahrnehmungen und Emotionen, Wissen oder Überzeugungen zuzuschreiben. Manche Autoren bezeichnen diesen Prozess auch als „Mentalisieren“ oder „Mindreading“ (Frith et al., 1991; Brüne, 2005). Das Konzept der ToM setzt das Wissen um die Existenz mentaler Zustände voraus. Dabei ist ein Bewusstsein darüber wichtig, dass andere Personen mentale Zustände haben können, die sich vom eigenen momentanen mentalen Zustand oder auch von der Realität unterscheiden können. Der ToM liegt also die Fähigkeit zugrunde, mentale Zustände und Realität entkoppelt voneinander zu repräsentieren (Leslie, 1994; Leslie & Frith, 1987).

Durch die ToM wird einer Person ermöglicht, sowohl das eigene Verhalten als auch das anderer auf Basis der zugrundeliegenden mentalen Zustände zu verstehen, auf das Verhalten anderer Menschen adäquat zu reagieren, Schlüsse über Verhaltensweisen zu ziehen, Verhalten vorherzusagen oder zu beeinflussen (Frith & Frith, 1999). ToM kann als wesentliche Grundlage sozialer Kommunikation und Interaktion verstanden werden. Erst diese Basisfähigkeit ermöglicht uns, auf Wünsche und Bedürfnisse

anderer einzugehen, die Welt durch die Augen anderer zu sehen bzw. sie von einem anderen Standpunkt aus zu betrachten. Ohne das Verständnis mentaler Zustände und die Zuschreibung von Überzeugungen oder Absichten unserer Gesprächs- und Interaktionspartner wäre eine erfolgreiche Kommunikation nicht möglich. ToM ist eine wesentliche Voraussetzung für das Verständnis der pragmatischen Aspekte der Sprache (Frith, 1994). Die Bedeutung mancher rhetorischer Stilmittel, wie z. B. Metaphern und Ironie, können nicht einfach über die Wortäußerungen eines Sprechers erschlossen werden, sondern es bedarf des Verständnisses der Absichten des Kommunikationspartners. Weitere Verhaltensweisen, wie z. B. Imagination, das Verstehen von Witzen oder Lügen, beruhen ebenfalls auf einer intakten ToM (Greig et al., 2004).

1.1.2 Überzeugungsattribution

Ein wichtiger Teilbereich der ToM ist die Fähigkeit, sich selbst und anderen Personen Überzeugungen („Beliefs“) zuzuschreiben. Im Fokus des Forschungsinteresses steht dabei v. a. der Erwerb des Konzepts einer falschen Überzeugung. Die Fähigkeit zu verstehen, dass eine Person eine vom eigenen mentalen Zustand und der Realität unabhängige, falsche Überzeugung der Realität haben kann und auch auf der Grundlage dieser falschen subjektiven Überzeugung handeln kann, kennzeichnet das Vorhandensein einer ToM in der frühkindlichen Entwicklung (Perner & Davies, 1991; Sodian & Thoemer, 2006; Wellman & Woolley, 1990; Wellman et al., 2001). Ein Beispiel für eine falsche Überzeugung (False-Belief) wäre, dass eine Person (z. B. Maxi) glaubt, dass sich ein Objekt (z. B. Schokolade) an einem bestimmten Ort (z. B. im Schrank) befindet („Maxi glaubt, dass die Schokolade im Schrank ist“), obwohl sich das Objekt in Wirklichkeit an einem anderen Ort befindet (z. B. im Einkaufskorb). Die Person wird nun bei der Ausführung einer Handlung nicht auf Grundlage der Realität, sondern auf Basis ihrer Überzeugung handeln (Maxi wird die Schokolade im Schrank suchen, nicht im Einkaufskorb).

Verhaltensbeobachtungen und Sprache können dazu beitragen, Rückschlüsse darüber zu ziehen, ob eine Person eine ToM besitzt und in welchem Altersbereich sich diese bei Kindern entwickelt (Frith & Frith, 2003). Zur wissenschaftlich exakteren Überprüfung wurden spezifische Tests zur Untersuchung der einzelnen ToM-Komponenten entwickelt.

Die sogenannte „False-Belief“-Aufgabe stellt nach Dennett (1978) ein geeignetes Paradigma dar, um die Fähigkeit des Mentalisierens, d. h. in diesem Fall der Überzeugungsattribution, zu untersuchen. In der False-Belief-Aufgabe werden die Probanden aufgefordert, eine Vorhersage über das Verhalten einer anderen Person zu treffen, die

auf der Basis einer falschen Überzeugung (False-Belief) von der Realität handelt. Ausschlaggebend für die richtige Lösung dieser Aufgabe ist, dass die Probanden ihre Aufmerksamkeit auf die Überzeugung der handelnden Person lenken und nicht auf die physikalischen Gegebenheiten der Situation. Es muss eine Entkopplung zwischen Realität und Überzeugung stattfinden („Decoupling“-Prozess). Da sich im Fall dieses Aufgabentyps die aufgrund der falschen Überzeugung vorhergesagte Handlung von der Handlung unterscheidet, die auf Basis der Realität vorhergesagt werden würde, eignen sich die False-Belief-Aufgaben deshalb so gut zur Überprüfung auf Vorhandensein einer ToM. Durch die Vorhersage des Verhaltens einer Person, deren Überzeugung mit der Realität übereinstimmt (True-Belief), ließe sich keine zuverlässige Aussage über das Vorhandensein einer ToM machen. In diesem Fall könnte nicht unterschieden werden, ob die Vorhersage auf Grundlage der physikalischen Realität oder aufgrund der Überzeugung der Person getroffen wurde. Es ist hier nicht unbedingt die Zuschreibung eines mentalen Zustands nötig (Dennett, 1978; Frith & Frith, 1999). In manchen Studien werden die True-Belief-Aufgaben als Kontrollbedingung für die False-Belief-Aufgabe verwendet.

Der erste systematische Test zur Überprüfung der Überzeugungsattribution wurde von Wimmer und Perner (1983) vorgestellt. Das Experiment „Maxi und die Schokolade“ wurde in den folgenden Jahren von verschiedenen Autoren in ähnlichen Versionen weiter verwendet. In dem klassischen Versuchsparadigma legt ein Kind (Maxi) eine Tafel Schokolade in einen Schrank und verlässt den Raum. Während sich Maxi außerhalb des Zimmers befindet, legt die Mutter die Schokolade in einen anderen Schrank. Maxi kommt zurück und sucht nach der Schokolade. Die Versuchspersonen (Vpn) in dem Experiment werden dann gefragt, wo Maxi denkt, dass die Schokolade ist und er nach der Schokolade suchen wird. Um die Aufgabe erfolgreich lösen zu können, müssen die Probanden ihre Aufmerksamkeit auf Maxis Überzeugung und nicht auf die tatsächliche Position der Schokolade lenken.

Eine Variante des Tests von Wimmer und Perner ist das sogenannte „Sally-Anne-Paradigma“ von Baron-Cohen et al. (1985). In diesem klassischen und viel verwendeten Paradigma zur Untersuchung der Überzeugungsattribution legt Sally ein Objekt in einen Behälter und verlässt den Raum. Anne legt das Objekt an einen anderen Ort. Wenn Sally den Raum wieder betritt, wird die Vp gefragt, wo das Objekt in Wirklichkeit ist (Realitätsfrage) und wo Sally nach dem Objekt suchen wird (Targetfrage). Die Autoren nehmen an, dass die Versuchsperson (Vp) die Fähigkeit besitzt, eine falsche Überzeugung zuzuschreiben, wenn sie beide Testfragen richtig beantwortet (Baron-Cohen et al., 1985). Zu den Aufgaben erster Ordnung bei der Erhebung der Überzeugung-

sattribution zählen des Weiteren z. B. der „Crayon-Test“ von Gopnik und Astington (1988) oder der „Sabotage-Deception-Test“ von Sodian und Frith (1992).

Aufgaben zweiter Ordnung fordern die Zuschreibung einer Überzeugung einer Person über die Überzeugung einer dritten Person („Ich weiß, dass Maxi denkt, dass sein Bruder denkt, dass die Schokolade im Einkaufskorb ist.“; Zusammenfassung s. h. Sprong et al., 2007). Beispiele für Aufgaben zur Zuschreibung von Überzeugungen zweiter Ordnung sind der „Ice-cream Van“-Test von Perner und Wimmer (1985) oder die „Birthday Puppy“-Geschichte von Sullivan et al. (1994).

1.1.3 Entwicklung der Überzeugungsattribution

Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit der Erforschung der Entwicklung der ToM. Vor dem Erwerb eines Verständnisses falscher Überzeugungen entwickeln Kinder verschiedene sozial-kognitive Fähigkeiten, die als Vorläuferfunktionen der ToM und als wichtige Voraussetzungen zur Entwicklung der ToM gesehen werden können (Frith & Frith, 2003). Die Präferenz für menschliche Gesichter im Vergleich zu anderen Objekten besteht bereits von Geburt an (Johnson, 2003). Legerstee (1992) konnte zeigen, dass Säuglinge mit drei Monaten soziale Stimuli bevorzugen. Sie widmeten Personen mehr Aufmerksamkeit als Objekten. Außerdem sind Säuglinge in der Lage, Gesichtsausdrücke anderer Personen zu imitieren (Legerstee, 1991). Mit ca. sechs Monaten können Babys zwischen mechanischer und biologischer Bewegung unterscheiden (Moore et al., 2007; Spelke et al., 1995). Spelke et al. (1995) zeigten, dass Kleinkinder in diesem Alter überrascht reagieren, wenn sich ein Objekt von selbst weiterbewegt und es nicht von einem Menschen bewegt wird. Am Ende des ersten Lebensjahres entwickeln Kinder die Fähigkeit, die eigene Aufmerksamkeit auf den Fokus der Aufmerksamkeit einer anderen Person zu lenken („Joint Attention“; Baron-Cohen et al., 1994; Butterworth & Jarrett, 1991). Etwa im selben Alter tendieren Kleinkinder dazu, in unklaren sozialen Situationen soziale Hinweisreize, wie z. B. den Gesichtsausdruck eines Erwachsenen mit einzubeziehen, um eine Situation einzuschätzen. Diese Fähigkeit wird auch als „soziales Referenzieren“ bezeichnet (Carpenter et al., 1998). Ziele einer handelnden Person und die Handlungen basierend auf diesen Zielen zu interpretieren bzw. die Mittel zum Erreichen der Ziele zu verstehen, ist eine Fähigkeit, die sich im Alter zwischen neun und zwölf Monaten entwickelt (Gergely et al., 1995). Sie stellt eine wichtige Voraussetzung für die spätere Repräsentation von Intentionen dar. Auch im Alter von ca. einem Jahr erlangen Kinder ein erstes Bewusstsein über Absichten und Wünsche einer Person, indem sie Beziehungen zwischen Objekten und Personen verstehen lernen (Onishi et al., 2007). Woodward et al. (2001) vermuteten in ihrer

Untersuchung, dass 15 Monate alte Kleinkinder Handlungen auf der Grundlage der Überzeugung einer anderen Person vorhersagen. Sodian und Thoermer (2008) konnten jedoch zeigen, dass dieses Ergebnis auch durch situationsbedingte Hinweisreize oder durch Hinweise aus dem Verhalten zustande gekommen sein könnte. Sie nahmen an, dass die Entwicklung des Wissens, welches später zur Überzeugungsattribution befähigt, sich stufenweise im zweiten Lebensjahr basierend auf der Integration sozialer Hinweise herausbildet.

Einen für die Entwicklung der ToM-Fähigkeit besonders wichtigen Schritt machen Kinder mit 18 Monaten. In diesem Alter beginnen sie mit dem so genannten „Pretend Play“, das von manchen Autoren als der erste Hinweis auf das Mentalisieren verstanden wird (Frith & Frith, 2003). Diese Art des Spiels erfordert eine Entkopplung zwischen der Repräsentation der realen Gegebenheiten und der Repräsentation von Gedanken. Ein Kind in diesem Entwicklungsstadium wird beispielsweise verstehen, welche Absicht die Mutter hat, wenn sie im Spiel eine Banane ans Ohr hält und sie als Telefonhörer verwendet (Leslie, 1994). Andere Autoren argumentieren jedoch, dass das „Pretend Play“ nicht unbedingt ein Zeichen von frühem Mentalisieren ist, sondern, eher auf einem rein operationalen Niveau zu verstehen ist (Sodian & Thoermer, 2006).

Erste empathische Verhaltensweisen zeigen Kinder Ende des zweiten Lebensjahres, wenn sie versuchen, anderen Menschen zu helfen, denen ein Missgeschick passiert ist. Dieses Verhalten könnte als Anzeichen für die Repräsentation der mentalen Zustände anderer Personen gesehen werden (Perner & Davies, 1991). Ein Hinweis darauf, dass Kinder mit 15 bis 18 Monaten ein Verständnis für die Intentionen anderer entwickeln, könnte sein, dass sie in diesem Alter die Handlung, die ein Erwachsener nicht komplett ausführt, imitieren und beenden können (Meltzoff & Moore, 1983).

In der zweiten Hälfte des dritten Lebensjahres verstehen Kinder, dass andere Personen Wünsche haben, die sich von den eigenen Wünschen unterscheiden können. In diesem Zusammenhang begreifen Kinder auch die Verbindung zwischen Wünschen, dem Ergebnis einer Handlung und der emotionalen Reaktion darauf. Wie Wellman und Woolley (1990) zeigen konnten, haben sie nun ein Verständnis dafür, dass ein Kind sich nicht freut, wenn es einen Ball zu einer bestimmten Person werfen will, jedoch jemand anderes den Ball fängt.

Die Fähigkeiten, wie die Unterscheidung zwischen biologischen und mechanischen Bewegungen, „Joint Attention“, die Präferenz für soziale Stimuli, das Verstehen von „Pretend Play“ sowie die Fähigkeit, die Absichten und Wünsche anderer zu repräsentieren, sind zentrale Grundlagen, die bereits vorhanden sind, bevor im Alter von ca. drei Jahren ein implizites Verständnis falscher Überzeugungen auftritt (Carpenter et al., 1998; Frith & Frith, 2003). In einer Meta-Analyse von Wellman et al. (2001) über 178

Studien, konnte gezeigt werden, dass Kinder im Alter von 44 Monaten ungefähr zu 50 Prozent korrekte Antworten in False-Belief-Aufgaben geben. Die Autoren nehmen an, dass v. a. das Alter, nicht so sehr die Aufgabenanforderungen oder kulturelle Einflüsse, das Verständnis falscher Überzeugungen beeinflusst.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Kinder zwischen drei und fünf Jahren lernen, sich selbst und anderen Überzeugungen zuzuschreiben. Davor verstehen sie nicht, dass subjektive Überzeugungen von der Realität abweichen können, und berücksichtigen sie somit auch nicht bei ihrer Handlungsvorhersage. Diese Fähigkeit ist in diesem Alter jedoch noch beschränkt auf die False-Belief-Aufgaben erster Ordnung. Die False-Belief-Aufgaben zweiter Ordnung, die die Zuschreibung einer Überzeugung über die Überzeugung einer weiteren Person verlangen, werden erst von Kindern zwischen fünf und sechs Jahren gemeistert (Sullivan et al., 1994). In welchem Alter die Entwicklung der ToM vollständig abgeschlossen ist, wird kontrovers diskutiert. Frith und Frith (2003) sind der Meinung, dass Kinder im Alter von sechs Jahren ein vollständiges Wissen über mentale Zustände und deren Auswirkung auf das Verhalten von Personen besitzen. Andere Autoren gehen von einer Entwicklung und Spezifizierung der ToM-Fähigkeit bis hin zum 14. Lebensjahr aus (Berti et al., 2000).

1.1.4 Theorien zur ToM

Neben der Frage, in welchem Alter sich die ToM-Fähigkeit ausbildet, liegt ein weiterer zentraler Diskussionspunkt in der ToM-Forschung darin, wie diese Entwicklung abläuft und wie sie erklärt werden kann. Es existieren drei parallele Theorien, die versuchen zu erklären, wie dieser Entwicklungsprozess des Mentalisierens im Alter zwischen drei und fünf Jahren vonstattengehen könnte.

Die „Simulations-Theorie“ (ST) nach Harris (1992) geht von der Annahme aus, dass die mentalen Zustände anderer Personen, wie z. B. Emotionen oder Gedanken, simuliert werden und sich dafür eine Person in die andere hineinversetzen muss. Bei diesem Prozess dienen die eigenen situationsspezifischen mentalen Zustände als Modell und werden auf den mentalen Zustand anderer Personen projiziert. Voraussetzung dafür, anderen mentale Zustände zuzuschreiben, ist nach dieser Theorie somit die Fähigkeit zur Simulation sowie die Fähigkeit zur Einsicht in die eigenen mentalen Zustände (Apperly, 2008; Harris, 1992). Unterstützung erhält die ST durch die Beobachtung, dass Kleinkinder zur spontanen Nachahmung von Gesichtsausdrücken in der Lage sind (Meltzoff & Moore, 1977; Meltzoff & Moore, 1983). Nach Meinung der Autoren kann diese Beobachtung nur durch einen Abgleich, der die Simulation der

Verhaltensweisen anderer erfordert, erklärt werden, nicht z. B. durch eine angeborene Fähigkeit oder durch den Prozess des instrumentellen Lernens. Auch das Vorhandensein des sogenannten Spiegelneuronensystems (SNS) unterstützt die ST. Im Jahr 1992 entdeckten die Forscher di Pellegrino, Fadiga, Fogassi, Gallese und Rizzolatti bestimmte Neurone im Gehirn von Makaken, die nicht nur feuerten, wenn die Affen eine zielgerichtete Handlung ausführten, sondern auch, wenn sie den Versuchsleiter beobachteten, wie dieser die Handlung ausführte (di Pellegrino et al., 1992). Diese sogenannten Spiegelneurone (SN) sind bei Primaten im ventralen prämotorischen Kortex und dem vorderen Teil des anterioren frontalen Kortex lokalisiert (Iacoboni & Dapretto, 2006). Umlita et al. (2001) konnten zeigen, dass die SN zum einen bei der Beobachtung und Ausübung von Handlungen feuerten. Darüber hinaus feuerten sie auch dann, wenn die Makaken eine Handlung beobachteten, die teilweise verdeckt durchgeführt wurde. Dies bedeutet, dass die Affen das beabsichtigte Ziel der Handlung antizipieren konnten. Das Ergebnis der Untersuchung deutet darauf hin, dass die Makaken Schlüsse über den Ausgang einer beabsichtigten Handlung durch Simulation der Handlung ziehen konnten. Im menschlichen Gehirn wurde Aktivierung in posterioren Anteilen des inferioren frontalen Gyrus und in rostralen Anteilen des inferioren parietalen Kortex bei der Ausführung und Beobachtung von motorischen Handlungen beobachtet (Rizzolatti et al., 2001; Rizzolatti & Craighero, 2004). Diese Gehirnareale scheinen das menschliche SNS zu repräsentieren. Auch der Verbindung zwischen SNS und dem posterioren superioren temporalen Sulcus (STS) wird eine wichtige Rolle für die neuronale Grundlage der Imitation zugeschrieben (Allison et al., 2000; Iacoboni et al., 2001). Lieberman (2007) vermutete, dass das menschliche SNS die Basis für das Zuschreiben von mentalen Zuständen darstellt. Empirische Belege für diese Annahme fehlen jedoch bislang.

Die sogenannte „Theory Theory“ (TT) besagt hingegen, dass Menschen ein Wissenssystem, eine Art „Volkpsychologie“ darüber entwickeln, wie die Welt funktioniert. Entsprechend dieser Theorie können eigene und fremde mentale Zustände durch begriffliches Wissen erschlossen werden. Dieses Wissen ist in eine Theorie eingebettet, die während der Entwicklung unter dem Einfluss von verschiedenen Erfahrungen und dem Erwerb sozialer Informationen geformt wird. Die Theorie enthält Regeln und Axiome, mit Hilfe derer Rückschlüsse und Vorhersagen darüber getroffen werden können, wie andere Menschen handeln und wie die Welt funktioniert. Anders als die ST verlangt die TT nicht, sich in andere Personen hineinzusetzen (Gopnik & Wellman, 1992; Perner, 1991; Perner, 2000; Perner & Davies, 1991; Wellman & Gelman, 1998). Für die TT spricht z. B. der Befund, dass sich bei Kindern die Repräsentation eigener und fremder mentaler Zustände ungefähr gleichzeitig entwickelt, da

nach der TT die Attribution eigener und fremder mentaler Zustände in gleicher Weise von der sich entwickelnden Theorie und dem begrifflichen Wissen abhängig ist (Gopnik & Wellman, 1992). Laut ST haben Kinder zuerst nur Einsicht in die eigenen mentalen Zustände und können diese dann in einem weiteren Schritt auch auf andere projizieren. Die TT impliziert, dass ein spezifischer kognitiver Mechanismus existiert, der dafür verantwortlich ist, dass sich das Wissenssystem bildet und aufrechterhalten wird. Es ist anzunehmen, dass dieser Mechanismus mit bestimmten Kortexarealen im Zusammenhang steht. In verschiedenen bildgebenden Studien wurde in der Vergangenheit versucht, ein spezifisches Mentalisierungs-Modul im Gehirn zu identifizieren (z. B. Fletcher et al., 1995; Gallagher et al., 2000; Saxe & Kanwisher, 2003). Die Existenz eines solchen Moduls ist derzeit jedoch noch umstritten.

Vertreter der dritten Theorie, der sogenannten Modularitätstheorie, sind der Ansicht, dass ein metarepräsentationales Verständnis falscher Überzeugung vorhanden ist, lange bevor Aufgaben zum Verständnis falscher Überzeugung gelöst werden (Leslie, 1994; Leslie & Polizzi, 1998; Leslie & Scholl, 1999). Leslie (1994) führt die Entwicklung der Mentalisierungsfähigkeit auf die stufenweise Reifung verschiedener domänenspezifischer modularer Mechanismen zur Repräsentation der Eigenschaften von Agenten zurück. Dazu zählt das Unterscheiden von Agenten und Nicht-Agenten, die Interpretation des Handelns von intentionalen Agenten im Hinblick auf konkrete Ziele sowie die Fähigkeit, die mentalen Zustände der Agenten zu repräsentieren. Unterschiede zwischen der ToM-Leistung im Kindes- und Erwachsenenalter werden darauf zurückgeführt, dass Kinder zwar über entsprechende ToM-Konzepte verfügen, diese aber noch nicht entsprechend einsetzen können, d.h. hier spiegelt sich weniger ein Kompetenzunterschied, sondern vielmehr ein Performanceunterschied in den Leistungen wider. Dreijährige und jüngere Kinder würden z. B. eher bei der Lösung von ToM-Aufgaben scheitern, wenn diese selektive Informationsverarbeitungsprozesse und damit die Inhibition konkurrierender möglicher Inhalte erfordern (Leslie, 1994). Modularitätstheorien können beispielsweise die Dissoziation gestörter ToM-Entwicklung und allgemeiner intellektueller Entwicklung bei Autisten erklären (Leslie & Thaiss, 1992).

Insgesamt deuten die Befunde zur Überprüfung der ToM-Theorien eher auf eine Mischung der konkurrierenden Annahmen hin als auf das Zutreffen nur einer der Theorien. Es ist anzunehmen, dass Personen in manchen Situationen eher auf Simulation zurückgreifen, andere Situationen eher den Gebrauch von Konzepten oder ein metarepräsentationales Verständnis erfordern (vgl. Stich & Nichols, 1997; Sodian & Thoermer, 2006).

1.1.5 Neuronale Korrelate der ToM

Viele Verhaltensstudien haben sich mit der Untersuchung des ToM-Prozesses sowie dessen Vorläuferfunktionen und der Entwicklung der ToM beschäftigt. Besonderes Interesse galt dabei auch der Frage, ob es sich bei der ToM um eine spezifische Fähigkeit handelt, der möglicherweise ein eigenständiges neuronales Netzwerk zugrunde liegt. Seit der Verbreitung der fMRT in den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts hat sich in diesem Zusammenhang ein neues Feld innerhalb der Neurowissenschaften eröffnet: die so genannte „Social Neuroscience“. Der Schwerpunkt dieser Forschung liegt dabei auf der Identifizierung neuronaler Korrelate verschiedener sozial-kognitiver Phänomene menschlichen Verhaltens, wie z. B. des Prozesses, der uns befähigt, mentale Zustände zu attribuieren. Neben den Ergebnissen aus bildgebenden Untersuchungen können auch Läsionsstudien dazu beitragen, herauszufinden, welche Gehirnregionen an bestimmten sozial-kognitiven Prozessen beteiligt sind. Im Folgenden werden Ergebnisse aus Läsionsstudien sowie aus der funktionellen Bildgebung diskutiert, die einen Beitrag zur Identifikation der neuronalen Netzwerke der ToM leisten konnten.

1.1.5.1 Ergebnisse aus Läsionsstudien

Ergebnisse aus Läsionsstudien können dazu beitragen, aufzuzeigen, welche Gehirnregionen an einem ToM-Prozess beteiligt sind. Läsionen in Gehirnarealen, die eine Verschlechterung in der ToM-Fähigkeit hervorrufen, nicht aber in anderen kognitiven Fähigkeiten, können darauf hinweisen, dass die betroffene Gehirnregion eine wichtige Rolle für die ToM-Fähigkeit spielt.

In einer Studie von Rowe et al. (2001) wurden 31 Patienten mit unilateralen Schädigungen des Präfrontalkortex entweder auf der linken oder rechten Hemisphäre und 31 gesunden Kontrollprobanden untersucht. Erhoben wurde die Leistung der Vpn in einem Test, der False-Belief-Geschichten erster und zweiter Ordnung enthielt, sowie in Kontrollfragen, die keine Zuschreibung mentaler Zustände erforderten (Inference Question, Fact Question, Memory Question). Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten die Patienten mit frontalen Läsionen eine signifikant schlechtere Leistung in den ToM-Aufgaben erster und zweiter Ordnung. Die Patienten mit rechtshemisphärischer Schädigung wiesen keine Beeinträchtigung in den Kontrollaufgaben auf. Die Patienten mit linksseitigen Läsionen waren auch in einer Kontrollaufgabe (Inference Question) beeinträchtigt. Eine Kovarianzanalyse zeigte jedoch, dass diese Beeinträchtigung unabhängig von der ToM-Leistung war. Die Ergebnisse der Studie weisen auf eine wichtige Rolle des präfrontalen Kortex bei der Lösung von ToM-Aufgaben hin.

Stuss et al. (2001b) verwendeten in ihrer Untersuchung eine ToM-Aufgabe, die auf Täuschung und Zuschreibung einer falschen Überzeugung beruhte. 19 Patienten mit frontalen Läsionen (davon sieben Patienten mit bifrontaler medialer Läsion, vier mit rechtsseitiger frontaler Läsion, sieben mit linksfrontaler Läsion), 13 Patienten mit nicht-frontalen Läsionen und 14 gesunde Probanden nahmen an der Untersuchung teil. Nur die Patienten mit Läsion im medialen Teil des Frontalkortex zeigten signifikante Einbußen in der ToM-Aufgabe im Vergleich zu den Gesunden und Patienten mit nicht-frontalen Läsionen. Die Studie weist darauf hin, dass insbesondere die medialen Anteile des frontalen Kortex, bei der Lösung der ToM-Aufgaben von Bedeutung zu sein scheinen.

In einer weiteren Studie untersuchten Apperly et al. (2004) 12 Läsionspatienten mit Schädigungen entweder der linken TPJ oder des präfrontalen Kortex. Sie verwendeten das gleiche Stimulusmaterial wie Stuss et al. (2001b). Bei drei Patienten mit linksseitiger TPJ-Läsion sowie vier Patienten mit präfrontaler Läsion lag die Lösungswahrscheinlichkeit der ToM-Aufgaben nur bei Ratewahrscheinlichkeit. Allerdings zeigten nur die Patienten mit präfrontalen Läsionen auch Einbußen in den Kontrollaufgaben, die das Arbeitsgedächtnis testeten. Die Autoren sind der Meinung, dass die Probleme dieser Patienten hinsichtlich der Lösung der ToM-Aufgaben auf die zugrunde liegenden Beeinträchtigungen in den Exekutivfunktionen zurückgeführt werden können. Darüber hinaus sind sie der Meinung, dass die linke TPJ ein wichtiger Bestandteil eines spezifischen ToM-Netzwerks ist und es aus diesem Grund bei den Patienten mit TPJ-Läsion nur zu Beeinträchtigung bei der Lösung der ToM-Aufgaben kam (Apperly et al., 2004; Samson et al., 2004).

Obwohl die meisten Läsionsstudien auf eher kleinen Stichprobenzahlen beruhen und zum Teil Informationen über eine exakte Läsionslokalisation fehlten, lassen die Ergebnisse eine herausragende Rolle des medialen Präfrontalkortex sowie der TPJ bei der ToM vermuten. Die im nächsten Abschnitt beschriebenen bildgebenden Studien sollen einen ausführlicheren Beitrag zur Identifikation der neuronalen Korrelate der ToM, insbesondere der Zuschreibung von Überzeugungen, liefern.

1.1.5.2 Befunde funktioneller Bildgebung

Ein Problem in der ToM-Forschung ist, dass sich die Aufgaben zur Erhebung der ToM teilweise in ihren Anforderungen und auch in inhaltlichen Aspekten unterscheiden. In einigen Studien wird nicht nur eine ToM-Komponente untersucht. Oft handelt es sich

um Studien, die mehrere ToM-Komponenten gleichzeitig erfassen oder bei denen gar nicht sicher davon ausgegangen werden kann, ob sie überhaupt ToM messen. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, beziehen sich die im Folgenden aufgeführten Arbeiten nur auf Studien, die die Zuschreibung von Überzeugungen mittels False-Belief-Test untersuchten und die sorgfältig kontrollierte Paradigmen verwendeten. Bei dem so genannten False-Belief-Test handelt es sich um einen klassischen und bewährten ToM-Test (vgl. Denett, 1978).

In einer der ersten Positron-Emissions-Tomographie- (PET) Studien zur Erforschung der ToM präsentierten Fletcher et al. (1995) sechs gesunden Probanden Kurzgeschichten, die das Verständnis falscher Überzeugungen erforderten. Zwei weitere Versuchsbedingungen dienten als Kontrollaufgaben. Die eine Kontrollbedingung enthielt inhaltlich vergleichbare und ähnlich komplexe Kurzgeschichten, die keine Attribution mentaler Zustände voraussetzte, die andere unzusammenhängende Sätze. Es ergaben sich Mehraktivierungen für beide Bedingungen mit Kurzgeschichten im Vergleich zu der Bedingung der unzusammenhängenden Sätze bilateral in den Temporalpolen (BA 38), im linken superioren temporalen Gyrus (BA 22/29) und im posterioren Cingulum (BA 23/31). Beim Vergleich der ToM-Geschichten mit den unzusammenhängenden Sätzen zeigte sich außerdem eine Mehraktivierung im linken medialen frontalen Gyrus (BA 8/9). Für dieses Areal sowie für das anteriore Cingulum (BA 32), das posteriore Cingulum und den rechten inferioren Parietallappen (BA 40) ergab sich eine Mehraktivierung für den Kontrast ToM-Geschichten versus non-ToM-Geschichten. Da es nur in der Mentalisierungsbedingung zu einer Mehraktivierung im linken medialen frontalen Gyrus kam und sich diese Mehraktivierung in beiden Kontrasten zeigte (ToM-Geschichten versus non-ToM-Geschichten sowie ToM-Geschichten versus unzusammenhängende Sätze), scheint diesem Areal eine besondere Rolle bei der Attribution von falschen Überzeugungen zuzukommen.

Eine der ersten fMRT-Studien zur Identifikation der neuronalen Korrelate der ToM führten Gallagher et al. (2000) durch. Sie verwendeten eine für das fMRT-Gerät modifizierte Version der ToM-Geschichten nach Fletcher et al. (1995). Neben der verbalen Aufgabe zur Attribution von Überzeugungen nahmen sie eine visuelle ToM-Aufgabe hinzu. Diese bestand aus ToM-Cartoons, die ebenfalls die Zuschreibung von Überzeugungen erforderte, und aus Kontrollaufgaben (Non-ToM-Cartoons und „Jumbled Pictures“). Der Vergleich der ToM-Geschichten versus non-ToM-Geschichten ergab Mehraktivierungen im medialen Präfrontalkortex (BA 8/9), in den Temporalpolen (BA 38) und in der bilateralen TPJ (BA 39/40). Im Kontrast ToM-Cartoons versus non-ToM-Cartoons zeigten sich Mehraktivierungen im medialen Präfrontalkortex (BA 8), im rechten mittleren frontalen Gyrus (BA 6), der rechten TPJ (BA 40) und im Präcuneus

(BA 7/31). Bei den Vergleichen beider ToM-Bedingungen mit den Kontrollbedingungen und den Vergleichen der Non-ToM-Geschichten bzw. der Non-ToM-Cartoons mit den anderen Kontrollaufgaben („Unlinkend Sentences“ bzw. „Jumbled Pictures“) zeigte sich, dass nur der mediale Präfrontalkortex (BA 9) in den ToM-Bedingungen signifikant stärker aktiviert war. Dieses Ergebnis ist ein weiterer Hinweis darauf, dass der mediale Präfrontalkortex eine besondere Rolle bei der Zuschreibung mentaler Zustände spielt und, dass die Aktivierung in diesem Areal unabhängig von der Modalität der Aufgabe zu sein scheint (Gallagher et al., 2000). Kritisch anzumerken ist an dieser Stelle, dass nicht sicher davon auszugehen ist, ob die ToM-Cartoon-Geschichten wirklich ein Maß für die Attribution von Überzeugungen darstellen. Es ist nicht auszuschließen, dass bei dieser Aufgabe ebenso die Zuschreibung von Intentionen eine Rolle spielt.

Saxe et al. (2004) fordern, dass ein Areal, das wesentlich bei der Zuschreibung von Überzeugungen ist, das Kriterium der Generalität und der Spezifität erfüllen müsse. Ein solches Areal muss demnach bei allen Aufgaben, die die Zuschreibung von Überzeugungen beinhalten (sowohl bei True-Belief- als auch bei False-Belief-Aufgaben), aktiviert werden. Das Kriterium der Spezifität ist dann erfüllt, wenn das Areal nur bei Belief-Attributionen aktiviert wird, nicht jedoch beim Lösen nicht-mentaler Repräsentationen oder bei der bloßen Anwesenheit von Personen. Diese Voraussetzungen erfüllt laut Autoren die temporoparietale Übergangsregion („Temporoparietal Junction“; TPJ), ein Areal, das in den Studien von Fletcher et al. (1995) und Gallhager et al. (2000) sowohl in der False-Belief-Bedingung als auch in der von Saxe und Kanwisher (2003) als True-Belief bezeichneten Bedingung aktiviert wurde. Um ihre Annahmen zu untermauern, führten die Autoren eine weitere Untersuchung zur Belief-Attribution durch (Saxe & Kanwisher, 2003). Im ersten Experiment zeigten sich Mehraktivierungen in der False-Belief-Bedingung im Vergleich zu einer nicht-sozialen Kontrollbedingung („Mechanical Inferences“) bilateral in der TPJ, bilateral im anterioren Teil des superioren temporalen Sulcus (aSTS) und im Præcuneus. Die TPJ war außerdem in der True-Belief-Bedingung im Vergleich zu einer weiteren nicht-sozialen Kontrollbedingung („Nonhuman Descriptions“) signifikant mehr aktiviert. Da in diesem Experiment Geschichten mit Personen und mentalen Zuständen mit Aufgaben, die weder Personen noch mentale Zustände enthielten, verglichen wurden, kann nicht gefolgert werden, auf welche der beiden Komponenten die Aktivierungen zurückzuführen sind. Aus diesem Grund wurde ein zweites Experiment durchgeführt, das durch eine „False-Fotograph-Aufgabe“, die die Repräsentation eines (falschen) Inhalts einer physikalischen Entität (z. B. Foto oder Karte) verlangte, und einer Aufgabe zur Zuschreibung von Wünschen sowie einer Kontrollaufgabe zur Beschreibung von Personen ergänzt. In der False-Belief-Bedingung zeigte sich eine Mehraktivierung gegenüber der False-Fotograph-Aufgabe

bilateral in der TPJ, im Präcuneus, im rechten aSTS und im medialen Teil des superio-
ren frontalen Gyrus. Die TPJ und der rechte aSTS wiesen auch in der Wunsch-
Zuschreibungsbedingung im Vergleich zu den Kontrollaufgaben eine Mehraktivierung
auf. Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, dass die TPJ und der aSTS spezi-
fisch sind für die Zuschreibung von mentalen Zuständen und die Mehraktivierungen
nicht durch das alleinige Vorhandensein von Personen bzw. durch nichtmentale Rep-
räsentation zustande kamen.

Eine weitere Studie zur Untersuchung der neuronalen Korrelate der Überzeugungs-
attribution führten Sommer et al. (2007b) durch. Sie verwendeten eine Variante des
Sally-Anne-Paradigmas (Baron-Cohen et al., 1985), die aus nonverbalen Bilderge-
schichten á sieben Bildern bestand. In der False-Belief-Bedingung fand ein unerwarte-
ter Transfer eines Objekts ohne Wissen des Protagonisten statt. Die Aufgabe erforder-
te eine Entkopplung zwischen Realität und falscher Überzeugung des Protagonisten. In
der True-Belief-Bedingung beobachtete der Protagonist den Transfer, d. h. Realität und
Überzeugung des Protagonisten über die Position des Objekts stimmten überein.
Beide Aufgaben waren identisch hinsichtlich der Komplexität des Stimulusmaterials.
Für den kritischen Kontrast False-Belief > True-Belief zeigten sich Mehraktivierungen
im dorsalen anterioren Cingulum (BA 32), im rechten dorsolateralen Präfrontalkortex
(BA 9), im rechten mittleren frontalen Gyrus (BA 6), im rechten lateralen ventralen
Frontalkortex (BA 10), in der rechten TPJ (BA 39), im rechten mittleren temporalen
Gyrus (BA 21) und im Präcuneus (BA 7). Die Ergebnisse weisen wiederum auf eine
wichtige Rolle des präfrontalen Kortex sowie der rechten TPJ bei der Zuschreibung von
Überzeugungen hin und scheinen wesentlich an einem Decoupling-Prozess beteiligt zu
sein. In einer Conjunction-Analyse untersuchten Sommer et al. (2007b) außerdem die
gemeinsamen neuronalen Netzwerke der Zuschreibung richtiger und falscher Über-
zeugungen. Nach Saxe et al. (2004) muss ein Areal, das wesentlich bei der Zuschrei-
bung von Überzeugungen ist, das Kriterium der Generalität erfüllen. In diesem Fall
müsste ein solches Areal in der True-Belief- und der False-Belief-Aufgabe aktiviert
werden. Die Conjunction-Analyse ergab gemeinsame Aktivierungen im superioren,
mittleren und inferioren frontalen Kortex (BA 6, 46, 47) sowie im inferioren Parietallap-
pen (BA 40) und Präcunues (BA 7). Allerdings wurden keine gemeinsamen Aktivierun-
gen in der rechten TPJ oder im medialen rostralen Präfrontalkortex gefunden. Entspre-
chend dieser Ergebnisse kann angenommen werden, dass die TPJ und der mediale
Präfrontalkortex somit wichtige Areale bei der Lösung der False-Belief-Aufgaben sind.
Sie scheinen eine wesentliche Rolle bei der Entkopplung zwischen falscher Überzeu-
gung und Realität zu spielen. Die Ergebnisse sprechen jedoch dafür, dass die beiden
Regionen nicht generell an der Überzeugungsattribution beteiligt sind. In der Studie

wurde angenommen, dass die True-Belief-Bedingung auch eine Überzeugungszuschreibung erforderte. Es wäre jedoch möglich, dass in der Bedingung nicht unbedingt Überzeugungen attribuiert wurden, sondern die Probanden einfach den tatsächlichen Ort des Objekts mit dem Ort verglichen, an dem der Protagonist suchte.

Perner et al. (2006) verwendeten in ihrer fMRT-Untersuchung zur Überzeugungsattribution verbale False-Belief-Geschichten. Außerdem gab es drei Kontrollbedingungen: eine „False-Foto“-Aufgabe, eine „False-Sign“-Aufgabe und eine „Temporal-Change“-Aufgabe. Die „False-Sign“-Aufgabe wurde als zusätzliche Kontrollaufgabe eingeführt, da diese das Verständnis von Perspektivenunterschieden, das auch in den Belief-Aufgaben gefordert ist, mitefasst. Laut Perner et al. (2006) ist dies in den „False-Foto“-Aufgaben nicht der Fall. Beim Vergleich des False-Belief-Tests mit dem „False-Foto“-Test ergaben sich signifikante Mehraktivierungen im False-Belief-Tests bilateral in der TPJ, im rechten mittleren und superioren temporalen Gyrus, im Präcuneus und im medialen Präfrontalkortex. Im Vergleich mit dem „False-Sign“-Test zeigten sich signifikante Mehraktivierungen in der False-Belief-Aufgabe nur in der rechten TPJ. Entsprechend dieser Ergebnisse sind die Autoren der Meinung, dass der rechten TPJ eine wesentliche Funktion bei der Prozessierung von mentalen Zuständen zukommt.

Auch wenn die Meinungen hinsichtlich der Rolle der TPJ beim Mentalisierungsprozess auseinander gehen, weisen doch die meisten Studien relativ einheitlich auf ein neuronales Netzwerk hin, das an der Zuschreibung von Überzeugungen beteiligt zu sein scheint. Zu diesen Regionen gehören v. a. der mediale Präfrontalkortex (BA 9, 10, 32) und bilateral die TPJ (BA 39/40) sowie in manchen Studien die Temporalpole (BA 38). Auch Ergebnisse aus Läsionsstudien unterstützen diese Annahmen. Sie betonen die herausragende Rolle der linken TPJ sowie des medialen Präfrontalkortex bei der Überzeugungsattribution.

1.2 ToM und Schizophrenie

Die ersten ToM-Studien bei psychiatrischen Erkrankungen wurden mit Autisten durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sorgten für ein großes Interesse der Erforschung der ToM bei verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbildern, wie den Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis. In einer Vielzahl von Studien konnte gezeigt werden, dass bei autistischen Patienten Beeinträchtigungen in der ToM vorliegen. Dabei scheint es sich um ein spezifisches Defizit zu handeln, das unabhängig ist von anderen kognitiven Domänen und das für die sozialen Beeinträchtigungen

bei Autisten mitverantwortlich ist (z. B. Baron-Cohen et al., 2001; Baron-Cohen, 1985; Leslie & Thaiss, 1992; Sodian & Frith, 1992). Ergebnisse aus funktionell bildgebenden Untersuchungen deuten darauf hin, dass es bei autistischen Probanden zu verminderten und in ihrer Lokalisation veränderten Aktivierungen im medialen Präfrontalkortex und in verschiedenen Arealen des Temporallappens bzw. des temporal-parietalen Übergangs kommt (Castelli et al., 2002; Domes et al., 2008; Happé et al., 1996).

Ursprünglich wurde der Begriff „Autismus“ von Bleuler (1913) eingeführt, um ein bestimmtes Merkmal der Schizophrenie zu beschreiben (in Frith, 1994). Zwischen den Kernsymptomen des heute eigenständigen Krankheitsbilds des Autismus und dem von Bleuler beschriebenen „autistischen“ Erscheinungen bei schizophrenen Patienten bestehen große Ähnlichkeiten. Die Hauptmerkmale des Autismus wie die Beeinträchtigungen in der sozialen Interaktion und Kommunikation sowie die stereotypen Verhaltensweisen erinnern an manche Negativsymptome chronisch kranker Schizophreniepatienten. Diese ziehen sich meist vom sozialen Geschehen zurück, zeigen eine Verarmung der Sprache und tendieren eher zu stereotypen als zu spontanen Verhaltensweisen (Frith, 1994). Auch hinsichtlich verschiedener Testleistungen zeigen beide Patientengruppen Ähnlichkeiten. Beide weisen eine schlechte Leistung in Tests auf, die sich auf frontale Hirnfunktionen beziehen (Shallice et al., 1991). So ist es nahe liegend anzunehmen, dass schizophrene Patienten ebenfalls in der ToM beeinträchtigt sind. In den letzten Jahren nahm das Interesse an der Erforschung des Zusammenhangs zwischen ToM und der schizophrenen Erkrankung immer mehr zu. Eine Vielzahl von Studien wurden durchgeführt, die zeigen konnten, dass schizophrene Patienten ToM-Defizite aufweisen (vgl. Übersichtsarbeiten von Brüne, 2005b; Harrington et al., 2005; Sprong et al., 2007).

In den nächsten Kapiteln wird das Krankheitsbild der Schizophrenie insbesondere im Zusammenhang mit der sozialen Kognition und dem psychosozialen Funktionsniveau erläutert. Drauf aufbauend werden die ToM-Defizite sowie die neuronalen Korrelate der ToM bei Schizophrenie dargestellt.

1.2.1 Das Krankheitsbild der Schizophrenie

Der Erkrankung der Schizophrenie liegt ein sehr heterogenes Krankheitsbild zugrunde. Zu den charakteristischen Symptomen zählen Wahn, Halluzinationen, Ich-Störungen, formale Denkstörungen, affektive Störungen und katatone Symptome (Möller et al., 2005). Häufig erfolgt eine auf Andreasen (1993) zurückgehende Einteilung der Symptome in zwei Kategorien: Zu den Positivsymptomen zählen Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Ich-Erlebnis-Störungen. Alogie, Affektverflachung, Apathie, Ahedonie,

Asozialität und Aufmerksamkeitsstörungen gehören der Gruppe der Negativsymptome an. Je nach vorherrschendem Symptombild unterscheidet das ICD-10 zwischen mehreren Schizophreniesubtypen (World Health Organization, 1994). Die paranoid-halluzinatorische ist die am häufigsten vorkommende Form. Wahn und Halluzinationen stehen dabei im Vordergrund. Bei der katatonen Schizophrenie, einem relativ seltenen Subtyp, beherrschen psychomotorische Störungen das Bild. Die hebephrene Schizophrenie tritt bereits im Jugendalter auf. Sie ist geprägt von affektiven Störungen im Sinne einer läppischen Grundstimmung, leerer Heiterkeit oder Gleichgültigkeit verbunden mit formalen Denkstörungen sowie häufig enthemmten Sozialverhalten. Synonym für den hebephrenen Subtyp ist nach dem DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) die so genannte desorganisierte Schizophrenie. Ein schizophrener Residuum kann im weiteren Verlauf schizophrener Psychosen diagnostiziert werden, wenn eine Persönlichkeitsänderung im Sinne von Antriebsmangel, Affektarmut und sozialem Rückzug das Krankheitsbild prägen. Selten diagnostiziert werden die undifferenzierte Schizophrenie oder die Schizophrenia Simplex (Möller et al., 2005).

Neben den Positiv- und Negativsymptomen stehen bei an Schizophrenie erkrankten Menschen Störungen der Neurokognition und Beeinträchtigungen im psychosozialen Funktionsniveau im Vordergrund. Eine allgemeine kognitive Leistungsminderung ist bereits vor Ausbruch der schizophrenen Erstmanifestation (Klosterkötter, 1999) und in der ersten Krankheitsphase zu beobachten (Zanelli et al., 2009). Sie scheint bei fortschreitendem Krankheitsverlauf stabil zu bleiben (Gur et al., 1998). Die kognitiven Störungen betreffen v. a. Aufmerksamkeit und Vigilanz, Arbeitsgedächtnis, Abstraktionsfähigkeit, mentale Flexibilität, verbales Gedächtnis und verbales Lernen sowie die Exekutivfunktionen (Green, 1998). Befunde über eine begünstigende Wirkung atypischer Neuroleptika auf kognitive Leistungen werden kontrovers diskutiert (Goldberg et al., 2007). Insgesamt scheinen die kognitiven Einbußen Schizophrener eher mit negativer Symptomatik als mit positiven oder desorganisierten Symptomen im Zusammenhang zu stehen (Palmer et al., 2009).

Die Beeinträchtigungen im psychosozialen Funktionsniveau, die häufig bei Schizophrenen in einem unangepassten, bizarren und von der Norm abweichenden Sozialverhalten zum Ausdruck kommen, können wie die Kognitionsstörungen bereits dem Beginn einer Psychose vorausgehen (Brüne, 2005). Es können z. B. soziale und berufliche Fertigkeiten, Problemlöseverhalten sowie die Fähigkeit zu einer selbstständigen Lebensführung betroffen sein. An Schizophrenie Erkrankte fühlen sich oft unvertraut mit sozialen Situationen. Sie sind sich unsicher darüber, welches Verhalten in der jeweiligen Situation angebracht ist. Darüber hinaus haben sie Probleme, Beziehungen zu anderen Menschen einzugehen und aufrechtzuerhalten (Penn & Corrigan, 2001).

Verantwortlich für das Ausmaß der Störungen im psychosozialen Funktionsniveau ist weniger die Positivsymptomatik als die kognitiven Störungen und die Negativsymptome (Green & Nüchterlein, 1999; Klosterkötter, 1999). Während des Krankheitsverlaufs verschlechtern sich die sozialen Einbußen häufig und haben vermutlich einen negativen Einfluss auf die Rückfallrate (Pinkham et al., 2003).

Inwiefern kognitive Defizite und Beeinträchtigungen im psychosozialen Funktionsniveau zusammenhängen, soll im nächsten Kapitel erläutert werden.

1.2.2 Zusammenhänge zwischen dem Krankheitsbild der Schizophrenie und der ToM

1.2.2.1 ToM als Teilbereich der sozialen Kognition

Verschiedene Autoren haben den Einfluss kognitiver Defizite auf das psychosoziale Funktionsniveau bei schizophrenen Patienten untersucht (Addington et al., 2005; Green & Nüchterlein, 1999; Müller, 2008). Es zeigte sich, dass die Neurokognition ein relativ guter Prädiktor für die Leistungen im psychosozialen Funktionsniveau war. In vielen Untersuchungen konnte jedoch die Kognition nicht mehr als 50 Prozent der Varianz des psychosozialen Funktionsniveaus aufklären (Addington & Addington, 1999; Addington et al., 2005; Addington et al., 2006; Pinkham et al., 2003). Neurokognitive Defizite allein reichen also nicht aus, um die psychosozialen Einbußen zufriedenstellend erklären zu können. In letzter Zeit ist auch in der Schizophrenieforschung dem Konzept der sozialen Kognition immer mehr Bedeutung zugekommen. Soziale Kognition bezeichnet allgemein die Wahrnehmung, Interpretation und Verarbeitung sozialer Informationen. Hierzu zählen z. B. das Selbstkonzept, Emotionswahrnehmung und -verarbeitung, der Attributionsstil und die ToM (Green & Nüchterlein, 1999). Schizophrene Patienten zeigen Defizite in allen Bereichen der sozialen Kognition (Corrigan & Penn, 2001), auch in der ToM-Fähigkeit. Sprong et al. (2007) konnten in einer Metaanalyse von 29 Studien mit insgesamt 831 teilnehmenden Schizophreniepatienten und 687 gesunden Kontrollprobanden zeigen, dass die Leistung der Schizophrenen in den ToM-Aufgaben im Schnitt um mehr als eine Standardabweichung unter der Leistung der Kontrollen lag.

Ergebnisse verschiedener Studien weisen darauf hin, dass es sich bei der sozialen Kognition um ein eigenständiges Konstrukt handelt, das weitgehend unabhängig ist von anderen kognitiven Aspekten (Pinkham et al., 2003; Sergi et al., 2007). Sergi et al. (2007) sind der Meinung, dass soziale Kognition und Neurokognition verschiedene, jedoch eng verbundene Konstrukte sind. Kee et al. (1998) entwarfen ein Modell, das

die soziale Kognition als Mediatorvariable zwischen Neurokognition und psychosozialem Funktionsniveau darstellt (Abb. 1.1). Demnach ist Neurokognition eine Voraussetzung für soziale Kognition, die beeinflusst wiederum das psychosoziale Funktionsniveau. Außerdem besteht eine Verbindung zwischen basaler Neurokognition und psychosozialem Funktionsniveau. Die Arbeiten anderer Autoren unterstützen dieses Modell (Addington et al., 2006; Sergi et al., 2006).

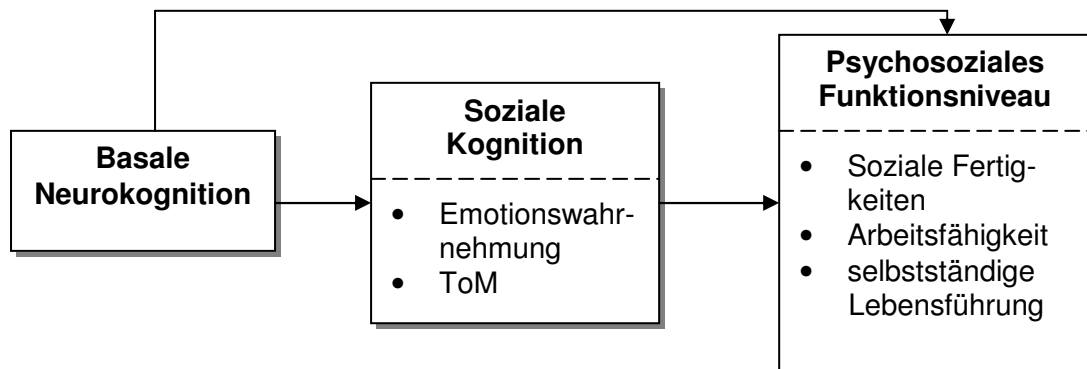


Abb. 1.1: Möglicher Zusammenhang zwischen Neurokognition, sozialer Kognition und psychosozialem Funktionsniveau (Kee et al., 1998).

Des Weiteren wurde der Einfluss von einzelnen Komponenten der sozialen Kognition auf das psychosoziale Funktionsniveau untersucht. Es zeigte sich, dass z. B. Defizite in der Emotionswahrnehmung mit einem niedrigeren Level an interpersonellen, sozialen und arbeitsbezogenem Funktionsniveau einhergingen, das nicht durch andere Einflussfaktoren erklärt werden konnte (z. B. Ihnen et al., 1998; Mueser et al., 1996; Poole et al., 2000). Dass es sich bei der sozialen Kognition um einen guten Prädiktor für das psychosoziale Funktionsniveau handelt, konnten auch verschiedene Studien zeigen, die den Einfluss der ToM bei Schizophrenen auf das soziale Funktionsniveau untersuchten. Sullivan und Allen (1999) zeigten, dass Schizophreniepatienten aufgrund der Beeinträchtigungen in der ToM-Fähigkeit Schwierigkeiten haben, strategische und soziale Regeln sowie Taktiken anzuwenden. In der Untersuchung von Brüne et al. (2007) waren Leistungseinbußen in einem Test, der die Zuschreibung mentaler Zustände erforderte, der stärkste Prädiktor für Probleme im Sozialverhalten Schizophrener. Das galt auch, wenn IQ und Krankheitsdauer mit einbezogen wurden. Auch in einer weiteren Untersuchung von Brüne (2005a) war die Leistung im ToM-Test der stärkste Prädiktor von schweren Abnormalitäten im Sozialverhalten. Langdon und Ward (2009) weisen außerdem in ihrer Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen ToM und Krankheitseinsicht hin. Wie sich die Störungen in der sozialen Kogniti-

on auf soziale Interaktionen auswirken können, veranschaulicht folgender Auszug aus der Konversation zwischen einem an Schizophrenie erkrankten Jungen namens Jim und seinem Vater. Der Vater beschreibt, welche Probleme sein Sohn dabei hat, Emotionen und Intentionen adäquat einzuordnen: „I once said something to Jim with a smile, and he told me that a smile was no good if it was deceptive. On another occasion, Jim reacted to a smile by asking why I was laughing at him [...]“ (Anonymus, 1983, S. 442). In einer Studie von Sommer et al. (2007a), in der die Zuordnung eines affektiven Gesichtsausdrucks zu einer affektiven Situation verlangt war, begingen die Schizophreniepatienten mehr Fehler als die gesunden Probanden. Die Autoren weisen außerdem darauf hin, dass die Patienten zusätzliche Informationen, wie sie in den Situationsbildern gegeben waren, nicht zur Dekodierung der emotionalen Gesichtsausdrücke nutzen konnten und die Integration von emotionalen und sozialen Reizen beeinträchtigt war. Wie auch das Beispiel von Jim verdeutlicht, fällt es den Betroffenen schwer, soziale Signale wie Mimik oder Gestik zu nutzen, um adäquat in sozialen Situationen zu reagieren. So kommt es häufig zu Missverständnissen und Konflikten, die die Patienten veranlassen, sich immer mehr zurückzuziehen.

Die aufgeführten Studien verdeutlichen, zu welcher weit reichenden Konsequenzen die Defizite in der sozialen Kognition bei an Schizophrenie Erkrankten führen. Umso wichtiger erscheint die Entwicklung von Therapieprogrammen, die genau an diesem Punkt ansetzen, um dem Prozess der sozialen Isolation entgegenzuwirken. Die Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen sozialer Kognition und psychosozialem Funktionsniveau bei Schizophrenie haben v. a. die Entwicklung verhaltenstherapeutisch-orientierter Therapieverfahren beeinflusst. Ein spezifisches Training einzelner Komponenten der sozialen Kognition, wie der Emotionswahrnehmung oder der ToM, wird in verschiedenen Trainingsprogrammen aufgegriffen. Einige Autoren gehen davon aus, dass die Aufrechterhaltung der Veränderung der funktionellen Fähigkeiten zuerst eine Rehabilitation auf einem rudimentären Level erfordert, wie z. B. das Training der sozialen Kognition (Brekke et al., 2005), um einen langfristigen Therapieerfolg zu erzielen. Es bestehen bereits erste Hinweise auf die Wirksamkeit solcher Therapieverfahren (z. B. Frommann et al., 2003; Frittrang, 1999; Hogarty, 2006; Hodel & Brenner, 1996; Vauth et al., 2001).

1.2.2.2 ToM und die Symptome der Schizophrenie

Frith (1992) stellt von einem anderen Gesichtspunkt aus einen Zusammenhang zwischen ToM und Schizophrenie her. Er versuchte mit Hilfe des Mentalisierungs-Defizits verschiedene Symptome der Schizophrenie zu erklären. In Bezug auf die Negativsym-

ptome konnten einige Studien zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen Affektverflachung und dem fehlenden Bewusstsein für mentale Zustände besteht (Pilowsky & Bassett, 1980; Allen, 1984). Frith (1994) geht davon aus, wenn kein Bewusstsein über die eigenen mentalen Zustände vorhanden ist, auch das Bewusstsein über die mentalen Zustände anderer fehlt. Eine mögliche Folge davon wäre eine Verarmung der sozialen Interaktionen. Mentale Zustände beinhalten u. a. auch Absichten. Wenn sich jemand seiner Absichten nicht bewusst ist, ist er stärker von Umwelteinflüssen beeinflussbar oder neigt beispielsweise zu perseverierendem und stereotypem Verhalten.

Frith (1994) versucht in seinem Modell auch die inkohärente Sprache Schizophrener durch ein ToM-Defizit zu erklären. Bei Schizophrenen scheint es sich eher um ein sprachliches Ausdrucks- als ein Verständnisproblem zu handeln. Cohen (1978) zeigte in seiner Studie, dass Schizophreniepatienten keine Probleme hatten, Gegenstandsbeschreibungen gesunder Probanden zu verstehen. Die Gesunden sowie andere schizophrene Patienten konnten jedoch die Beschreibungen Schizophrener nicht verstehen. Das Grundproblem der Schizophreniepatienten scheint in diesem Fall zu sein, dass sie keine Schlüsse über den Wissensstand des Zuhörers ziehen können. Sie gehen scheinbar davon aus, dass der Zuhörer ihr Wissen teilt, obwohl das in Wirklichkeit nicht der Fall ist (Abu-Akel et al., 2000; Leslie & Frith, 1987). Es kommt zu unverständlicher Sprache, die für den Zuhörer teils ohne Bezug zu sein scheint. Dies verdeutlicht Rochester und Martin (1979) anhand eines Ausschnitts aus der Beschreibung eines Schizophreniepatienten: „Ever studied this sort of formation, block of ice in the ground? Well, it fights the permafrost, it pushes it away and lets things go up around it. You can see they’re like, they’re almost like a pattern with a flower. They start from the middle [...]“ (Rochester & Martin, 1979, zitiert nach Frith, 1994). In diesem Beispiel gibt es kein Bezugswort zu dem Pronomen „they“. Der Sprecher geht davon aus, dass der Zuhörer sein Wissen teilt, obwohl es sich in Wirklichkeit um eine neue Information handelt.

Bei Patienten mit Positivsymptomatik scheint zwar ein Bewusstsein über mentale Zustände anderer vorhanden zu sein, das Schlussfolgern über diese jedoch fehlerhaft abzulaufen. Beispielsweise werden bei Verfolgungswahn anderen Personen böse Absichten unterstellt, wo in der Realität vielleicht keine Absicht bzw. neutrale oder freundliche Intentionen zugrunde liegen. Dies bedeutet, dass es hier zu einer Überinterpretation der mentalen Zustände anderer kommt. Frith (1994) bezeichnet dieses Phänomen als „Overmentalizing“ oder auch „Hyper-ToM“. Im Gegensatz dazu beschreibt er ein Fehlen der ToM-Fähigkeit auch als „Undermentalizing“ oder „Hypo-ToM“. Wenn Schizophrene bei anderen Personen keine mentalen Zustände wahrnehmen, so können diese ihnen als unecht erscheinen und es kommt zur Derealisation.

Wenn sie keinen Zugang mehr zu ihren eigenen mentalen Zuständen haben, kann dies zur Depersonalisation führen. Fällt es einer Person so schwer, die Absichten anderer zu erkennen, wird das evtl. zur Vermutung führen, dass das Gegenüber seine Absichten vorsätzlich verheimlicht und es sich um eine absichtliche Täuschung handelt. Dies könnte die Basis paranoider Gedankengänge darstellen (Frith, 1994).

Mit einer intakten ToM muss es möglich sein, Aussagen, wie z. B. „Chris glaubt, dass es regnet“ richtig einzuordnen. Dabei ist laut Leslie und Keeble (1987) ein Mechanismus notwendig, der die Annahme einer Person von der Realität trennt. Bei schizophrenen Patienten wirkt dieser Decoupling-Prozess fehlerhaft. Der Inhalt (Es regnet) erscheint losgelöst vom Rest der Aussage (Chris denkt...) und wird nicht als mentaler Zustand einer Person erkannt, sondern als Repräsentation der realen Welt. Diese frei-flottierenden Repräsentationen sind nach Meinung von Frith (1994) der Ursprung von Halluzinationen der dritten Person bei der schizophrenen Erkrankung.

Eine direkte Überprüfung der Hypothesen von Frith (1994) steht bislang noch aus. Allerdings hat sich gezeigt, dass sich schizophrene Patienten häufig hinsichtlich des Schweregrades ihres ToM-Defizits in Abhängigkeit von der im Vordergrund stehenden Symptomatik unterscheiden (Corcoran et al., 1995; Frith & Corcoran, 1996). Patienten mit Negativsymptomatik scheinen generell am schlechtesten bei ToM-Tests abzuschneiden. Nach Friths Modell (1994) liegt das vermutlich daran, dass diese Patienten nicht nur zu keiner adäquaten Interpretation der mentalen Zustände anderer im Stande sind, sondern dass sie womöglich überhaupt keine Annahmen über psychische Befindlichkeiten anderer Personen machen. Dementsprechend fanden andere Autoren, dass auch Patienten mit schweren psychomotorischen Störungen erheblich in ihrer Mentalisierungsfähigkeit beeinträchtigt sind. Des Weiteren sind Patienten mit formalen Denkstörungen und desorganisiertem Verhalten ebenfalls deutlich in der ToM-Fähigkeit eingeschränkt. Die Befunde hierzu sind allerdings uneinheitlicher (Brüne, 2008). Uneinigkeit besteht v. a. bezüglich des Zusammenhangs zwischen ToM-Defiziten und paranoider Symptomatik. Nach Friths Modell müssten paranoid Schizophrene ebenso in ihrer Mentalisierungsfähigkeit beeinträchtigt sein. Allerdings nicht deshalb, weil sie generell nicht in der Lage sind, mentale Zustände zu attribuieren, sondern eher im Sinne des „Übermentalisiere“, d. h. dem fehlerhaften Zuschreiben mentaler Zustände. Pickup und Frith (2001) sind der Meinung, dass paranoid Schizophrene in „Offline“-Testsituationen ToM-Aufgaben durch Analogieschlüsse lösen können, jedoch „online“ in konkreten sozialen Situationen das zugrunde liegende Mentalisierungsdefizit nicht kompensieren können.

Das ToM-Defizit Schizophrener scheint somit von der Ausprägung der schizophrenen Symptome beeinflusst zu sein. Sowohl Über- als auch Untermentalierung kann zu Schwierigkeiten bei der Lösung von ToM-Aufgaben führen.

1.2.3 ToM-Defizite schizophrener Patienten: Ergebnisse aus Verhaltensstudien

Eine Vielzahl von Studien wurde durchgeführt, um die ToM-Defizite Schizophrener genauer zu beleuchten. Es besteht weitgehend eine Übereinstimmung der Ergebnisse darin, dass Beeinträchtigungen in der ToM-Fähigkeit bei Schizophrenen vorhanden sind (siehe Übersichtsarbeiten von Bora et al., 2009; Brüne, 2005a; Harrington et al., 2005; Sprong et al., 2007).

In manchen Studien werden allerdings nur Defizite bei ToM-Aufgaben zweiter Ordnung gefunden, während andere Autoren auch von Problemen bei der Lösung von ToM-Aufgaben erster Ordnung berichten. In einer Studie von Mazza et al. (2001) zeigten chronische Schizophreniepatienten mit einem IQ im Normbereich im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe neben der Defizite in den Second-Order-ToM-Aufgaben („Ice-Cream Van Story“ nach Baron-Cohen, 1989; „Burglar Story“ nach Happé & Frith, 1994) auch eine schlechtere ToM-Leistung in den First-Order-ToM-Aufgaben („Sally-Anne“-Test nach Baron-Cohen et al., 1985; „Cigarettes Story“ nach Happé 1994). Doody et al. (1998) untersuchten die Zuschreibung von Überzeugungen bei Schizophreniepatienten mit normalem prämorbidem IQ sowie bei Schizophreniepatienten mit komorbider, leichter Lernbehinderung (IQ 50 bis 70), bei Personen mit leichter Lernbehinderung, bei Patienten mit affektiven Störungen und nicht-psychiatrischen Kontrollprobanden. Als First-Order-ToM-Aufgabe wurde der Sally-Anne-Test (Wimmer & Perner, 1983) und als Second-Order-ToM-Aufgabe der Ice-Cream-Van-Test (Perner & Wimmer, 1985) verwendet. Bei der First-Order-ToM-Aufgabe wiesen nur die Patientengruppen mit Lernbehinderung Defizite auf. Die schlechteste Leistung bei den Second-Order-Aufgaben zeigten die Schizophreniepatienten mit komorbider Lernbehinderung. Generell lag die Leistung aller schizophrenen Patienten bei den Second-Order-Aufgaben unter der Leistung der gesunden Kontrollen und der Patienten mit affektiven Störungen. Das Defizit scheint bei den Aufgaben zweiter Ordnung stärker ausgeprägt zu sein als bei ToM-Tests erster Ordnung.

Die Autoren sind zum Teil unterschiedlicher Meinung, ob es sich bei den Beeinträchtigungen um ein spezifisches ToM-Defizit oder um allgemeine kognitive Einbußen handelt. Brüne (2003) unterstützt z. B. mit seiner Studie die Annahme, dass der IQ einen Einfluss auf die ToM-Leistung ausübt. Er untersuchte die ToM-Fähigkeit desor-

ganisierter Schizophrener im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe anhand von ToM-Bildergeschichten, die First- und Second-Order-Belief-Attribution sowie Täuschungsaufgaben enthielten, und einer reinen First-Order- („Smarties-Test“ nach Perner et al., 1989) und Second-Order- („Burglar“-Story nach Happé et al., 1998) Aufgabe. Im Vergleich zu den gesunden Probanden waren die Patienten bei der Lösung der Second-Order-ToM-Aufgaben beeinträchtigt. Wurden allerdings die Gruppen hinsichtlich des IQs kontrolliert, hoben sich die Unterschiede in der ToM-Leistung auf. Die Ergebnisse stehen weder im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Erkrankung, noch mit der Krankheitsdauer, des Erkrankungsalters oder der Psychopathologie. Brüne (2003) nimmt an, dass das ToM-Defizit Schizophrener eher mit allgemeinen Einbußen in bestimmten kognitiven Domänen, z. B. der Intelligenz, im Zusammenhang steht, und es sich weniger um ein spezifisches ToM-Defizit handelt. Zu anderen Ergebnissen kamen Mo et al. (2008), die schizophrene Patienten in Remission untersuchten. Sie erhoben das Verständnis von Metaphern und Ironie sowie First- (modifizierte Version des „Smarties-Test“ von Perner et al., 1989) und Second-Order- (modifizierte Version der „Burglar-Story“ nach Happé et al., 1998) Belief-Attribution. In allen Aufgaben schnitten die Patienten schlechter ab als die gesunde Kontrollgruppe. Wurden die Gruppen hinsichtlich des IQs gematched, blieben diese Unterschiede bestehen. Auch wenn die Gruppen hinsichtlich des verbalen IQs kontrolliert wurden, blieb der Unterschied in der Leistung der Second-Order-ToM-Aufgabe sowie bei den Ironie- und Metapheraufgaben bestehen. Der Unterschied zwischen Patienten und Gesunden im First-Order-ToM-Test hob sich jedoch auf. Mo et al. (2008) nehmen an, dass Schizophrene in der Remissionsphase einfache ToM-Aufgaben lösen können, bei Tests mit höheren Ansprüchen allerdings Beeinträchtigungen zeigen. Die Ergebnisse von Mo et al. (2008) lassen sich dahingehend interpretieren, dass das ToM-Defizit Schizophrener relativ unabhängig vom IQ ist. Da auch remittierte Patienten Einbußen in der ToM aufwiesen, scheint es sich nach dieser Studie eher um ein langzeitstabiles Problem zu handeln.

Mit der Fragestellung, ob es sich bei den Einbußen in der ToM um ein Defizit handelt, das nur in der akuten Phase einer Psychose auftritt und mit Rückgang der Symptome wieder verschwindet, d. h. ein zustandsabhängiges Defizit darstellt, oder ob es sich um Beeinträchtigungen handelt, die als Wesenszug Schizophrener gesehen werden müssen, d. h. im Sinne einer längsschnittstabilen Störung, beschäftigten sich auch andere Autoren. Im Falle einer längsschnittstabilen Störung blieben die Einbußen in der ToM auch in der Remissionsphase bestehen, so wie es die Ergebnisse von Mo et al. (2008) zeigten, und würden bereits vor Ausbruch der Psychose auftreten. Drury et al. (1998) verglichen die Leistung schizophrener Patienten mit einer Vielzahl an positi-

ven und negativen Symptomen in verschiedenen Second-Order-ToM-Tests mit der Leistung psychotischer, aber nicht schizophrener Patienten sowie mit depressiven Patienten. Während der akuten Phase der Erkrankung schnitten die Schizophrenen schlechter in den ToM-Aufgaben ab als die nicht-schizophrenen Patienten. Bei einer zweiten Testung in der Remissionsphase unterschied sich die Leistung zwischen den Patientengruppen nicht mehr. Die Ergebnisse deuten auf ein zustandsabhängiges ToM-Defizit schizophrener Patienten hin. In dieser Studie fehlte jedoch eine gesunde Kontrollgruppe. Pousa et al. (2008) erfassten in ihrer Studie die ToM-Leistung stabiler, chronisch kranker Schizophreniepatienten im Vergleich zu Gesunden anhand zweier verbaler Second-Order-False-Belief-Tests („The Burglar-Task“, Happé und Frith, 1994; „The Ice-Cream Van-Task“, Baron-Cohen, 1989) und einem nonverbalen False-Belief-„Picture Sequencing“-Test (Langdon & Coltheart, 1999). Zuerst ergaben sich in keinem der Tests Unterschiede zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe. Unterteilte man die Patienten anhand des Schweregrads ihrer Symptome in eine Gruppe remittierter und eine nicht remittierter Patienten, zeigten die Nicht-Remittierten eine schlechtere Leistung in den verbalen ToM-Tests als die Patienten in Remission und die Kontrollen. Auch dieses Ergebnis stützt die Hypothese, dass es sich bei dem ToM-Defizit Schizophrener um eine zustandsabhängige Beeinträchtigung handelt. Nach dem aktuellen Stand der Forschung überwiegen jedoch die Hinweise darauf, dass die Defizite eher als verlaufsstabil anzusehen sind. Beispielsweise konnten Janssen et al. (2003) auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Risiko für Schizophrenie, erhoben an nicht-psychotischen Patientenverwandten ersten Grades, und fehlerhafter Bearbeitung der „Hinting Tasks“, einem Test für die Zuschreibung von Intentionen, aufmerksam machen (Corcoran et al., 1995). Im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden schnitten die Patienten am schlechtesten ab, gefolgt von der schizophrenen Risikogruppe. Wurde nach Alter, Geschlecht und Schulbildung kontrolliert, hatte dies keinen Einfluss auf die Ergebnisse. Bei zusätzlicher Kontrolle IQs und der neuropsychologischen Maße wurde der Zusammenhang schwächer. Die Ergebnisse blieben aber dennoch signifikant. Des Weiteren korrelierten die Fehler im False-Belief-Test positiv mit dem Risiko für Schizophrenie, die Korrelation wurde jedoch nicht signifikant. Eine fehlerhafte ToM konnte in dieser Studie zumindest teilweise mit dem Risiko für Schizophrenie in Zusammenhang gebracht werden. Generelle kognitive Fähigkeiten und neuropsychologische Maße scheinen nur einen Teil zu dieser Verbindung beizutragen. Auch in der Metaanalyse von Sprong et al. (2007) wurde deutlich, dass die Verschlechterung in der ToM-Fähigkeit bei Schizophrenen nicht unbedingt eine Konsequenz der akuten Phase der Erkrankung ist. Es handelt sich eher um ein langzeitstabiles Defizit. Denn auch in der Phase der Remission waren die Patienten in ihrer ToM-Fähigkeit

beeinträchtigt. In einer Metaanalyse von Bora et al. (2009) konnte gezeigt werden, dass die ToM-Defizite remittierter Patienten zwar nicht so stark ausgeprägt waren wie bei Nicht-Remittierten, dennoch waren die Defizite im Vergleich zu Gesunden signifikant. Da der Faktor allgemeine Intelligenz nur bei den Patienten in Remission mit der ToM-Leistung im Zusammenhang stand, liegt die Vermutung nahe, dass die ToM-Defizite bei remittierten Patienten auch mit deren kognitiven Einbußen oder Residualsymptomen im Zusammenhang stehen könnten. Kritisch anzumerken ist an dieser Stelle, dass „Remission“ von verschiedenen Autoren unterschiedlich definiert wurde.

Einen weiteren Gegenstand der Forschung stellt die Frage dar, inwiefern das ToM-Defizit neben dem Schweregrad der schizophrenen Symptomatik auch mit der Art der im Vordergrund stehenden Symptome zusammenhängt. Um dieser Frage nachzugehen, unterteilten Mazza et al. (2001) in der bereits erwähnten Studie die Schizophreniepatienten zusätzlich nach dem triadischen Modell von Liddle (1987) in drei Subgruppen: Patienten mit psychomotorischer Verlangsamung (z. B. Verarmung der Sprache, verminderte Spontanbewegungen, Affektverflachung), Desorganisation (z. B. unangepasster Affekt, Verarmung des sprachlichen Inhalts, formale Denkstörungen) und verzerrter Wahrnehmung der Realität (z. B. auditorische Halluzinationen, Verfolgungs- oder Bezugswahn). Patienten mit psychomotorischer Verlangsamung hatten die größten Defizite hinsichtlich der beiden First-Order-Aufgaben und einer Second-Order-Aufgabe. Die andere Second-Order-Aufgabe wurde von den Patienten mit Symptomen der Desorganisation am schlechtesten gelöst. Um auszuschließen, dass sich die Patientensubgruppen hinsichtlich kognitiver Fähigkeiten unterschieden, wurden zur Kontrolle der „Verbal-Memory“-Test, der „Verbal-Fluency“-Test, der „Tower of London“ sowie der „Wisconsin-Card-Sorting“-Test erhoben (vgl. Mazza et al., 2001). Die Subgruppen unterschieden sich nicht in der neuropsychologischen Testleistung. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse darauf hin, dass Schizophrene mit Negativsymptomen am stärksten in der ToM beeinträchtigt sind, unabhängig von IQ und Neurokognition.

Grundsätzlich kann festgehalten werden, dass schizophrene Patienten Einbußen in der ToM-Fähigkeit aufweisen. Die Patienten scheinen hinsichtlich der Lösung von ToM-Aufgaben zweiter Ordnung stärker beeinträchtigt zu sein als bei ToM-Aufgaben erster Ordnung. Bei den Einbußen handelt es sich vermutlich um eine verlaufsstabile Störung, die jedoch vom akuten Krankheitszustand, d. h. der Art und Ausprägung der Symptome, moduliert wird. Am stärksten sind wohl Patienten mit desorganisierten Symptomen und ausgeprägter Negativsymptomatik betroffen. Hinsichtlich der Frage, ob das ToM-Defizit als spezifisch anzusehen ist oder ob es sich lediglich um eine Folge

genereller kognitiver Verschlechterung handelt, besteht unter den Autoren Uneinigkeit. Die Ergebnisse deuten jedoch nach dem aktuellen Stand der Forschung eher auf ein spezifisches ToM-Defizit hin. In der zweiten Studie der Arbeit soll dieser Fragestellung genauer nachgegangen werden.

1.2.4 Strukturelle kortikale Veränderungen bei Schizophreniepatienten

Insbesondere seit dem Einsatz der Kernspintomographie in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts existieren reliable Untersuchungen kortikaler Strukturen bei Schizophrenen. Mittlerweile gibt es eine konsistente, metaanalytisch gestützte Literatur zu hirnmorphologischen Veränderungen bei dieser Patientengruppe. Insgesamt scheint eine Volumenreduktion des Gehirns von 3% vorzuliegen. Neben der Volumenminderung besteht bei schizophrenen Patienten eine Erweiterung der Seitenventrikel, v. a. des dritten Ventrikels von 10-15 % (Falkai, 2008). Am deutlichsten zeigt sich ein Verlust an grauer Substanz in frontotemporalen Regionen. Bezüglich des Temporallappens findet sich eine in der Regel bilaterale Volumenreduktion des Hippocampus, der Amygdala, der Regio Entorhinalis und des superioren temporalen Gyrus (Honea et al., 2005; Lawrie & Abukmeil, 1998; Wright et al., 2000). In der Metaanalyse von Honea et al. (2005) über 15 Voxel-Basierte-Morphometrie- (VBM) Studien war das konsistenteste Ergebnis, das sich in über 50 % der Studien zeigte, eine Reduktion im linken superioren temporalen Gyrus und im linken medialen temporalen Gyrus. In 50 % der Untersuchungen wurde eine Volumenverringering im linken parahippocampalen Gyrus, im rechten superioren temporalen Gyrus, im linken inferioren frontalen Gyrus sowie im linken medialen frontalen Gyrus gefunden. Die Befunde über eine Volumenreduktion in frontalen, insbesondere in präfrontalen und orbitofrontalen Regionen sind allerdings weniger konsistent. In einer Metaanalyse von Shenton et al (2001) berichten 60 % der Autoren von einer frontalen Volumenminderung. Dagegen konnten 40 % keine Abweichungen feststellen. An dieser Stelle ist zu beachten, dass die Unterschiede in den Ergebnissen der VBM-Studien zum Teil auf die Auswahl der Variablen in dem automatisierten VBM-Prozess, wie z. B. Smoothing-Kernel oder Art der durchgeführten Transformation, sowie auf die Unterschiede in den Patientengruppen zurückgeführt werden können. Wenig Zweifel besteht mittlerweile an einer Volumenreduktion des Thalamus, des Cerebellums und an Volumenverschiebungen der Basalganglien (Falkai, 2008). Die Veränderungen sind bei schizophrenen Patienten bereits beim Prodrom, über die Erstmanifestation bis zum Rezidiv nachweisbar (Steen et al., 2006). Witthaus et al. (2009) konnten zeigen, dass das Volumen bei sogenannten „Ultra-High-

Risk“-Patienten mit undifferenzierten, prodromalen Symptomen einer Schizophrenie im Vergleich zu nicht betroffenen Kontrollprobanden signifikant im bilateralen anterioren und mittleren Gyrus Cinguli, im Hippocampus sowie im rechten inferioren frontalen und superioren temporalen Gyrus verringert war. Bei den Patienten mit einer erstmanifestierten Psychose war das Volumen grauer Substanz im anterioren Gyrus Cinguli im gleichen Ausmaß reduziert. Hinzu kamen Verminderungen im orbitofrontalen und fusiformen Gyrus sowie im medialen Temporallappen. Die Volumenveränderungen sind ebenso bei neuroleptisch behandelten Patienten vorzufinden (Bogerts et al., 1985). Dabei scheinen typische Neuroleptika das Volumen der Basalganglien und des Thalamus zu erhöhen, während Atypika eher das Volumen der Basalganglien reduzieren und das des Thalamus erhöhen (Scherk & Falkai, 2006).

Da schizophrene Patienten Volumenveränderungen in frontotemporalen Regionen aufweisen und es bekannt ist, dass v. a. präfrontale und temporale Areale an der Zuschreibung mentaler Zustände beteiligt sind, liegt die Vermutung nahe, dass ein Zusammenhang zwischen diesen strukturellen Veränderungen und den ToM-Defiziten Schizophrener besteht. In einer VBM-Studie von Hirao et al. (2008), in der als ToM-Aufgabe eine modifizierte Version des „Reading the mind in the Eyes“-Test (Baron-Cohen et al., 2001) verwendet wurde, schnitten die Schizophreniepatienten schlechter ab als die Gesunden. Es zeigte sich bei den Patienten eine Reduktion grauer Substanz im dorsomedialen Präfrontalkortex, im linken ventrolateralen Präfrontalkortex, im ventromedialen Präfrontalkortex, im anterioren Cingulum, im rechten superioren temporalen Gyrus und in der rechten Insula. Interessanterweise ergab sich in der Patientengruppe eine signifikante Korrelation zwischen der schlechten Leistung im Eyes-Test und der Verringerung an grauer Substanz im linken ventrolateralen Präfrontalkortex: Je größer die Reduktion der Konzentration an grauer Substanz im linken ventrolateralen Präfrontalkortex war, desto schlechter war die Leistung im Eyes-Test. Eine weitere VBM-Studie von Herold et al. (2009), in der die Probanden eine Faux Pas-Aufgabe als ToM-Test lösen sollten, konnte zeigen, dass die schlechte ToM-Leistung der Schizophrenen mit einer Reduktion grauer Substanz im linken orbitofrontalen Kortex und im rechten Temporalpol korrelierte.

1.2.5 Neuronale Korrelate der ToM bei schizophrenen Patienten

In Anlehnung an die Studien, die strukturelle kortikale Veränderungen Schizophrener nachgewiesen haben und die ToM-Defizite Schizophrener auf Verhaltensebene zeigen konnten, ist anzunehmen, dass schizophrene Patienten auch veränderte hämodynamische Antwortmuster in den mit der ToM-Fähigkeit assoziierten Gehirnarealen aufwei-

sen. Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es allerdings nur wenige funktionell bildgebende Studien, die sich mit den neuronalen Korrelaten der ToM bei Schizophrenie beschäftigen. Das Thema erscheint jedoch von großem wissenschaftlichen und auch klinischem Interesse, da Veränderungen auf neuronaler Ebene zur Klärung der Verhaltensdefizite und der Symptomatik Schizophrener beitragen könnten. Außerdem könnten funktionell bildgebende Befunde in der Zukunft zur Beurteilung des Therapieverlaufs sowie zur Überprüfung der Wirkmechanismen von Neuroleptika oder spezieller Psychotherapieprogramme nutzbar gemacht werden (Schilbach & Vogeley, 2008).

Erste Befunde deuten darauf hin, dass es bei Schizophreniepatienten tatsächlich zu veränderten neuronalen Aktivierungsmustern während der Bearbeitung von ToM-Aufgaben kommt. Diese scheinen sich v. a. in Minderaktivierungen innerhalb des medialen präfrontalen Kortex widerzuspiegeln. Allerdings wurden noch keine Studien durchgeführt, die die neuronalen Korrelate der Zuschreibung von Überzeugungen anhand des False-Belief-Tests untersuchten.

Die erste fMRI-Untersuchung, die den neuronalen Korrelaten der ToM bei Schizophrenie nachging, wurde von Russel et al. (2000) an einer kleinen Stichprobe schizophrener Patienten (N = 5) durchgeführt. Als Test wurde der „Eyes Task“ von Baron-Cohen et al. (1999) verwendet, der jedoch eher Emotionsdekodierung als ToM erfasst. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden machten die Schizophrenen mehr Fehler bei der Zuschreibung von Emotionen. Bei den gesunden Probanden kam es in der Emotionsattributionsbedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung, in der die Vpn nur das Geschlecht selbiger Gesichter bestimmen sollten, zu einem Signalanstieg im linken inferioren frontalen Gyrus, angrenzend an die Insula (BA 44/45/47), in medialen frontalen (BA 45/9), medialen temporalen und superioren temporalen Arealen (BA 22). Die Schizophrenen zeigten eine verminderte Aktivierung im Vergleich zu den Gesunden im linken mittleren/inferioren Frontalkortex (BA 9/44/45). Trotz der kleinen Stichprobe und des eher ungenauen Maßes für ToM liefert die Studie erste Hinweise auf veränderte neuronale Aktivierungsmuster bei Schizophrenie während der Bearbeitung von ToM-Aufgaben.

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass das ToM-Defizit schizophrener Patienten nicht nur bei der Belief-Attribution, sondern auch bei der Zuschreibung von Intentionen zum Ausdruck kommt (z. B. Sarfati et al., 1997). Brunet et al. (2003) bestätigten diese Ergebnisse in ihrer PET-Studie, in der Schizophrene bei einer nonverbalen ToM-Aufgabe, die die Zuschreibung von Intentionen erforderte, schlechter abschnitten als die Gesunden. Auf neuronaler Ebene zeigten die Gesunden in der Intentionsattributionsbedingung Aktivierungen im posterioren orbitalen und im medialen präfrontalen Kortex. Bei den schizophrenen Patienten wurden diese Aktivierungen nicht gefunden.

Stattdessen aktivierten sie Teile des mittleren frontalen Gyrus, des mittleren occipitalen Gyrus, des Hippocampus und des Cerebellums. In einer der beiden Kontrollbedingungen, die lediglich die Wahrnehmung von Personen erfasste, aktivierten beide Gruppen bilateral occipitotemporale Regionen sowie den posterioren Anteil des superioren temporalen Sulcus, ein wichtiges Areal bei der Wahrnehmung belebter Objekte und biologischer Bewegung. Die Ergebnisse der Studie weisen darauf hin, dass sich die Defizite schizophrener Patienten bei der Attribution von Intentionen auf neuronaler Ebene in abnormen Aktivierungsmustern widerspiegeln. Wie bei Russel et al. (2000) scheint es sich v. a. um präfrontale Minderaktivierungen zu handeln. Bei der bloßen Wahrnehmung von Personen unterschieden sich die Patienten nicht von den Gesunden, was für ein spezifisches Defizit hinsichtlich der Zuschreibung von Intentionen spricht. Die Ergebnisse müssen allerdings mit Vorsicht betrachtet werden, da die Stichprobe klein war (N = 7).

Marjoram et al. (2006) untersuchten in ihrer fMRT-Studie Hoch-Risiko-Verwandte von schizophrenen Patienten (N = 24), gesunde Kontrollprobanden ohne genetische Vorbelastung (N = 13) sowie Patienten mit genetischer Prädisposition, die tatsächlich an Schizophrenie erkrankt waren (N = 5). Als ToM-Aufgabe dienten Witze, dargestellt in Form von Cartoons nach Gallagher et al. (2000), die eine Mentalisierungs-Fähigkeit voraussetzten. Die Risikogruppe für Schizophrenie wurde zusätzlich aufgeteilt in verschiedene Untergruppen: Personen, die bereits Positivsymptome erlebt hatten (HR+; n = 12), und solche, die noch nie Positivsymptome erlebt hatten (HR-; n = 12). Die HR+-Gruppe wurde weiter nach der Aktualität der Symptomatik unterteilt: HR+now, die Personen, die zum Zeitpunkt der Testung positive Symptome zeigten (n = 6), sowie HR+Ever (n = 6), Personen, bei denen die Symptome zu einem früheren Zeitpunkt aufgetreten waren, jedoch nicht zum Zeitpunkt der Untersuchung (n = 6). Eine erste Analyse zeigte in der ToM-Bedingung stärkere Aktivierungen der HR--Gruppe als in der HR+-Gruppe im rechten inferioren Parietallappen (BA 7) und bilateral im mittleren frontalen Gyrus (BA 6/8). Zwischen Kontrollgruppe und HR-Gruppen ergaben sich keine Unterschiede. Eine zweite Analyse ergab, dass die HR+Ever-Probanden den rechten mittleren frontalen Gyrus (BA 8) stärker aktivierten als die HR+Now- und die erkrankte Gruppe. Die HR+Now zeigten stärkere Aktivierungen als die HR+Ever-Probanden im mittleren und inferioren frontalen Gyrus (BA 9/46). In einer dritten Analyse wurden die HR+-Gruppen mit HR- und Kontrollgruppe verglichen. Stärkere Aktivierung zeigte sich bei HR- im Vergleich zu HR+Now bilateral in BA 8, im rechten fusiformen Gyrus, in der linken TPJ und im linken Cerebellum. HR- aktivierten außerdem mehr als die tatsächlich Erkrankten im rechten cingulären Kortex und im paracentralen Lobus. Zusammenfassend konnte in der Studie von Marjoram et al. (2006) gezeigt

werden, dass allgemein stärkere Aktivierungen in BA 8 in den Gruppen mit weniger Symptomen auftraten und Hinweise auf Mehraktivierungen in BA 9 mit einer stärker ausgeprägten Symptomatik einhergingen.

In der PET-Studie von Andreasen et al. (2008) wurde als ToM-Aufgabe ein verbaler Test, in dem die Probanden eine Geschichte über die Gedanken und internalen Zustände einer anderen Person verfassen sollten, verwendet. Insgesamt wurden 18 unmedizierte Schizophreniepatienten und 13 gesunde Kontrollen untersucht. Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der ToM-Leistung. Unterschiede traten jedoch wie in den vorhergehenden bildgebenden Untersuchungen in den neuronalen Aktivierungsmustern auf. Die schizophrenen Patienten zeigten verminderte Aktivierungen in Regionen, die von besonderem Interesse bei ToM-Aufgaben sind: im rechten anterioren Cingulum, im rechten inferioren und im linken anterioren frontalen Gyrus, in der rechten posterioren Insula sowie in kortiko-cerebellar-thalamischen Verbindungen. Darüber hinaus ergaben sich seitens der Patienten auch Mehraktivierungen in v. a. rechtshemisphärischen kortikalen Regionen. Diese schlossen mehrere Regionen im präfrontalen Kortex ein, wie z. B. mediale und dorsolaterale frontale Gyri sowie mittlere und inferiore frontale Gyri, aber auch den anterioren Teil der Insula und parietale Areale, den visuellen Assoziationskortex sowie das rechte Pulvinar. Die Regionen mit Minderaktivierungen in der Gruppe der Schizophreniepatienten stimmen weitgehend mit den Ergebnissen aus früheren Untersuchungen überein. Die hauptsächlich rechtslateralisierten Mehraktivierungen der Schizophrenen könnten auf einen Kompensationsmechanismus für linkshemisphärische Defizite Schizophrener hinweisen.

Ein Problem bisheriger fMRT-Untersuchungen zur sozialen Kognition bei Schizophreniepatienten war, dass *Schizophrenie* in den meisten Studien als homogene Krankheit betrachtet wurde. Da die Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis mit den unterschiedlichen Subgruppen und verschiedenartigen Symptomen ein sehr heterogenes Krankheitsbild darstellen, ist diese Herangehensweise bedenklich (Brüne et al., 2008). Aus diesem Grund versuchten sich Brüne et al. (2008) auf eine homogenere Patientengruppe (N=9), Patienten mit Passivitätssymptomen (einschließlich Patienten, die kommentierende Stimmen hörten, an Verfolgungswahn oder Symptomen wie Gedankeneingebung oder -ausbreitung litten) zu beschränken. Die ToM-Fähigkeit wurde in der Studie mittels Cartoon-Bildergeschichten nach Brüne (2005) und dazugehörigen Fragebögen erhoben. Dabei stand die Zuschreibung von Intentionen im Vordergrund. Im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe ergab sich für die Patienten mit Passivitätssymptomen ein deutlich abweichendes neuronales Aktivierungsmuster. Sie zeigten bei Beantwortung der ToM-Aufgaben rechtshemisphärisch geringere Aktivierungen in der Insula (BA 13), dem anterioren Cingulum (BA 32), Thalamus und Caudatum sowie

im linken mittleren frontalen Gyrus (BA 11). Dagegen aktivierten die Schizophrenen bestimmte Kortexareale mehr als die Gesunden: bilateral den präcentralen Gyrus (BA 6), den bilateralen Thalamus, rechtshemisphärisch frontale und temporale Regionen, v. a. Anteile des mittleren frontalen Gyrus (BA 8, 9), des mittleren und superioren temporalen Gyrus (BA 22), des Precuneus (BA 7) und in der linken Hemisphäre den supramarginalen Gyrus (BA 40). Die Aktivierungsunterschiede weisen darauf hin, dass Schizophreniepatienten mit Passivitätssymptomen bestimmte Gehirnregionen, die während der Attribution von mentalen Zuständen an der Evaluation des Selbstbezugs beteiligt sind (z. B. BA 6, 7, 8, 9, 40), stärker aktivieren als Gesunde. Es ist anzunehmen, dass die Patienten auf diese Weise ihre beeinträchtigte Selbstwahrnehmung und die Schwierigkeit, das Selbst als agierende Person zu sehen, versuchen zu kompensieren und sie somit mehr Energie aufwenden müssen, um der Aufgabe gerecht zu werden.

Obwohl sich erst wenige Autoren mit der Untersuchung der neuronalen Korrelate der ToM bei Schizophrenie befassten, weisen die Ergebnisse der ersten bildgebenden Untersuchungen eindeutig auf veränderte neuronale Aktivierungsmuster während der Bearbeitung von ToM-Aufgaben hin. Minderaktivierungen zeigen sich bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden v. a. in medialen präfrontalen Regionen. Neben Arealen, in denen es zu verminderter Aktivierung kommt, weisen Schizophrene in manchen kortikalen Regionen auch Mehraktivierungen auf. Diese Mehraktivierungen könnten als eine Art Kompensationsmechanismus gesehen werden. Außerdem muss in Betracht gezogen werden, dass Schizophrene auf andere Strategien zur Lösung der ToM-Aufgaben zurückgreifen als Gesunde. Um die neuronalen Prozesse, die der ToM zugrunde liegen, sowie die Strategien zur Lösung der ToM-Aufgaben bei schizophrenen Patienten genauer darstellen zu können, ist weitere Forschung notwendig.

1.2.6 Zusammenfassung und Untersuchungshypothesen

In den letzten Jahren hat das Konzept der sozialen Kognition in der Schizophrenieforschung immer mehr an Bedeutung gewonnen, nicht zuletzt, da ein enger Zusammenhang mit dem psychosozialen Funktionsniveau nachgewiesen werden konnte. Beeinträchtigungen im psychosozialen Funktionsniveau stellen ein Kernsymptom der schizophrenen Erkrankung dar. Des Weiteren zeigen schizophrene Patienten Einbußen in allen Bereichen der sozialen Kognition (Corrigan & Penn, 2001), so auch in ihrer ToM-Fähigkeit (Sprong et al, 2007).

Es existiert eine Vielzahl an Studien, in denen der Zusammenhang zwischen ToM und Schizophrenie untersucht wurde. Die Leistung Schizophrener in ToM-Aufgaben liegt ungefähr eine Standardabweichung unter der Leistung Gesunder (Sprong et al., 2007), wobei es Hinweise darauf gibt, dass Patienten mit Negativsymptomatik am stärksten in der ToM beeinträchtigt sind (Brüne et al., 2008). Die Patienten scheinen hinsichtlich der Lösung von ToM-Aufgaben zweiter Ordnung stärker beeinträchtigt zu sein als bei ToM-Aufgaben erster Ordnung (z. B. Doody et al., 1998, Mo et al., 2008, Brüne, 2003). Im Moment sprechen die Ergebnisse verschiedener Studien eher dafür, dass die Einbußen in der ToM-Fähigkeit langzeitstabil sind und dass es sich um ein spezifisches ToM-Defizit handelt, das weitgehend unabhängig ist von allgemeiner kognitiver Verschlechterung (Brüne et al., 2008).

Die Erforschung der neuronalen Korrelate der ToM bei Schizophrenie steckt allerdings noch in den Anfängen. Erste Studien weisen auf veränderte neuronale Aktivierungsmuster Schizophrener im Vergleich zu Gesunden hin, die sich v. a. in medialen präfrontalen Minderaktivierungen widerspiegeln (z. B. Brüne et al., 2008; Brunet et al., 2003).

Ziel der vorliegenden fMRT-Studie ist es, die neuronalen Korrelate der ToM bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zu untersuchen. In den vorangegangenen Studien wurden als ToM-Paradigmen sehr unterschiedliche Aufgaben verwendet. Meist wurden mehrere ToM-Komponenten gleichzeitig betrachtet. In dem sogenannten „Eyes-Task“ ist fraglich, ob überhaupt die ToM-Fähigkeit erfasst wurde, da in dem Test eher die Fähigkeit zur Emotionsdekodierung als die Zuschreibung mentaler Zustände gefordert ist. In keiner der bildgebenden Studien wurden bisher Aufgaben zur Zuschreibung von Überzeugungen verwendet, die jedoch in der Literatur als klassische ToM-Aufgaben beschrieben werden. Aus diesem Grund konzentriert sich die vorliegende Studie auf eine Komponente der ToM, die Überzeugungsattribution. Diese wurde anhand eines False-Belief-Experiments untersucht, das eine modifizierte Version der nonverbalen Bildergeschichten von Sommer et al. (2007b) darstellt. False-Belief-Aufgaben eignen sich gut zur Überprüfung der ToM-Fähigkeit, da sich die aufgrund der falschen Überzeugung vorhergesagte Handlung von der Handlung unterscheidet, die auf Basis der Realität vorhergesagt werden würde. Zur Lösung einer False-Belief-Aufgabe ist also die Repräsentation des mentalen Zustands einer Person unabhängig von der Realität notwendig.

Eine Schwierigkeit der Schizophrenieforschung ist, dass es sich bei der schizophrenen Erkrankung um ein sehr heterogenes Krankheitsbild handelt. In vielen Studien wurde darauf jedoch keine Rücksicht genommen. Es wurde nicht zwischen den verschiedenen schizophrenen Subgruppen unterschieden, was die Vergleichbarkeit der

Ergebnisse erheblich beeinträchtigt. Um die Homogenität der Patientengruppe so gut wie möglich zu gewährleisten, wurden nur Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie eingeschlossen (F 20.0 nach ICD 10, World Health Organisation, 1994).

Es handelt sich um die erste fMRT-Studie zur Untersuchung der Überzeugungsattribution bei paranoiden Schizophreniepatienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Verhaltensstudien konnten zeigen, dass schizophrene Patienten ToM-Einbußen in Second-Order-Belief-Aufgaben sowie in anderen ToM-Komponenten aufweisen. Die Fähigkeit, Belief-Aufgaben erster Ordnung zu lösen, scheint dabei jedoch weitgehend erhalten zu sein. In den First-Order-Belief-Aufgaben von Doody et al. (1998) zeigten Schizophrene eine durchschnittliche Leistung. Nur die Patienten mit einer zusätzlichen Lernbehinderung waren auch bei der Lösung der Aufgaben erster Ordnung schlechter als die gesunde Kontrollgruppe. In der Studie von Mo et al. (2008) blieben nur die Unterschiede zwischen Schizophrenen und Gesunden hinsichtlich der Aufgaben zweiter Ordnung bestehen, nachdem die Patientengruppe und die Kontrollgruppe hinsichtlich des IQs gemacht worden war. Bei den Aufgaben erster Ordnung hoben sich die Unterschiede auf. Die Patienten erzielten eine vergleichbare ToM-Leistung wie die Kontrollgruppe. Auch bei Brüne (2003) wurde nur ein Defizit bei der Lösung der Aufgaben zweiter Ordnung bei Schizophreniepatienten im Vergleich zu den Kontrollen deutlich. In Anlehnung an diese Ergebnisse wird in der vorliegenden Studie angenommen, dass sich die Leistung der Schizophrenen in der False-Belief-Aufgabe erster Ordnung auf Verhaltensebene nicht von den Gesunden unterscheidet.

Der Literatur ist zu entnehmen, dass Patienten mit Negativsymptomatik am stärksten unter ToM-Defiziten leiden (Brüne et al., 2008). Daraus ergibt sich die Annahme in dieser Untersuchung, dass zwischen Negativsymptomatik und ToM-Leistung ein negativer Zusammenhang besteht. Des Weiteren spricht die aktuelle Datenlage dafür, dass es sich bei den Mentalisierungsstörungen schizophrener Patienten um verlaufsstabile Eigenschaften handelt, die im Verlauf der Erkrankung im Schweregrad eher zunehmen (Brüne et al., 2008; Sarafati et al., 2000), wie es auch bei manchen kognitiven Basisprozessen wie z. B. der Aufmerksamkeitsleistung (Frangou, 2010) und den sozialen Einbußen (Pinkham et al., 2003) der Fall ist. Dafür verantwortlich gemacht wird v. a. die Negativsymptomatik, da mit einer längeren Erkrankungsdauer auch mehr Negativsymptome verbunden zu sein scheinen (Stratta et al., 1994). Gestützt durch die Literatur wird in der vorliegenden Studie erwartet, dass ein positiver Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und ToM-Leistung besteht.

Obwohl es erst wenige bildgebende Studien und bislang keine Untersuchung der neuronalen Korrelate der Zuschreibung von Überzeugungen bei Schizophrenen gibt,

sprechen erste Hinweise für veränderte neuronale Aktivierungsmuster, v. a. für Minderaktivierungen Schizophrener in medialen präfrontalen Arealen (z. B. Brüne et al., 2008; Brunet et al., 2003). Auch in dieser Arbeit ist zu erwarten, dass Schizophrene ein verändertes neuronales Aktivierungsmuster im Vergleich zu Gesunden zeigen, das sich v. a. in Minderaktivierungen in medialen präfrontalen Regionen äußert.

Der Zusammenhang zwischen Aktivierungen bei der Lösung von ToM-Aufgaben und der schizophrenen Symptomatik wurde bisher noch nicht untersucht. Da aber in Verhaltensstudien zum Ausdruck kam, dass eine zunehmende Negativsymptomatik sowie eine längere Erkrankungsdauer negative Auswirkungen auf die ToM-Leistung haben, kann davon ausgegangen werden, dass dieser Zusammenhang auch auf neuronaler Ebene sichtbar wird. So wird in dieser Studie ein negativer Zusammenhang zwischen den Aktivierungen beim Kontrast False-Belief > True-Belief und der Negativsymptomatik sowie der Erkrankungsdauer vermutet.

2. Methode: Studie I - Überzeugungsattribution

2.1 Stichprobe

Insgesamt nahmen 37 Versuchspersonen (Vpn) an Studie I zur Untersuchung der neuronalen Korrelate der Beliefattribution bei schizophrenen und gesunden Probanden teil. Die Patientengruppe bestand aus Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie (Klassifikation nach ICD 10; World Health Organisation, 1994) und die Kontrollgruppe aus Vpn ohne bekannte neurologische oder psychiatrische Vorgeschichte. Alle Probanden gaben eine schriftliche Einverständniserklärung entsprechend der Richtlinien der lokalen Ethikkommission zur Teilnahme an der Untersuchung ab (siehe Anhang B). Sie wurden ausführlich über Ablauf und Inhalt der Studie aufgeklärt. Den Probanden wurde bezüglich ihrer persönlichen Angaben die Einhaltung der gesetzlichen Datenschutzbestimmungen versichert. Alle Personen nahmen freiwillig an der Studie teil.

2.1.1 Schizophrene Patienten

Insgesamt nahmen 21 rechtshändige Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie (F 20.0; Klassifikation nach ICD 10; Weltgesundheitsorganisation, 1993) an der Untersuchung teil. Von diesen mussten jedoch acht Patienten von der Studie ausgeschlossen werden, entweder wegen Bewegungsartefakten oder vorzeitigem Untersuchungsabbruch, wegen Platzangst bzw. zu großen kognitiven Beeinträchtigungen, so dass die Lösung der ToM-Aufgabe nicht möglich war. Zehn männliche und drei weibliche Patienten konnten schließlich in die Auswertung einbezogen werden. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum in offen stationärer Behandlung. Nachdem mit den jeweils zuständigen Ärzten und Therapeuten die Eignung der Patienten für die Studie abgeklärt wurde, wurden die Patienten durch die Studienleiterin angesprochen und über die Untersuchung informiert.

Ausschlusskriterien der Studie waren alle anderen Schizophreniesubtypen außer der paranoiden Schizophrenie sowie Patienten, die medikamentös nicht stabil eingestellt waren oder die als Zusatzmedikation ein Phasenprophylaktikum erhielten. Weitere Ausschlusskriterien waren ein IQ unter 70 und implantierte, nicht entfernbare Metall-

teile im Körper, eingeschlossen Piercings oder Tattoos im Kopfbereich, Herzschrittmacher, Medikamentenpumpe, Metalldrahtspirale oder bei Frauen eine Schwangerschaft. Nicht in die Studie aufgenommen wurden Probanden, die in der Vergangenheit an Herz oder Kopf operiert wurden, sowie Personen mit einer nicht durch Kontaktlinsen korrigierbaren Sehschwäche von über 6.0 Dioptrien.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 35.08 Jahren ($SD = 9.75$, $Range = 21-55$ Jahre), die durchschnittliche Intelligenz, geschätzt mittels Culture-Fair-Test (CFT 20), einem sprachfreien Intelligenzverfahren zum formallogischen Denken (CFT 20, Grundintelligenztest Skala 2, Weiß, 1998, Hogrefe), bei einem IQ von 99.33 ($SD = 16.12$). Die Patienten absolvierten eine durchschnittliche Ausbildungszeit (Schulzeit und Berufsausbildung bzw. Studium) von 13.3 Jahren ($SD = 3.57$). Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 7.42 Jahre ($SD = 4.70$, $Range = 1-13$ Jahre), wobei die Patienten im Schnitt 5.77 stationär psychiatrische Aufenthalte hinter sich hatten ($SD = 6.52$, $Range = 1-13$). Als Messinstrument zur Erfassung der Psychopathologie wurde die „Positive and Negative Syndrome Scale“ (PANSS; Kay, Fiszbein & Opler, 1987) eingesetzt, welche die Positiv- und Negativsymptomatik sowie die allgemeine Psychopathologie schizophrener Patienten erfasst. Die schizophrene Symptomatik der Patienten war im Mittel von milder Ausprägung (PANSS Gesamtwert: $M = 62.62$ Punkte von insgesamt 210 möglichen Punkten, $SD = 11.44$). Die Mehrheit der Patienten erhielt atypische ($n = 10$), ein Patient typische Neuroleptika, ein Patient typische und atypische sowie ein Patient keine neuroleptische Medikation. Fünf Patienten bekamen eine Zusatzmedikation.

In Tabelle 2.1 ist eine Übersicht der soziodemographischen und klinischen Daten der schizophrenen Patienten sowie der gesunden Kontrollgruppe dargestellt.

Tab 2.1: Klinische und soziodemographische Daten der Schizophreniepatienten und der Kontrollgruppe ($M \pm SD$), t -Werte sowie p -Value.

	SZ (n = 13)	KG (n = 13)	t-Wert	p-Value
Geschlecht:				
männlich	10	9		
weiblich	3	4		
Alter in Jahren	35.08 \pm 9.75	32.31 \pm 10.15	0.709	0.485
IQ (CFT 20)	99.33 \pm 16.12	111.69 \pm 10.15	-2.140	0.043 *
Ausbildungszeit in Jahren	13.30 \pm 3.57	14.73 \pm 2.89	-1.423	0.275
Bildungsabschluss:				
Ohne Abschluss	1	0		
Hauptschule	7	2		
Realschule	1	6		
(Fach-) Abitur	2	4		
(Fach-) Hochschule	2	1		
Erkrankungsdauer in Jahren	7.42 \pm 4.70			
Anzahl stationärer Aufenthalte	5.77 \pm 6.52			
PANSS positiv (7 – 49 Punkte)	15.54 \pm 4.89			
PANSS negativ (7 – 49 Punkte)	16.23 \pm 3.63			
PANSS allgemein (16 – 112 Punkte)	30.85 \pm 5.90			
PANSS insgesamt (30 – 210 Punkte)	62.62 \pm 11.44			
Neuroleptische Medikation:				
Keine	1			
Typisch	1			
Atypisch	10			
Typisch+Atypisch	1			
Psychopharmakolog. Zusatzmedikation:				
Keine	8			
Anticholinergika	1			
Benzodiazepine	1			
Antidepressiva	3			

Anmerkung: *) signifikant bei einem Niveau von $\alpha = .05$

2.1.2 Kontrollgruppe

Die 16 gesunden Kontrollprobanden, bei denen keine Vorgeschichte einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung bekannt war, wurden entweder über einen Aushang an der Universität Regensburg oder über eine Ausschreibung für Angestellte im Intranet der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum rekrutiert. Von diesen Teilnehmern mussten drei aufgrund von Bewegungsartefakten oder während der Messung auftretender Platzangst von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Als Aufwandentschädigung erhielten die Probanden 20 Euro für die Teilnahme an der Untersuchung und auf Wunsch einen Ausdruck der strukturellen Aufnahme ihres Gehirns. Den Psychologiestudenten unter ihnen wurden für die Teilnahme anstatt des Versuchspersonengeldes Versuchspersonen- bzw. Forschungsstunden, die die Studenten an der Universität Regensburg für die Zulassung zum Vor- bzw. Hauptdiplom benötigen, eingetragen.

Das Durchschnittsalter der 13 rechtshändigen Kontrollprobanden betrug 32.31 Jahre ($SD = 10.15$, $Range = 22-54$). Davon waren neun Personen männlich und vier weiblich. Im Mittel lag der Intelligenzquotient, geschätzt durch den CFT 20, bei 111.69 ($SD = 12.62$). Die Kontrollprobanden absolvierten im Schnitt eine Ausbildung von 14.73 Jahren ($SD = 2.89$; Schulzeit und Berufsausbildung bzw. Studium).

Einen Überblick über soziodemographische Daten der Kontrollgruppe bietet Tabelle 2.1.

2.2 Aufgabe und Stimulusmaterial

Als ToM-Aufgabe wurden nonverbale Bildergeschichten verwendet, die die Zuschreibung von Überzeugungen erforderten. Angelehnt war die Aufgabe an das Sally-Anne-Paradigma nach Baron-Cohen et al. (1985). Bei der vorliegenden ToM-Aufgabe handelte es sich um eine modifizierte Version des aus sieben Bildern bestehenden „Belief-Reasoning-Tasks“ von Sommer et al. (2007b). Die modifizierte Version wurde auf fünf Bilder gekürzt, damit die gesamte Dauer der Untersuchung im Kernspingerät die Ausdauer und die durch die Krankheit eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit der Schizophreniepatienten nicht überforderte. In einer explorativen Vorstudie an schizophrenen Patienten hatte sich gezeigt, dass die Patienten die ToM-Aufgabe umso besser beantworten konnten, je mehr Bilder verwendet wurden. Bei der Version des Paradigmas mit fünf Bildern war eine Lösungswahrscheinlichkeit von über 50 % garantiert.

Es wurden zwei Bedingungen realisiert: Eine True-Belief-(TB) und eine False-Belief (FB)-Bedingung. In der TB-Bedingung stimmten Realität und Überzeugung des Protagonisten überein. In der FB-Bedingung handelte ein Kind aufgrund einer falschen Überzeugung über die Realität. Die FB-Bedingung erforderte einen so genannten Decoupling-Prozess, um zwischen Realität und Überzeugung des Protagonisten unterscheiden zu können. Für die Lösung der TB-Bedingung war dagegen kein Decoupling notwendig. Das Stimulusmaterial war so gestaltet, dass die optische Komplexität beider Bedingungen vergleichbar war.

In beiden Bedingungen waren die ersten zwei Bilder gleich. Bild 1 zeigte zwei Kinder (z. B. Anna und Max) und zwei Behältnisse (z. B. einen Eimer und eine Schultasche) in einem Raum. Ein Kind (z. B. Anna) legte ein Objekt in ein Behältnis (z. B. einen Teddy in die Schultasche). Im zweiten Bild verließ Anna den Raum. In der TB-Bedingung kam Anna im dritten Bild zurück in den Raum und sah Max, der den Teddy aus der Schultasche herausgenommen hatte, mit dem Teddy in seinen Händen. Sie beobachtete Max im vierten Bild, wie er den Teddy in den Eimer legte. In der FB-Bedingung nahm Max in Abwesenheit von Anna den Teddy aus der Schultasche heraus und legte ihn in den Eimer. Anna betrat den Raum danach (Bild 4). Das fünfte Bild, das Antwortbild, war wieder das gleiche für beide Bedingungen. Es war rot umrahmt und zeigte Anna, wie sie nach dem Teddy suchte. In 50 % der Durchgänge schaute Anna nach dem Teddy in dem Behältnis, in dem der Teddy entsprechend ihrer Überzeugung erwartet worden wäre (in der TB-Bedingung wäre dies der Eimer; in der FB-Bedingung die Schultasche). In den anderen 50 % der Durchgänge suchte Anna im dem Behältnis, wo der Gegenstand auf Grundlage ihrer Überzeugung nicht erwartet worden wäre (in der TB-Bedingung in der Schultasche; im Eimer in der FB-Bedingung; vgl. Abb. 2.1).

Die Untersuchungsteilnehmer wurden aufgefordert, auf Grundlage der Überzeugung der Protagonistin (hier: Anna) zu entscheiden, ob der jeweilige Ausgang der Geschichte erwartet oder unerwartet war. Wenn sie sich für eine Möglichkeit entschieden hatten, sollten sie eine von zwei Tasten einer fMRT-kompatiblen Tastatur mit dem Zeige- bzw. Mittelfinger ihrer rechten Hand drücken. Die Zuteilung des jeweiligen Fingers zur Antwort (erwartet, unerwartet) wurde über die Teilnehmer hin ausbalanciert. Um die Probanden während des Experiments an die richtige Zuteilung der Finger (rechts oder links) zu den möglichen Antworten zu erinnern, wurden die Wörter *erwartet* und *unerwartet* am unteren Rand der Antwortbilder in der entsprechenden Position präsentiert.

Alle Bilder wurden 2000 Millisekunden (ms) präsentiert. Die Präsentationsdauer der einzelnen Stimuli wurde einerseits so gewählt, dass ausreichend Zeit für die Verarbeitung der visuellen und semantischen Information der Bildergeschichten und den Men-

talisierungprozess zur Verfügung stand und andererseits die Gesamtdauer des Experimentes in Bezug auf die Aufmerksamkeitsspanne der Patientengruppe nicht überschritten wurde. Um eine Überlagerung der Blood-Oxygen-Level-Dependent-(BOLD) Signalantworten auf die vorhergehenden Stimuli mit den BOLD-Antworten auf den interessierenden Prozess im dritten und vierten Bild (= Mentalisierungsbedingung; ToM-Prozess) zu vermindern, wurde vor dem Targetstimulus jeweils ein Fixationsbild (scrambled picture) präsentiert. Dieses Fixationsbild bestand aus zufällig zusammengesetzten Ausschnitten aus Bildern der Geschichte. Damit sollte einer möglichen Änderung der Gehirnaktivität aufgrund von unterschiedlichen visuellen Eigenschaften des Fixationsbildes im Vergleich zu dem restlichen Stimulusmaterial (z. B. Kontrast, Helligkeit, etc.) vorgebeugt werden. Die Präsentationsdauer dieses Bildes betrug vier Sekunden. Außerdem wurden die einzelnen Bildergeschichten durch fixe Intertrial-Intervalle (scrambled picture), die in 0.5 Sekunden-Schritten gejittert wurden und zwischen drei und vier Sekunden variierten, voneinander abgegrenzt. Auf jede siebte Geschichte folgte ein Nullevent, das 17 500 ms dauerte, d. h. es wurden in diesem Zeitraum keine Bilder gezeigt. So ergab sich eine Gesamtlänge der ToM-Aufgabe von 19.43 Minuten mit einer durchschnittlichen Triallänge von 17.5 Sekunden (ohne Nullevent). Die Probanden sollten die Antworttaste während des Erscheinens des fünften Bildes drücken. Die Antworten wurden allerdings auch noch während der ersten 2000 ms des nachfolgenden Fixationsbildes aufgezeichnet und ausgewertet (Abb. 2.1).

Jede fMRT-Messung bestand aus 60 Durchgängen, davon 30 TB- und 30 FB-Bedingungen, die in randomisierter Reihenfolge präsentiert wurden. Alle Bilder wurden den Probanden in Schwarz/Weiß auf weißem Hintergrund präsentiert. Die Geschichten unterschieden sich hinsichtlich der Protagonisten, der Gegenstände und der Behältnisse. Insgesamt existierten 10 verschiedene Variationen der ToM-Geschichte, die innerhalb der Bedingungen und über die Bedingungen randomisiert und ausbalanciert dargeboten wurden.

2.3 Versuchsdesign

Der Schwerpunkt dieser Studie lag auf der Untersuchung der Unterschiede der ToM zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden auf Verhaltens-ebene sowie auf neuronaler Ebene. Als statistisches Maß wurden hierzu T-Tests verwendet. Auf Verhaltensebene wurde die Leistung im ToM-Test, d. h. die Anzahl der richtigen Antworten und die Reaktionszeiten gemessen. Auf neuronaler Ebene wurde die Aktivierung zerebraler Areale erhoben, operationalisiert durch die Veränderung des

zerebralen Blutflusses (BOLD-Signal) im gesamten Gehirn während des Prozesses der Attribution von Überzeugungen (3. und 4. Bild) in der False-Belief-Bedingung und während der Verarbeitung der entsprechenden Stimuli in der True-Belief-Bedingung.

2.4 Technik und Scannerparameter

Die Stimulussequenz für die fMRT-Messung und die Vorübung wurde mit dem Programm *Presentation* (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA; <http://www.neuro-bs.com>) erstellt. Über einen Rechner und einen Video-Beamer wurde das Stimulusmaterial auf eine Leinwand projiziert. Dieses konnte von den Vpn über einen an der Kopfspule befestigten Spiegel eingesehen werden. Die Reaktionen der Probanden wurden über die Tasten einer fMRT-kompatiblen Reaktionsbox der Firma *LUMItouch* (Photon Control Inc., Burnaby, Canada) erfasst.

Die fMRT-Untersuchung erfolgte an einem 3-Tesla-MR-System (*Siemens Allegra*, Erlangen, Deutschland) an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum. Zu Beginn der Messung wurde ein Circle-Localizer durchgeführt. Für die funktionellen Bilder wurden die „Blood-Oxygen-Level-Dependent“- (BOLD) Kontraste durch eine T2* -gewichtete Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI-Sequenz) aufgenommen (TR = 2000 ms, TE = 30 ms, flip angle = 90° in einer ebenen Matrix von 64 mm x 64 mm, FoV (Field of View) = 192 mm). Eine EPI-Sequenz enthielt 32 axiale Schichten mit einer Schichtstärke von 3 mm und einer Voxelgröße von 3 mm x 3 mm x 3 mm. Während einer Scanning-Session wurden 594 Volumina aufgenommen. Die ersten vier Messungen jeder EPI-Sequenz wurden automatisch verworfen. Nach der Erhebung der EPI-Sequenzen wurde eine hoch auflösende strukturelle T1-gewichtete isotrope 3D-Gradienten-Echo-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo; MPRAGE) aufgezeichnet (TR = 2250 ms, TE = 2.6 ms, TI = 900 ms, flip angle = 9°, FoV = 256 x 256 mm, Voxelgröße = 1 x 1 x 1 mm, Matrix = 256 mm x 256 mm x 256 mm, 160 axiale Schichten). Die gesamte MR-Messung dauerte ca. 30 Minuten.

In Abbildung 2.1 ist die Abfolge der Präsentation des Stimulusmaterials im Kernspintomograph mit jeweiliger Stimuluspräsentationsdauer dargestellt.

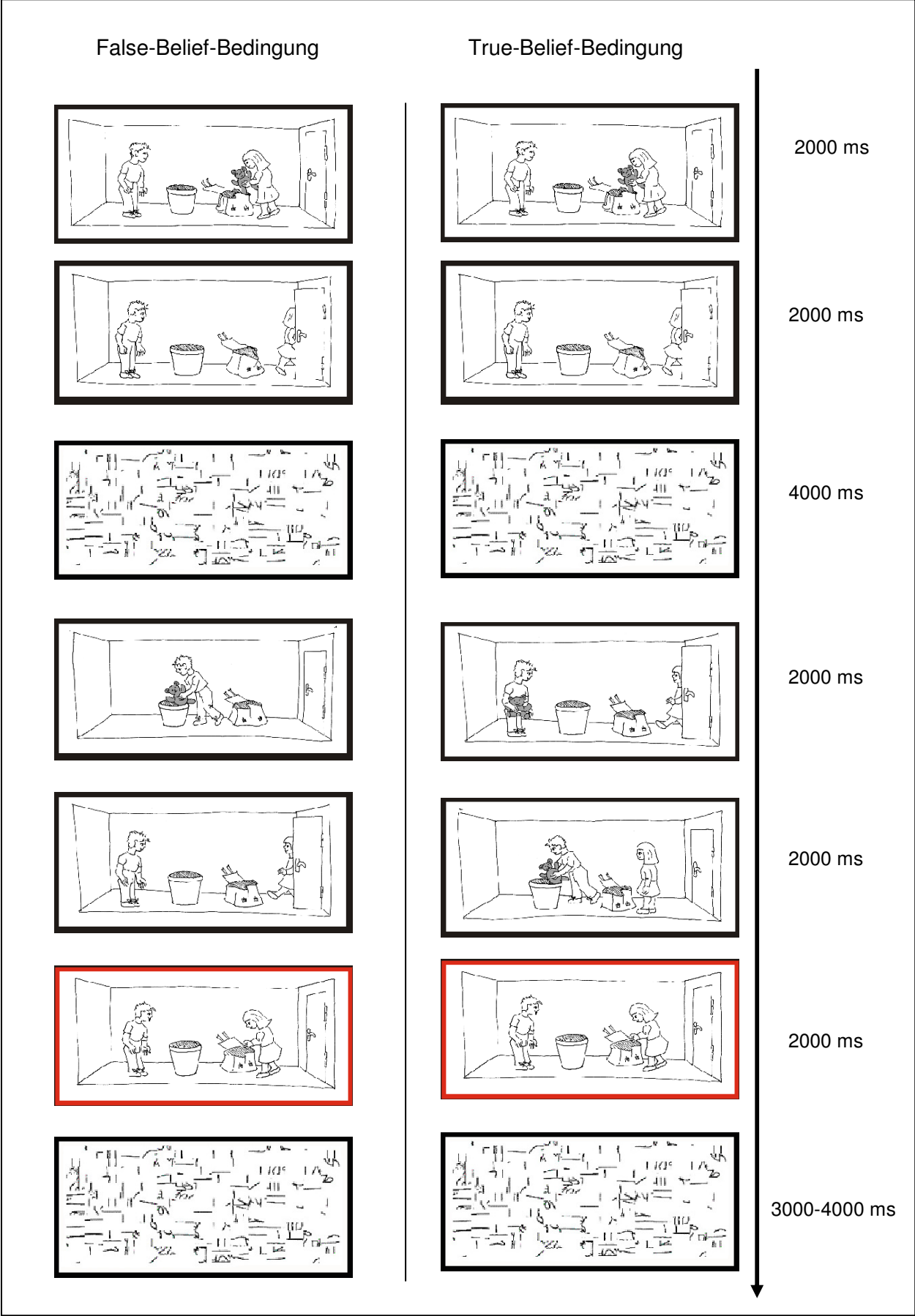


Abb. 2.1 Abfolge der Präsentation des Stimulusmaterials (False- und True-Belief-Geschichten) im Kernspintomograph mit jeweiliger Stimuluspräsentationsdauer.

2.5 Versuchsablauf

Jede Versuchsperson nahm an einer einmaligen Untersuchung im fMRT-Scanner teil. Davor erfolgte mit den Patienten ein informatives Vorgespräch, in dem abgeklärt wurde, ob sich der Patient zur Teilnahme bereit erklärte und ob er die Einschlusskriterien erfüllte. Bei einem zweiten Termin wurde den Patienten am PC eine Instruktion (MS Powerpoint) zum Experiment gezeigt. Wenn sie diese verstanden hatten, nahmen sie an einem Übungsexperiment teil, das dem Originalexperiment entsprach und aus 10 True-Belief- und 10 False-Belief-Bedingungen bestand. Die fMRT-Messung erfolgte an einem anderen Tag, um die Patienten nicht zu überfordern. Die Kontrollprobanden nahmen nur an der fMRT-Messung selbst teil. Davor erhielten alle Probanden (Kontrollpersonen und schizophrene Patienten) ein Informationsblatt (siehe Anhang A), das die Funktionsweise einer Kernspinnmessung im Allgemeinen und das Vorgehen bei diesem Experiment im Speziellen erläuterte. Anhand dieses Informationsblattes wurden außerdem nochmals mögliche Kontraindikationen für die fMRT-Messung abgefragt. Nachdem sich die Vpn bereit erklärt hatten, an der Untersuchung teilzunehmen und die Einverständniserklärung unterzeichnet hatten, erhielten sie ein Stammdatenblatt, auf dem sie u. a. Angaben zu Alter, Ausbildung etc. machen sollten (siehe Anhang C/D). Anschließend wurde den Probanden das Prinzip der Bildergeschichten und die Aufgabe im Scanner sowie der genaue Ablauf der Messung im Kernspintomographen erklärt und die Instruktion sowie die Vorübung zum Experiment am PC durchgeführt. Die Probanden wurden dazu angehalten, sich während der gesamten Messung so wenig wie möglich zu bewegen. In Rückenlage mit Kopf nach vorn wurden sie auf der Liege des Scanners positioniert. Dabei hielten sie in der rechten Hand die Reaktionsbox mit der Antworttastatur und in der linken Hand einen Notfallknopf. Über dem Kopf wurde die Kopfspule mit darauf montiertem Spiegel, über den die Vpn das Stimulusmaterial sehen konnten, befestigt. Nach Ablauf der funktionellen Messung, die 19.43 min dauerte wurde eine ca. siebenminütige strukturelle Messung des Gehirns durchgeführt, während der die Vpn lediglich ruhig liegen mussten.

Nach der MR-Messung folgte die Durchführung des CFT 20 mit den gesunden Probanden. Mit den schizophrenen Patienten wurde ein weiterer Termin vereinbart, an dem der CFT 20 und das PANSS-Interview erhoben wurden.

2.6 Auswertung

2.6.1 Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten, die während des fMRT-Experiments gewonnen wurden, wurden statistisch mit dem Programm SPSS 16 (SPSS Corp., Chicago, IL) ausgewertet. Für jede Gruppe (Schizophrene und Gesunde) wurden die durchschnittliche ToM-Leistung als Punkt- und Prozentwert sowie die Reaktionszeiten in ms ermittelt. Mittels T-Tests bei gepaarten Stichproben wurde in jeder Gruppe die True-Belief- und False-Belief-Bedingung verglichen. Auf Gruppenunterschiede wurde mittels T-Tests bei unabhängigen Stichproben geprüft. Für alle statistischen Auswertungen wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $p = .05$ festgelegt (vgl. Bortz, 1999; Bühl & Zöfel, 2005).

2.6.2 fMRT-Daten

Die fMRT-Daten wurden mit *SPM5* (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), einer auf dem Programm *MATLAB 7.0* (The MathWorks Inc., Natick, MA) basierenden Software, ausgewertet. Alle statistischen Analysen basierten auf dem ganzen Gehirn. Im ersten Schritt wurden die fMRT-Daten vorverarbeitet. Um die Voraussetzung einer zeitgleichen Aufnahme aller Schichten eines Volumens für eine weitere statistische Analyse zu erfüllen, wurde zuerst die Korrektur der Scanzeiten (Slice Time Correction) der insgesamt 594 Volumen der EPI-Sequenz für jede Versuchsperson durchgeführt. Als Referenzmessung diente die mittlere Schicht (Henson et al., 1999). In der 3D-Bewegungskorrektur (Realignment), bei der das erste der 594 Volumen als Referenzvolumen diente, wurden Artefakte durch Bewegungen der Vpn herausgerechnet. Außerdem wurden alle 594 Volumen einer Versuchsperson auf ein funktionelles Mean Image gemittelt, das im nächsten Schritt (Coregistration) über das jeweilige strukturelle Bild einer jeden Vp gelegt wurde. Es folgte die Normalisierung des funktionellen Mean Images auf das Montreal-Neurological-Institute - (MNI) Referenzgehirn (Collins et al., 1994). Um das Signal-to-Noise-Ratio zu verbessern, wurde zum Schluss der Vorverarbeitung eine räumliche Glättung (Smoothing) mit einem Full-Width Half-Maximum (FWHM) Gaussschen Filter von 8 mm durchgeführt.

Für jede Vp wurde eine First-Level-Analyse basierend auf dem Allgemeinen Linearen Modell (General Linear Model; GLM) durchgeführt. Die Analyse fokussierte die Amplitudenveränderungen der hämodynamischen Antwort-Funktion (HRF) bei der Attribution von Überzeugungen während der Präsentation der Targetstimuli (3. und 4.

Bild) im gesamten Gehirn. Um zeitliche und räumliche Verschiebungen in der hämodynamischen Antwortfunktion auf die Stimuli zu berücksichtigen, wurde als Grundmodell die Box-Car-Waveform verwendet (Friston et al., 1998). Zur Berücksichtigung von Bewegungsartefakten gingen sechs Kovariablen und eine Fehlerkonstante über alle Scans in die Analyse ein. Die Daten wurden mit einem Hochfrequenzfilter mit einem Cut-Off bei 128 s zeitlich gefiltert. Des Weiteren wurde ein individueller First-Level-Regressor für True-und False-Belief-Bedingung spezifiziert. In der Studie wurde ein sogenanntes Event-Related-Design verwendet. Anders als bei Blockdesigns untersucht diese Methode BOLD-Signaländerungen in kürzeren Zeitintervallen. Der Regressor umfasste die gesamte Präsentationsdauer des dritten und vierten Bildes (4 s). Die restlichen Bilder (1, 2 und 5) gingen nicht in die Design-Matrix ein. Die Fixationsperioden dienten als Interstimulus-Baseline. Für jede einzelne Vp wurde der *t*-Kontrast „False-Belief minus True-Belief“ berechnet, um die Kortexareale zu identifizieren, die mit der Prozessierung eines False-Beliefs bzw. mit dem möglichen Prozess des Decouplings zwischen der falschen Überzeugung einer Person und der Realität assoziiert sind. Es wurde die Gehirnaktivität der True-Belief-Bedingung von der Aktivität, die mit der False-Belief-Bedingung einherging, subtrahiert. Wie aus der Literatur bekannt ist, handelt es sich bei diesem Kontrast um den wesentlichen Vergleich zur Untersuchung der ToM-Fähigkeit.

Der First-Level-Kontrast jeder einzelnen Vp ging im nächsten Schritt in eine Second-Level-Random-Effects-Analyse über alle Probanden ein. Zuerst wurden die Aktivierungsmuster, die mit der Belief-Attribution im Zusammenhang standen, getrennt für schizophrene Patienten und für die gesunden Kontrollprobanden analysiert. Dabei wurden innerhalb beider Gruppen T-Tests für gepaarte Stichproben gerechnet.

Des Weiteren wurden die Gruppenunterschiede zwischen gesunden Probanden und Schizophrenen analysiert. Verwendet wurden hier T-Tests bei unabhängigen Stichproben.

Für den Kontrast False-Belief > True-Belief ergab sich eine SPM-Map mit signifikanten Aktivierungen. Für die statistischen Vergleiche wurde ein T-Wert von $T > 4$ ($p \leq .001$) definiert. Als Signifikanzniveau wurde ein *p*-Wert von .05 (korrigiert) auf Clusterlevel bestimmt. Die SPM-Maps mit den signifikanten Aktivierungen wurden auf das Montreal-Neurological-Institute- (MNI) Template gelegt und durch die MNI-Koordinaten bezeichnet.

3. Ergebnisse: Studie I - Überzeugungsattribution

3.1 Verhaltensdaten

3.1.1 Antwortgenauigkeit und Reaktionszeiten

Die Vpn der Kontrollgruppe gaben in der True-Belief- (TB) Bedingung in 91.03 % ($SD = 13.77$ %) der Durchgänge die richtige Antwort („hits“). In der False-Belief- (FB) Bedingung lag der Prozentsatz korrekter Antworten („correct rejection“) bei 91.79 % ($SD = 13.58$ %). Der Unterschied hinsichtlich des prozentualen Anteils korrekter Antworten zwischen den Bedingungen war nicht signifikant ($t = 0.507$, $p = n.s.$). In der Gruppe der schizophrenen Patienten zeigte sich wie bei den Kontrollprobanden kein signifikanter Unterschied zwischen der Antwortgenauigkeit in der True-Belief- ($M = 87.95$ %, $SD = 14.31$ %) und der False-Belief-Bedingung ($M = 85.13$ %, $SD = 13.58$ %; $t = -0.983$, $p = n.s.$). Auch zwischen den beiden Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Kontrollprobanden und die schizophrenen Patienten unterschieden sich weder in der True-Belief-Bedingung ($t = 0.559$, $p = n.s.$) noch in der False-Belief-Bedingung ($t = 1.251$, $p = n.s.$) im Prozentsatz richtiger Antworten.

In Abbildung 3.1 ist die ToM-Leistung in Prozent ($M \pm SD$) für die TB- und die FB-Bedingung der Kontrollgruppe (KG) und der schizophrenen Patienten (SZ) dargestellt.

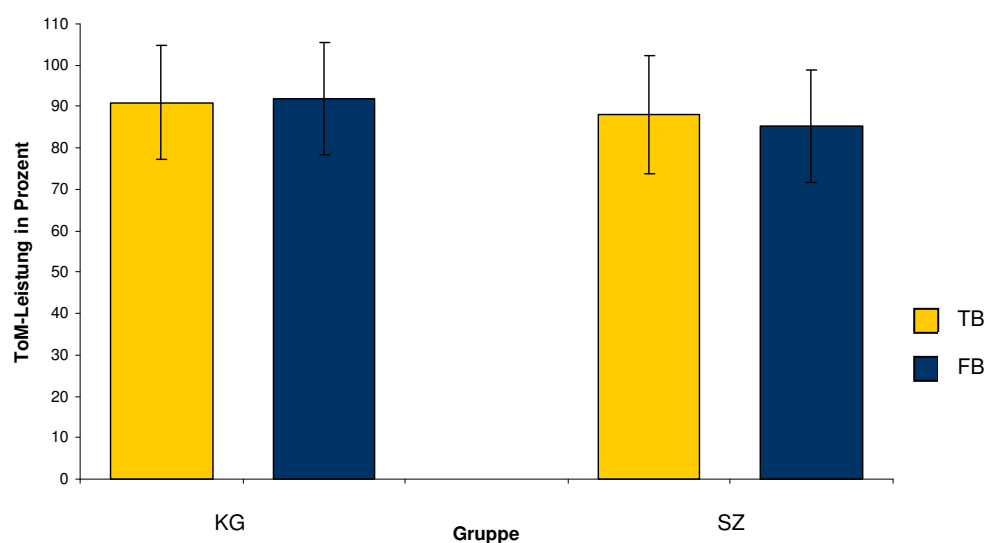


Abb. 3.1: ToM-Leistung der KG und der SZ in Prozent ($M \pm SD$) in der TB- und FB-Bedingung.

Neben der Antwortgenauigkeit wurden für beide Gruppen die Reaktionszeiten erhoben. In der Kontrollgruppe lag die durchschnittliche Reaktionszeit in der True-Belief-Bedingung bei 981.68 ms ($SD = 195.29$ ms) und in den False-Belief-Durchgängen bei 961.80 ms ($SD = 201.72$ ms). Die Reaktionszeiten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Bedingungen ($t = -0.678$, $p = n.s.$). Auch bei den schizophrenen Patienten zeigten sich keine Unterschiede in den Reaktionszeiten zwischen der True-Belief- ($M = 1140.01$ ms, $SD = 338.05$ ms) und der False-Belief-Bedingung ($M = 1090.66$ ms, $SD = 318.38$ ms; $t = -0.875$, $p = n.s.$). Des Weiteren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Das galt sowohl für die True-Belief- ($t = -1.462$, $p = n.s.$) als auch für die False-Belief-Bedingung ($t = -1.232$, $p = n.s.$).

Abbildung 3.2 stellt die durchschnittlichen Reaktionszeiten in ms mit ihren Standardabweichungen der Kontrollgruppe (KG) und der schizophrenen Patienten (SZ) für die True-Belief- (TB) und für die False-Belief- (FB) Bedingung dar.

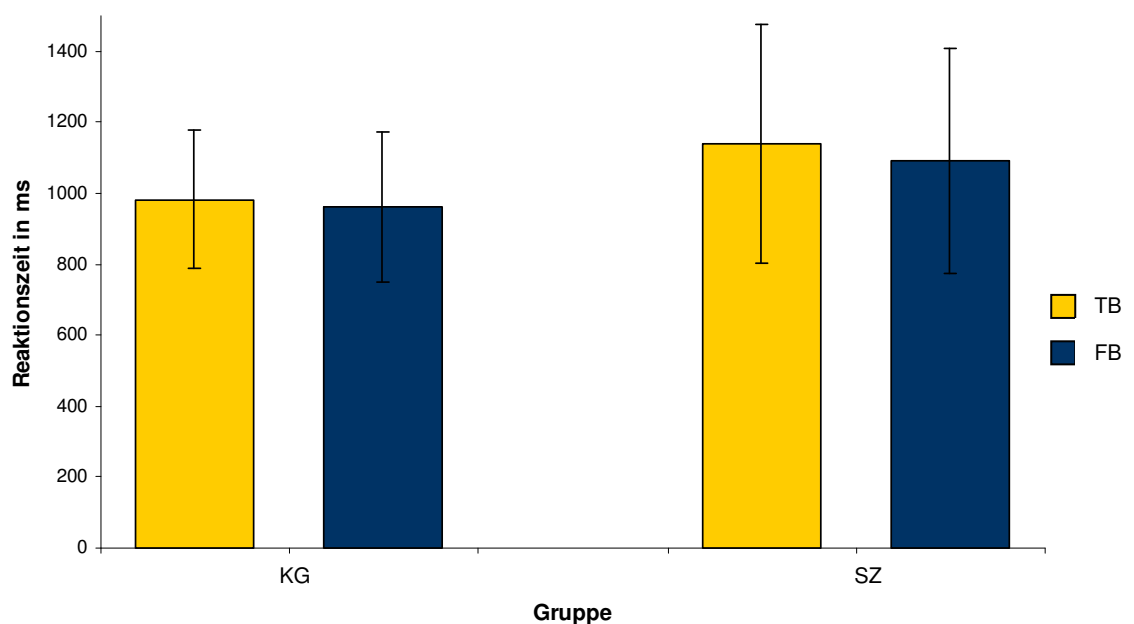


Abb. 3.2: Durchschnittliche Reaktionszeiten der KG und der SZ (\pm SD) in der TB- und der FB-Bedingung.

3.1.2 Zusammenhänge zwischen der ToM, der Psychopathologie und der Krankheitsdauer der Schizophreniepatienten

Um den Zusammenhang zwischen Psychopathologie bzw. Krankheitsdauer und Antwortgenauigkeit sowie Reaktionszeiten zu untersuchen, wurden in der Gruppe der Schizophreniepatienten Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson berechnet. Dabei ergaben sich zwei signifikante Zusammenhänge. Mittlere negative Korrelationen auf dem Niveau von $\alpha = 0.05$ (2-seitig) zeigten sich für die PANSS-Werte der Negativskala und der Hits in der True-Belief-Bedingung ($r = -0.63$, $p < .05$) sowie für die PANSS-Werte der Negativskala und der Correct Rejections in der False-Belief-Bedingung ($r = -0.55$, $p = .05$). Je höher die PANSS-Werte waren desto geringer war jeweils die Antwortgenauigkeit. Hinsichtlich der Positiv- (FB: $r = 0.17$, $p = n.s.$; TB: $r = 0.01$, $p = n.s.$) und allgemeinen PANSS-Skala (FB: $r = 0.30$, $p = n.s.$; TB: $r = .14$, $p = n.s.$) ergaben sich keine Zusammenhänge zwischen Psychopathologie und dem prozentualen Anteil korrekter Antworten. Die PANSS-Werte hatten keinen Einfluss auf die Reaktionszeiten (PANSS negativ in FB: $r = .35$, $p = n.s.$, in TB: $r = .33$, $p = n.s.$; PANSS positiv in FB: $r = -0.05$, $p = n.s.$, in TB: $r = -0.01$, $p = n.s.$; PANSS allgemein in FB: $r = 0.10$, $p = n.s.$, in TB: $r = 0.26$, $p = n.s.$). Die Erkrankungsdauer korrelierte weder mit Reaktionszeiten noch mit der Antwortgenauigkeit (RT für FB: $r = 0.09$, $p = n.s.$; RT für TB: $r = 0.32$, $p = n.s.$; Correct Rejections FB: $r = -0.04$, $p = n.s.$; Hits TB: $r = -0.18$, $p = n.s.$).

3.2 fMRT-Daten

Sowohl für die Kontrollgruppe als auch für die schizophrenen Patienten wurden jeweils der interessierende Kontrast False Belief > True Belief berechnet. Im Folgenden wird der Kontrast im Einzelnen für jede Gruppe dargestellt, gefolgt von einem Gruppenvergleich zwischen gesunden und schizophrenen Probanden. Des Weiteren wurde eine multiple Regressionsanalyse gerechnet, um den Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer sowie Symptomatik der Schizophrenen, insbesondere der Negativsymptomatik, mit den neuronalen Aktivierungen der Belief-Attribution genauer zu beleuchten.

3.2.1 False-Belief > True-Belief

Mit dem Ziel, diejenigen Gehirnregionen zu identifizieren, die mit dem Decoupling zwischen der falschen Überzeugung einer Person und der Realität im Zusammenhang

stehen, wurde ein direkter statistischer Vergleich gerechnet: Die mit der True-Belief-Bedingung assoziierte Gehirnaktivität wurde von der mit der False-Belief-Bedingung im Zusammenhang stehenden kortikalen Aktivität subtrahiert.

Signifikante Aktivität ergab sich für diesen Kontrast bei den Kontrollprobanden in folgenden rechtshemisphärischen Arealen: im lateralen rostralen Präfrontalkortex, im inferioren frontalen Gyrus, im medialen dorsalen Präfrontalkortex sowie im inferioren Parietallappen.

Die schizophrenen Patienten aktivierten bei dem Kontrast False-Belief > True-Belief ausschließlich linkshemisphärische Areale: den medialen und lateralen dorsalen Präfrontalkortex, den lateralen superioren frontalen Kortex sowie inferiore frontale Regionen.

Tabelle 3.1 zeigt die bei diesem Kontrast signifikant aktivierten Gehirnareale mit entsprechenden Brodmann-Arealen (BAs; vgl. Trepel, 2004), der Clustergröße, der Prüfgröße Z , dem p -Value sowie den MNI-Hauptkoordinaten des jeweiligen aktivierten Clusters für beide Gruppen. In Abbildung 3.3 ist die signifikante Gehirnaktivität für diesen Kontrast auf einem Template-Gehirn aus vier verschiedenen Ansichten bei den gesunden Probanden, in Abbildung 3.4 bei den Schizophreniepatienten dargestellt.

Abbildung 3.5 veranschaulicht die Aktivierungen beider Gruppen für diesen Kontrast. Die aktivierten Areale beider Gruppen wurden hier auf einem Template-Gehirn, das aus sechs verschiedenen Ansichten gezeigt wird, übereinander gelegt. Allerdings handelt es sich hierbei lediglich um einen deskriptiven, nicht um einen statistischen Vergleich. Es wird deutlich, dass Schizophrene und Gesunde zur Lösung der False-Belief-Aufgabe jeweils auf verschiedene Hemisphären zurückgreifen. Die Gesunden aktivierten rechts und die Schizophreniepatienten linkshemisphärisch. Der einzige Überschneidungsbereich liegt im medialen dorsalen Präfrontalkortex. Anteile des lateralen dorsalen Präfrontalkortex sowie des inferioren frontalen Kortex wurden ebenso von beiden Gruppen aktiviert, allerdings in unterschiedlichen Hemisphären.

Tab. 3.1: Areale mit signifikanten Aktivierungen für den Kontrast FB > TB der Kontrollgruppe und der schizophrenen Probanden.

Areal	BA ^{a)}	Clustergröße ^{b)}	Z-Wert ^{c)}	MNI-Koordinaten ^{d)}		
				x	y	z
<i>Kontrollgruppe</i>						
R ^{e)} lateraler rostraler Präfrontalkortex	10	221	4.49	36	56	14
R lateraler rostraler Präfrontalkortex, R inferiorer Frontalkortex	10, 47	83	4.26	38	26	-4
R medialer dorsaler Präfrontalkortex	6/8	103	4.21	16	30	44
R inferiorer Parietallappen	40	85	4.15	38	-54	40
<i>Schizophrene Patienten</i>						
L ^{f)} lateraler dorsaler Präfrontalkortex	9/8	262	4.74	-52	6	38
L lateraler superiorer Frontalkortex	6	124	4.24	-28	4	46
L inferiorer Frontalkortex	45/44	140	4.17	-54	20	20
L inferiorer Frontalkortex	45/47	176	4.13	-40	28	6
L medialer dorsaler Präfrontalkortex	8/32	73	3.53	-4	20	46

Anmerkungen: ^{a)} BA = Brodmann-Areal; ^{b)} Clustergröße = Anzahl der aktivierten Voxel je Cluster, ^{c)} Z = Prüfgröße für die Hauptkoordinate des jeweiligen aktivierten Clusters, ^{d)} MNI-Koordinaten entsprechend dem Montreal Neurological Institute (MNI)- Atlas: Hauptkoordinaten des aktivierten Clusters; ^{e)} R = rechts; ^{f)} L = links.

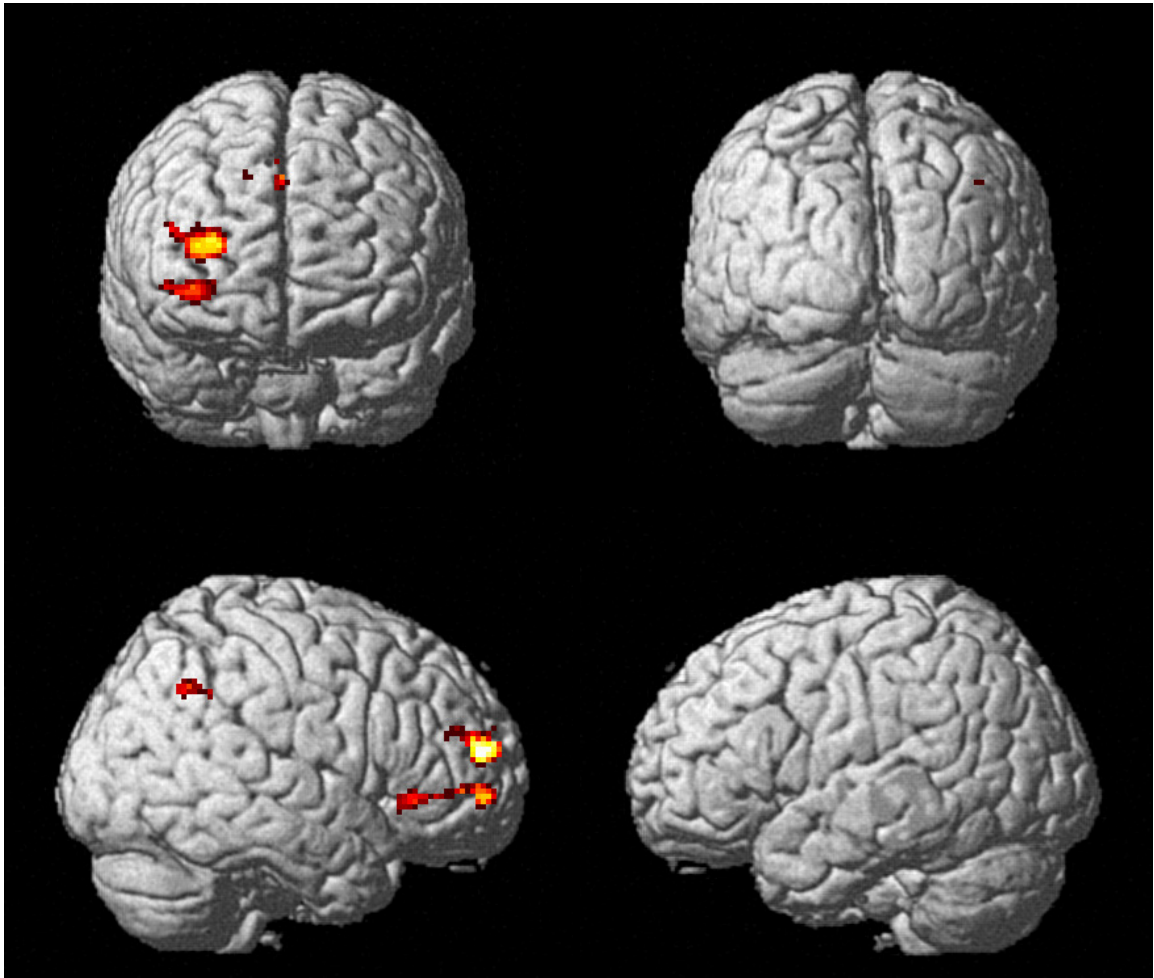


Abb. 3.3: Signifikante Mehraktivierungen der Kontrollprobanden in der False-Belief-Bedingung (rot-gelb) im Vergleich zur True-Belief-Bedingung bei einem voxelbasierten T -Wert von $T > 4$ und korrigiertem p -Value mit $p \leq .05$ auf Clusterebene.

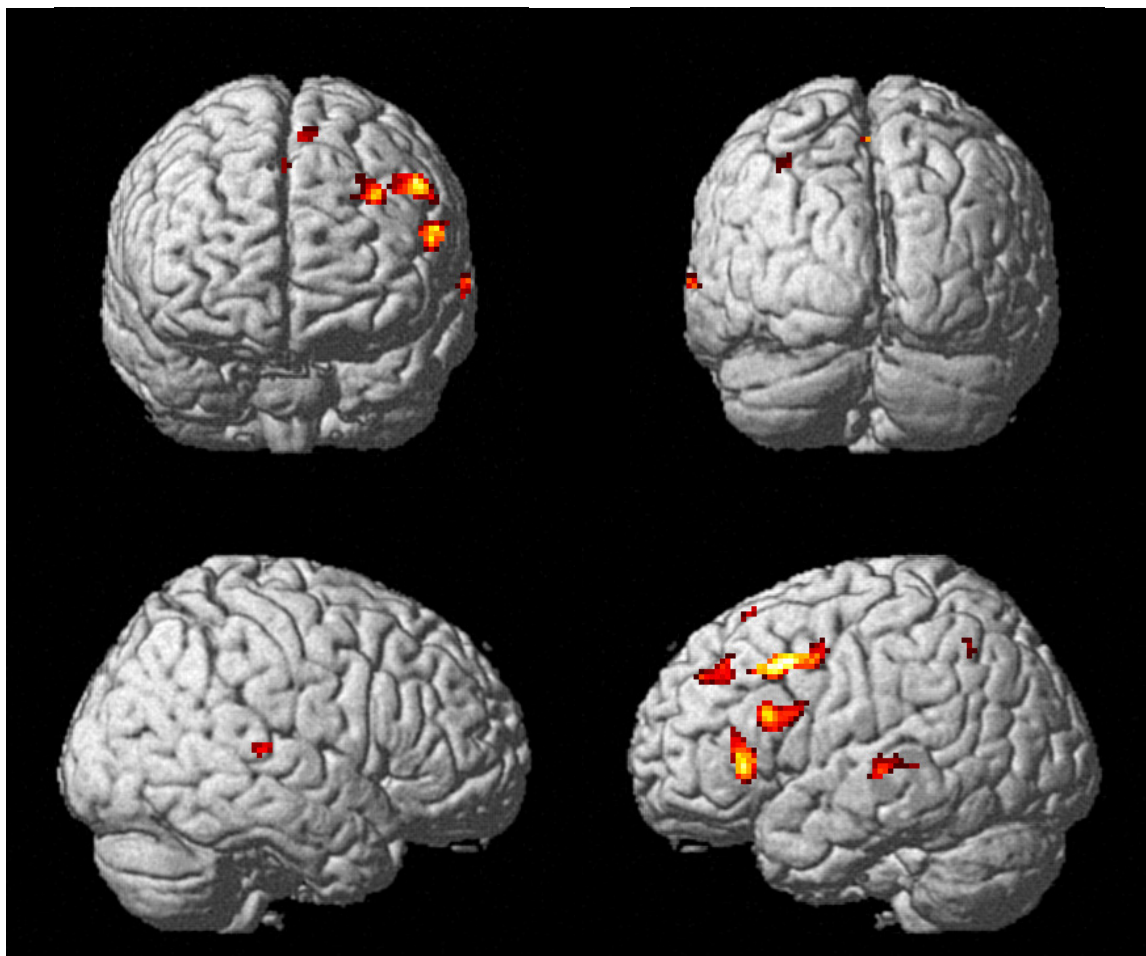


Abb. 3.4: Signifikante Mehraktivierungen der Schizophreniepatienten in der False-Belief-Bedingung (rot-gelb) im Vergleich zur True-Belief-Bedingung bei einem voxelbasierten T -Wert von $T > 4$ und korrigiertem p -Value mit $p \leq .05$ auf Clusterebene.

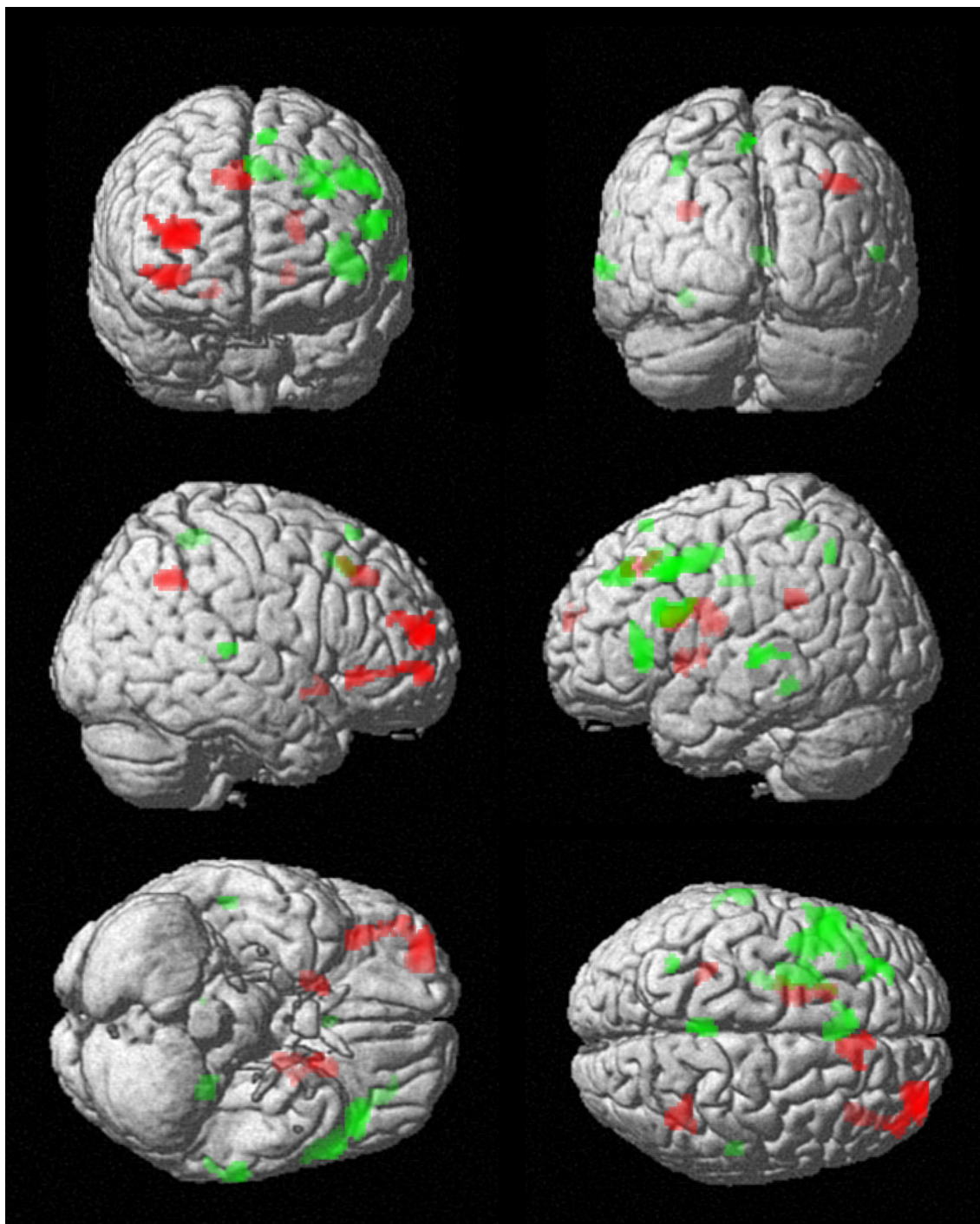


Abb. 3.5: Aktivierungen des Kontrasts FB > TB in der Kontrollgruppe (rot) und bei den Schizophreniepatienten (grün).

3.2.2 Kontrollgruppe versus schizophrene Patienten

Um die neuronalen Aktivierungen von Kontrollgruppe und schizophrenen Patienten direkt miteinander zu vergleichen, wurden T-Tests bei unabhängigen Stichproben für den interessierenden Kontrast False-Belief > True-Belief gerechnet.

Bei dem Vergleich Schizophrene > Kontrollgruppe ergab sich ein signifikantes Ergebnis: Die Schizophreniepatienten zeigten bei der Zuschreibung falscher Überzeugungen eine Mehraktivierung im Vergleich zu den gesunden Kontrollen im lateralen dorsalen Präfrontalkortex (BA 6/9; Clustergröße = 171 Voxel; $Z = 4.12$; MNI-Koordinaten: $x=-44$ $y=14$ $z=42$). Abbildung 3.6 stellt das Ergebnis des Kontrasts Schizophrene > Kontrollgruppe aus drei verschiedenen Gehirnansichten dar.

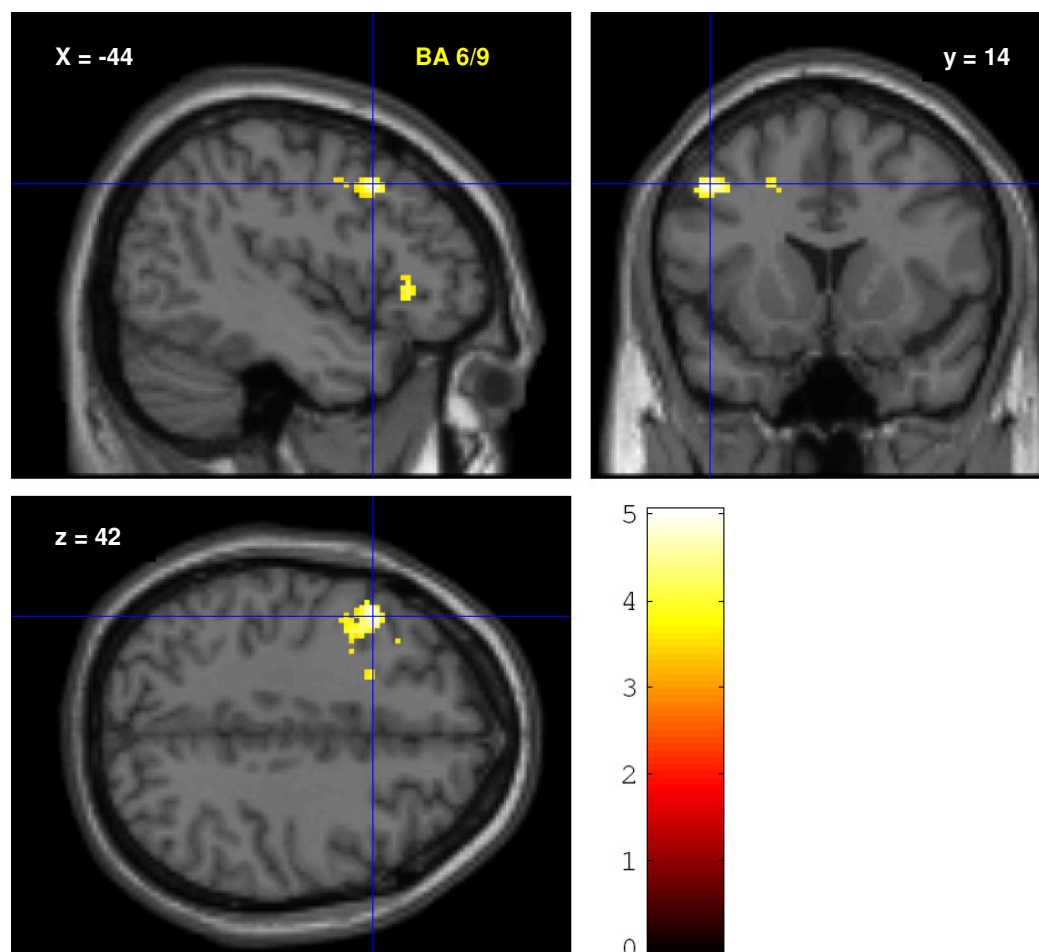


Abb. 3.6: Darstellung des Kontrasts Schizophrene > Kontrollgruppe aus drei verschiedenen Ansichten mit der Mehraktivierung der Schizophreniepatienten im Areal BA 6/9 (gelb) mit jeweiliger MNI-Koordinate.

3.2.3 Einfluss der Symptomatik auf die Aktivierungen

Mittels Regressionsanalysen wurde getestet, ob die Symptomatik bzw. die Erkrankungsdauer der schizophrenen Patienten Einfluss auf die neuronalen Aktivierungsmuster hatte. Als Kovariaten dienten die durchschnittliche Erkrankungsdauer in Jahren sowie bestimmte PANSS-Punktwerte: der Punktwert der Positivskala, der Negativskala; der allgemeinen Psychopathologie sowie der PANSS-Gesamtwert. Keine der Regressionsanalysen zeigte ein signifikantes Ergebnis. Das spricht dafür, dass weder der Schweregrad der Symptome noch die Erkrankungsdauer, auf die Aktivierungsveränderungen während der Bearbeitung der False-Belief-Aufgaben auswirkten.

4. Diskussion: Studie I - Überzeugungsattribution

Ziel der vorliegenden fMRT-Studie war die Untersuchung von Gemeinsamkeiten und Unterschieden hinsichtlich der mit der Überzeugungsattribution verbundenen neuronalen Aktivierungen bei gesunden Probanden und schizophrenen Patienten. Zunächst sollen die Ergebnisse in ihrer Bedeutung auf behavioraler Ebene diskutiert werden. Im Anschluss erfolgt die Diskussion der fMRT-Daten.

4.1 Bedeutung der behavioralen Ergebnisse

Erwartungsgemäß zeigten sich in dieser Studie zur Zuschreibung von Überzeugungen im False-Belief-Paradigma keine Unterschiede in der ToM-Leistung zwischen den schizophrenen Patienten und den gesunden Probanden. Auch wenn aus der Literatur hervorgeht, dass Schizophreniepatienten in ihrer Mentalisierungsfähigkeit beeinträchtigt sind (vgl. Brüne, 2005; Brüne et al., 2011; Sprong et al., 2007), so scheint dies nicht gleichermaßen für alle ToM-Paradigmen zu gelten. Vielmehr sprechen die Ergebnisse dafür, dass die Patienten v. a. bei der Lösung von ToM-Aufgaben zweiter Ordnung, d. h. bei höheren Mentalisierungsprozessen, Defizite aufweisen (z. B. Brüne et al., 2003; Drury et al., 1998; Pousa et al., 2008). In der vorliegenden Untersuchung wurde ein klassisches First-Order-False-Belief-Paradigma verwendet. Deshalb war es nicht verwunderlich, dass die Schizophrenen dies genauso gut lösen konnten wie die Gesunden. Damit wurden die Ergebnisse von z. B. Doody et al. (1998), Mo et al. (2008) oder Brüne et al. (2003) repliziert, welche ebenso keine Unterschiede zwischen Gesunden und Schizophrenen in ToM-Aufgaben erster Ordnung nachweisen konnten. Die Schwierigkeiten der Schizophreniepatienten beim Mentalisieren wurden in diesen Studien erst bei den Aufgaben zweiter Ordnung deutlich.

Da in der vorliegenden Studie angenommen wurde, dass die Schizophreniepatienten bei der Lösung der ToM-Aufgaben erster Ordnung nicht beeinträchtigt waren, wurden auch keine Unterschiede hinsichtlich der Reaktionszeiten erwartet, was sich in der Untersuchung bestätigte. In den meisten bisherigen Mentalisierungsstudien wurden die Reaktionszeiten nicht miterhoben. Nur eine Untersuchung von Pousa et al. (2008) lieferte Hinweise darauf, dass sich das Muster der Reaktionszeiten Schizophrener in den ToM-Aufgaben nicht von dem der Gesunden unterscheidet.

Eine Erklärung, warum schizophrene Patienten nicht gleichermaßen in allen ToM-Tests beeinträchtigt zu sein scheinen, lieferten Shamay-Tsoory et al. (2007). Sie gehen

davon aus, dass es sich bei den Patienten nicht um eine allgemeine Verschlechterung der ToM-Fähigkeit handelt, sondern um ein spezifisches Defizit der affektiven Komponente der ToM. Dabei führen sie die verschiedenen und teilweise widersprüchlichen Ergebnisse der Mentalisierungs-Studien bei Schizophrenen auf die unterschiedlichen Anforderungen in den ToM-Aufgaben zurück. Ein grundlegender Unterschied in den ToM-Paradigmen besteht laut Autoren darin, dass den Aufgaben verschiedene Prozesse zugrunde liegen. Zum Beispiel erfordern die klassischen False-Belief-Aufgaben, wie das Sally-Anne-Paradigma nach Baron-Cohen et al. (1985), ein kognitives Verständnis für den Unterschied zwischen dem Wissen des Protagonisten und der Realität. Ironie- und Faux Pas-Aufgaben hingegen zielen mehr auf eine empathische Einschätzung des emotionalen Zustands des Zuhörers ab, d. h. auf das Wissen über Emotionen. Shamay-Tsoory et al. (2007) sind der Meinung, dass die Verhaltensdefizite schizophrener Menschen eher mit einer verschlechterten affektiven ToM-Fähigkeit sowie fehlender Empathie zusammenhängen als mit einer generellen Verschlechterung der ToM-Fähigkeit oder Defiziten in der kognitiven ToM. In ihrer Untersuchung verglichen sie 22 Schizophreniekranken mit 55 gesunden Probanden in Bezug auf ihre affektive und kognitive ToM-Leistung. Die schizophrenen Patienten machten nur in den affektiven ToM-Aufgaben signifikant mehr Fehler als die Kontrollgruppe (Shamay-Tsoory et al., 2007). Da in der vorliegenden Studie ein rein kognitives ToM-Paradigma verwendet wurde, überrascht es nach diesen Erkenntnissen nicht, dass sich keine Unterschiede in den Verhaltensdaten zwischen Schizophrenen und Gesunden ergaben. Pickup und Frith (2001) unterscheiden des Weiteren zwischen „Online“- und „Offline“-Mentalisierungsprozessen. In den „Offline“-Testsituationen, wie sie meist in der klinischen Forschung unter den experimentellen Laborbedingungen gegeben sind, sind paranoid Schizophrene laut Pickup und Frith (2001) in der Lage, durch Analogieschlüsse die ToM-Aufgaben zu lösen. Schwierig wird es jedoch „online“, in konkreten sozialen Situationen, in denen das zugrunde liegende Mentalisierungsdefizit nicht kompensiert werden kann (Pickup & Frith, 2001). Auch die vorliegende Untersuchung fand in einer „Offline“-Testsituation statt. Es wäre denkbar, dass verschiedene Hilfsstrategien, wie sie im Folgenden noch diskutiert werden, unter Laborbedingungen effektiv sind, in realen sozialen Situationen jedoch nicht mehr greifen.

Das erste Krankheitsbild, das im Zusammenhang mit der ToM untersucht wurde, waren Erkrankungen aus dem autistischen Spektrum. Autisten zeigen Beeinträchtigungen in der ToM-Fähigkeit, die auch für die sozialen Defizite autistischer Menschen mitverantwortlich zu sein scheinen (vgl. Baron-Cohen et al., 2001; Baron-Cohen, 1985; Leslie & Thaiss, 1992; Sodian & Frith, 1992). Zwischen den Kernsymptomen des autistischen Krankheitsbilds und den von Bleuler beschriebenen „autistischen“ Erscheinun-

gen bei schizophrenen Patienten bestehen große Ähnlichkeiten. Dies legte die Vermutung nahe, dass auch bei Schizophrenen Störungen in ihrer Mentalisierungs-Fähigkeit vorzufinden sind (Frith, 1994). Die Ergebnisse der Schizophreniestudien sind allerdings nicht so konsistent wie in der Autismusforschung. Frith und Frith (1991) nehmen an, dass die Unterschiede hinsichtlich der ToM-Defizite zwischen den beiden Erkrankungen den Unterschieden ähnlich sind, die sich bei früh und spät erworbenen Störungen ergeben. Autismus ist eine angeborene Erkrankung (Frith & Frith, 1991; Frith et al., 1991). Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Schizophrenie hingegen liegt bei ca. 35 Jahren. Vor dem Ausbruch der Kernsymptome können die Betroffenen meist ihre psychosozialen Fähigkeiten auf einem normalen Niveau ausbilden und leben in der Regel in sozialen Beziehungen. Deshalb ist anzunehmen, dass sie auch die Fähigkeit zur Mentalisierung erwerben. Das später durch den Ausbruch der Symptome oder während des Prodromalstadiums entwickelte ToM-Defizit scheint aus diesem Grund nicht so stark ausgeprägt zu sein wie bei Autisten, bei denen bereits in der frühen Entwicklung soziale Beeinträchtigungen zum Ausdruck kommen (Frith, 1994).

Obwohl versucht wurde, die Homogenität in der Patientengruppe so gut wie möglich zu gewährleisten, indem nur paranoid-halluzinatorische und stabil medizierte Patienten eingeschlossen wurden, fallen unter den paranoid-halluzinatorische Subtyp der Schizophrenie eine weite Bandbreite an Symptomen. Aus diesem Grund wurden Korrelationsanalysen gerechnet, um zu überprüfen, ob sich die einzelnen Symptomgruppen unterschiedlich auf die ToM-Leistung auswirkten. Es erfolgte eine Einteilung der Symptome durch die PANSS in Positiv- und Negativsymptomatik sowie allgemeine Psychopathologie. Wie erwartet zeigte sich, dass die Patienten umso schlechter im ToM-Test abschnitten, je stärker ausgeprägt die Negativsymptomatik war. Verschiedene Untersuchungen haben darauf hingewiesen, dass sich schizophrene Patienten häufig hinsichtlich des Schweregrades ihres ToM-Defizits in Abhängigkeit der im Vordergrund stehenden Symptomatik unterscheiden (Corcoran et al., 1995; Frith & Corcoran, 1996). Patienten mit Negativsymptomatik scheinen generell am schlechtesten bei ToM-Tests abzuschneiden (Frith, 1991; Brüne et al., 2008). Nach Friths Modell (1994) liegt das vermutlich daran, dass diese Patienten nicht nur zu keiner adäquaten Interpretation der mentalen Zustände anderer im Stande sind, sondern, dass sie womöglich überhaupt keine Annahmen über psychische Befindlichkeiten anderer Personen machen, es also zu einer Art von „Under-Mentalizing“ kommt (Frith, 1994). Uneinigkeit besteht bezüglich des Zusammenhangs zwischen ToM-Defiziten und paranoider Symptomatik. Laut Frith (1994) müssten paranoid Schizophrene ebenso in ihrer Mentalisierungsfähigkeit beeinträchtigt sein. Allerdings nicht deshalb, weil sie generell nicht in der Lage sind, mentale Zustände zu attribuieren, sondern eher im Sinne eines „Übermentalisiere“, d. h. dem

fehlerhaften Zuschreiben mentaler Zustände. In der vorliegenden Studie ergab sich kein Zusammenhang zwischen positiven Symptomen sowie der allgemeinen Psychopathologie und der ToM-Leistung, was aber auch daran liegen könnte, dass die PANSS-Werte allgemein eher niedrig waren, d. h. die Symptomatik der Patienten nur relativ gering ausgeprägt war. Auch ergaben sich in der Positivskala keine großen Unterschiede zwischen den Scores der Patienten, was die Berechnung einer Korrelation erschwert. Da es in der Literatur Hinweise darauf gibt, dass die Erkrankungsdauer Einfluss auf einige kognitive Basisprozesse sowie auf soziale Fähigkeiten hat (vgl. Brüne, 2008; Frangou, 2010; Pinkham et al., 2003) wäre nahe liegend, dass auch zwischen ToM-Leistung und Erkrankungsdauer eine Korrelation besteht. Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Die Mentalisierungsfähigkeit schien in dieser Untersuchung weitgehend unabhängig von der Dauer der Erkrankung zu sein.

Einige Studien haben gezeigt, dass sich Patienten in Remission auf Verhaltensebene nicht von Gesunden in der Mentalisierungsfähigkeit unterscheiden (Pickup & Frith, 2001; Drury et al., 1998; Pousa et al., 2008). Da die Ausprägung der schizophrenen Symptomatik in der Patientengruppe der vorliegenden Studie eher moderat bis gering war, könnte es sein, dass sich die meisten Patienten bereits in der Remissionsphase befanden. Dies würde eher dafür sprechen, dass das ToM-Defizit bei Schizophrenen zustandabhängig ist und mit der Ausprägung der aktuellen Symptome verknüpft zu sein scheint. Allerdings ist „Remission“ kein fest definierter Begriff und wurde zum Teil in den vorhergehenden Studien unterschiedlich verwendet.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung haben gezeigt, dass schizophrene Patienten auf Verhaltensebene nicht bei der Lösung von ToM-Aufgaben erster Ordnung beeinträchtigt sind. Dies könnte zum einen an der rein kognitiven Anforderung der Aufgabe liegen oder daran, dass sich die Patienten bereits in einem remittierten Krankheitszustand befanden und das Mentalisierungsdefizit Schizophrener als zustandabhängig anzusehen ist. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Ausprägung der Negativsymptomatik einen negativen Einfluss auf die ToM-Leistung ausübte. Auch, wenn sich zwischen den Gruppen auf Verhaltensebene bei der Lösung von ToM-Aufgaben erster Ordnung keine Unterschiede ergaben, wäre es möglich, dass Abweichungen der Schizophreniepatienten auf neuronaler Ebene bereits sichtbar sind. Zur Klärung dieser Frage folgte ein Vergleich der beiden Gruppen auf neuronaler Ebene.

4.2 Bedeutung der fMRT-Daten

Um die kortikalen Areale zu identifizieren, die während des Decoupling-Prozesses zwischen Realität und mentalem Zustand einer Person aktiviert werden, wurde die neuronale Aktivität der True-Belief-Bedingung von der neuronalen Aktivität der False-Belief-Bedingung subtrahiert (Kontrast False-Belief > True-Belief). Durch diese Subtraktion konnte sichergestellt werden, dass die Ergebnisse keine Aktivierungen beinhalten, die Aufgabenanforderungen zuzuschreiben sind, die ebenso in der True-Belief-Bedingung enthalten sind. Es kann daher angenommen werden, dass die aktivierten Areale des Kontrasts False-Belief > True-Belief im Zusammenhang mit den kognitiven Funktionen stehen, die speziell an der Zuschreibung von falschen Überzeugungen beteiligt sind. Nichtsdestotrotz wäre es möglich, dass die Areale dieses Kontrasts ebenso an anderen kognitiven Prozessen beteiligt sind, die nicht in diesem Paradigma untersucht wurden. Deshalb kann man allein von dem Kontrast False-Belief > True-Belief noch nicht darauf schließen, dass die aktivierten Gehirnregionen als neuronales Korrelat eines spezifischen Netzwerkes für die Zuschreibung von Überzeugungen zu sehen sind.

Im nächsten Abschnitt werden die Areale des statistischen Vergleichs False-Belief > True-Belief in Anlehnung an vorhergehende Studien genauer diskutiert. Zuerst folgt eine Darstellung der Ergebnisse der Kontrollprobanden und anschließend werden die Ergebnisse der schizophrenen Patienten sowie die Ergebnisse des Gruppenvergleichs zwischen Schizophrenen und Gesunden diskutiert.

4.2.1 fMRT-Daten der gesunden Probanden

Signifikante Aktivierungen bei den Kontrollprobanden ergaben sich für den Kontrast False-Belief > True-Belief in einem rechtshemisphärischen Netzwerk: im lateralen rostralen Präfrontalkortex (BA 10), im inferioren Frontalkortex (BA 47), im medialen dorsalen Präfrontalkortex (BA 6/8) sowie im inferioren Parietallappen (BA 40). Es konnten somit die Ergebnisse vorhergehender Studien zur Zuschreibung von Überzeugungen, wie z. B. der Untersuchung von Sommer et al. (2007b), weitgehend repliziert werden. Im Folgenden werden die Aktivierungen der Areale und ihre Bedeutung im Detail erläutert.

4.2.1.1 Lateraler rostraler Präfrontalkortex

Mehraktivierungen in der False-Belief-Bedingung im Vergleich zur True-Belief-Bedingung ergaben sich im rechten lateralen rostralen Präfrontalkortex (BA 10) mit den MNI-Hauptkoordinaten $x=36$, $y=56$ und $z=14$. Gilbert et al. (2005) gehen davon aus, dass der laterale rostrale Präfrontalkortex an dem Prozess des Wechsels zwischen stimulus-abhängiger und stimulus-unabhängiger kognitiver Verarbeitung beteiligt ist. Stimulus-orientierte Gedankengänge beinhalten z. B. kognitive Prozesse, die durch eine externe sensorische Information hervorgerufen werden. Stimulus-unabhängige kognitive Prozesse werden dagegen nicht durch sensorische Information aus der Umwelt in Gang gesetzt. Die Repräsentation der mentalen Zustände einer Person, die unabhängig von der Realität sind, wie in der False-Belief-Bedingung, basieren auf Stimulus-unabhängiger kognitiver Verarbeitung. In der True-Belief-Bedingung entspricht der mentale Zustand des Protagonisten der Realität. Es muss keine Entkopplung zwischen Realität und mentalem Zustand stattfinden. Deshalb ist anzunehmen, dass der True-Belief-Bedingung eine stimulus-abhängige Reizverarbeitung zugrunde liegt. Laut Gilbert et al. (2005) wird der laterale rostrale Präfrontalkortex genau dann aktiviert, wenn es zu einem Wechsel der Aufmerksamkeit von realitätsbasierter Stimulusrepräsentation zu realitätsunabhängiger mentaler Repräsentation kommt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Sommer et al. (2007b), die das gleiche Stimulusmaterial wie in der vorliegenden Studie verwendeten, nur dass das Paradigma sieben Bilder anstatt fünf enthielt. Auch sie fanden eine Mehraktivierung für den Kontrast False-Belief > True-Belief im rechten lateralen rostralen Präfrontalkortex, d. h. dann, wenn ein Wechsel der Aufmerksamkeit von stimulus-orientierter Verarbeitung in der True-Belief-Bedingung zu stimulus-unabhängiger kognitiver Verarbeitung in der False-Belief-Bedingung stattfand. In der Untersuchung von Rothmayr (2009), der dasselbe ToM-Paradigma, allerdings mit nur drei Bildern verwendete, ergaben sich ebenso Aktivierungen in diesem Areal. Des Weiteren werden die Ergebnisse durch Läsionsstudien gestützt. Es zeigte sich, dass Patienten mit Läsionen im rostralen Präfrontalkortex Einbußen in Aufgaben aufweisen, die einen Wechsel zwischen stimulus-abhängiger und stimulus-unabhängiger kognitiver Verarbeitung voraussetzen (Burgess et al., 2003). Generell werden dem rostralen Präfrontalkortex eine Vielzahl von Aufgaben zugeschrieben. Handelt es sich um die Steuerung von Verhalten, das auf abstrakter kognitiver Information beruht, so scheinen eher laterale Anteile des rostralen Präfrontalkortex im Vordergrund zu stehen. Um die Rolle des rostralen Präfrontalkortex exakter zu beschreiben, führten Gilbert et al. (2006b) eine Metaanalyse durch. Es konnte gezeigt werden, dass in rostralen Arealen hauptsächlich die Paradigmen aktivierten,

die sich auf multiple Aufgabenkoordination bezogen. Mit lateralen Aktivierungen waren die Aufgaben assoziiert, die Arbeitsgedächtnis und Abruf aus dem episodischen Gedächtnis erforderten (Gilbert et al., 2006b; Cabeza & Nyberg, 2000). Da in der vorliegenden Studie anzunehmen ist, dass die Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis in der False-Belief-Bedingung größer waren als in der True-Belief-Bedingung, lassen sich die Mehraktivierungen in der erstgenannten Bedingung auch dadurch erklären. In der False-Belief-Bedingung mussten zusätzlich zu den realen Stimuli die mentalen Zustände der Protagonisten erinnert werden. In der True-Belief-Bedingung war dies nicht notwendig, da der mentale Zustand der Personen der Realität entsprach. Auch in den Studien von z. B. Goel et al. (1997) und Jansma et al. (2001) zeigten sich Aktivierungen, die im Zusammenhang mit dem Arbeitsgedächtnis standen, in ganz ähnlichen Arealen (MNI-Koordinaten: $x=-36$ $y=53$ $z=12$; $x=38$ $y=59$ $z=10$) wie in der vorliegenden ToM-Untersuchung.

4.2.1.2 Medialer dorsaler Präfrontalkortex

Ein weiteres Cluster, welches in der False-Belief-Bedingung mehr aktiviert wurde als in der True-Belief-Bedingung, war im medialen dorsalen Präfrontalkortex lokalisiert (BA 6/8). Der mediale Präfrontalkortex ist eine der am häufigsten gefundenen Regionen, die mit der Attribution von Überzeugungen im Zusammenhang zu stehen scheinen (z. B. Fletcher et al., 1995; Frith, 2008; Gallagher et al., 2000).

In einigen Studien zur Untersuchung der ToM wurden die Aktivierungen allerdings eher in ventralen präfrontalen Arealen gefunden (BA 9/10; vgl. Gilbert et al., 2006b). Dabei handelte es sich jedoch eher um Paradigmen, die die emotionale ToM-Komponente untersuchten. Abweichungen in der genauen Lokalisation können deshalb auch auf die Unterschiede hinsichtlich der experimentellen Paradigmen wie Stimulusmaterial, Kontraste oder auf das eigentlich untersuchte Konzept (handelt es sich z. B. um die Zuschreibung von Emotionen, Intentionen oder Überzeugungen bzw. eine Mischung aus verschiedenen Komponenten etc.) zurückgeführt werden. Die eher dorsal gelegenen Areale des medialen Präfrontalkortex (BA 6/8), wie sie auch in dieser Studie gefunden wurden, sowie der dorsale Teil des anterioren Cingulums (BA 32) sind in mehreren Untersuchungen mit der inhibitorischen Antwortunterdrückung im Zusammenhang gebracht worden (Menon et al., 2001; Rubia et al., 2001a). Auch Läsionsstudien haben gezeigt, dass Patienten mit Läsionen im dorsalen medialen Präfrontalkortex die größten Schwierigkeiten bei der Inhibition einer Antwort aufweisen (Floden & Stuss, 2006; Stuss et al., 2001a). Möglicherweise ist die in der aktuellen Studie gefundene Aktivierung in BA 6/8 auf die inhibitorischen Anforderungen der False-Belief-

Aufgaben zurückzuführen. Damit der Entkopplungsprozess zwischen mentalem Zustand und Realität erfolgreich von statten gehen kann, muss die Realität (die reale Lokalisation des Gegenstandes) zugunsten der Überzeugung der Person (wo die Person glaubt, dass sich der Gegenstand befindet) unterdrückt werden. Zur Klärung, inwiefern Inhibition und ToM-Fähigkeit zusammenhängen und inwieweit sie auf ähnliche neuronale Netzwerke zurückgreifen, soll die zweite Untersuchung dieser Arbeit beitragen.

Der dorsale mediale Präfrontalkortex steht in enger Verbindung mit dem dorsalen anterioren Cingulum. In der Studie von Sommer et al. (2010), in der dasselbe ToM-Paradigma mit der gleichen Anzahl von Bildern wie in dieser Arbeit bei gesunden Erwachsenen und Kindern zwischen zehn und zwölf Jahren verwendet wurde, zeigte sich eine Mehraktivierung für den Kontrast False-Belief > True-Belief in beiden Gruppen im dorsalen anterioren cingulären Kortex (BA 32/8). Das aktivierte Cluster weist eine weitgehende Überschneidung mit dem Cluster der vorliegenden Studie auf. Nach Amodio und Frith (2006) ist der dorsale anteriore cinguläre Kortex als Teil der posterioren Region des rostralen medialen Frontalkortex zu sehen. Diese Region wird hauptsächlich im Zusammenhang mit der Repräsentation sowie der kontinuierlichen Aktualisierung möglicher zukünftiger Handlungen, die das Verhalten regulieren sollen, gesehen (Amodio & Frith, 2006). Obwohl sowohl in der True- als auch in der False-Belief-Bedingung ein Transfer eines Gegenstandes stattfindet, kommt dem Transfer in der False-Belief-Bedingung eine größere Bedeutung für die Vorhersage des Verhaltens des Protagonisten zu. In der False-Belief-Bedingung resultiert die Beobachtung des Transfers in der Entkopplung der mentalen Repräsentation des Protagonisten von der wirklichen Lokalisation des Gegenstandes. Die zukünftige Handlung des Protagonisten wird von der mentalen Repräsentation über die Lokalisation des Gegenstandes und nicht von der realen Lokalisation bestimmt. Aus diesem Grund wäre es möglich, dass die Aktivierung des dorsalen anterioren cingulären Kortex in der False-Belief-Bedingung auf einen Prozess hinweist, der mit der Handlungsüberwachung im Zusammenhang steht, welche wiederum die Grundlage für die Entkopplung zwischen dem Wissen des Probanden über die Realität und der mentalen Repräsentation des Protagonisten in der Bildergeschichte darstellt. Handlungsüberwachung ist v. a. wichtig bei Aufgaben, in denen es zu konfligierenden Antworten kommt (Amodio & Frith, 2006). Auch in diesem ToM-Paradigma stehen sich in der False-Belief-Bedingung eine realitätsbasierte Antwort und eine Antwort auf Grundlage des mentalen Zustands einer Person konkurrierend gegenüber.

Neben der Beteiligung an der Handlungskontrolle scheint dem dorsalen anterioren Cingulum noch eine weitere für die Prozessierung von False-Belief-Aufgaben essen-

tielle Funktion zuzukommen. Wie bereits erwähnt kann das Lösen von False-Belief-Aufgaben als stimulus-unabhängige kognitive Verarbeitung gesehen werden. Entsprechend der von Sommer et al. (2007b) gefundenen Aktivierungen während des Mentalisierungs-Prozesses im dorsalen anterioren Cingulum ergaben sich in der Studie von Gilbert et al. (2006a) Mehraktivierungen in selbigem Areal als Antwort auf die stimulus-unabhängige Bedingung im Vergleich zur stimulus-orientierten Aufgabenbedingung. In der vorliegenden Untersuchung war in der False-Belief-Bedingung ebenso eine stimulus-unabhängige Reizverarbeitung gefordert. Denn der zentrale Prozess der False-Belief-Bedingung bestand in der mentalen Repräsentation der Überzeugung der handelnden Person, wo sich der Gegenstand befand, unabhängig davon, wo er in Wirklichkeit war. Aus diesem Grund könnte die Aktivierung des dorsalen medialen Präfrontalkortex in der aktuellen Studie, die weitgehende Überlappungen mit den in anderen ToM-Studien gefundenen Aktivierungen des dorsalen anterioren Cingulum zeigt, mit Handlungsüberwachung zum einen (Amodio & Frith, 2006) und zum anderen mit der stimulus-unabhängigen Prozessierung der mentalen Repräsentation des Protagonisten der ToM-Geschichte in Zusammenhang stehen (Gilbert et al., 2006a).

4.2.1.3 Inferiorer Parietallappen

Ein Areal, das in Zusammenhang mit der Zuschreibung von Überzeugungen in letzter Zeit viel diskutiert wurde, ist die temporoparietale Übergangsregion („temporoparietal Junction“, TPJ; BA 39/40). Es bestehen kontroverse Ansichten darüber, ob es sich bei der TPJ um eine Region handelt, die spezifisch für die Zuschreibung mentaler Zustände ist (Aichhorn et al., 2009; Perner et al., 2006; Saxe & Kanwisher, 2003; Saxe et al., 2004) oder, ob die TPJ generell an domänen-übergreifenden kognitiven Prozessen beteiligt ist (Corbetta et al., 2008; Decety & Lamm, 2007). Besonders die rechte TPJ gehört zu den am meist diskutierten kortikalen Arealen, die für ein möglicherweise spezifisches Netzwerk, welches für die Zuschreibung von Überzeugungen zuständig ist, in Frage kommen soll (z. B. Mitchell, 2008; Saxe & Powell, 2006).

Wie auch in der Vorgängerstudie von Rothmayr (2009) wurde in der vorliegenden Untersuchung der rechte inferiore Parietallappen (BA 40) im Kontrast False-Belief > True-Belief aktiviert. Die TPJ kann als Teil des inferioren Parietalkortex eingeordnet werden und es zeigen sich weitgehende Überlappungen zwischen den MNI-Koordinaten des inferioren Parietalkortex in dieser Studie und der TPJ in vorausgegangenen Untersuchungen (z. B. Sommer et al., 2007b; Rothmayr, 2009). Auch in einer Vielzahl von anderen ToM-Studien wurden konsistent Aktivierungen der TPJ gefunden, die im Zusammenhang mit der Zuschreibung mentaler Zustände standen

(Frith & Frith, 2003; Gobbini et al., 2007; Gallagher et al., 2000; Perner et al., 2006; Saxe & Kanwisher, 2003). Saxe und Kanwisher (2003) sind der Meinung, dass die TPJ selektiv auf die Attribution mentaler Zustände antwortet. Sie zeigten in ihrer Studie, dass die Region in der Bedingung, in der die Probanden False-Belief-Geschichten lesen sollten, mehr aktiviert wurde als in der Aufgabe, in der sie „False-Photograph“-Geschichten lasen. Außerdem aktivierten die Probanden in dieser Region stärker, wenn es sich um den mentalen Zustand einer Person handelte, als wenn Personen nach ihren physischen Details beschrieben werden sollten. In der Studie von Sommer et al. (2007b) wurde die rechte TPJ allerdings nicht bei der Attribution mentaler Zustände generell aktiviert, sondern nur bei der Zuschreibung eines False-Beliefs. In der True-Belief-Bedingung war dies nicht der Fall. Es wäre jedoch denkbar, dass in der True-Belief-Bedingung nicht unbedingt eine Überzeugungszuschreibung stattfand, sondern die Vpn nur einen Abgleich mit der Realität vollzogen. Dies ist nur in der True-Belief-Bedingung möglich, da in der False-Belief-Bedingung Realität und Überzeugung der Protagonisten nicht übereinstimmen. Perner et al. (2006) untersuchten in ihrer ToM-Studie verschiedene Repräsentationsformen: False-Belief-Aufgaben, False-Photo-Geschichten und False-Sign-Aufgaben. Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnisse, dass die rechte TPJ bei der Zuschreibung mentaler Zustände involviert ist, die Perspektivenunterschiede beinhalten. Dies tritt ein, wenn sich z. B. die falsche Überzeugung einer Person von der Realität unterscheidet, was in der vorliegenden Arbeit sowie bei Sommer et al. (2007b) der Fall war. In der False-Belief-Bedingung besteht der Perspektivenunterschied darin, dass sich mentaler Zustand und Realität unterscheiden. In der True-Belief-Bedingung stimmen Überzeugung und Realität überein. Nach Perner et al. (2006) ist dies eine mögliche Erklärung dafür, warum die rechte TPJ in der False-Belief-Bedingung stärker aktiviert wurde als in der True-Belief-Bedingung. Es ist anzunehmen, dass der TPJ eine wesentliche Rolle bei der Entkopplung zwischen mentalem Zustand einer Person und der Realität zukommt.

Obwohl Aktivierungen der TPJ in einer Reihe von Studien gefunden wurden, die mit ToM im Zusammenhang stehen, bedeutet dies nicht notwendigerweise, dass die TPJ als Teil eines spezifischen ToM-Moduls gesehen werden kann. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass die TPJ auch an anderen Aufgaben beteiligt ist, wie beispielsweise an Aufgaben zur inhibitorischen Kontrollfähigkeit, an der Verarbeitung semantischen Stimulusmaterials oder der Reorientierung von Aufmerksamkeit zur Analyse von biologischer Bewegung (Allison et al., 2000; Buchsbaum et al., 2005; Serences et al., 2005). Simmonds et al. (2008) führten eine Metaanalyse über 11 Studien zur inhibitorischen Kontrolle durch, in der Aktivierungen bilateral in der TPJ gefunden wurden. Auch andere Studien weisen auf die Beteiligung der TPJ und des inferioren Parietallappens

am Prozess der inhibitorischen Kontrolle hin (Maguire et al., 2003; Mathalon et al., 2003; Menon et al., 2001a; Rubia et al., 2001a). In einer anderen Metaanalyse, in der 18 Untersuchungen zur Inhibitionsfähigkeit eingeschlossen wurden, zeigte sich, dass die Aktivität, die in der rechten TPJ gefunden wurde, fast identisch war mit den Aktivierungen, die sich in den ToM-Studien in der rechten TPJ ergaben (Decety & Lamm, 2007). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass zumindest die rechte TPJ an Prozessen beteiligt zu sein scheint, die sowohl für Mentalisierung als auch für inhibitorische Kontrolle zuständig sind. Im zweiten Teil der Arbeit soll ausführlich dargestellt werden, inwieweit inhibitorische Kontrolle und ToM zusammenhängen und auf ähnliche neuronale Netzwerke zurückgreifen.

Des Weiteren bestehen übereinstimmende Hinweise darauf, dass die TPJ ein Teil des Aufmerksamkeits-Reorientierungssystems des menschlichen Gehirns darstellt (Corbetta et al., 2008), welches v. a. rechts lateralisiert ist. Zusammen mit dem inferioren Frontalkortex und mittleren frontalen Gyrus ist die TPJ demnach für die Erkennung von verhaltensrelevanten Stimuli verantwortlich, besonders, wenn die Reize hervorstechend und unerwartet sind (Corbetta & Shulman, 2002). Die Aufmerksamkeit wird in diesem Prozess auf die relevanten Stimuli gelenkt. Aufmerksamkeits-Reorientierung scheint auch eine wichtige Komponente bei der Fähigkeit zu sein, falsche Überzeugungen zuzuschreiben. In der False-Belief-Bedingung muss im 3. Bild vermehrt Aufmerksamkeit rekrutiert werden, da während des Transfers des Objekts auch der mentale Zustand der anderen Person erinnert werden muss. Die Information, dass der Protagonist eine falsche Überzeugung haben könnte, wird dem Probanden dadurch vermittelt, dass sich im dritten Bild während des Transfers des Objekts nur eine Person im Raum aufhält. Diese Information stellt einen exogenen Reiz dar, der von deutlicher Relevanz für den Proband ist. In der True-Belief-Bedingung sind stets zwei Kinder im Raum. Vorhersagen über die Lokalität des Gegenstandes können allein durch einen Realitätsabgleich im 4. Bild getroffen werden. Deshalb ist davon auszugehen, dass der Prozess der Aufmerksamkeits-Reorientierung in der False-Belief-Bedingung stärker vertreten ist als in der True-Belief-Bedingung.

4.2.1.4 Inferiorer Frontalkortex

Eine weitere Region (BA 47), welche im Kontrast False-Belief > True-Belief in der vorliegenden Studie aktiviert wurde, lag im inferioren Frontalkortex. Wie bereits im Zusammenhang mit den Aktivierungen im inferioren Parietallappen diskutiert wurde, bestehen übereinstimmende Hinweise darauf, dass der inferiore Frontalkortex zusammen mit der TPJ als Aufmerksamkeits-Reorientierungssystems des menschlichen

Gehirns fungiert (Corbetta et al., 2008). Das System ist v. a. für die Erkennung von verhaltensrelevanten Stimuli verantwortlich und soll die Aufmerksamkeit auf diese Reize lenken (Corbetta & Shulman, 2002). Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt erläutert worden ist, scheint die Aufmerksamkeits-Reorientierung auch eine wichtige Komponente bei der Zuschreibung von falschen Überzeugungen darzustellen.

Der inferiore Frontalkortex gehört außerdem zu den Arealen, die am häufigsten in Zusammenhang mit inhibitorischer Kontrolle gefunden wurden. Während der Antwortunterdrückung in den klassischen Go/NoGo-Aufgaben zeigten sich fast immer Aktivierungen in Teilen des inferioren Frontalkortex (BA 44/45/47; Konishi et al., 1999; Liddle et al., 2001; Mathalon et al., 2003; Menon et al., 2001a; Rubia et al., 2001a). Andere Hinweise, die darauf hindeuten, dass der inferiore Frontalkortex eine wesentliche Rolle bei Inhibition spielt, kommen aus Läsionsstudien. Swick et al. (2008) fanden bei Patienten mit Läsionen im inferioren Frontalkortex erhöhte Fehlerraten bei Go/NoGo-Aufgaben im Vergleich zu gesunden Probanden. Aron et al. (2003) zeigten, dass zwischen dem Ausmaß an Schädigung in nur dieser Region (nicht jedoch in anderen präfrontalen Arealen) und der Leistung in einem Test zur inhibitorischen Kontrolle ein signifikant negativer Zusammenhang bestand. Die Aktivierung von BA 47 in dieser ToM-Studie könnte somit auf die inhibitorischen Anforderungen der False-Belief-Aufgaben zurückzuführen sein. Um die Aufgaben erfolgreich beantworten zu können, muss der reale Ort des Gegenstandes zugunsten der Überzeugung der Person, wo sich der Gegenstand befindet, unterdrückt werden. Dies ist nur in der False-Belief-Bedingung der Fall, was die Mehraktivierung in dieser Bedingung im Vergleich zur True-Belief-Bedingung erklären würde. In der True-Belief-Bedingung stimmen Überzeugung des Protagonisten und Realität überein, so dass keine zusätzliche inhibitorische Leistung gefordert ist.

Darüber hinaus wird das Areal BA 47 als Teil des Spiegelneuronensystems diskutiert. Dieses System ist nicht nur bei der Ausführung und Imitation, sondern auch bei der alleinigen Beobachtung von Handlungen aktiv (Buccino et al., 2001; Iacoboni et al., 1999; Rizzolatti et al., 2001; Rizzolatti & Craighero, 2004). Spiegelneurone kodieren nicht nur die Handlung selbst (z. B. ein Glas greifen). Sie sind darüber hinaus für die Kodierung der Absicht, die hinter einer Handlung steht, zuständig (z. B. ein Glas greifen, um zu trinken; Iacoboni & Dapretto, 2006). Einige Autoren vermuten, dass das menschliche SNS die Basis für sozial kognitive Fähigkeiten und somit auch das Zuschreiben von mentalen Zuständen darstellt (Lieberman, 2007). Ein viel diskutiertes Model für den Erwerb des Verständnisses der mentalen Zustände anderer Personen ist die sogenannte „Simulations-Theorie“ (ST). Grundlage für das Verständnis der mentalen Zustände anderer Personen ist demnach das sich in Andere Hineinversetzen

sowie die Simulation dessen, was andere denken, fühlen und machen (Iacoboni & Mazziotta, 2007). Die Aktivierung von BA 47 als Teil des SNS im Kontrast False-Belief > True-Belief könnte als Hinweis darauf gesehen werden, dass sich die Vpn in die Protagonisten der Bildergeschichte in der False-Belief-Bedingung hineinversetzen und die Handlungen mit ihren Absichten simulieren mussten, um deren mentale Zustände verstehen zu können. In der True-Belief-Bedingung genügte dagegen ein einfacher Abgleich mit der Realität, Simulation war nicht erforderlich.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Studie in der Kontrollgruppe bei der Subtraktion der Aktivität der True-Belief-Bedingung von der False-Belief-Bedingung ein neuronales Netzwerk identifiziert werden, das bei der Zuschreibung von falschen Überzeugungen beteiligt zu sein scheint. Es handelte sich um ein rechtshemisphärisches Netzwerk mit Aktivierungen im lateralen rostralen Präfrontalkortex (BA 10), im inferioren Frontalkortex (BA 47), im medialen dorsalen Präfrontalkortex (BA 6/8) sowie im inferioren Parietallappen (BA 40). Die Ergebnisse vorhergehender Untersuchungen, v. a. bezüglich der Beteiligung des medialen Präfrontalkortex sowie der TPJ an der Überzeugungsattribution, konnten repliziert werden (vgl. Sommer et al, 2007b). Es ist davon auszugehen, dass diesen Arealen eine besondere Funktion bei dem Mentalisierungsprozess zukommt. Die TPJ scheint eine wichtige Rolle bei der Zuschreibung mentaler Zustände mit Perspektivenunterschieden, wie es in der False-Belief-Bedingung der Fall war, zu spielen. Prozesse wie stimulus-unabhängige Reizverarbeitung oder der Wechsel zwischen stimulus-orientierter und Reiz-unabhängiger kognitiver Verarbeitung zählen wohl zu den Prozessen, die den Mentalisierungsvorgang bestimmen. Auch Arbeitsgedächtnis, Inhibition, Reorientierung von Aufmerksamkeit und Handlungsüberwachung sind angesichts der Ergebnisse wesentlich an der Zuschreibung von Überzeugungen beteiligt.

Im Anschluss sollen die Aktivierungen der Schizophreniepatienten den Ergebnissen der Kontrollprobanden gegenübergestellt werden.

4.2.2 fMRT-Daten der schizophrenen Patienten

Signifikante Aktivierungen bei den Schizophreniepatienten ergaben sich für den Kontrast False-Belief > True-Belief in einem ausschließlich linkshemisphärischen Netzwerk, welches den lateralen dorsalen Präfrontalkortex (BA 9/8), den lateralen superioren Frontalkortex (BA 6), den inferioren Frontalkortex (BA 44/45/47) und den medialen dorsalen Präfrontalkortex (BA 8/32) umfasste. Die Aktivierungen unterscheiden sich deutlich von Aktivierungen der Kontrollgruppe. Im Folgenden sollen die aktivierten

Areale in ihrer Bedeutung für die Zuschreibung von Überzeugungen diskutiert und mit den Ergebnissen der gesunden Kontrollen sowie den Ergebnissen aus der Literatur verglichen werden. Da es allerdings erst sehr wenige Studien zur Untersuchung der neuronalen Korrelate der ToM bei Schizophrenie gibt und in den einzelnen Studien unterschiedliche ToM-Aufgaben verwendet wurden, wird die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erheblich erschwert. Auch handelte es sich in vorhergehenden Studien meist um sehr heterogene Patientengruppen mit geringen Fallzahlen. Bei der vorliegenden Studie, in der zum ersten Mal die Überzeugungsattribution anhand des klassischen False-Belief-Paradigmas bei Schizophreniepatienten untersucht wurde, wurden nur Patienten mit der Diagnose einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie eingeschlossen, die medikamentös stabil eingestellt waren. So sollte eine bessere Homogenität der Patientengruppe hergestellt werden.

4.2.2.1 Medialer dorsaler Präfrontalkortex

Die einzige Aktivierung, bei der es hinsichtlich der Lokalisation zwischen den Schizophreniepatienten und der Kontrollgruppe zu Überschneidungen im Kontrast False-Belief > True-Belief kam, lag im medialen dorsalen Präfrontalkortex. Die schizophrenen Patienten aktivierten dabei allerdings eher links lateralisiert (BA 8/32) und die Kontrollprobanden eher rechtshemisphärisch (BA 8/6). Dem medialen Präfrontalkortex scheint eine wichtige Rolle bei der Zuschreibung von mentalen Zuständen zuzukommen (vgl. Fletcher et al., 1995; Frith, 2008; Gallagher et al., 2000; Sommer et al., 2007b).

Wie bereits im Zusammenhang mit den Ergebnissen der gesunden Probanden diskutiert wurde, steht der dorsale mediale Präfrontalkortex in enger Verbindung mit dem dorsalen anterioren cingulären Kortex, welcher in der Studie von Sommer et al. (2007b) im Kontrast False-Belief > True-Belief gefunden wurde (MNI-Koordinaten: $x=-8$ $y=16$ $z=46$). Ganz ähnliche Aktivierungen zeigten sich bei den Schizophreniepatienten (MNI-Koordinaten: $x=-4$ $y=20$ $z=46$). Das dorsale anteriore Cingulum wurde mit einer Vielzahl von kognitiven Aufgaben in Zusammenhang gebracht (vgl. Bush et al., 2000), wie z. B. mit der Repräsentation sowie der kontinuierlichen Aktualisierung möglicher zukünftiger Handlungen, die das Verhalten regulieren sollen (Amodio & Frith, 2006). Handlungsüberwachung scheint besonders bei der Entkopplung zwischen dem Wissen des Probanden über die Realität und der mentalen Repräsentation des Protagonisten in der False-Belief-Bedingung gefordert zu sein. Des Weiteren kann die Aktivierung dieses Areals als Hinweis auf stimulus-unabhängige Reizverarbeitung gesehen werden (Gilbert et al., 2006a) sowie auf die inhibitorischen Anforderungen der False-Belief-

Aufgaben hinweisen, in denen die Realität zugunsten der Überzeugung der Person unterdrückt werden muss (z. B. Menon et al., 2001a; Rubia et al., 2001a).

Da weitgehende Überlappungen hinsichtlich der Aktivierungen im medialen dorsalen Präfrontalkortex zwischen Schizophrenen und Kontrollen bestehen und das Areal auch in den meisten ToM-Studien gefunden wurde, scheint der Region eine wichtige Bedeutung bei der Lösung von False-Belief-Aufgaben zuzukommen.

4.2.2.2 Inferiorer Frontalkortex

Auffallend in der Gruppe der schizophrenen Patienten waren die Aktivierungen im Kontrast False-Belief > True-Belief im linken inferioren frontalen Kortex, die sich über BA 44, BA 45 und BA 47 erstreckten. In der Kontrollgruppe ergaben sich lediglich Aktivierungen im rechten BA 47.

Die Unterschiede hinsichtlich der Aktivierungen der schizophrenen Patienten könnten darauf hinweisen, dass die Patienten bei der Lösung der ToM-Aufgaben auf andere Strategien als die Gesunden zurückgreifen. Die Areale BA 44/45/47 des linken inferioren Frontalkortex gehören einem Teil des Kortex an, der auch als Broca-Areal oder als motorisches Sprachzentrum bezeichnet wird. Das Broca-Sprachzentrum ist nicht direkt für die Aktivierung der für die Sprache wichtigen Muskeln zuständig. Es wird hier vielmehr die Sprache in ihrem Wortlaut und Satzbau geformt. Erst anschließend wird von hier aus über verschiedene Zwischenstationen im Kortex selektiv die Aktivierung der zuständigen Muskelgruppen in Gang gesetzt. Das motorische Sprachzentrum ist in seiner Funktion nur einseitig in der dominanten Hemisphäre ausgebildet, d. h. bei Rechtshändern, wie in der vorliegenden Studie, in der linken Gehirnhälfte (Iacoboni & Dapretto, 2006; Trepel, 2004;). Es wäre möglich, dass die Patienten die visuell präsentierte Szene im dritten Bild der Geschichte dekodierten, indem sie sich die dargestellten Geschehnisse nacherzählten, d. h. sich innerlich vorsagten. Diese interne Verbalisation könnte hilfreich sein, die dargestellte Handlung besser im Arbeitsgedächtnis zu speichern und so einen Abruf daraus zu erleichtern. Im dritten Bild könnte diese Verbalisation folgendermaßen ablaufen: Die Vp sagt sich „Junge versteckt Teddy im Eimer. Mädchen denkt, dass Teddy in Tasche (...)“. Das innere Nacherzählen der Geschichte kann dazu verhelfen, die Ereignisse der Bildergeschichte tiefer zu verarbeiten und eine Speicherung im Arbeitsgedächtnis zu verbessern (Craik & Lockhart, 1972). Möglicherweise ist die interne Verbalisation in der True-Belief-Bedingung nicht notwendig bzw. nicht in dem Ausmaß wie in der False-Belief-Bedingung, da die Aufgabe auch durch einen Abgleich der Lokalisation, wo der Protagonist sucht, mit der realen Lokalisation des Gegenstandes gelöst werden kann. Verhaltensbeobachtungen der Versuchsleiter-

rin während der Übungsdurchgänge ergaben, dass ca. die Hälfte der schizophrenen Patienten, dagegen keiner der gesunden Probanden, sich tatsächlich die Geschehnisse der dargestellten Szenarios in den False-Belief-Aufgaben laut vorsagten. Da die Probanden dazu angehalten wurden, sich während der fMRT-Messung nicht zu bewegen und nicht zu sprechen, wäre denkbar, dass während der eigentlichen Testung die Verbalisation nur intern stattfand.

Das motorische Sprachzentrum mit den BA 44/45/47 gehört neben rostralen Anteilen des inferioren parietalen Kortex zum menschlichen SNS, welches bei der Ausführung, Imitation und Beobachtung von Handlungen aktiv ist (Buccino et al., 2001; Iacoboni et al., 1999; Rizzolatti et al., 2001; Rizzolatti & Craighero, 2004). Wie bereits in Kapitel 4.2.1.4 diskutiert wurde, könnte die Aktivierung des SNS in diesem ToM-Paradigma als Hinweis darauf verstanden werden, dass die Patienten die False-Belief-Aufgaben lösten, indem sie sich in die Protagonisten hineinversetzten und ihre mentalen Zustände simulierten. Dieser Prozess war bei den Kontrollprobanden womöglich nicht oder nicht zu dem Ausmaß notwendig, da Gesunde über eine hoch entwickelte Mentalisierungsfähigkeit verfügen, die automatisch in den jeweiligen Situationen abläuft. Gesunde müssen sich vermutlich nicht in jeder Situation, die ToM erfordert, von Neuem in die Personen hinein versetzen und die mentalen Zustände simulieren, wie es jedoch bei Schizophrenen der Fall zu sein scheint. In der Entwicklung von Kleinkindern hat sich gezeigt, dass Kinder die Fähigkeit zu Imitation viel früher erwerben als die Fähigkeit zur Zuschreibung von mentalen Zuständen (Legerstee, 1991). Es ist anzunehmen, dass Imitation als Voraussetzung für den Erwerb der ToM-Fähigkeit zu verstehen ist und somit eine basalere Funktion als das Mentalisieren darstellt. Diese basale Fähigkeit der Imitation scheint bei den Schizophrenen weitgehend unbeeinträchtigt zu sein. Die Defizite zeigen sich erst auf höheren kognitiven Ebenen. In der vorliegenden Studie scheinen die Patienten die Beeinträchtigung erfolgreich durch andere Strategien kompensieren zu können, wie z. B. durch Simulation der Überzeugungen anderer Personen oder interne Verbalisation.

Neben den Funktionsbereichen als motorisches Sprachzentrum und Teil des SNS ist der inferiore Frontalkortex auch ein wichtiges Areal bei der Inhibitionsleistung (z. B. Konishi et al., 1999; Liddle et al., 2001; Mathalon et al., 2003). Die Befunde bildgebender Untersuchungen sprechen zwar eher dafür, dass es sich um ein vorwiegend rechts lateralisiertes Netzwerk handelt. Allerdings ist die Dominanz der rechten Hemisphäre wohl eher graduell als absolut zu verstehen (Garavan et al., 2006). Auch wenn die Areale der linken Hemisphäre bei der Inhibition in den meisten Fällen ein geringeres BOLD-Signal zeigen, scheinen sie nicht unbeteiligt an der Reaktionsunterdrückung zu sein. Eine Studie von Swick et al. (2008) fand z. B. bei Patienten mit Läsionen im

linken inferioren Frontalkortex erhöhte Fehlerraten bei der Bearbeitung von Go/NoGo-Aufgaben im Vergleich zu gesunden Probanden. Es wäre also denkbar, dass in dieser Studie die Aktivierung des linken inferiorer Frontalkortex auch die für die Lösung der False-Belief-Aufgaben notwendige Unterdrückung der Realität widerspiegelt. Insgesamt weisen bildgebende Untersuchungen schizophrener Patienten zur inhibitorischen Kontrolle darauf hin, dass der inferiore Frontalkortex funktionell weniger stark beeinträchtigt zu sein scheint als andere Areale, wie z. B. der dorsolaterale Präfrontalkortex (Arce et al., 2006; Rubia et al., 2009; Rubia et al., 2001a; Kaldajian et al., 2007)

Des Weiteren zählt der inferiore Frontalkortex zum bereits ausführlich diskutierten Aufmerksamkeits-Reorientierungssystem. Hier scheint jedoch ebenso der rechten Hemisphäre eine größere Bedeutung zuzukommen (Corbetta et al., 2008). Inwieweit die Aktivierungen des linken inferioren frontalen Kortex der schizophrenen Patienten mit der Reorientierung auf verhaltensrelevante Stimuli in Zusammenhang gebracht werden können, bleibt unklar.

4.2.2.3 Lateraler dorsaler Präfrontalkortex

Eine weitere Region, welche die schizophrenen Patienten im Kontrast False-Belief > True-Belief aktivierten, lag im linken lateralen dorsalen Präfrontalkortex (BA 9). Dabei handelt es sich um ein Areal, das v. a. bei Aufgaben aktiviert wird, welche besondere Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis stellen und in denen ein Abruf aus dem episodischen Gedächtnis gefordert ist (Buckner et al., 1998; Wagner et al., 2005; Wood & Grafman, 2003). Es ist naheliegend, dass in der False-Belief-Bedingung der vorliegenden Arbeit höhere Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis gestellt waren als in der True-Belief-Bedingung, in der die Vpn nur den Ort, an dem der Protagonist sucht, mit der realen Lokalisation des Gegenstandes vergleichen mussten. In der False-Belief-Bedingung mussten die Probanden zusätzlich zur neuen Lokalisation des Gegenstandes auch die falsche Überzeugung des Protagonisten über die Lage des Objekts erinnern. Geht man davon aus, dass zur Lösung der False-Belief-Aufgaben auch eigene Erfahrungen und daraus entwickelte Konzepte herangezogen werden, könnte dies einen Abruf aus dem episodischen Gedächtnis bedeuten und somit eine Mehraktivierung des lateralen dorsalen Präfrontalkortex in der False-Belief-Bedingung erklären.

Der laterale dorsale Präfrontalkortex ist eines der am häufigsten gefundenen Areale, die mit inhibitorischer Kontrolle im Zusammenhang zu stehen scheinen (z. B. Liddle; Maguire et al., 2003; Matholon et al., 2003; Menon et al., 2001a; Rubia et al., 2001a). Aktivierungen dieser Region zeigten sich in den meisten Untersuchungen, die

Go/NoGo-Aufgaben als klassische Inhibitionsparadigmen verwendeten. Vorwiegend waren die Aktivierungen allerdings rechts lateralisiert. Es ist davon auszugehen, dass aber auch die linke Hemisphäre nicht unbeteiligt an einem Inhibitionsprozess ist (Garavan et al., 2006; Swick et al., 2008). Unterschiede hinsichtlich der Hemisphären können zum Teil auch auf die Verwendung unterschiedlicher experimenteller Paradigmen zurück geführt werden.

Darüber hinaus wird dem lateralen dorsalen Präfrontalkortex die Aufgabe der Top-Down-Modulation bei der Stimulusverarbeitung zugeschrieben (Blasi et al., 2006). Bei der Top-Down-Modulation werden innere Zustände, Absichten und Erfahrung in Handlungsabläufe miteinbezogen. Die Bottom-Up-Verarbeitung wird dagegen bei sensorischen Reizeinflüssen angewandt (Miller & Cohen, 2001). Besonders bei komplexen Aufgaben ist eine Top-Down-Modulation gefordert, wenn der Informationsfluss von „höheren“ zu „niedrigeren“ Zentren erfolgt und Information gespeichert und integriert werden muss, um eine aktuelle Aufgabe erfolgreich lösen zu können (Corbetta & Shulman, 2002). Die komplexere Aufgabenstellung in der False-Belief-Bedingung als in der True-Belief-Bedingung lässt auch eine stärker ausgeprägte Top-Down-Modulation vermuten, da die falsche Überzeugung des Protagonisten in die Realität integriert werden muss und Realität zugunsten der Überzeugung unterdrückt werden muss.

4.2.2.4 Mittlerer frontaler Gyrus

Aktivierungen, die mit dem Mentalisierungsprozess im Zusammenhang zu stehen scheinen, fanden sich wie in den Vorgängerstudien von Sommer et al. (2007b) sowie Rothmayr (2009) im mittleren frontalen Gyrus (BA 6). In dieser Studie aktivierten die schizophrenen Patienten allerdings nicht wie in der beiden anderen Untersuchungen in der rechten Hemisphäre, sondern nur linkshemisphärisch.

BA 6 scheint eine wichtige Rolle bei der räumlichen Verarbeitung, v. a. bei der Orientierung von Aufmerksamkeit sowie Raum- und Bewegungswahrnehmung, und bei Prozessen des Arbeitsgedächtnisses zu spielen (Cabeza & Nyberg, 2000; D'Esposito, 2007). In den meisten Studien wird BA 6 bei allgemeinen Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis aktiviert. Die Aktivierungen in diesem Areal scheinen nicht Material oder Aufgaben spezifisch zu sein. Außerdem sprechen viele Studien dafür, dass der mittlere frontale Gyrus (inklusive BA 6) beim Abruf aus dem semantischen und episodischen Gedächtnis beteiligt ist (vgl. Übersichtsarbeit von Cabeza & Nyberg, 2000). Es wird angenommen, dass der Abruf aus dem semantischen Gedächtnis in der Regel zu Aktivierungen in der linken Hemisphäre führt. Aus diesem Grund sprechen die links lateralisierten Aktivierungen von BA 6 in dieser Studie für einen Abruf aus dem seman-

tischen Gedächtnis (Cabeza & Nyberg, 2000). Es wäre möglich, dass schizophrene Patienten bei der Lösung der False-Belief-Aufgaben versuchen, sich an allgemeinem Faktenwissen über soziale Interaktionen aus dem semantischen Gedächtnis zu orientieren.

Eine andere Erklärung für die Aktivierung des mittleren frontalen Gyrus besteht in der Annahme, dass der mittlere frontale Gyrus neben der TPJ und dem inferioren frontalen Gyrus als ein Teil des ventralen frontoparietalen Netzwerks zu verstehen ist (Corbetta et al., 2008a; Corbetta & Shulman, 2002), welches v. a. in der rechten Hemisphäre lokalisiert ist. Dieses Netzwerk wird aktiviert, wenn für das Verhalten relevante Objekte entdeckt werden und während der Reorientierung von Aufmerksamkeit auf relevante Objekte (Corbetta et al., 2000). Das System scheint auch besonders dann aktiv zu sein, wenn relevante Objekte an unerwarteten Stellen erscheinen (Arrington et al., 2000; Corbetta et al., 2000). Es ist anzunehmen, dass eine enge Interaktion zwischen ventralem frontoparietalen und dorsalem frontoparietalen Netzwerks besteht (Corbetta & Shulman, 2002). Wenn Aufmerksamkeit auf eine neue Informationsquelle gerichtet wird, unterbricht demnach der Output des ventralen Netzwerks den Ablauf der Reaktionsauswahl im dorsalen Netzwerk, das wiederum Aufmerksamkeit auf ein neues relevantes Objekt richtet. In dem ToM-Paradigma der vorliegenden Arbeit scheint das ventrale Netzwerk in der False-Belief-Bedingung stärker beansprucht zu werden als in der True-Belief-Bedingung. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass die Aufmerksamkeit von der realen Lage des Gegenstandes auf die falsche Überzeugung des Protagonisten reorientiert werden muss. Mehr Aufmerksamkeit erfordert wahrscheinlich auch die Tatsache, dass die eine Person in der Bildergeschichte während des Transfers des Objekts nicht anwesend ist. Es ist anzunehmen, dass das ventrale Aufmerksamkeitssystem einen der Prozesse, die dem Mentalisieren zugrunde liegen, verkörpert. Allerdings bleibt nach dem aktuellen Stand der Forschung ungeklärt, inwieweit auch die linke Hemisphäre an dem Prozess der Aufmerksamkeits-Reorientierung beteiligt ist.

4.2.2.5 Einfluss der Symptomatik auf die Aktivierungen

Bisher wurde der Zusammenhang zwischen den neuronalen Aktivierungen, in den Gehirnregionen, die bei der Bearbeitung von ToM-Aufgaben aktiviert sind und der Ausprägung der schizophrenen Symptomatik noch nicht untersucht. Aus Verhaltensstudien geht hervor, dass eine zunehmende Negativsymptomatik und Erkrankungsdauer negative Auswirkungen auf die Mentalisierungsfähigkeit bei Schizophreniepatienten ausüben (Pickup & Frith, 2001; Mazza et al., 2001; Sprong et al., 2007).

Aufgrund dessen wurde in der vorliegenden Untersuchung angenommen, dass sich dieser Zusammenhang auch auf neuronaler Ebene zeigen würde. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen allerdings nicht dafür, dass die Psychopathologie oder die Erkrankungsdauer einen Einfluss auf die während der Bearbeitung der ToM-Aufgaben aktivierten Gehirnareale hatten. Da die Streuung in der Patientengruppe bzgl. der PANSS-Werte und der Erkrankungsdauer gering war, ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Korrelationen jedoch eingeschränkt.

Zusammenfassend ergab sich in der Gruppe der Schizophreniepatienten ein neuronales Netzwerk, das Anteile des mittleren frontalen Gyrus (BA 6), des lateralen dorsalen Präfrontalkortex (BA 9/8), des inferior Frontalkortex (BA 44/45/47) sowie des medialen dorsalen Präfrontalkortex (BA 8/32) einschließt und bei der Zuschreibung von Überzeugungen aktiv zu sein scheint. Anders als bei den Gesunden lagen die Aktivierungen ausschließlich in der linken Hemisphäre. Prozesse wie Aufmerksamkeits-Reorientierung, inhibitorische Kontrolle, die Top-Down-Modulation von Reizen sowie das Arbeitsgedächtnis scheinen bei der Lösung der False-Belief-Aufgaben für die Schizophreniepatienten eine herausragende Rolle zu spielen. Dabei greifen Schizophrenie möglicherweise auf andere Strategien zurück als die Gesunden, wie z. B. auf Simulation, die durch die Beteiligung des SNS zum Ausdruck kommt, oder interne Verbalisation, worauf die Aktivierung des Broca-Areals hinweist.

4.2.3 Direkter Gruppenvergleich

Bei der deskriptiven Gegenüberstellung der Aktivierungen des Kontrasts False-Belief > True-Belief der Kontrollgruppe und der schizophrenen Patienten wurde deutlich, dass sich die beiden Gruppen erheblich in den während des Mentalisierungsprozesses aktivierten Gehirnarealen unterscheiden.

Im direkten statistischen Gruppenvergleich zwischen Schizophrenen und Gesunden für den Kontrast False-Belief > True-Belief ergab sich nur ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die schizophrenen Patienten zeigten gegenüber der Kontrollgruppe eine Mehraktivierung im linken lateralen dorsalen Präfrontalkortex (BA 6/9) bei der Zuschreibung von Überzeugungen. Wie bereits unter 4.2.2.3 diskutiert wurde handelt es sich dabei um ein Areal, das v. a. bei Aufgaben aktiviert wird, die besondere Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis stellen (Wood & Grafman, 2003) und die mit inhibitorischer Kontrolle verbunden zu sein scheinen (z. B. Liddle et al., 2001; Maguire et al., 2003; Matholon et al., 2003; Menon et al., 2001a; Rubia et al., 2001a). Es ist anzunehmen, dass diese Prozesse bei Gesunden weitgehend automatisiert ablaufen.

Bei Schizophrenen bedarf es vermutlich mehr Anstrengung im Bereich des Arbeitsgedächtnisses sowie bei der inhibitorischen Kontrolle unerwünschter Antworten, was zu einer Mehraktivierung in dem mit diesen Funktionen im Zusammenhang stehenden Areal geführt hat. Das Arbeitsgedächtnis ist nicht nur dafür zuständig, die Aufgabeninstruktion abrufbereit zu halten, sondern v. a. in der False-Belief-Bedingung auch dafür, neben der wirklichen Position des Gegenstandes die falsche Überzeugung des Protagonisten zu erinnern. Inhibitorische Fähigkeiten sind im Decoupling-Prozess gefordert, weil die Realität zugunsten der falschen Überzeugung des Protagonisten unterdrückt werden muss. Da Schizophreniepatienten sowohl im Bereich des Arbeitsgedächtnisses (Wolf & Walter, 2008) als auch zum Teil bei der Inhibition (Laurens et al., 2003; Weisbrod et al., 2000) Defizite aufweisen, wäre es möglich, dass sie mehr Anstrengung in diesen Bereichen aufwenden müssen als Gesunde, was sich auf neuronaler Ebene in Mehraktivierungen in den entsprechenden Regionen äußert. Arbeitsgedächtnis und inhibitorische Kontrolle scheinen einen wichtigen Beitrag zur Bearbeitung komplexer Aufgaben wie auch bei der Bearbeitung von False-Belief-Aufgaben zu leisten. In diesem Sinn wären die Ergebnisse als erfolgreiche Kompensation der vorhandenen Beeinträchtigungen Schizophrener zu deuten, da sich die Patienten auf Verhaltensebene hinsichtlich ihrer ToM-Leistung nicht von den Gesunden unterscheiden.

Wie erwartet zeigten die Schizophreniepatienten veränderte neuronale Aktivierungsmuster bei der Lösung der ToM-Aufgaben. Allerdings ergaben sich keine Minderaktivierungen in medialen präfrontalen Regionen im Vergleich zu den Gesunden, wie es aufgrund der Literatur angenommen wurde (vgl. Brüne et al., 2011; Brunet et al., 2003; Russel et al., 2000). Bislang existieren erst wenige funktionell bildgebende Studien, in denen die ToM-Fähigkeit Schizophrener untersucht wurde. Die Vergleichbarkeit der wenigen Ergebnisse ist durch die kleinen Stichproben und die Heterogenität in den Patientengruppen erheblich eingeschränkt. Die Abweichungen der Ergebnisse zwischen den Untersuchungen lassen sich auch zum Teil auf die unterschiedlichen ToM-Paradigmen zurückführen. In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal das klassische False-Belief-Paradigma verwendet. In der Studie von Russel et al. (2000) wurde beispielsweise im so genannten „Eyes Task“ eher die Emotionsdekodierung als die ToM untersucht. Die Autoren fanden in der Untersuchung verminderte Aktivierungen der schizophrenen Patienten im mittleren und inferioren Frontalkortex (BA 9/44/45). Allerdings schnitten die Patienten in der Studie auch auf Verhaltensebene schlechter ab als die Kontrollprobanden. Es könnte somit eine Korrelation zwischen Leistungseinbußen und Minderaktivierungen gegeben haben. Außerdem nahmen nur fünf Patienten an der Studie teil. Brüne et al. (2011) verwendeten in ihrer fMRT-Studie

einen „Picture-Sequencing“-Test (Brüne, 2005), der mehrere ToM-Komponenten wie die Zuschreibung von Überzeugungen, Wissen und Absichten gleichzeitig erfasste. Auch in dieser Untersuchung aktivierten die Gesunden das ToM-Netzwerk stärker als die Schizophrenen, v. a. in medialen frontalen Regionen sowie im mittleren und superioren temporalen Gyrus. In der Intentionsattributionsstudie von Brunet et al. (2003), in der die Schizophrenen in ihrer ToM-Leistung schlechter abschnitten als die Gesunden, fehlten bei den Patienten im Gegensatz zu den Gesunden Aktivierungen im medialen Präfrontalkortex. Brüne et al. (2005) untersuchten ebenfalls die Zuschreibung von Intentionen. Auf Verhaltensebene zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Allerdings ergaben sich im Präfrontalkortex Minderaktivierungen seitens der schizophrenen Patienten im anterioren Cingulum. Wie in der vorliegenden ToM-Studie kam es jedoch auch zu Mehraktivierungen der Patienten, wie u. a. im dorsalen frontalen Gyrus (BA 9), allerdings eher medial gelegenen als in der vorliegenden Arbeit. Auch in der PET-Studie von Andreasen et al. (2008) ergaben sich neben den Minderaktivierungen im rechten anterioren Cingulum, im rechten inferioren und linken anterioren frontalen Gyrus sowie der rechten posterioren Insula Mehraktivierungen der schizophrenen Patienten. Diese lagen hauptsächlich in der rechten Hemisphäre. Sie schlossen aber auch, ähnlich wie in der vorliegenden Untersuchung, den linken dorsolateralen frontalen Gyrus ein, dessen Aktivierung die Autoren im Zusammenhang mit den Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis sahen (Andreasen et al., 2008). Obwohl es sich in der Untersuchung von Andreasen et al. (2008) um ein verbales ToM-Paradigma handelte, lagen die Mehraktivierungen der Patienten hauptsächlich in der rechten Hemisphäre. Die Autoren vermuten, dass die Seitenverschiebung eine gestörte hemisphärische Lateralisierung widerspiegelt, wie sie z. B. auch in den Arbeiten von Crow beschrieben wurde (Crow, 1997; Crow & Waddington, 2000). Auch in der vorliegenden Studie waren die Aktivierungen der Schizophreniepatienten in der anderen Hemisphäre als bei den Gesunden lokalisiert, was ebenso auf eine gestörte Lateralisierung Schizophrener hindeuten könnte. An Schizophrenie Erkrankte zeigen Einbußen in einer Reihe von kognitiven Domänen. Dies könnte laut Andreasen et al. (2008) dazu führen, dass sie auf mehr Ressourcen im Gehirn zurückgreifen müssen, um die gleiche Leistung wie Gesunde zu erbringen. Auf neuronaler Ebene äußert sich dies in den Mehraktivierungen.

Anders als in vorangegangenen Untersuchungen wurden in dieser Studie zur Untersuchung der Überzeugungsattribution keine Minderaktivierungen der schizophrenen Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden gefunden. Allerdings zeigten sich Mehraktivierungen im linken lateralen dorsalen Präfrontalkortex und deutliche Unter-

schiede in den Aktivierungsmustern beim deskriptiven Vergleich der Gruppen. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die Schizophrenen bei der Lösung der ToM-Aufgaben auf andere Strategien zurückgriffen als die Gesunden. Da die Patienten in ihrer Mentalisierungsleistung nicht unter den Kontrollprobanden lagen, scheint es, dass ihre Lösungsstrategie im Sinne eines Kompensationsmechanismus bei den relativ einfachen ToM-Aufgaben erster Ordnung erfolgreich war. Wie erste Studien zeigen konnten, ist dies wohl bei komplexeren ToM-Aufgaben sowie in realen sozialen Situationen - im Gegenteil zu den „Offline“-Mentalisierungsbedingungen der meisten klinischen Studien - nicht mehr der Fall. Dann werden die Beeinträchtigungen der schizophrenen Patienten in der Beliefattribution, die vorher bereits auf neuronaler Ebene zum Ausdruck kamen, auch im Verhalten sichtbar.

5. Theorie: Studie II - Inhibitorische Kontrolle und Zusammenhänge mit der Überzeugungsattribution

Auf den ersten Blick scheint es sich bei der ToM und den Exekutivfunktionen um sehr unterschiedliche Konzepte zu handeln. Es existieren jedoch Hinweise darauf, dass diese Funktionen eng miteinander verknüpft sind. Sowohl auf behavioraler als auch auf neuronaler Ebene konnten verschiedene Studien eine Verbindung zwischen der ToM und den EF, insbesondere der inhibitorischen Kontrolle (= *Inhibitory Control*, IC) deutlich machen (Kain & Perner, 2005). Beispielsweise fanden Perner und Lang (1999) in einer Verhaltensstudie eine starke Korrelation zwischen EF und ToM-Fähigkeit bei Kindern. Auch bei Erwachsenen scheinen die beiden Funktionen zu korrelieren (Chasiotis & Kiessling, 2004). Außerdem ist aus der Entwicklungspsychologie bekannt, dass IC und ToM einem ähnlichen entwicklungspsychologischen Verlauf mit signifikanten Verbesserungen im Alter von drei bis sechs Jahren unterliegen (Bedard et al., 2002; Wellman et al., 2001; Wellman & Liu, 2004; Zelazo et al., 2003; Zelazo, 2004). Auch Ergebnisse auf neuronaler Ebene weisen auf einen Zusammenhang zwischen Tom und IC hin. Bestimmte Gehirnareale scheinen sowohl während der Bearbeitung von ToM- als auch bei IC-Aufgaben aktiviert zu werden (Buchsbaum et al., 2005; Perner & Aichhorn, 2008; Rothmayr, 2009).

In Studie I der vorliegenden Arbeit zeigten sich bei der Untersuchung der neuronalen Korrelate der Überzeugungsattribution bei den Kontrollprobanden Aktivierungen in Gehirnregionen, die in der Literatur nicht nur bei ToM-Aufgaben gefunden wurden, sondern auch in einer Reihe von Studien zur IC. Dies war bei den Schizophreniepatienten jedoch nicht der Fall. Es stellt sich also die Frage, ob die Zusammenhänge zwischen ToM und IC nur bei Gesunden vorzufinden sind, oder ob sie auch bei den Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie bestehen. Von manchen Autoren wurde angenommen, dass das ToM-Defizit Schizophrener lediglich eine Folge allgemeiner kognitiver Beeinträchtigungen darstellt (Brüne, 2003; Doody, 1998). Andere wiederum sind der Meinung, dass es sich bei den ToM- und IC-Einbußen um unabhängige Defizite handelt (Mazza et al., 2001; Pickup, 2008), Dies würde dafür sprechen, dass die Patienten auf unterschiedliche neuronale Netzwerke bei der Ausübung von des Mentalisierens und der IC zurückgreifen.

Im folgenden Teil der Arbeit soll einleitend auf die Definition der EF und der IC sowie deren neuronale Korrelate bei Gesunden und schizophrenen Patienten eingegan-

gen werden. Außerdem werden die Zusammenhänge zwischen der ToM und der IC erläutert.

5.1 Exekutivfunktionen und inhibitorische Kontrolle

Der Begriff *Exekutivfunktionen* (EF) bezieht sich auf höhere mentale Prozesse, die zielgerichtetem Verhalten zugrunde liegen und die für die Verhaltensplanung, -steuerung und -überwachung unter Berücksichtigung wechselnder Umweltbedingungen zuständig sind (Miyake et al., 2000; Sodian & Hülken, 2005). Zu diesen Prozessen zählen kognitive Funktionen, wie z. B. inhibitorische Kontrolle, Zielsetzung, Handlungsplanung, Entscheidungsfindung, Impulskontrolle, das Überwachen von Handlungsergebnissen (Monitoring) sowie Fehlerkorrektur. Auch die Fertigkeit, den Fokus der Aufmerksamkeit zu wechseln, oder die Manipulation von Inhalten aus dem Arbeitsgedächtnis machen einen wesentlichen Teil der EF aus (Burgess, 1997; Müller, 2008; Stirling & Elliot, 2008). Inhibitorische Kontrolle (IC), eine zentrale Komponente der EF, bezeichnet die Fähigkeit, eine unerwünschte Handlung oder Handlungstendenz zu unterdrücken. Durch Reaktionsunterdrückung wird die Auswahl zielgerichteter Verhaltensweisen sowie Korrekturverhalten und eine Leistungsoptimierung ermöglicht. Die IC stellt somit einen wesentlichen Bestandteil der meisten alltäglichen Handlungen dar (Simmonds et al., 2008).

5.1.1 Entwicklung und Erhebung der EF und der IC

Verschiedene entwicklungspsychologische Studien konnten zeigen, dass Kinder zwischen drei und sechs Jahren bedeutende Fortschritte hinsichtlich der Entwicklung der EF machen (Sodian & Hülken, 2005). Die Ergebnisse weisen auf eine U-förmige Kurve bzgl. der Entwicklung der EF hin, wobei sich die Fähigkeit von der Kindheit bis zum Erwachsenenalter verbessert und im höheren Alter wieder abnimmt (Carlson, 2003; Rubia et al., 2006; Zelazo et al., 2004). Dies scheint auch bei der IC der Fall zu sein (Bedard et al., 2002). Carlson (2005) untersuchte beispielsweise die Entwicklung verschiedener kognitiver Aspekte bei Kindern im Alter von zwei bis sechs Jahren anhand einer ausführlichen Testbatterie zu den EF. Die Ergebnisse weisen auf einen Leistungszuwachs in allen Aufgaben mit zunehmendem Alter hin und standen nicht im Zusammenhang mit den verbalen Fähigkeiten der Kinder.

Nach Carlson (2005) spiegeln diese Veränderungen möglicherweise die strukturelle und funktionelle Reifung des Gehirns wieder, die in diesem Alter von statten geht,

sowie eine zunehmende Exposition an soziale Erfahrungen. Ergebnisse auf neuronaler Ebene, welche reifungsbedingte Veränderungen des Gehirns, wie z. B. synaptisches Pruning, Reorganisation sowie Veränderungen des Verhältnisses von grauer und weißer Substanz aufzeigen konnten, unterstützen die Annahmen von Carlson (Huttenlocher & Dabholkar, 1997).

Neben dem häufig verwendeten Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST; Buchsbaum et al., 2005) oder dem bekannten Stroop-Test (Stroop, 1935; Bäumlner, 1985) ist ein wichtiges Verfahren zur Überprüfung der IC das Go/NoGo-Paradigma, das auch in der vorliegenden Studie verwendet wurde. Go/NoGo-Aufgaben fordern in der Regel Entscheidungen bzw. lösen Konflikte zwischen einer Reaktionstendenz und der tatsächlich auszuführenden Reaktion aus (Müller, 2008). In einem klassischen Go/NoGo-Paradigma werden den Vpn in zufälliger Reihenfolge Stimuli am Computerbildschirm präsentiert, auf die mit einem Tasterdruck reagiert werden soll (Go-Bedingung), während bei der Präsentation eines anderen Stimulustypen die Reaktion unterdrückt werden soll (NoGo-Bedingung). Um eine möglichst starke Antworttendenz auszubilden, ist in den meisten Tests die Anzahl der Go-Durchgänge höher als die der NoGo-Durchgänge. Als Reizmaterial dienen in den klassischen Go/NoGo-Aufgaben zwei unterschiedliche Stimuli, die nacheinander präsentiert werden. Ein Tasterdruck wird immer dann gefordert, wenn sich die aufeinanderfolgenden Reize voneinander unterscheiden (z. B. XOXOXOX). Wird derselbe Stimulus wiederholt gezeigt, soll keine Reaktion erfolgen (z. B.:XOXOXXO; Bellgrove et al., 2004; Hester et al., 2004). Die Inhibitionsleistung setzt sich aus den richtig erfolgten Reaktionen (Hits) in der Go-Bedingung sowie den korrekt unterdrückten Reaktionen in der NoGo-Bedingung (Correct Rejections) zusammen. Eine Variante der Go/NoGo-Tests enthält beispielsweise auch der Continuous-Performance-Test (CPT nach Conners & Staff, 2000), in dem nur dann reagiert werden darf, wenn auf ein vorher präsentiertes A ein X folgt (AX-CPT). Eine andere Form zur Erhebung der IC stellt der sogenannte Stop-Signal-Test dar (Li et al., 2006). In diesem Test wird nach jedem Go-Stimulus eine Reaktion verlangt, außer es erscheint kurz nach dem Stimulus ein Stop-Signal, welches signalisiert, dass die Reaktion unterdrückt werden soll. Die Stop-Signal-Reaktionszeit liefert einen guten Schätzwert für die Inhibitionsleistung.

5.1.2 Neuronale Korrelate der inhibitorischen Kontrolle

Es existiert eine Vielzahl von Studien, in denen die neuronalen Korrelate der IC untersucht wurden. Läsionsstudien weisen auf eine wichtige Rolle des präfrontalen Kortex bei IC hin. Bei Stuss (2001a) schnitten nur die Patienten mit frontalen Läsionen

schlechter im Stroop-Test ab als die Patienten mit nicht-frontalen Läsionen und die gesunden Kontrollprobanden. In der Gruppe der Patienten mit frontalen Läsionen zeigte sich, dass eine Schädigung im non-cingulären superioren medialen Frontalkortex den größten Effekt auf die Testleistung ausübte. Das Ergebnis deutet auf eine besondere Funktion des superioren medialen Frontalkortex bei der IC hin. Auch Floden und Stuss (2006) kommen in ihrer Untersuchung, in der die Fähigkeit zur IC im Stop-Signal-Test ermittelt wurde, zu ähnlichen Ergebnissen. Die Patienten mit Läsionen im rechten superioren medialen frontalen Gyrus waren am stärksten in der IC-Aufgabe beeinträchtigt. Die Läsionsstudien weisen auf eine wichtige Rolle des superioren medialen Frontalkortex bei der Bearbeitung von Go/Nogo-Aufgaben hin.

Zu einer exakteren Bestimmung der an der IC beteiligten Kortexareale dienen fMRT-Studien. Menon et al. (2001a) verwendeten z. B. in ihrer Untersuchung ein Go/Nogo-Paradigma, in dem den Probanden eine Serie von Buchstaben präsentiert wurde. Die Probanden waren aufgefordert, auf das Erscheinen eines jeden Buchstaben mit einem Tastendruck zu reagieren, mit Ausnahme des Buchstabens X, bei dem sie die Reaktion unterlassen sollten. Aktivierungen, die im Zusammenhang mit inhibitorischer Kontrolle zu sehen waren, ergaben sich bilateral im dorsolateralen Präfrontalkortex (BA 9/46), im inferioren Frontalkortex (BA 45/47), im prämotorischen Kortex (BA 6), im inferioren Parietallappen (BA 39) sowie im anterioren Cingulum (BA 24). Ähnliche Aktivierungen in einem weitgehend rechts lateralisierten Netzwerk fanden Kelly et al. (2004) in einem Go/NoGo-Test, in dem die Vpn eine Taste drücken sollten, wenn auf den Buchstaben X ein Y folgte. Wiederholte sich der Buchstabe, so war keine Reaktion gefordert. Es zeigten sich Aktivierungen im dorsolateralen Präfrontalkortex (BA 9,46), im mittleren frontalen Gyrus (BA 9,10), im medialen frontalen Gyrus (BA 8,24), im Präcuneus (BA 7) sowie in der bilateralen TPJ (BA 40). Buchsbaum et al. (2005) führten eine Metaanalyse über 18 Studien durch, in denen ein Go/NoGo-Paradigma zur Erhebung der Inhibitionsfähigkeit verwendet wurde. Die Activation-Likelihood-Estimation (ALE)-Methode über die 18 Studien ergab ein lateralisiertes Netzwerk in der rechten Hemisphäre, das mit Inhibition in Verbindung stand und den dorsolateralen Präfrontalkortex (BA 9,46), den inferioren Frontalkortex (BA 44,46) und den medialen frontalen Gyrus umfasste. In einer Metaanalyse von Simmonds et al. (2008) konnten die Ergebnisse weitgehend repliziert werden. Gemeinsame Aktivierungen in insgesamt 11 Studien zur IC zeigten sich in der rechten Hemisphäre im superioren frontalen Gyrus (BA 9,44), im superioren medialen Frontalkortex (BA 6,32), im mittleren frontalen Gyrus (BA 6,10), im inferioren frontalen Gyrus (BA 9,44) und in der bilateralen TPJ (BA 40).

5.2 Zusammenhänge zwischen der ToM und der IC auf behavioraler Ebene

Da die ToM und die IC ähnliche Entwicklungsverläufe mit bedeutenden Fortschritten von Kleinkindern in beiden Fähigkeiten im Alter von drei bis sechs Jahren aufweisen, wurde in verschiedenen Studien ein möglicher Zusammenhang zwischen diesen Funktionen untersucht. Nach einer Metaanalyse von Perner und Lang (1999) beträgt die durchschnittliche Effektstärke der beobachteten Korrelation zwischen ToM- und verschiedenen EF-Aufgaben im Alter von drei bis sechs Jahren 1.08 und kann als großer Effekt eingestuft werden. Drei Teilbereiche der EF wurden als bedeutsame Verbindung zu der Entwicklung der ToM erachtet: Arbeitsgedächtnis, IC und mentale Flexibilität. Ein besonders starker Zusammenhang ist dabei zwischen der ToM und der IC vorzufinden, der robuster ist als die Verbindung zwischen der ToM und dem Arbeitsgedächtnis und sogar dann im gleichen Maß bestehen bleibt, wenn das Alter und die verbale oder nonverbale Fähigkeit kontrolliert werden (Kain & Perner, 2005). Carlson und Moses (2001) sowie Hala et al. (2003) sind der Meinung, dass die IC v. a. dann ein starker Prädiktor für ToM-Leistung ist, wenn die IC-Aufgaben mit anspruchsvolleren kognitiven Anforderungen, speziell mit größeren Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis, verknüpft sind.

Carlson et al. (2001) untersuchten in ihrer Studie 107 Kinder im Alter von drei und vier Jahren mit einer Multitask-Testbatterie zur IC und ToM, wobei unter den ToM-Tests auch zwei Aufgaben zur Zuschreibung falscher Überzeugungen enthalten waren. Hierbei ergab sich eine starke Korrelation für die Leistung in den IC- und ToM-Aufgaben. Die Korrelation blieb auch dann signifikant, wenn nach verschiedenen Variablen wie Alter, Geschlecht und verbaler Fähigkeit kontrolliert wurde. Unter den IC-Aufgaben hatten diejenigen, welche die Unterdrückung einer dominanten Antworttendenz erforderten, eine größere Vorhersagekraft für die ToM-Leistung als die Aufgaben, die eine Verzögerung einer dominanten Antwort verlangten. In einer Folgestudie von Carlson et al. (2002) an insgesamt 47 Kindern von drei bis fünf Jahren zeigte sich ebenso eine starke Korrelation zwischen der IC und der Leistung in einer Belief-Reasoning-Aufgabe. Die Korrelation blieb sogar stark, wenn Arbeitsgedächtnis, verbale Fähigkeit und generelle Intelligenz kontrolliert wurden. Diese Ergebnisse unterstreichen die spezielle Verbindung zwischen der IC und der Zuschreibung von Überzeugungen. Unter den EF scheint die IC der bedeutendste Faktor zu sein, der den Zusammenhang zwischen EF und Belief-Attribution erklärt. Eine starke Korrelation zwischen der IC und der Zuschreibung falscher Überzeugungen wurde auch in einer Studie von Flynn (2004) gefunden. In der longitudinalen Untersuchung wurden die Kinder zwischen drei

und vier Jahren monatlich über einen Zeitraum von einem halben Jahr getestet. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die frühe IC-Fähigkeit die spätere Leistung hinsichtlich der Belief-Attribution vorhersagte. Ein frühes Verständnis für falsche Überzeugungen konnte jedoch die spätere IC-Leistung nicht vorhersagen. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die IC eine notwendige Voraussetzung für die Entwicklung der Mentalisierungsfähigkeit darstellt.

Auch in einigen anderen Studien wurden starke Zusammenhänge zwischen der IC und der Zuschreibung von Überzeugungen bei Kindern gefunden (z. B. Carlson et al., 2004; Hughes & Ensor, 2007; Müller et al., 2005). Die starke Korrelation dieser Fähigkeiten scheint auch bei Kindern verschiedener kultureller Hintergründe zu bestehen (Chasiotis et al., 2007; Sabbagh et al., 2006).

Mit einer anderen Herangehensweise konnten Kloo und Perner (2003) auf den Zusammenhang zwischen der IC und der ToM aufmerksam machen. Die Autoren erforschten die Effekte eines Trainings in der IC oder in der Zuschreibung von Überzeugungen. 74 Kinder zwischen 3,0 und 4,7 Jahren nahmen an der Studie teil. Sie wurden einer von drei Gruppen zugeteilt: eine Gruppe, die ein Training in den False-Belief-Geschichten, eine die ein IC-Training im „Dimensional Change Card Sorting“- (DCCS) Test erhielt und eine Kontrollgruppe, die in einer „Number-Conservation“-Aufgabe trainiert wurde. Das Training begann eine Woche nach der Vortestung und bestand aus zwei Einheiten pro Woche. Die Post-Testung fand eine Woche nach der letzten Trainingssitzung statt. Im Prä- und Post-Test wurden alle drei Bereiche untersucht: IC, False-Belief-Reasoning sowie Number Conservation. Ein Vergleich der Prä- und Post-testergebnisse ergab, dass das Training im DCCS-Test sowohl die Leistung in diesem Test selbst als auch die Leistung in den False-Belief-Aufgaben verbesserte. Auch die Gruppe, welche in den False-Belief-Aufgaben trainiert wurde, verbesserte sich im DCCS-Test. Bei der Kontrollgruppe blieben die Trainingseffekte aus. Dieses Ergebnis weist zum ersten Mal auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der ToM und der IC hin. Allerdings kann dadurch noch nicht der Prozess erklärt werden, der dieser Verbindung zugrunde liegt.

Die meisten Studien zur Klärung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der IC und der ToM bezogen sich bisher auf Vorschulkinder im Alter zwischen drei und fünf Jahren. Es stellt sich die Frage, ob diese Korrelation für Erwachsene genauso gilt. Chasiotis und Kießling (2004) gingen dieser Frage nach, indem sie den Zusammenhang bei Erwachsenen zwischen 17 und 59 Jahren anhand von ToM-Geschichten, die das mentalistische Verständnis komplexer sozialer Situationen erforderten, sowie die Leistung im modifizierten Selbstregulations- und Konzentrationstest (SRKT-K, Kuhl und Kraska, 1992) als Maß für die IC, untersuchten. Die aus dem Kindesalter bekannte

Korrelation zwischen der IC und der ToM konnte in der Studie von Chasiotis und Kießling (2004) auch bei Erwachsenen bestätigt werden.

In einer Untersuchung von German und Hehman (2006) wurde eine Gruppe älterer Menschen zwischen 62 und 90 Jahren mit Jüngeren im Alter von 18 bis 26 Jahren hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen den EF und der Belief-Attribution verglichen. Die EF-Testbatterie schloss Tests zur IC wie den Stroop-Test und den selbigem ähnlichen „Tag/Nacht“-Test ein. Eine Besonderheit der Belief-Geschichten war, dass die Anforderungen an die EF variiert wurden. Die Ergebnisse der EF-Testbatterie zeigten, dass v. a. die Maße für die IC sowie die Verarbeitungsgeschwindigkeit in der Lage waren, die meiste Varianz in der Bearbeitungsgenauigkeit und -geschwindigkeit im Belief-Reasoning-Test aufzuklären. Eine beeinträchtigte Fähigkeit in der IC konnte im speziellen eine Verschlechterung der Zuschreibung von Überzeugungen im höheren Alter erklären. Auch andere Autoren berichten von einer Abnahme der IC-Fähigkeit im Alter (z. B. McKinnon & Moscovitch, 2007).

5.3 Zusammenhänge zwischen der ToM und der IC auf neuronaler Ebene

Bei Betrachtung der Ergebnisse verschiedener funktionell bildgebender Studien zur ToM und zur IC fällt auf, dass manche Gehirnareale sowohl während der Zuschreibung mentaler Zustände als auch während des Inhibitionsprozesses aktiv sind (Zur IC siehe z. B. Mathalon et al., 2003; Menon et al., 2001; Rubia et al., 2001a; für die ToM siehe z. B. Perner & Aichhorn, 2008; Sommer et al., 2007b). In der fMRT-Studie von Rothmayr (2009), in der zum ersten mal die gemeinsamen und unterschiedlichen Netzwerke der ToM und der IC innerhalb einer Studie untersucht wurden, zeigten sich weitgehende Überlappungen hinsichtlich der neuronalen Aktivierungsmuster für beide Funktionen. Neben funktionell bildgebenden Untersuchungen können außerdem Läsionsstudien einen Einblick geben, inwieweit bestimmte Regionen an der ToM- und IC-Fähigkeit beteiligt sind und inwiefern beiden Funktionen miteinander verknüpft sind.

5.3.1 Die Auswirkung von Gehirnläsionen auf die IC- und ToM-Fähigkeit

Bislang wurden erst in wenigen Studien Patienten mit Gehirnläsionen im Bereich des Präfrontalkortex in ihrer Fähigkeit, mentale Zustände zuzuschreiben und dominante Antworten zu unterdrücken, getestet. Die Stichproben der Studien sind meist klein bzw.

handelt es sich bei zwei dieser Untersuchungen lediglich um einen Fallbericht. Ein weiteres Problem dieser Arbeiten ist, dass die Lokalisation der Läsion oft nicht genau spezifiziert ist. Da die Studien aber einen ersten Einblick in das Zusammenwirken der ToM und der IC geben, werden sie im Folgenden kurz aufgeführt.

Rowe et al. (2001) untersuchten die Leistung von 31 Patienten mit unilateralen frontalen Läsionen in einem False-Belief-Test und EF-Aufgaben (z. B. Stroop-Test, WCST) im Vergleich zu gesunden Probanden. Die Patienten sowohl mit rechtsseitiger als auch mit linkslateralisierter Schädigung waren bei der Zuschreibung von Überzeugungen beeinträchtigt. Die Defizite lassen sich nicht durch allgemeine Probleme mit den Aufgabenanforderungen erklären, da die Patienten in den Kontrollfragen, die keine Mentalisierung erforderten genauso gut wie die Gesunden abschnitten. Außerdem zeigten die Patienten eine schlechtere Leistung als die Kontrollen in fast allen EF-Aufgaben, Tests zur IC eingeschlossen. Obwohl Defizite in beiden Funktionen ersichtlich waren, ergab eine Kovarianzanalyse, dass die Beeinträchtigungen in der ToM und der IC unabhängig voneinander waren. Die Autoren argumentierten, dieses Ergebnis könne als möglicher Hinweis darauf verstanden werden, dass ein spezifisches ToM-Modul im frontalen Kortex besteht, welches weitgehend unabhängig von den EF erscheint.

Auch ein Fallbericht von Fine et al. (2001) weist darauf hin, dass die ToM nicht nur als Funktion der EF zu verstehen ist und dass sich die EF unabhängig von der ToM entwickeln und funktionieren können. Die Autoren berichten von dem Fall B. M., der in frühen Jahren eine linksseitige Amygdalaläsion erlitt und im Erwachsenenalter die Diagnose einer Schizophrenie sowie eines Aspergersyndroms erhielt. B. M. zeigte schwere Beeinträchtigungen in sämtlichen ToM-Aufgaben, allerdings keine Anzeichen von verschlechterter Leistung in den EF.

G. T., eine Patientin mit bilateraler Schädigung in den medialen Frontallappen und daraus resultierendem dysexekutiven Syndrom, gekennzeichnet durch Defizite im Planen und im Gedächtnis sowie mit der Neigung zu Konfabulationen, wies eine intakte ToM-Fähigkeit auf (Bird et al., 2004). Die Autoren machen darauf aufmerksam, dass nach diesen Erkenntnissen mediale frontale Regionen nicht unbedingt für eine intakte ToM notwendig sind. Auch in einigen klassischen EF-Tests, wie z. B. dem Stroop-Test oder dem modifizierten Kartensortier-Test, lag die Leistung der Patientin in einem mittleren Niveau.

In einer weiteren Studie zur Untersuchung der ToM- und der IC-Fähigkeit wurden 12 Patienten mit Gehirnläsionen getestet (Apperly et al., 2004). Von diesen waren vier Patienten, die Schädigungen im Präfrontalkortex aufwiesen, in ihrer Fähigkeit Überzeugungen zuzuschreiben, beeinträchtigt. Diese Defizite waren begleitet von Beeinträchtigungen in den EF, inklusive verschlechterter IC-Leistung. Drei weitere Patienten

mit Läsionen in der linken TPJ wiesen eine defizitäre ToM-Fähigkeit auf. Zwei dieser Patienten waren in den EF jedoch unbeeinträchtigt. Die Ergebnisse dieser Studie können als Hinweis darauf verstanden werden, dass der Präfrontalkortex sowohl für die ToM als auch für die EF eine besondere Rolle spielt. Allerdings können keine Aussagen darüber gemacht werden, ob eine Funktion möglicherweise der anderen unterliegt bzw. ob ein Bereich des Präfrontalkortex als Teil eines ToM-Moduls gesehen werden kann, so wie es Rowe et al. (2001) vorschlugen. In Bezug auf die linke TPJ wäre denkbar, dass sie wesentlich an einem Mentalisierungsprozess beteiligt ist.

Die Ergebnisse der Läsionsstudien deuten darauf hin, dass dem Präfrontalkortex tendenziell für die ToM und die IC eine wichtige Rolle zukommt. Die linke TPJ scheint v. a. für die Belief-Attribution von Bedeutung zu sein. Über zugrunde liegende Mechanismen bzw. die Existenz eines möglichen ToM-Moduls können auf Grundlage dieser Studien allerdings noch keine Aussagen getroffen werden. Die im Folgenden aufgeführten fMRT-Studien sollen einen weiteren Beitrag zu Klärung des Zusammenhangs zwischen der ToM und der IC liefern.

5.3.2 ToM und IC: Funktionelle Bildgebung

Bei Betrachtung der Ergebnisse funktionell bildgebender Studien zur Untersuchung der neuronalen Korrelate der ToM bzw. der IC fällt auf, dass sich zwischen den neuronalen Korrelaten beider Konzepte weitgehende Überlappungen ergeben.

Obwohl in den verschiedenen ToM-Studien auf teilweise sehr unterschiedliche Paradigmen zurückgegriffen wurde, ergaben sich relativ einheitliche Aktivierungsmuster für die Zuschreibung mentaler Zustände. Über die verschiedenen Studien hinweg, wurden zwei Schlüsselareale gefunden, die konsistent in den meisten Untersuchungen aktiviert wurden. Dabei handelt es sich um den medialen Präfrontalkortex (v. a. BA 9, 10, 32) und die bilaterale TPJ (BA 39, 40; Kain & Perner, 2005; Perner & Aichhorn, 2008; Saxe et al., 2004). In einigen Studien wurden auch die Temporalpole als mögliches Schlüsselareal für die ToM diskutiert (z. B. Frith & Frith, 2003; Gallagher & Frith, 2003). Neuere Studien konnten dies jedoch nicht bestätigen (z. B. Rothmayr, 2009; Sommer et al., 2007b). Auch in der vorliegenden Studie wurde keine Aktivierung bei der Zuschreibung falscher Überzeugungen in den Temporalpolen gefunden. In Übereinstimmung mit den meisten vorhergehenden Arbeiten wurde bei den gesunden Probanden der rechte mediale (dorsale) Präfrontalkortex (BA 6/8) sowie die rechte TPJ (BA 40) aktiviert. Aktivierungen ergaben sich außerdem im inferioren frontalen sowie im lateralen rostralen Präfrontalkortex.

In Bezug auf die IC weisen Studien auf ein rechtslateralisiertes Netzwerk hin, welches den medialen Präfrontalkortex (BA 6, 8, 9, 2), den dorsolateralen Präfrontalkortex (BA 9, 46) und die TPJ (BA 39, 40) umfasst. Des Weiteren wurde häufig eine Aktivierung des inferioren frontalen Gyrus gefunden (BA 44, 45, 47; Buchsbaum et al., 2005; Simmonds et al., 2008).

Bei einem Vergleich der neuronalen Netzwerke beider Funktionen erheben zwei A-reale den Anschein, wesentlich an der ToM und der IC beteiligt zu sein: der mediale Präfrontalkortex und die TPJ. Decety und Lamm (2007) untersuchten in einer Metaanalyse die mit der ToM- und der IC-assoziierte Aktivität in der rechten TPJ, um die genaue Lokalisation der TPJ-Aktivität beider Konzepte zu bestimmen. Insgesamt wurden 18 Studien, die mit der IC im Zusammenhang standen (Aufgaben zur Aufmerksamkeitsreorientierung) und 24 ToM-Studien eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigten eine wesentliche Überlappung der Aktivierungen beider Funktionen in der rechten TPJ.

Die Daten, die in der oben genannten Studie verwendet wurden, um die Aktivierungen der beiden Konzepte zu vergleichen, stammen allerdings aus unterschiedlichen Studien. Das bedeutet, dass die Ergebnisse auf verschiedene Stichproben sowie auf teilweise sehr unterschiedliche Paradigmen zurückgehen. Auch die Methoden zur Datengewinnung sind nicht immer homogen. In manche Studien wurde PET, in anderen fMRT verwendet. Auch innerhalb der fMRT-Experimente variierten die Scannerparameter. Aus diesem Grund versuchten Saxe et al. (2006) diese methodischen Probleme zu umgehen, indem sie die neuronalen Netzwerke der ToM und der IC in einer fMRT-Studie untersuchten. Laut Saxe et al. (2004) muss ein Areal, welches als Teil eines Mentalisierungsnetzwerk gesehen werden kann, zwei Kriterien erfüllen: Generalität und Spezifität. Ersteres bedeutet, dass die für ein ToM-Modul in Frage kommende Gehirnregion in allen Paradigmen aktiviert werden muss, in welchen die Zuschreibung von Überzeugungen gefordert ist. Das Kriterium der Spezifität verlangt, dass das Areal nur in Belief-Attributions-Aufgaben und nicht während anderer mentaler Operationen aktiviert wird. Die Forschergruppe um Saxe vertreten die Ansicht, dass die rechte TPJ diesen Anforderungen genügt (Saxe & Kanwisher, 2003; Saxe & Powell, 2006; Saxe & Wexler, 2005). Andere Autoren sind jedoch der Meinung, dass die TPJ nicht als domänen-spezifisches Areal für soziale Kognition angesehen werden kann, sondern dass die Region eher an mehreren kognitiven Prozessen beteiligt ist, welche auch außerhalb der ToM wirksam sind (Corbetta et al., 2008; Decety & Lamm, 2007). Im ersten Experiment ihrer Studie untersuchten Saxe et al. (2006) die neuronalen Korrelate der ToM und EF anhand eines Reaktions-Auswahl-Tests sowie einer ToM-Aufgabe, welche False-Fotograph-Geschichten sowie Belief-Geschichten enthielt. Im Reaktions-Auswahl-Test sollte immer dann eine Antworttaste gedrückt werden, wenn auf dem

Bildschirm eine Linie erschien, die sich von den anderen Linien in ihrer Länge unterschied. Handelte es sich um die kompatible Bedingung, so stimmte die Position des Targets mit der zu drückenden Taste überein. In der inkompatiblen Bedingung befand sich die Antworttaste um zwei Tasten verschoben zur Targetposition. Es ergaben sich Mehraktivierungen in der inkompatiblen Bedingung im Vergleich zur kompatiblen Bedingung bilateral im intraparietalen Sulcus, in der prä-SMA, bilateral im frontalen Gyrus und im rechten mittleren temporalen Gyrus. In der Belief-Bedingung aktivierten die Vpn mehr als in der False-Photograph-Aufgabe bilateral in der TPJ, im medialen Präfrontalkortex, im posterioren Cingulum, bilateral in der Amygdala sowie im rechten superioren temporalen Gyrus. Die Autoren gaben an, keine überlappenden Aktivierungen für die EF- und die ToM-Aufgabe gefunden zu haben. Allerdings wurden in ihrer Arbeit die kortikalen Regionen nicht nach Brodman Arealen spezifiziert. Außerdem wurden in ihrem Artikel nicht die signifikanten Aktivierungen der Gruppenanalyse auf einem Template-Gehirn dargestellt, sondern nur die Aktivierungen von vier einzelnen Probanden. Die Ergebnisse dieses Experiments dienten als Grundlage für die ROI-Analysen des Hauptexperiments der Studie, in dem eine der beiden Bedingungen False-Belief-Cartoons enthielt und in der anderen eine Reaktions-Auswahl verlangt wurde. Als Grundlage für beide Bedingungen diente dasselbe Stimulusmaterial. In der Reaktions-Auswahl-Aufgabe war gefordert, gemäß einem von zwei gegebenen Algorithmen zu antworten. Die False-Belief-Aufgabe glich inhaltlich dem klassischen „Maxi und die Schokolade“-Test nach Wimmer und Perner (1983). Gemeinsame Aktivierungen in beiden Bedingungen ergaben sich im medialen Präfrontalkortex, bilateral im parietalen Sulcus, im anterioren Cingulum und in der linken TPJ. Die rechte TPJ zeigte als einzige Region eine stärkere Aktivierung in der ToM-Bedingung als bei der Reaktions-Auswahl. Saxe et al. (2006) sehen in diesen Ergebnissen einen Hinweis darauf, dass die ToM auf EF beruht, aber auch auf der Rekrutierung einer spezifischen Region, nämlich der rechten TPJ. Die Autoren untersuchten einen Aspekt der EF, nämlich die Reaktions-Auswahl, bei der Zuschreibung von Überzeugungen. Reaktions-Auswahl-Aufgaben unterscheiden sich allerdings von IC-Paradigmen, da sie nicht die Unterdrückung einer vorherrschenden Antwort erfordern. In dem Hauptexperiment ist deshalb nicht davon auszugehen, dass die IC erhoben wurde. In der Vorstudie dagegen musste wahrscheinlich in der inkompatiblen Bedingung eine Antworttendenz unterdrückt werden, also ist anzunehmen, dass auch die IC-Fähigkeit mit erhoben wurde. Da sich die ToM- und die EF-Aufgaben beider Experimente voneinander unterschieden, ist es aber schwer, Hypothesen über den Zusammenhang zwischen der ToM und der IC daraus abzuleiten. Des Weiteren kann auf Grundlage dieser Studie auch nicht darauf ge-

geschlossen werden, dass nicht noch andere kognitive Prozesse existieren, welche die rechte TPJ aktivieren, aber nicht in der Studie von Saxe et al. (2006) rekrutiert wurden.

Mit der Frage, ob die rechte TPJ wirklich ein spezifisches Areal bei der Zuschreibung von Überzeugungen darstellt, beschäftigte sich Mitchell (2008). Da andere Studien gezeigt haben, dass die rechte TPJ auch am Prozess der Aufmerksamkeits-Reorientierung beteiligt zu sein scheint (Corbetta & Shulman, 2002; Serences et al., 2005), untersuchte Mitchell (2008) in einem fMRT-Experiment die neuronalen Korrelate der Aufmerksamkeits-Reorientierung und der Zuschreibung von Überzeugungen. Die ToM-Aufgabe entsprach dem von Saxe et al. (2006) verwendeten Paradigma. Bei der Aufgabe zur Aufmerksamkeits-Reorientierung handelte es sich um den „Posner Cueing Task“, in dem die Vpn eine Taste drücken sollen, welche die Lokalisation eines visuellen Stimulus anzeigt. Aktivierungen, die im Zusammenhang mit der Belief-Attribution standen, wurden in der rechten TPJ, dem medialen Präfrontalkortex und dem Präcuneus gefunden. Aufmerksamkeits-Reorientierung war lediglich mit Aktivierungen in der rechten TPJ assoziiert, die nahezu identisch mit der Aktivität der rechten TPJ während der Zuschreibung von Überzeugungen war. Da die rechte TPJ an beiden Prozessen beteiligt zu sein scheint, argumentierte Mitchell (2008), dass es sich bei der Region um ein nicht für die ToM spezifisches Areal handle und das von Saxe et al. (2004) geforderte Spezifitätskriterium nicht erfüllt sei. Stattdessen geht Mitchell (2008) davon aus, dass die Aufmerksamkeits-Reorientierung und die ToM auf gemeinsamen Prozessen beruhen, welche allerdings erst noch näher untersucht werden müssten. Die gleichen Aufgaben wie Mitchell (2008) verwendeten Scholz et al. (2009) in ihrer Studie. Von insgesamt 21 untersuchten Vpn zeigten 11 in beiden Tests Aktivierungen in der rechten TPJ. In einer folgenden ROI-Analyse, mit Fokus auf der rechten TPJ, ergab sich jedoch nur eine geringe räumliche Überschneidung zwischen der Belief- und der EF-Aufgabe. Bei diesen 11 Probanden zeigte sich, dass sich der durchschnittliche Gipfel der Aktivierung bei der Aufmerksamkeits-Reorientierung in der rechten TPJ eher superior gelegen als bei der Belief-Aktivierung befand. Deshalb sind Scholz et al. (2009) der Meinung, dass bei der ToM und der IC zwar ähnliche und benachbarte Areale innerhalb der rechten TPJ-Region rekrutiert werden, sich die Aktivierungen beider Prozesse aber trotzdem voneinander unterscheiden.

Rothmayr et al. (2009; 2010) untersuchten zum ersten Mal die Zusammenhänge zwischen der ToM und der IC anhand eines klassischen Go/NoGo-Paradigmas und einem False-Belief-Test, der an dem „Sally-Anne-Paradigma“ von Baron-Cohen et al. (1985) orientiert war. Der Vorteil der Studie war, dass in beiden Paradigmen das gleiche Stimulusmaterial verwendet wurde und dass ein Inner-Subjekt-Design zugrunde lag. Dies bedeutete, dass beide Aufgaben innerhalb einer fMRT-Messung präsentiert

wurden. Außerdem wurde eine Whole-Brain-Analyse durchgeführt. Somit konnten Schlussfolgerungen hinsichtlich der neuronalen Korrelate der ToM und der IC nicht nur in Bezug auf die rechte TPJ, sondern auch hinsichtlich des medialen Präfrontalkortex sowie weiterer Areale, die evtl. mit beiden Konzepten im Zusammenhang stehen, getroffen werden. Neuronale Korrelate der Attribution von falschen Überzeugungen zeigten sich bei Rothmayr et al. (2010) in Übereinstimmung mit vorhergehenden ToM-Studien bilateral in der TPJ, im dorsalen und ventralen medialen frontalen Gyrus, im mittleren und superioren frontalen Gyrus, im mittleren temporalen Gyrus und im Präcuneus sowie im Thalamus. Mit inhibitorischer Kontrolle waren Aktivierungen im rechten inferioren, mittleren und superioren frontalen Gyrus, im rechten medialen frontalen Gyrus, im rechten superioren temporalen Gyrus sowie bilateral in der TPJ assoziiert. Des Weiteren ergab eine Conjunction-Analyse gemeinsame Aktivierungen für die Zuschreibung von falschen Überzeugungen und inhibitorischer Kontrolle im rechten medialen dorsalen Präfrontalkortex, in der rechten TPJ, im ventralen Teil der linken TPJ sowie in Teilen des lateralen Präfrontalkortex. Anders als in der Studie von Scholz et al. (2009), in der sich innerhalb der TPJ die Aktivierungen der Belief-Attribution und der Aufmerksamkeits-Reorientierung unterschieden, zeigten sich bei Rothmayr et al. (2010) weitgehende Überlappungen in der rechten TPJ für die ToM und die IC. Die Ergebnisse stützen daher die Annahme von Mitchell (2008), der davon ausgeht, dass die rechte TPJ nicht spezifisch für die ToM anzusehen ist. Laut Rothmayr et al. (2010) ist die rechte TPJ als Teil eines ventralen Aufmerksamkeitssystems des menschlichen Gehirns zu verstehen, das dafür zuständig ist, die Aufmerksamkeit auf verhaltensrelevante Stimuli in der Umwelt zu lenken (vgl. Corbetta et al., 2008). Die Rolle der linken TPJ erscheint hingegen noch eher unklar. Nach den Ergebnissen von Rothmayr et al. (2010) wäre denkbar, dass der dorsale Teil an der ToM und der IC, der ventrale Teil der linken TPJ eher spezifisch an einem Mentalisierungsprozess beteiligt ist. Der rechte dorsale mediale Präfrontalkortex scheint wie die rechte TPJ für beide Prozesse eine bedeutsame Rolle zu spielen, wohingegen der linke dorsale mediale Präfrontalkortex nur bei der Zuschreibung falscher Überzeugungen aktiviert wurde. Dabei scheint der linke dorsale mediale Präfrontalkortex jedoch nicht spezifisch für die ToM zu sein, da er auch bei Aufgaben aktiviert wurde, welche keine ToM erforderten (Aichhorn et al., 2006; Bird et al., 2004; Saxe & Powell, 2006). Vielmehr gehen die Autoren davon aus, dass der linke dorsale mediale Präfrontalkortex bei stimulus-unabhängigen kognitiven Prozessen, die getrennt von Ereignissen aus der Umwelt ablaufen, eine Rolle spielt. Der rechte dorsale mediale Präfrontalkortex reflektiert vermutlich inhibitorische Prozesse, die sowohl für die IC als auch für die ToM bei der Unterdrückung der Realität grundlegend sind. Auch der bilaterale rostrale mediale Präfrontalkortex war nur in der

Mentalisierungsaufgabe aktiv. Das Ergebnis steht in Einklang mit früheren Studien, die die Bedeutung dieses Areal bei der Zuschreibung mentaler Zustände betonen (z. B.: Gilbert et al., 2006a). Die sich überschneidenden Aktivierungsmuster der ToM und der IC in der Studie von Rothmayr et al. (2010) sprechen dafür, dass beiden Konzepten gemeinsame kognitive Prozesse zugrunde liegen, wie z. B. Aufmerksamkeits-Reorientierung, Antwortunterdrückung sowie Prozesse des Arbeitsgedächtnis.

Auch wenn bislang kaum Studien existieren, die die gemeinsamen neuronalen Korrelate der ToM und der IC untersucht haben, gibt es erste Hinweise darauf, dass die beiden Konzepte auf einigen gemeinsamen kognitiven Prozessen beruhen. Dies führt zu überlappenden Aktivierungsmustern zwischen den beiden Funktionen. Dem rechten medialen Präfrontalkortex sowie der rechten TPJ scheint sowohl für die ToM als auch für die IC eine bedeutende Rolle zuzukommen.

5.4 Wie hängen ToM und IC zusammen? - Theorien und Hypothesen

Behaviorale Studien, aber auch Untersuchungen auf neuronaler Ebene, weisen auf einen Zusammenhang zwischen der ToM und der IC hin. Damit ist jedoch noch nicht geklärt, wie diese Verbindung zustande kommt bzw. es stellt sich die Frage nach der Kausalität des Zusammenhangs. Verschiedene Theorien versuchen, diese Frage zu beantworten. Auf diese Theorien soll im Folgenden kurz eingegangen werden.

Eine Möglichkeit, den Zusammenhang zwischen der ToM und der IC zu erklären, besteht in der Annahme einer funktionellen Abhängigkeit zwischen der Entwicklung der EF und der ToM. Russel (1996) geht davon aus, dass das Selbst-Monitoring als Teilbereich der EF eine Voraussetzung für das Bewusstsein über das eigene Ich darstellt, das wiederum für die Entwicklung der ToM notwendig ist. Dabei handelt es sich um Annahmen, die auch bei der „Emergence“-Theorie eine Rolle spielen (Carlson et al., 2002; Perner & Lang, 1999; Sabbagh et al., 2006). Entsprechend dieser Theorie ist die IC eine notwendige Voraussetzung für die ToM. Ein Kind muss seine eigenen Impulse inhibieren können, um in der Lage zu sein, die Aufmerksamkeit auf neue Situationen zu lenken und so auch die mentalen Zustände anderer Menschen beachten zu können. Dieser Theorie zufolge ist die IC nicht mehr für die Zuschreibung mentaler Zustände notwendig, wenn das Kind eine vollständige und effiziente ToM entwickelt hat. Ab diesem Zeitpunkt können das ToM- und das IC-Netzwerk wahrscheinlich unabhängig voneinander arbeiten. Empirische Unterstützung erfährt diese Theorie z. B. durch eine

Längsschnittstudie von Flynn (2007), in der das Ausmaß der frühen IC-Leistung die spätere ToM-Fähigkeit vorhersagen konnte. Dagegen waren die frühen Fähigkeiten in der Zuschreibung von Überzeugungen kein Prädiktor für die spätere IC-Leistung. Des Weiteren kann die „Emergence“-Theorie einige Ergebnisse auf Verhaltensebene erklären, die einen Zusammenhang zwischen der IC und der ToM bei Kindern im Alter von drei und fünf Jahren zeigten. Allerdings steht die Theorie im Widerspruch mit den Untersuchungen, die diesen Zusammenhang auch bei Erwachsenen fanden (German & Hehman, 2006; McKinnon & Moscovitch, 2007). Auch manche Ergebnisse aus der Forschung bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizits-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) lassen sich nicht anhand dieser Theorie erklären. Zu den Kernsymptomen der ADHS zählen Defizite der EF wie z. B. Unaufmerksamkeit, impulsives Verhalten, Hyperaktivität und gestörte IC (Sodian et al., 2003). Aufgrund der Korrelation zwischen der ToM und den EF bei Kindern wurde bei ADHS-Patienten eine beeinträchtigte ToM vermutet. Perner et al. (2002) konnten jedoch zeigen, dass dies nicht der Fall zu sein scheint. In ihrer Untersuchung waren Kinder mit der Diagnose ADHS, die eine schlechtere Leistung in den EF-Aufgaben zeigten als gesunde Kinder, unbeeinträchtigt in den ToM-Aufgaben. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Sodian und Hülken (2005). Kinder mit ADHS schnitten lediglich in der ToM-Aufgabe schlechter ab als Gesunde, welche besonders hohe inhibitorische Anforderungen stellte.

Die „Expression“- oder „Performance“-Theorie versucht die Zusammenhänge zwischen der IC und der ToM von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter zu erklären (Kloo & Perner, 2003; Perner & Lang, 1999; Siegal & Varley, 2002). Der Theorie zufolge enthalten ToM-Paradigmen eine IC-Komponente, d. h. die Aufgaben zur Zuschreibung von Überzeugungen erfordern die Unterdrückung des realen Zustands zugunsten des mentalen Zustands einer Person (Hughes & Russell, 1993; Russell et al., 1991). Es wird argumentiert, dass jüngere Kinder bereits ein Mentalisierungs-Konzept besitzen, schon lange bevor sie es wirklich einsetzen können. Nur die noch nicht vorhandene Fähigkeit zur Inhibition steht der Ausführung der Zuschreibung mentaler Zustände im Weg. Es gibt allerdings einige Hinweise darauf, dass eine IC-Komponente nicht das Problem einer False-Belief-Aufgabe darstellt, da ToM-Aufgaben auch ohne offensichtliche IC-Komponente bzw. mit geringen inhibitorischen Anforderungen von Kindern nicht besser gelöst werden konnten als traditionelle ToM-Aufgaben (Hughes, 1998; Perner & Lang, 1999).

Ähnlich wie in der „Expression“- oder „Performance“-Theorie vertreten andere Autoren die Annahme, dass der ToM verschiedene Komponenten zugrunde liegen. Sie gehen davon aus, dass es jedoch eine Art Kernsystem der ToM (oder auch einen „ToM-Mechanismus“) gibt, das von einem so genannten „Selection-Processor“ unter-

stützt wird (Leslie et al., 2004; Leslie et al., 2005). Dieser „Selection-Processor“ steht im Zusammenhang mit der IC. Gemäß der Theorie unterliegt die Entwicklung der Fähigkeit zur Zuschreibung von mentalen Zuständen einer Verbesserung der Inhibitionsfähigkeit, wobei das Hauptmentalisierungssystem relativ stabil bleibt. Auch dieser Annahme widersprechen die Ergebnisse, dass im frühen Kindesalter die Fähigkeit zur Überzeugungszuschreibung in Aufgaben mit geringeren exekutiven Anforderungen nicht verbessert werden kann (Leslie et al., 2004). Die Ergebnisse der Forschung mit ADHS-Patienten unterstützen wiederum die Hypothese, dass der grundlegende ToM-Mechanismus relativ stabil zu sein scheint und somit auch bei Patienten mit ADHS relativ unbeeinträchtigt bleibt (Sodian et al., 2003).

Wimmer (1989) schlägt vor, dass ein Kind durch die Entwicklung höher ausgearbeiteter mentaler Konzepte ein besseres Verständnis für die eigene Mentalität gewinnt und dieses bessere Verständnis dem Kind mehr Kontrolle über seine mentalen Prozesse und Handlungen gewährt. Dieses Erklärungsmodell geht von der Annahme aus, dass Mentalisieren eine Voraussetzung für die IC ist (Perner, 1998; Perner & Lang, 1999). Kinder müssen also verstehen, dass mentalen Zuständen Kausalität zugrunde liegt und, dass diese mentalen Zustände die treibende Kraft für die Handlungen von Menschen darstellen. Andererseits erfordert die IC das Verständnis, dass eine Tendenz existiert, eine falsche Handlung auszuführen und dass diese Handlung unterdrückt werden muss. Daher ist auch hier ein Verständnis für Kausalität gefordert. Das Wissen, dass mentale Zustände durch kausale Zusammenhänge bedingt sind, wird wahrscheinlich auch die IC-Fähigkeit fördern, welche wiederum ein Verständnis für Kausalität verlangt. Diese Theorie wird z. B. von Ergebnissen aus der ADHS-Forschung unterstützt (Sodian et al., 2003).

Erweiterte Theorien, die sich mit der Verbindung zwischen der ToM und der IC beschäftigen, schlagen einen bidirektionalen Zusammenhang zwischen den beiden Konzepten vor. Dementsprechend scheint der Erwerb der ToM zu einer verbesserten Fähigkeit in der IC führen, welche dann wiederum die Zuschreibung mentaler Zustände erleichtert, v. a. in Situationen mit hohen inhibitorischen Anforderungen (Sodian & Hülshen, 2005).

Des Weiteren können Ergebnisse von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, die bei der Bearbeitung von ToM- und/oder EF-Aufgaben Schwierigkeiten aufweisen, einen Beitrag zur Klärung des Zusammenhangs zwischen den beiden Funktionen liefern. Es wurden bereits Ergebnisse aus der ADHS-Forschung diskutiert, welche im Einklang mit manchen Theorien stehen, anderen Theorien jedoch eher widersprechen. Patienten mit Erkrankungen aus dem autistischen Spektrum sind darin beeinträchtigt, anderen mentale Zustände zuzuschreiben (Baron-Cohen et al., 1985; Sodian & Frith,

1992). Des Weiteren zeigen diese Patienten Defizite hinsichtlich der EF (Hill & Bird, 2006; Pennington & Ozonoff, 1996). Ozonoff et al. (1991) schlugen vor, dass Autisten deshalb Defizite in beiden Bereichen aufweisen, da die Prozessierung der ToM und der EF in derselben Region des medialen Präfrontalkortex von statten geht. Tatsächlich zeigten Autisten in funktionell bildgebenden Studien Minderaktivierungen bei der Bearbeitung von ToM-Aufgaben im medialen Präfrontalkortex (Castelli et al., 2002; Nieminen von Wendt et al., 2003). Gilbert et al. (2008) untersuchten die neuronalen Korrelate von EF-Aufgaben, die einen Wechsel zwischen stimulus-abhängiger und stimulus-unabhängiger kognitiver Verarbeitung erforderten. Auch hier ergaben sich bei Autisten im Vergleich zu gesunden Probanden Minderaktivierungen im Bereich des medialen Präfrontalkortex. Ein Grund für den Zusammenhang zwischen der ToM und den EF könnte demnach sein, dass die Prozessierung beider Konzepte in ähnlichen Gehirnarealen geschieht.

Verschiedene Theorien, Ergebnisse aus Untersuchungen auf behavioraler und auf neuronaler Ebene sowie Studien mit psychiatrischen Patienten haben versucht einen Beitrag zur Klärung des Zusammenhangs zwischen ToM und EF zu leisten. Es bedarf jedoch weiterer Forschung, um zu erklären, welcher Art die Verbindung zwischen den beiden Funktionen ist bzw. wie sie kausal zusammenhängen. Im Folgenden Teil der Arbeit soll der Zusammenhang zwischen der ToM und der IC bei schizophrenen Patienten diskutiert werden. Zunächst soll aber einführend ein Einblick in die Leistung Schizophrener bzgl. exekutiver Aufgaben, insbesondere der Aufgaben zur IC, sowie deren neuronale Korrelate gegeben werden.

5.5 EF und IC bei Schizophrenie

5.5.1 Ergebnisse auf behavioraler Ebene

Schizophrene Patienten weisen deutliche Beeinträchtigungen in den EF auf. Betroffen sind v. a. Handlungsplanung, Handlungsausführung und Handlungskontrolle (Müller, 2008). High-Risk-Studien, d. h. Untersuchungen an Personen, die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit mit sich tragen, später eine Schizophrenie zu entwickeln, zeigten, dass die exekutiven Defizite bereits in der Prodromalphase der Erkrankung vorhanden sind (Byrne et al., 1999). Eine Studie von Lencz et al. (2006) weist ebenfalls auf diese Beeinträchtigungen vor Ausbruch der ersten psychotischen Episode hin. Allerdings scheint es sich dabei nicht um den wichtigsten Prädiktor für das Ausbrechen einer

späteren Schizophrenie zu handeln. Auch Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (unter 18 Jahren) sowie Ersterkrankte zeigen bereits EF-Defizite (Rhinewine et al., 2005; Bilder et al., 2000). Chan et al. (2006) untersuchten 78 ersterkrankte Schizophreniepatienten ohne neuroleptische Medikation im Vergleich zu Gesunden und konnten bei den Schizophrenen Leistungsdefizite in den EF-Aufgaben feststellen. Die Leistungen in den Aufgaben, die eine Daueraufmerksamkeitskomponente enthielten, waren dagegen weniger beeinträchtigt. Patienten mit chronischem Verlauf wiesen im Vergleich stärkere Defizite in den Aufmerksamkeitsleistungen auf als in EF-Aufgaben. Die EF-Defizite Schizophrener scheinen jedoch über den Krankheitsverlauf hinweg relativ stabil zu bleiben (Rund et al., 2007; Stirling et al., 2003). Die Stabilität des Defizits sowie das Vorhandensein der Beeinträchtigungen vor Ausbruch der schizophrenen Erkrankung deuten darauf hin, dass die EF-Defizite ein Trait-Merkmal schizophrener Symptomatik darstellen (Müller, 2008).

Da es sich bei der Schizophrenie um ein sehr heterogenes Krankheitsbild handelt, wurde untersucht, ob es eine Assoziation bestimmter Symptome zu exekutiven Leistungen gibt. Die Ergebnisse in diesem Bereich sind jedoch nicht konsistent. Generell scheinen aber kognitive Leistungen eher mit Negativsymptomatik bzw. Desorganisation im Zusammenhang zu stehen als mit der Positivsymptomatik (Müller, 2008). In einer Studie von Bilder et al. (2000) korrelierten exekutive Leistungen v. a. mit Negativsymptomen wie affektiver Verflachung und Spracharmut. Kaladijian et al. (2007) und Arce et al. (2006) konnten in ihren Untersuchungen jedoch keinen Zusammenhang zwischen schizophrener Symptomatik, erhoben mittels PANSS, und inhibitorischer Leistung bei den Patienten feststellen.

Die EF-Defizite Schizophrener werden in verschiedenen Tests deutlich. So zeigen die Patienten z. B. eine schlechtere Leistung als Gesunde bei der Problemlösung im Tower-Of-London-Test (Kravariti et al., 2003; Sponheim et al., 2009) oder im Trail-Making-Test, einem Maß für kognitive Flexibilität (Bilder et al., 2000; Kravariti et al., 2003). Einen wichtigen Teilbereich der EF stellt die Fähigkeit zur Reaktionsunterdrückung dar. Hier weisen Schizophreniepatienten eine schlechtere Leistung als Gesunde auf. Die Patienten zeigten eine erhöhte Fehlerrate im Wisconsin-Card-Sorting-Test (z. B. Feldmann et al., 2006; Riehemann et al., 2001) sowie eine erhöhte Interferenz im Stroop-Test (z. B. Eastvold et al., 2007; Shirayama et al., 2010). In einer Studie von Huddy et al. (2009) war im Stop-Signal-Test bei den Patienten die Stop-Signal-Reaktionszeit, welche als Schätzer für die Inhibitionsleistung gilt, höher als die der Gesunden. Die Fehlerrate lag allerdings auf dem Leistungsniveau der Kontrollprobanden.

Bezüglich der Inhibitionsleistung im Go/NoGo-Paradigma sind die Ergebnisse weniger konsistent. Laurens et al. (2003) konnten in ihrer Studie zeigen, dass den schizo-

phrenen Patienten mehr Auslassungsfehler unterliefen als den gesunden Probanden, sie allerdings nicht mehr False-Alarms begingen. In der Untersuchung von Weisbrod et al. (2000) erzielten die Patienten dagegen eine durchschnittliche Auslassungsfehlerrate, wiesen aber eine höhere False-Alarm-Rate als die Kontrollgruppe auf. Thoma et al. (2007) konnten bei den schizophrenen Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden keinen Fehleranstieg feststellen. In der Untersuchung von Bates et al. (2009) sollten die Studienteilnehmer zwei Varianten des Go/NoGo-Paradigmas bearbeiten, in denen das Verhältnis von Go- zu NoGo-Durchgängen variiert wurde. In der Bedingung, in der das Verhältnis von Go- zu NoGo-Durchgängen gleich war, unterschieden sich Patienten und Kontrollprobanden nicht in der Inhibitionsleistung. Wurde die Anzahl der Go-Durchgänge erhöht (Verhältnis Go:NoGo entsprach 80:20), erzielte die Kontrollgruppe mehr Treffer in der Go-Bedingung als die Patienten. Die False-Alarm-Rate unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Ford et al. (2004) stellten in ihrer Studie fest, dass die Patienten sogar eine geringere False-Alarm-Rate im Go/NoGo-Paradigma zeigten als die gesunden Probanden. Die Auslassungsfehlerrate der Patientengruppe war signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Bates et al. (2004) vermuteten als Grund dafür, dass die Schizophreniepatienten Schwierigkeiten bei der Ausbildung einer Antworttendenz in den Go-Durchgängen aufweisen. Anstatt auf kontextbezogenes Lernen zurückzugreifen, verarbeiten und werten die Schizophrenen laut Autoren jeden Durchgang neu aus. Ist die Antworttendenz zum Ausführen eines Tastendrucks nicht so stark ausgebildet, würde dies auch erklären, warum die Patienten weniger False-Alarms begehen. Beeinträchtigungen bei der Verarbeitung kontextueller Information zeigen Schizophreniepatienten auch bei anderen exekutiven Tests (z. B. Barch et al., 2001; Ravizza et al., 2010). Im Vergleich zu den Patienten zeigten die gesunden Studienteilnehmer eine höhere False-Alarm-Rate bei weniger Auslassungsfehlern. Verantwortlich dafür ist laut Autoren vermutlich, dass schnell eine Antworttendenz ausgebildet wird und es schwer fällt, eine Reaktion in unerwartet auftretenden NoGo-Durchgängen zu unterdrücken. Ist wie bei den Schizophrenen das Erlernen einer neuen Reiz-Reaktions-Verbindung beeinträchtigt, fällt folglich das Inhibieren leichter.

Obwohl die Ergebnisse hinsichtlich exekutiver Leistungen bei Schizophreniepatienten insbesondere in Go/NoGo-Paradigmen nicht immer konsistent sind, zeigen die Patienten meist eine schlechtere Leistung als Gesunde. Dies äußert sich in den meisten Untersuchungen mit dem Go/NoGo-Paradigma in einer höheren Rate an False-Alarms bzw. Auslassungsfehlern oder Schwierigkeiten bei der Ausbildung einer Antworttendenz. In allen Studien zur Untersuchung der Inhibitionsleistung zeigten die

Patienten eine erhöhte Reaktionszeit in der Go-Bedingung, was ebenso für ein Defizit bzgl. Der IC bei Schizophreniepatienten spricht (Arce et al., 2006; Bates et al., 2009; Laurens et al., 2003; Weisbrod et al., 2000). Dieses Defizit scheint bereits vor Ausbruch der Erkrankung zu bestehen und im weiteren Verlauf weitgehend stabil zu bleiben.

5.5.2 Ergebnisse auf neuronaler Ebene

Bislang existieren erst wenige funktionell bilgebende Studien, in denen die neuronalen Korrelate der IC anhand des Go/NoGo-Paradigmas bei schizophrenen Patienten untersucht wurden.

Arce et al. (2006) untersuchten in einer fMRT-Studie die neuronalen Korrelate der IC in Verbindung mit Impicit-Cuing. Chronisch schizophreniekrankte Patienten und gesunde Kontrollprobanden wurden hinsichtlich ihrer Inhibitionsleistung (Fehlerrate) in der visuellen Go/NoGo-Aufgabe parallelisiert. Auf diesem Weg sollte der häufig angebrachten Kritik, die Minderaktivierungen der Patienten seien auf die schlechtere Testleistung zurückzuführen, entgegen gewirkt werden. In einem Blindversuch wurden den Studienteilnehmern vier Symbole in zufälliger Reihenfolge präsentiert, wobei eines der Symbole als NoGo-Stimulus diente. Die NoGo-Durchgänge wurden in 86 % der Fälle von einem Schlüsselreiz (Cue) angekündigt. Die schizophrenen Patienten benötigten eine längere Reaktionszeit als die Gesunden zur Lösung der Aufgaben. Des Weiteren berichteten die Autoren von einer verminderten Aktivierung der Patienten während der Reaktionsunterdrückung im dorsalen anterioren Cingulum sowie im dorsolateralen Präfrontalkortex. Außerdem ergab sich in der Patientengruppe eine vermehrte inferiore frontale Aktivierung bei der Verarbeitung der impliziten Hinweisreize und eine Mehraktivierung im linken Präcuneus während der Inhibition bei vorangegangenen impliziten Hinweisreizen. Das anteriore Cingulum scheint v. a. bei der Konfliktüberwachung und Fehlerentdeckung eine bedeutsame Rolle zu spielen. Laut Arce et al. (2006) spiegelt die Hypoaktivität im anterioren Cingulum vermutlich eine beeinträchtigte Fähigkeit bei der Einschätzung von Fehlerwahrscheinlichkeiten wider. Es wäre möglich, dass die Mehraktivierung im Präcuneus als Kompensation einer Fehlfunktion im anterioren Cingulum zu sehen ist, da die Patienten sich in der Inhibitionsleistung nicht von den Gesunden unterschieden.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie Arce et al. (2006) kamen Rubia et al. (2001b), in deren fMRT-Studie die inhibitorische Leistung sowie die Aktivierungsmuster von sechs Schizophreniepatienten mit gesunden Kontrollprobanden bei der Bearbeitung eines

Go/NoGo-Paradigmas sowie eines Stop-Signal-Tests verglichen wurde. Auch in dieser Untersuchung zeigten die Patienten in der Go/NoGo-Aufgabe ein vermindertes BOLD-Signal linksseitig im anterioren Cingulum bei gleicher Verhaltensleistung verglichen mit den Gesunden. Im Stop-Signal-Test kam es seitens der Patienten zusätzlich zu verminderten Aktivierungen im dorsolateralen Präfrontalkortex sowie zu Hyperaktivierungen im Thalamus und in den Basalganglien. Die Autoren sind der Meinung, dass die Hypofrontalität durch die Mehraktivierung subkortikaler Areale kompensiert wurde, und die Patienten somit eine durchschnittliche Testleistung erzielen konnten. Auch in anderen exekutiven Tests wurde eine Minderaktivierung des anterioren Cingulums bei Schizophreniepatienten gefunden. Beispielsweise im Cognitive-Interference-Test (Heckers et al., 2004), im Attention-Network-Test (Wang et al., 2005) oder im Continuous-Performance-Test (CPT; Zielasek et al., 2005) wurde bei den Schizophrenen eine cinguläre Hypoaktivität festgestellt. Cameron et al. (2002) und Laurens et al. (2003) konnten zeigen, dass es dann zu einer verminderten Aktivierung im anterioren Cingulum kam, wenn die Schizophreniepatienten im Go/NoGo-Paradigma eine fehlerhafte Entscheidung trafen. Rubia et al. (2001b) nehmen an, dass diesem Areal keine vorwiegend inhibitorische Funktion zukommt. Vermutlich handelt es sich vielmehr um eine meta-motorische Überwachungsinstanz für unterschiedliche kognitive Prozesse. Eine Minderaktivierung im anterioren Cingulum allein scheint jedoch noch nicht zu einer beeinträchtigten Inhibitionsfähigkeit zu führen. Allerdings gehen die Autoren davon aus, dass kognitive Prozesse wie Handlungsüberwachung und Fehlerentdeckung auch grundlegend für die IC sind (Rubia et al., 2001b).

In einer weiteren Go/NoGo-Studie verglichen Ford et al. (2004) Daten aus „Event-Related-Potential“ (ERP)- und fMRT-Studien von Schizophreniepatienten mit gesunden Probanden. Bei 88 % der Durchgänge handelte es sich in diesem Paradigma um Go-Trials. Durch diese hohe Auftretenswahrscheinlichkeit sollte eine möglichst starke Antworttendenz erzeugt werden. In der Patientengruppe ergab sich eine höhere Rate an Auslassungsfehlern als bei den Gesunden. Allerdings begingen die Schizophrenen weniger False-Alarms. Auf neuronaler Ebene wurde sowohl bei den Patienten als auch bei den Kontrollprobanden eine erhöhte Aktivierung für den Kontrast NoGo > Go im dorsolateralen und ventrolateralen Präfrontalkortex, im anterioren Cingulum, im inferioren Parietallappen sowie im superioren temporalen Gyrus und in den Basalganglien festgestellt. Bei den Patienten ergab sich jedoch eine signifikant geringere Aktivierungsdifferenz zwischen der Go- und der NoGo-Bedingung als bei den Gesunden. Dieses Ergebnis ist laut Autoren zum einen auf eine erhöhte Aktivität in der Go-Bedingung, zum anderen auf eine verminderte Aktivität in der NoGo-Bedingung zurückzuführen. Auch die Verhaltensdaten weisen darauf hin, dass die Go-Trials bei den

Patienten eine höhere Anstrengung erforderten, da sie hier mehr Fehler als die Kontrollprobanden begingen. Hingegen scheinen in den NoGo-Durchgängen der kognitive Aufwand geringer zu sein als bei den Gesunden. In dieser Bedingung schnitten die Patienten besser als die Gesunden ab. Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse sehen Bates et al. (2004) in ihrer Studie, in der die Patienten auf Verhaltensebene ähnliche Leistungen zeigten, darin, dass Schizophrene in der Ausbildung einer Antworttendenz beeinträchtigt sind.

Auch Kaladjian et al. (2007) verwendeten zur Untersuchung der Inhibitionsleistung ein Go/NoGo-Paradigma, allerdings mit derselben Anzahl an Go- und NoGo-Trials. Es nahmen 21 Schizophreniepatienten an der Studie teil, die bzgl. Geschlecht, Alter und Verhaltensleistung mit den gesunden Kontrollprobanden parallelisiert wurden. Für den Kontrast NoGo > Go ergab sich in der Kontrollgruppe ein erhöhtes BOLD-Signal im dorsolateralen und ventrolateralen Präfrontalkortex, im anterioren Cingulum, im mittleren temporalen Gyrus, im inferioren Parietallappen sowie im Präcuneus. Die Patienten aktivierten ebenso hauptsächlich inferior frontale und posteriore Areale, jedoch in einem weniger weit verzweigten Netzwerk als die Gesunden. Minderaktivierungen zeigten die Schizophrenen lediglich im rechten ventrolateralen Präfrontalkortex. Dass die Patienten eine durchschnittliche Aktivierung im anterioren Cingulum zeigten, liegt laut Autoren wahrscheinlich daran, dass dieselbe Auftretenswahrscheinlichkeit von Go- und NoGo-Durchgängen zu einem geringeren Konfliktempfinden und somit zu einer nur moderaten Beanspruchung des anterioren Cingulums führte.

Obwohl es bislang erst wenige funktionell bildgebende Studien zur Untersuchung der neuronalen Korrelate der inhibitorischen Leistung schizophrener Patienten gibt, deuten erste Ergebnisse darauf hin, dass sich an Schizophrenie Erkrankte nicht nur auf behavioraler Ebene, sondern auch in den kortikalen Aktivierungsmustern bei der Lösung von Go/NoGo-Aufgaben von Gesunden unterscheiden. Diese Unterschiede scheinen insbesondere in einer verminderten Aktivierung des anterioren Cingulums bzw. des dorsolateralen Präfrontalkortex zum Ausdruck zu kommen.

5.6 ToM und IC bei Schizophrenie

Die ähnlichen Entwicklungsverläufe der ToM und der IC bei Kleinkindern sowie die Korrelationen zwischen ToM- und IC-Leistung bei Kindern und gesunden Erwachsenen auf behavioraler Ebene deuten auf einen starken Zusammenhang zwischen den beiden Konzepten hin. Diese Verbindung scheint auch auf neuronaler Ebene zu bestehen,

da für beide Funktionen ähnliche Gehirnareale rekrutiert werden. Die gemeinsamen Areale bei Gesunden liegen insbesondere im medialen Präfrontalkortex und der TPJ (vgl. Rothmayr et al., 2010).

Da diese Zusammenhänge für Gesunde gelten, stellt sich die Frage, welches Bild sich bei schizophrenen Patienten ergibt. Schizophreniepatienten weisen Defizite in der ToM und den EF auf (vgl. Pickup, 2008). Allerdings existieren noch kaum Studien, die mögliche Zusammenhänge zwischen der ToM- und EF-Fähigkeit bei den Patienten untersucht haben. Langdon et al. (2001) gehören zu den ersten Autoren, die sich mit diesem Thema auseinandersetzten. Eine von ihnen diskutierte Theorie hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen ToM- und EF-Fähigkeit sieht die exekutive Dysfunktion Schizophrener als verantwortlich für das ToM-Defizit. Wenn diese Annahme tatsächlich zutreffen würde, wären laut Langdon et al. (2001) wahrscheinlich eine oder beide der folgenden EF als Hauptursache für die beeinträchtigte ToM zu sehen: die Fähigkeit, im Vordergrund stehende Information zu unterdrücken (z. B. die Position eines Objekts), so dass weniger auffällige Information (wie z. B. die Überzeugung einer Person, wo sich das Objekt befindet) beachtet werden kann, oder die Fähigkeit, Repräsentationen von hypothetischen Zuständen zu manipulieren, um richtig schlussfolgern zu können. Dies wäre beispielsweise dann notwendig, wenn die Überzeugung einer anderen Person über eine bestimmte Realität aus deren Perspektive vorhergesagt werden soll. Die erstgenannte der beiden EF-Fähigkeiten kann, laut Langdon et al. (2001) in Tests mit Aufmerksamkeitswechsel, wie z. B. im Wisconsin-Card-Sorting-Test erhoben werden. Die zweite Fähigkeit kann in Tests zum strategischen Planen untersucht werden, wie beispielsweise im Tower-of-London-Test. Es ist bekannt, dass Schizophrene in beiden Tests schlechter abschneiden als Gesunde (z. B. Gold et al., 1997; Morris et al., 1995). Folglich wäre es möglich, dass die Schwierigkeiten hinsichtlich der EF zu Beeinträchtigungen in der ToM-Fähigkeit führen, ohne dass das ToM-Modul selbst betroffen ist. Langdon et al. (2001) überprüften diese Hypothese, indem sie in einer Untersuchung mit schizophrenen und gesunden Probanden eine Testbatterie mit ToM-Aufgaben und Aufgaben, die einen Aufmerksamkeitswechsel erforderten (Capture-Task), sowie Aufgaben zum strategischen Planen durchführten. Als ToM-Aufgabe diente ein Picture-Sequencing-Test, der das Verständnis falscher Überzeugungen verlangte. Mittels Tower-of-London-Test sollte die Fähigkeit zum strategischen Planen getestet werden. Im Vergleich zu den gesunden Studienteilnehmern waren die Schizophrenen in allen drei Aufgaben beeinträchtigt. Korrelationsanalysen zeigten einen starken Zusammenhang zwischen der Leistung der Patienten im ToM- und im Capture-Test. Allerdings ergaben sich auch Hinweise darauf, dass es sich trotzdem um ein unabhängiges ToM-Defizit handeln könnte. Mittels logistischer Regressionen konn-

te gezeigt werden, dass die ToM-Leistung auch dann die Wahrscheinlichkeit vorher-sagte, ein Patient zu sein, wenn die exekutive Leistung kontrolliert wurde (Langdon et al., 2001).

Brüne (2005) kam in seiner Untersuchung der Zusammenhänge zwischen ToM, Emotionserkennung, EF und Sozialverhalten Schizophrener zu ähnlichen Ergebnissen. Einbußen in den EF konnten nur zum Teil die Defizite in der sozialen Wahrnehmung und in der sozialen Kognition erklären. Die ToM-Leistung stellte den stärksten Prädiktor aller erhobenen Variablen zur Vorhersage, an Schizophrenie erkrankt zu sein, dar.

In einer Studie von Janssen et al. (2003) wurde die ToM-Fähigkeit sowie eine Reihe von kognitiven Domänen, episodisches Gedächtnis, verbale Flüssigkeit, Aufmerksamkeitsspanne und EF bei Gesunden, Schizophrenen und nicht-psychotischen Verwandten ersten Grades von Schizophreniepatienten untersucht. Dabei ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl von Fehlern im ToM-Test, dem Hinting-Test und dem Risiko für Schizophrenie. Bereits an Schizophrenie Erkrankte schnitten am schlechtesten ab. Verwandte Schizophrener ersten Grades lagen in ihrer Leistung zwischen den Gesunden und den Patienten. Wurden die Gruppen hinsichtlich des IQs und neuropsychologischer Faktoren angepasst, reduzierte sich die Stärke dieses Zusammenhangs nur um einen kleinen Teil. Allgemeine kognitive Fähigkeiten und neuropsychologische Maße inklusive der EF scheinen nur einen Teil der Verbindung zwischen der ToM und dem Risiko für Schizophrenie zu beeinflussen. Die Ergebnisse von Janssen et al. (2003) lassen sich dahingehend interpretieren, dass es sich bei den ToM und EF-Beeinträchtigungen Schizophrener um weitgehend unabhängige Defizite handelt. Die Autoren merken jedoch an, dass die EF verschiedene kognitive Fähigkeiten umfassen und in zukünftigen Studien genauer zwischen den Unterfunktionen der EF unterschieden werden müsse. In ihrer Untersuchung beschränkten sie sich insbesondere auf die Interferenzanfälligkeit, die im Stroop-Test und Concept-Shifting-Test erhoben wurde. Entsprechend der Ergebnisse der Studie übt dieser Teilbereich der EF wahrscheinlich nur einen geringen Einfluss auf die ToM aus (Janssen et al., 2003).

Mit einer anderen Komponente der EF beschäftigten sich Bailey und Henry (2010). Laut Autoren ist es nahe liegend, dass die Perspektive des eigenen Selbst zuerst unterdrückt werden muss, bevor die Perspektive einer anderen Person eingenommen werden kann. Inwieweit EF-Defizite zu den Schwierigkeiten in der ToM bei Schizophrenen beitragen, untersuchten die Autoren anhand von ToM-Aufgaben, die unterschiedlich große Anforderungen an die Inhibition der eigenen Perspektive stellten. Die Schizophrenen schnitten in allen False-Belief-Aufgaben schlechter als die Kontrollprobanden ab. Allerdings ergaben sich in ihrer Leistung keine Unterschiede hinsichtlich der inhibitorischen Anforderungen. Auch in der Bedingung mit dem größten inhibitorischen

schen Anteil waren die Schizophrenen nicht stärker beeinträchtigt als in den Aufgaben mit geringem Inhibitionsaufwand.

Um die Verbindung zwischen ToM und EF bei Schizophrenie zu untersuchen, führte Pickup (2008) eine Metaanalyse durch. Von insgesamt 17 Studien, die die ToM und die EF bei Schizophrenen erhoben, wurden in 12 Untersuchungen die Daten mit gesunden Probanden verglichen. Die Patienten lagen in ihrer Leistung sowohl in den ToM- als auch in den EF-Aufgaben signifikant unter der Leistung der Gesunden. In 14 der Studien wurden Korrelationsanalysen gerechnet, wobei mit Ausnahme von vier Studien in allen die zwei Domänen signifikant miteinander korrelierten. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist jedoch eingeschränkt, da die Korrelationen auch lediglich eine gemeinsame Aufgabenvarianz widerspiegeln könnten (Pickup, 2008). Aus diesem Grund wurden in acht Studien multivariate Statistiken berechnet, welche zu dem einheitlichen Ergebnis führten, dass die ToM-Fähigkeit die entscheidende Variable zur Vorhersage darüber war, ob es sich bei den Studienteilnehmern um Patienten oder Gesunde handelte. Dies war auch dann der Fall, wenn die EF kontrolliert wurden. Das Ergebnis spricht dafür, dass die ToM- und EF-Defizite Schizophrener unabhängig voneinander bestehen. Einbußen in der ToM-Fähigkeit scheinen eher eine Dysfunktion eines domänen-spezifischen kognitiven Systems als ein allgemeines exekutives Defizit zu bedeuten (Pickup, 2008).

Die Hinweise auf die Unabhängigkeit von ToM- und EF-Defiziten bei Schizophrenie stehen im Einklang mit verschiedenen Studien, welche Dissoziationen zwischen diesen kognitiven Domänen bei anderen Erkrankungen feststellen konnten. In einem Fallbericht von Fine et al. (2001) war ein Patient mit Amygdalaläsion hinsichtlich der ToM beeinträchtigt, jedoch nicht in seiner exekutiven Leistung. Das gleiche Leistungsmuster zeigte in einem Fallbericht von Lough et al. (2001) ein Patient mit frontotemporaler Demenz. Rowe et al. (2001) fanden heraus, dass Patienten mit unipolaren frontalen Läsionen zwar in ToM- und EF-Aufgaben schlechter abschnitten als Gesunde, die Defizite jedoch unabhängig voneinander aufzutreten scheinen. Bei ADHS-Patienten stehen dagegen EF-Defizite im Vordergrund. Die ToM-Fähigkeit ist dabei meist nicht betroffen (z. B. Perner et al., 2002).

Den ersten behavioralen Untersuchungen zufolge scheint es sich also bei schizophrenen Patienten hinsichtlich der ToM- und EF-Beeinträchtigungen um voneinander unabhängige Defizite zu handeln. Wenn demnach bei Schizophrenen ein spezifisches ToM-Defizit vorliegt, das weitgehend unabhängig von den EF ist, wäre es nahe liegend, dass auch auf neuronaler Ebene ein eigenständiges ToM-Modul existiert (vgl. Pickup, 2008). Bis zum jetzigen Zeitpunkt liegen allerdings noch keine Untersuchungen

vor, in denen die neuronalen Korrelate der ToM und der EF bei Schizophrenie untersucht wurden.

5.7 Zusammenfassung und Untersuchungshypothesen

Ziel der folgenden fMRT-Studie war die Untersuchung der neuronalen Korrelate der IC als Teilbereich der EF anhand eines klassischen Go/NoGo-Paradigmas bei paranoid-halluzinatorischen Schizophreniepatienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.

Defizite in den EF gehören zu den Kernsymptomen der Schizophrenie. Betroffen sind v. a. Handlungsplanung, Handlungsausführung und Handlungskontrolle (Müller, 2008). Auch hinsichtlich der IC scheinen die Patienten beeinträchtigt zu sein. In einer Go/NoGo-Studie von Weisbrod et al. (2000) wiesen die Schizophreniepatienten eine höhere False-Alarm-Rate als die Kontrollgruppe auf. Bei Laurens et al. (2003) sowie bei Ford et al. (2004) unterliefen den Patienten mehr Auslassungsfehler als den Gesunden. Bates et al. (2009) konnten zeigen, dass die Kontrollen mehr Treffer als die Schizophrenen in der Go-Bedingung erzielten, wenn die Anzahl der Go-Trials höher war als die der NoGo-Durchgänge. In allen Studien zur Untersuchung der Inhibitionsleistung benötigten die Patienten eine längere Reaktionszeit in der Go-Bedingung als die Gesunden, was ebenso für eine beeinträchtigte IC-Leistung der Schizophreniepatienten spricht (Arce et al., 2006; Bates et al., 2009; Laurens et al., 2003; Weisbrod et al., 2000). In Anlehnung an die Ergebnisse dieser Studien wird auch in der vorliegenden Untersuchung erwartet, dass die Patienten eine schlechtere Inhibitionsleistung und längere Reaktionszeiten aufweisen als die gesunde Kontrollgruppe.

Aus der Literatur ist bekannt, dass bei Schizophrenie kognitive Leistungen eher mit der Negativsymptomatik bzw. Desorganisation im Zusammenhang stehen als mit der Positivsymptomatik (Müller, 2008). In einer Studie von Bilder et al. (2000) korrelierten exekutive Leistungen v. a. mit Negativsymptomen wie affektiver Verflachung und Spracharmut. Auch in der vorliegenden Studie liegt die Vermutung nahe, dass die inhibitorische Leistung im Zusammenhang mit der Negativsymptomatik der Patienten steht. Es ist zu erwarten, dass die Inhibitionsleistung umso schlechter ausfällt, je stärker ausgeprägt die Negativsymptomatik der Patienten ist.

Hinsichtlich des neuronalen Netzwerks der IC kamen vorhergehende Studien zu einem ziemlich einheitlichen Ergebnis. Die am Inhibitionsprozess beteiligten Areale scheinen vorwiegend in der rechten Hemisphäre lokalisiert zu sein und den dorsolateralen Präfrontalkortex, den inferioren frontalen Gyrus, den medialen Präfrontalkortex

und den inferioren Parietallappen zu umfassen (Buchsbaum et al. 2005; Kelly et al., 2004; Menon et al., 2001; Simmonds et al., 2008). Für die vorliegende Arbeit wird deshalb in der Kontrollgruppe ein Anstieg des BOLD-Signals in den o. g. Arealen erwartet. In Anlehnung an die vorhergehende Studie von Rothmayr (2009), der dasselbe Stimulusmaterial verwendete, wird außerdem aufgrund der sozialen Relevanz der Stimuli eine Mehraktivierung in der NoGo-Bedingung im mittleren und superioren temporalen Gyrus erwartet. Diese Aktivierung lässt sich jedoch wahrscheinlich eher auf das Stimulusmaterial anstatt auf den eigentlichen Inhibitionsprozess zurückführen.

Bislang existieren noch kaum Studien, in denen die neuronalen Korrelate der IC anhand des Go/NoGo-Paradigmas bei Schizophrenen untersucht wurden. Zwei Studien weisen auf Minderaktivierungen der Patienten im Vergleich zu Gesunden im dorsolateralen Präfrontalkortex sowie im anterioren Cingulum hin (Arce et al., 2004; Rubia et al., 2001b). Die anderen Befunde sind relativ inkonsistent. Da Aktivierungen im anterioren Cingulum eher Paradigmen-abhängig zu sein scheinen und in der Vorgängerstudie von Rothmayr (2009) in diesem Areal keine Mehraktivierung während des Inhibierens gefunden wurde, ist in der vorliegenden Untersuchung ein vermindertes BOLD-Signal auch nur im dorsolateralen Präfrontalkortex bei den Patienten zu erwarten.

Ein weiteres Anliegen der vorliegenden Arbeit war der Vergleich der Aktivierungen im Go/NoGo-Paradigma mit den ToM-assozierten Gehirnarealen, die in der ersten Studie gefunden wurden. Ähnliche Entwicklungsverläufe der ToM und der IC (vgl. Bedard et al., 2002; Wellman et al., 2001a; Wellman & Liu, 2004; Zelazo et al., 2003; Zelazo, 2004) sowie Korrelationen zwischen den beiden Funktionen bei Erwachsenen und Kindern (Chasiotis & Kiessling, 2004; Perner & Lang, 1999) weisen auf Zusammenhänge zwischen den beiden Konzepten hin. Auch auf neuronaler Ebene ergaben sich hinsichtlich der Aktivierungen weitgehende Überlappungen zwischen der ToM und den EF, was als Hinweis darauf verstanden werden kann, dass die Konzepte zum Teil auf gemeinsamen kognitiven Prozessen beruhen. Bei Rothmayr (2009) lagen die Aktivierungsüberschneidungen der ToM und der IC im rechten medialen dorsalen Präfrontalkortex, in der rechten TPJ, im ventralen Teil der linken TPJ sowie in Teilen des lateralen Präfrontalkortex. Bei einem Vergleich der mit dem Belief-Reasoning assoziierten Gehirnareale der ersten Studie dieser Arbeit und den aus der Literatur bekannten Arealen der IC scheinen besonders der rechte dorsomediale Präfrontalkortex und der rechte inferiore Parietallappen an beiden Funktionen beteiligt zu sein. Da auch Rothmayr (2009) eine Überlappung zwischen der ToM und der IC in genau diesen Arealen feststellen konnte, wird erwartet, dass sich in der vorliegenden Arbeit eine Aktivierungsüberschneidung im dorsomedialen Präfrontalkortex und dem rechten inferioren Parietallappen ergibt.

Allerdings sind bislang noch keine Untersuchungen bekannt, die sich mit dem Zusammenhang zwischen der Zuschreibung von mentalen Zuständen und Inhibition auf neuronaler Ebene bei Schizophreniepatienten beschäftigt haben. Dies ist jedoch von großem Interesse, da Schizophrene in beiden Funktionen veränderte neuronale Aktivierungsmuster zeigen und wahrscheinlich zum Teil andere Strategien zur Lösung der Aufgaben verwenden als Gesunde (Andreasen et al. 2008; Arce et al., 2006; Brunet et al., 2002). Die Ergebnisse verschiedener behavioraler Studien weisen darauf hin, dass die ToM- und IC-Defizite bei schizophrenen Patienten unabhängig voneinander auftreten (Brüne, 2005; Langdon et al., 2001; Pickup, 2008). Darauf basierend ist anzunehmen, dass Schizophrene bei der Prozessierung der Funktionen auch auf weitgehend unterschiedliche Gehirnareale zurückgreifen. In der ToM-Studie der vorliegenden Arbeit aktivierten die Patienten hauptsächlich linkshemisphärische Areale. Da für die IC ein weitgehend rechtshemisiertes Netzwerk zuständig zu sein scheint (Buchsbaum et al., 2005; Kelly et al., 2004; Simmonds et al., 2008), ist nicht anzunehmen, dass sich in diesen ToM-Arealen Überschneidungen mit den IC-Arealen ergeben. Die einzige Überlappung ist demnach für den dorsalen medialen Präfrontalkortex zu erwarten, eine Region, die auch bei den Schizophrenen in der ToM-Studie gefunden wurde und die bei der IC eine bedeutende Rolle zu spielen scheint.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die erste Untersuchung, in der versucht wurde, die Zusammenhänge zwischen der Zuschreibung von Überzeugungen und der IC bei Schizophreniepatienten auf neuronaler Ebene zu ergründen. Ein Vorteil dieser Untersuchung war, dass nur Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie (F20.0 nach ICD-10, World Health Organisation, 1994) eingeschlossen wurden. So sollte die Homogenität in der Patientengruppe weitgehend gewährleistet werden. Da es in dieser Arbeit nicht möglich war, ein Innersubjekt-Design zu verwenden, war es dennoch von Vorteil, dass Studie I und II auf demselben Stimulusmaterial beruhten. So konnten die Ergebnisse der Studien besser miteinander verglichen werden.

6. Methode: Studie II - Inhibitorische Kontrolle

6.1 Stichprobe

Insgesamt nahmen 33 Vpn an der Studie II zur Untersuchung der neuronalen Korrelate inhibitorischer Kontrollfunktionen bei gesunden und schizophrenen Probanden teil. Wie in Studie I bestand die Patientengruppe aus Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie (Klassifikation nach ICD 10; World Health Organisation, 1994) und die Kontrollgruppe aus Versuchspersonen ohne bekannte neurologische oder psychiatrische Vorgeschichte. Alle Vpn gaben eine schriftliche Einverständniserklärung entsprechend der Richtlinien der lokalen Ethikkommission zur Teilnahme an der Untersuchung ab (siehe Anhang B). Sie nahmen freiwillig an der Studie teil und wurden ausführlich über Ablauf und Inhalt der Untersuchung aufgeklärt.

6.1.1 Schizophrene Patienten

Insgesamt nahmen 21 Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie (F 20.0; Klassifikation nach ICD 10; World Health Organisation, 1994) an der Untersuchung teil. Von diesen mussten fünf Patienten aufgrund von Bewegungsartefakten oder vorzeitigem Untersuchungsabbruch wegen Platzangst von der Studie ausgeschlossen werden. Drei Patienten konnten nicht in die Auswertung einbezogen werden, da die Anzahl korrekter Antworten unter der Ratewahrscheinlichkeit lag und somit nicht gewährleistet war, dass die im MR gemessene BOLD-Signaländerung tatsächlich im Zusammenhang mit der IC stand.

Elf männliche Patienten und zwei weibliche Patientinnen konnten schließlich in die Auswertung einbezogen werden. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum in offen stationärer Behandlung. Nachdem mit den jeweils zuständigen Ärzten und Therapeuten die Eignung der Patienten für die Studie geklärt wurde, wurden die Patienten durch die Studienleiterin angesprochen und über die Untersuchung informiert.

Ausschlusskriterien waren wie in Studie I alle Schizophreniesubtypen, die nicht der F 20.0 entsprachen, sowie Patienten, die medikamentös nicht stabil eingestellt waren oder die als Zusatzmedikation ein Phasenprophylaktikum erhielten. Weitere Ausschlusskriterien waren ein IQ unter 70 und implantierte, nicht entfernbare Metallteile im

Körper, eingeschlossen Piercings oder Tattoos im Kopfbereich, Herzschrittmacher, Medikamentenpumpe, Metalldrahtspirale oder bei Frauen eine Schwangerschaft. Nicht mit in die Studie aufgenommen wurden des Weiteren Probanden, die in der Vergangenheit an Herz oder Kopf operiert wurden, sowie Personen mit einer nicht durch Kontaktlinsen korrigierbaren Sehschwäche von über 6.0 Dioptrien.

Das Durchschnittsalter der 13 rechtshändigen Patienten betrug 37.38 Jahre ($SD = 12.34$, $Range = 23-60$). Der mittlere IQ, geschätzt mittels Culture-Fair-Test (CFT 20, Grundintelligenztest Skala 2, Weiß, 1998, Hogrefe), lag bei 106.92 ($SD = 8.65$). Im Schnitt befanden sich die Patienten 14.00 Jahre ($SD = 2.73$) in Ausbildung (Schulzeit und Berufsausbildung bzw. Studium). Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 10.27 Jahre ($SD = 8.54$, $Range = 1-27$ Jahre) bei durchschnittlich 5.46 stationär psychiatrischen Klinikaufenthalten ($SD = 4.50$; $Range = 1-15$). In der „Positive and Negative Syndrome Scale“ (PANSS; Kay, Fiszbein & Opler, 1987) zeigten die Patienten eine schizophrene Symptomatik von milder Ausprägung (PANSS Gesamtwert: $M = 64.85$ Punkte von insgesamt 210 möglichen Punkten, $SD = 7.12$). Die meisten Patienten bekamen nur neuroleptische Medikation. Die Mehrheit von ihnen erhielt atypische ($n = 10$), ein Patient typische Neuroleptika, zwei Patienten eine Kombination aus typischen und atypischen Neuroleptika.

In Tabelle 6.1 ist eine Übersicht der soziodemographischen und klinischen Daten der schizophrenen Patienten sowie der gesunden Kontrollgruppe dargestellt.

Tab 6.1: Klinische und soziodemographische Daten der Schizophreniepatienten und der Kontrollgruppe ($M \pm SD$), t -Werte sowie p -Value.

	SZ ($n = 13$)	KG ($n = 13$)	t-Wert	p-Value
Geschlecht				
männlich	11	10		
weiblich	2	3		
Alter in Jahren	37.38 \pm 12.34	33.23 \pm 11.49	-0.888	0.383
IQ (CFT 20)	106.92 \pm 8.65	115.08 \pm 12.64	1.920	0.067
Ausbildungszeit in Jahren	14.00 \pm 2.72	14.69 \pm 2.93	0.624	0.538
Bildungsabschluss				
Sonderschule	1			
Hauptschule	3	1		
Realschule	2	3		
(Fach-) Abitur	5	8		
(Fach-) Hochschule	2	1		
Erkrankungsdauer in Jahren	10.27 \pm 8.54			
Anzahl stationärer Aufenthalte	5.46 \pm 4.50			
PANSS positiv (7 – 49 Punkte)	15.69 \pm 3.82			
PANSS negativ (7 – 49 Punkte)	17.92 \pm 4.35			
PANSS allgemein (16 – 112 Punkte)	31.23 \pm 4.49			
PANSS insgesamt (30 – 210 Punkte)	64.85 \pm 7.12			
Neuroleptische Medikation				
Typisch	1			
Atypisch	10			
Typisch+Atypisch	2			
Psychopharmakolog. Zusatzmedikation				
Keine	10			
Anticholinergika	1			
Benzodiazepine	1			
Antidepressiva	1			

Anmerkung: *) signifikant bei einem Niveau von $\alpha = .05$.

6.1.2 Kontrollgruppe

Die 13 Kontrollprobanden, bei denen keine Vorgeschichte einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung bekannt war, wurden entweder über einen Aushang an der Universität Regensburg oder über eine Ausschreibung für Angestellte im Intranet der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum rekrutiert.

Wie in der ersten Studie erhielten die Probanden 20 Euro als Aufwandentschädigung für die Teilnahme an der Untersuchung und auf Wunsch einen Ausdruck der strukturellen Aufnahme ihres Gehirns. Den Psychologiestudenten unter ihnen wurden für die Teilnahme anstatt des Versuchspersonengeldes Versuchspersonen- bzw. Forschungsstunden eingetragen, die die Studenten an der Universität Regensburg für die Zulassung zum Vor- bzw. Diplom benötigen.

Das Durchschnittsalter der 13 rechtshändigen Kontrollprobanden betrug 33.23 Jahre ($SD = 11.49$, $Range = 23-55$ Jahre). Zehn Probanden waren männlich, drei weiblich. Der mittlere IQ lag bei 115.08 ($SD = 12.64$). Im Schnitt befanden sich die Probanden 14.69 Jahre in Ausbildung.

Für einen Überblick über die soziodemographischen Daten siehe Tabelle 6.1.

6.2 Aufgabe und Stimulusmaterial

Als Aufgabe zur inhibitorischen Kontrolle wurde ein klassisches Go / NoGo-Paradigma nach Rothmayr (2009) verwendet. Stimulusmaterial bildeten das dritte bzw. das vierte Bild aus dem Belief-Reasoning-Task, der in Studie I verwendet wurde. In jedem Bild wurden entweder ein Kind oder zwei Kinder gezeigt. Die Bilder wurden durch eine Fixationsperiode voneinander getrennt, die aus einem „scrambled picture“ bestand, d. h. aus zufällig zusammengesetzten Ausschnitten von Bildern der Geschichte. Zwischen den Bildern bestand kein inhaltlicher Zusammenhang.

Die Vpn wurden instruiert, immer dann mit dem Zeigefinger der rechten Hand so schnell wie möglich eine Taste zu drücken, wenn sich die Anzahl der Kinder in dem aktuellen Bild von der Anzahl der Kinder im vorherigen Bild unterschied (Go-Bedingung). Unterschied sich die Anzahl der Kinder im aktuellen Bild nicht von der Anzahl im vorherigen Bild, so sollte keine Taste gedrückt werden (NoGo-Bedingung). Abbildung 6.1 zeigt Beispiele für beide Bedingungen.

Die Bilder wurden randomisiert dargeboten. Es existierten 10 verschiedene Variationen der Bilderfolge, die sich hinsichtlich der Protagonisten, der Gegenstände und der Behältnisse unterschieden.

Die Stimuli wurden jeweils 1000 ms dargeboten. Die Präsentationsdauer der Fixationsperioden wurde gejittert und variierte zwischen 3000 und 4000 ms. In Abbildung 6.1 ist die Abfolge der Präsentation des Stimulusmaterials für Go- und NoGo-Bedingung mit jeweiliger Stimuluspräsentationsdauer dargestellt.

Die Studie bestand aus insgesamt 200 Durchgängen, davon 160 Go-Durchgänge und 40 NoGo-Durchgänge. Das Verhältnis zwischen Go und NoGo lag somit bei 4:1. So sollte gewährleistet sein, dass die Probanden eine vorherrschende Tendenz ausbildeten, auch in den NoGo-Durchgängen mit einem Tastendruck zu antworten.

Das Experiment mit einer durchschnittlichen Triallänge von 4500 ms dauerte insgesamt ca. 15 Minuten. Hinzu kamen ca. sieben Minuten für die strukturelle Aufnahme des Gehirns.

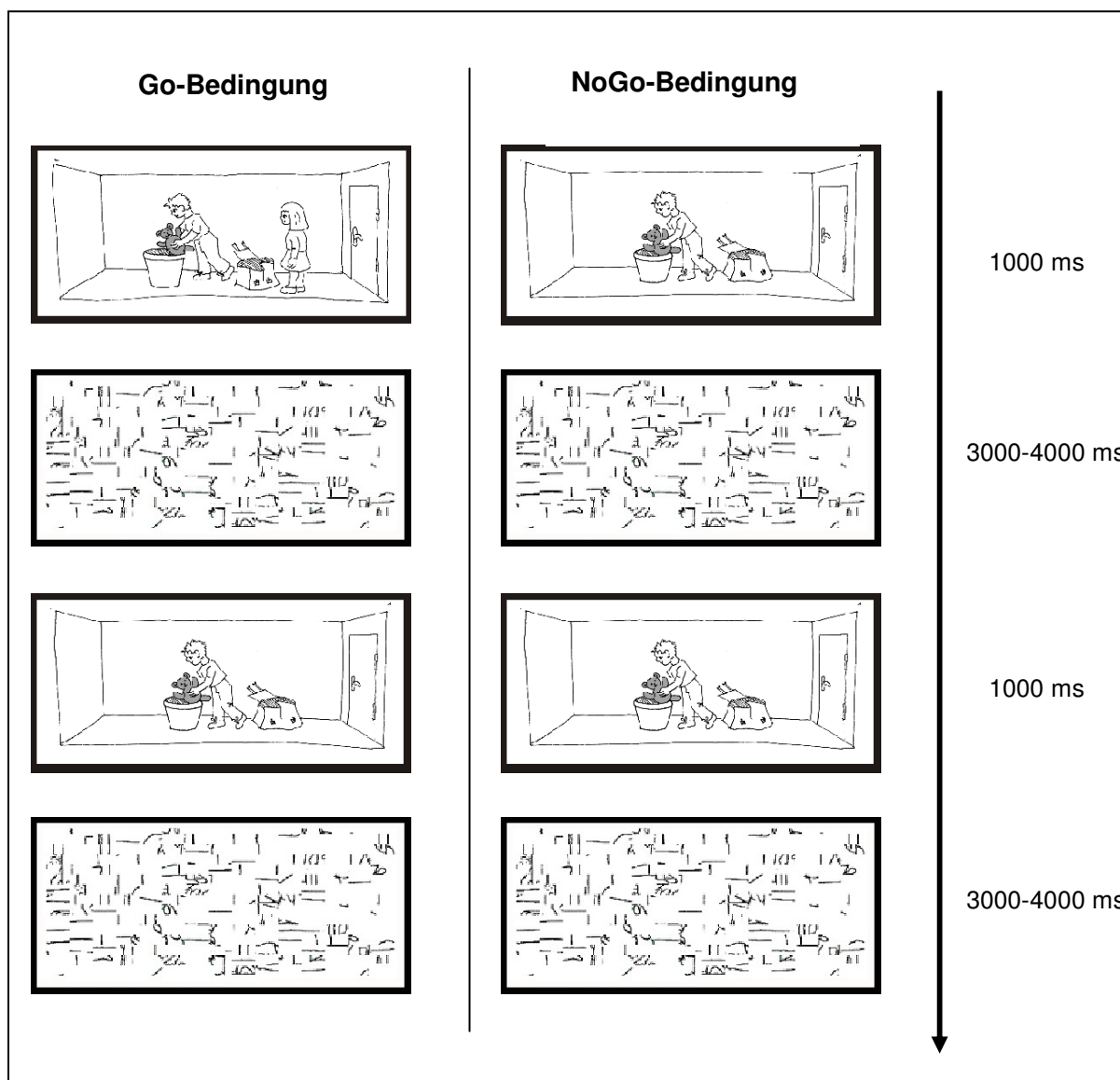


Abb. 6.1: Abfolge der Präsentation des Stimulusmaterials (Go- und NoGo-Bedingung) im Kernspintomograph mit jeweiliger Stimuluspräsentationsdauer.

6.3 Versuchsdesign

Der Schwerpunkt der zweiten Studie lag auf der Untersuchung der Unterschiede hinsichtlich der inhibitorischen Kontrollfähigkeit zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden auf Verhaltensebene sowie auf neuronaler Ebene. Als statistisches Maß wurden hierzu T-Tests verwendet. Auf Verhaltensebene wurde die Leistung im Go/NoGo-Test, d. h. die Anzahl der richtigen Reaktionen „Hits“ in der Go-Bedingung sowie „Correct Rejections“ in der No-Go-Bedingung und die Reaktionszeiten bei den Go-Durchgängen gemessen. Auf neuronaler Ebene wurde die Aktivierung

zerebraler Areale erhoben, operationalisiert durch die Veränderung des zerebralen Blutflusses (BOLD-Signal) im gesamten Gehirn während des Prozesses der Inhibition.

6.4 Technik und Scannerparameter

Wie das Belief-Reasoning-Experiment in Studie I wurde das Experiment zur IC mit dem Programm *Presentation* (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA; <http://www.neuro-bs.com>) generiert. Über einen Rechner und einen Video-Beamer wurde das Stimulusmaterial auf eine Leinwand projiziert. Diese konnte von den Vpn über einen an der Kopfspule befestigten Spiegel eingesehen werden. Die Reaktionen der Probanden wurden über die Tasten einer fMRT-kompatiblen Reaktionsbox der Firma *LUMItouch* (Photon Control Inc., Burnaby, Canada) erfasst.

Die fMRT-Untersuchung erfolgte wie die erste Untersuchung an dem gleichen 3-Tesla MR-System (*Siemens Allegra*, Erlangen, Deutschland) an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum. Zu Beginn der Messung wurde ein Circle-Localizer durchgeführt. Für die funktionellen Bilder wurden die „Blood-Oxygen-Level-Dependent“- (BOLD) Kontraste durch eine T2*-gewichtete Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI-Sequenz) aufgenommen (TR = 2000 ms, TE = 30 ms, flip angle = 90° in einer ebenen Matrix von 64 mm x 64 mm, FoV (Field of View) = 192 mm). Eine EPI-Sequenz enthielt 32 axiale Schichten mit einer Schichtstärke von 3 mm und einer Voxelgröße von 3 mm x 3 mm x 3 mm. Während einer Scanning-Session wurden 460 Volumen aufgenommen. Die ersten vier Messungen jeder EPI-Sequenz wurden automatisch verworfen. Nach der Erhebung der EPI-Sequenzen wurde eine hoch auflösende strukturelle T1-gewichtete isotrope 3D-Gradienten-Echo-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo; MPRAGE) aufgezeichnet (TR = 2250 ms, TE = 2.6 ms, TI = 900 ms, flip angle = 9°, FoV = 256 x 256 mm, Voxelgröße = 1 x 1 x 1 mm, Matrix = 256 mm x 256 mm x 256 mm, 160 axiale Schichten). Die gesamte MR Messung dauerte ca. 23 Minuten.

6.5 Versuchsablauf

Jede Versuchsperson nahm an einer einmaligen Untersuchung im fMRT-Scanner teil. Für die Patienten erfolgte ein informatives Vorgespräch, in dem abgeklärt wurde, ob sich der Patient zur Teilnahme bereit erklärte und ob er die Einschlusskriterien erfüllte. Bei einem zweiten Termin wurde den Patienten am PC eine Instruktion zum Experi-

ment gezeigt (MS Powerpoint). Wenn sie diese verstanden hatten nahmen sie an einem Übungsexperiment teil, das dem Originalexperiment entsprach, aber nur einen Teil der Durchgänge enthielt. Die fMRT-Messung erfolgte an einem anderen Tag.

Die Kontrollprobanden nahmen nur an der fMRT-Messung selbst teil. Vor dieser erhielten alle Probanden (Kontrollpersonen und schizophrene Patienten) ein Informationsblatt (siehe Anhang E) das die Funktionsweise einer Kernspinnmessung im Allgemeinen und das Vorgehen bei der Inhibitionsstudie im Speziellen erläuterte. Des Weiteren wurde alle soziodemographischen Daten erfasst (siehe Anhang C/D). Nach der Instruktion der Probanden wurden sie in Rückenlage mit Kopf nach vorn auf der Liege des Scanners positioniert. Dabei hielten sie in der rechten Hand die Reaktionsbox mit der Antworttastatur und in der linken Hand einen Notfallknopf. Über dem Kopf wurde die Kopfspule mit darauf montiertem Spiegel, über den die Vpn das Stimulusmaterial sehen konnten, befestigt. Nach Ablauf der funktionellen Messung, die ungefähr 15 min dauerte, wurde eine ca. siebenminütige strukturelle Messung des Gehirns durchgeführt, während der die Vpn lediglich ruhig liegen mussten.

Nach der MR-Messung folgte die Durchführung des CFT 20 mit den gesunden Probanden. Mit den schizophrenen Patienten wurde ein weiterer Termin vereinbart, an dem der CFT 20 und das PANSS- Interview erhoben wurden.

6.6 Auswertung

6.6.1 Verhaltensdaten

Die während des fMRT-Experiments aufgezeichneten Verhaltensdaten wurden statistisch mit dem Programm SPSS 16 (SPSS Corp., Chicago, IL) ausgewertet. Für jede Gruppe (Schizophrene und Gesunde) wurden die durchschnittliche Leistung im Go-/NoGo-Experiment als Punkt- und Prozentwert sowie die Reaktionszeiten in ms ermittelt. Mittels T-Tests bei gepaarten Stichproben wurde in jeder Gruppe die Leistung in der Go- und der NoGo-Bedingung verglichen. Auf Gruppenunterschiede wurde mittels T-Tests bei unabhängigen Stichproben geprüft. Für alle statistischen Auswertungen wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $p = .05$ festgelegt (vgl. Bortz, 1999; Bühl & Zöfel, 2005).

6.6.2 fMRT-Daten

Die fMRT-Daten wurden mit *SPM5* (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), einer auf dem Programm *MATLAB 7.0* (The MathWorks Inc., Natick, MA) basierenden Software, ausgewertet. Alle statistischen Analysen basierten auf Messungen des ganzen Gehirns. Im ersten Schritt wurden die fMRT-Daten vorverarbeitet. Um die Voraussetzung einer zeitgleichen Aufnahme aller Schichten eines Volumens für eine weitere statistische Analyse zu erfüllen, wurde zuerst die Korrektur der Scanzzeiten (Slice Time Correction) der insgesamt 460 Volumen der EPI-Sequenz für jede Versuchsperson durchgeführt. Als Referenzmessung diente die mittlere Schicht (vgl. Henson et al., 1999). In der 3D-Bewegungskorrektur (Realignment), bei der das erste der 460 Volumen als Referenzvolumen diente, wurden Artefakte durch Bewegungen der Vpn herausgerechnet. Außerdem wurden alle 460 Volumen einer Versuchsperson auf ein funktionelles Mean Image gemittelt, welches im nächsten Schritt (Coregistration) über das jeweilige strukturelle Bild einer jeden Vp gelegt wurde. Es folgte die Normalisierung des funktionellen Mean Images auf das Montreal-Neurological-Institute- (MNI) Referenzgehirn (Collins et al., 1994). Um das Signal-to-Noise-Ratio zu verbessern, wurde zum Schluss der Vorverarbeitung eine räumliche Glättung (Smoothing) mit einem Full-Width Half-Maximum (FWHM) Gaussschen Filter von 8 mm durchgeführt.

Für jede Vp wurde eine First-Level-Analyse basierend auf dem Allgemeinen Linearen Modell (General Linear Model; GLM) durchgeführt. Die Analyse fokussierte die Amplitudenveränderungen der hämodynamischen Antwort-Funktion (HRF) bei der Beantwortung der Go/NoGo-Aufgaben. Die Go- und NoGo-Durchgänge wurden separat modelliert. Nur die Durchgänge mit den richtigen Antworten der Vpn wurden in weitere Analysen eingeschlossen. In beiden Bedingungen wurde die Präsentationszeit von 1000 ms der Go- und No-Go-Stimuli als Regressor spezifiziert. Um zeitliche und räumliche Verschiebungen in der hämodynamischen Antwortfunktion auf die Stimuli zu berücksichtigen, wurde als Grundmodell die Box-Car-Waveform verwendet (Friston et al., 1998). Zur Berücksichtigung von Bewegungsartefakten gingen sechs Kovariablen und eine Fehlerkonstante über alle Scans in die Analyse ein. Die Daten wurden mit einem Hochfrequenzfilter mit einem Cut-Off bei 128 s zeitlich gefiltert. Wie in Studie I wurde ein sogenanntes Event-Related-Design, ein geeignetes Design für die Messung von BOLD-Signaländerungen in kurzen Zeitintervallen, verwendet. Die Fixationsperioden dienten als Interstimulus-Baseline. Für jede einzelne Vp wurde der interessierende t -Kontrast berechnet, der spezifisch für inhibitorische Kontrollfähigkeit steht. In diesem Kontrast wurde die neuronale Aktivität der Go-Bedingung gegen die Gehirnaktivität der

No-Go-Bedingung verglichen, d. h. die Aktivität der Go-Bedingung von der neuronalen Aktivität der NoGo-Bedingung subtrahiert (NoGo > Go).

Die First-Level-Kontraste jeder einzelnen Vp gingen im nächsten Schritt in eine Second-Level-Random-Effects-Analyse über alle Probanden ein. Zuerst wurden die Aktivierungsmuster, die mit inhibitorischer Kontrolle im Zusammenhang standen, getrennt für schizophrene Patienten und für die gesunden Kontrollprobanden analysiert. Dabei wurden innerhalb beider Gruppen T-Tests für gepaarte Stichproben gerechnet. Für jede einzelne Gruppe wurde der Kontrast NoGo > Go betrachtet.

Des Weiteren wurden die Gruppenunterschiede zwischen gesunden Probanden und Schizophrenen analysiert. Verwendet wurden hier T-Tests bei unabhängigen Stichproben.

Für jeden Kontrast ergab sich eine SPM-Map mit den signifikanten Aktivierungen. Für die SPM-Maps wurde ein voxel-basierter T-Wert von $T > 4$ ($p \leq .001$ unkorrigiert) festgelegt. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von .05 (korrigiert) auf Clusterlevel bestimmt. Die SPM-Maps mit den signifikanten Aktivierungen wurden auf das MNI-Template gelegt und durch die MNI-Koordinaten bezeichnet.

Um die Aktivierungsmuster der ToM aus den Daten von Studie I mit dem neuronalen Netzwerk der IC aus Studie II der vorliegenden Arbeit zu vergleichen, wurden die neuronalen Aktivierungen des Kontrasts NoGo > Go sowie die Aktivierungsmuster, die sich bei dem Kontrast False-Belief > True-Belief ergaben, auf einem Template-Gehirn übereinander gelegt. Aus dieser Darstellung sollten die gemeinsamen und unterschiedlichen Areale der ToM und der IC ersichtlich werden. Dabei handelte es sich lediglich um einen deskriptiven Vergleich. Die zwei Kontraste False-Belief > True-Belief und NoGo > Go konnten nicht statistisch miteinander verglichen werden, da es sich um unterschiedliche Stichproben handelte, die zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben wurden. Außerdem unterschieden sich die Experimente in den einzelnen Parametern wie Auswahl der Stimuli, Stimuluspräsentationsdauer und Sequenz der Stimuluspräsentation. Die Bilder, die beiden Kontrasten zugrunde lagen, waren jedoch demselben Stimulusmaterial entnommen („Belief-Reasoning-Task“ nach Sommer et al., 2007b). Da sich die Stichproben der beiden Studien in den klinischen und soziodemographischen Daten nicht voneinander unterschieden, ist anzunehmen, dass der Vergleich der Aktivierungen beider Untersuchungen dennoch aussagekräftig ist.

7. Ergebnisse: Studie II - Inhibitorische Kontrolle

7.1 Verhaltensdaten der Go/NoGo-Studie

7.1.1 Antwortgenauigkeit und Reaktionszeiten

Die Antwortgenauigkeit im Experiment zur inhibitorischen Kontrolle wurde für die Go- und NoGo-Bedingung erhoben. In der Kontrollgruppe lag die durchschnittliche Antwortgenauigkeit in der Go-Bedingung bei 96.41 % ($SD = 2.33$ %), was im Mittel 153.30 ($SD = 3.71$) korrekt beantworteten Durchgängen von insgesamt 160 Trials entspricht. Die Vpn reagierten in durchschnittlich 34.90 ($SD = 3.48$) von insgesamt 40 NoGo-Durchgängen richtig. Dies entspricht einer Antwortgenauigkeit von 87.25 % ($SD = 8.45$ %) in der NoGo-Bedingung. In einem t -Test bei gepaarten Stichproben ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Go- und der NoGo-Bedingung in der Antwortgenauigkeit ($t = 3.496$, $p < .01$; s. h. Abb. 7.1)

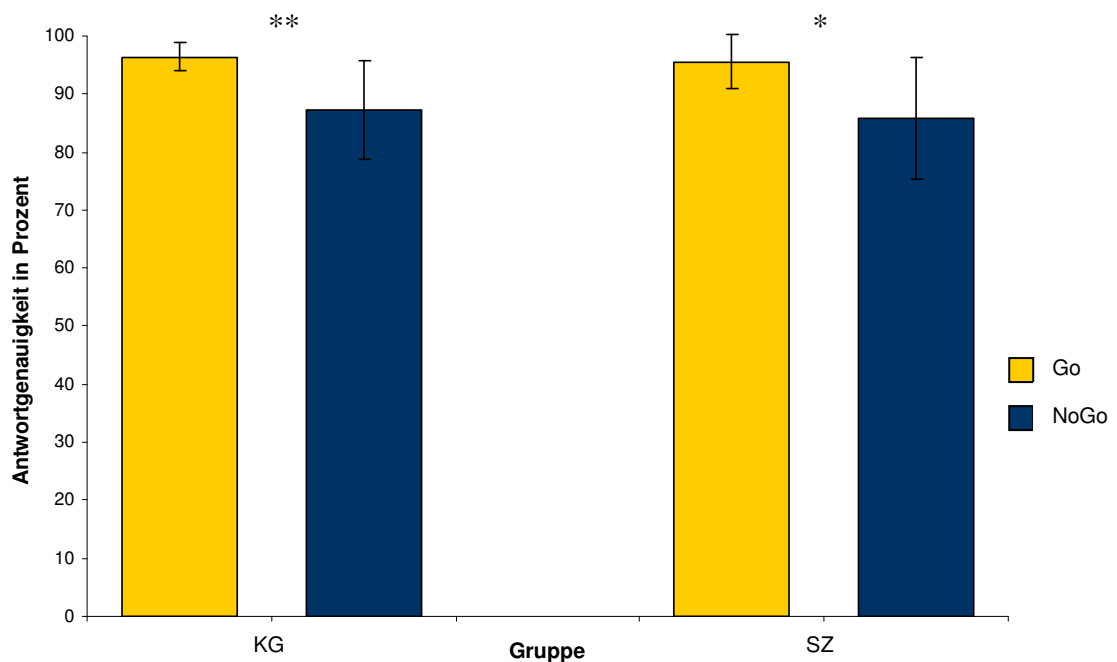


Abb. 7.1: Mittlere Antwortgenauigkeit in Prozent in der Go- und NoGo-Bedingung ($\pm SD$) für Kontrollgruppe (KG) sowie für die schizophrenen Patienten (SZ).

* $p < .05$

** $p < .01$

Die schizophrenen Patienten zeigten eine Antwortgenauigkeit von 95.48 % ($SD = 4.68$ %) in der Go-Bedingung. Sie reagierten in 152.77 von 160 Durchgängen richtig. In der NoGo-Bedingung lag der Prozentsatz korrekter Antworten bei 85.96 % ($SD = 10.49$ %). Dies entspricht 34.38 ($SD = 4.19$) korrekt beantworteten Durchgängen von insgesamt 40 NoGo-Trials. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied in einem t -Test bei gepaarten Stichproben zwischen Antwortgenauigkeit in der Go- und der No-Go-Bedingung ($t = 2.958$, $p < .05$; s. h. Abb. 7.1).

T-Tests für unabhängige Stichproben ergaben keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Gesunden und Schizophrenen. Die Gruppen unterschieden sich in der Antwortgenauigkeit weder in der Go-Bedingung ($t = 0.574$, $p = n.s.$) noch in der NoGo-Bedingung ($t = 0.317$, $p = n.s.$) voneinander.

Die mittlere Reaktionszeit der Go-Bedingung lag in der Kontrollgruppe bei 543.72 ms ($SD = 62.05$ ms) und in der Gruppe der Schizophreniepatienten bei 685.63 ($SD = 145.68$ ms). Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant ($t = -2.874$, $p < .01$; siehe Abb. 7.2)

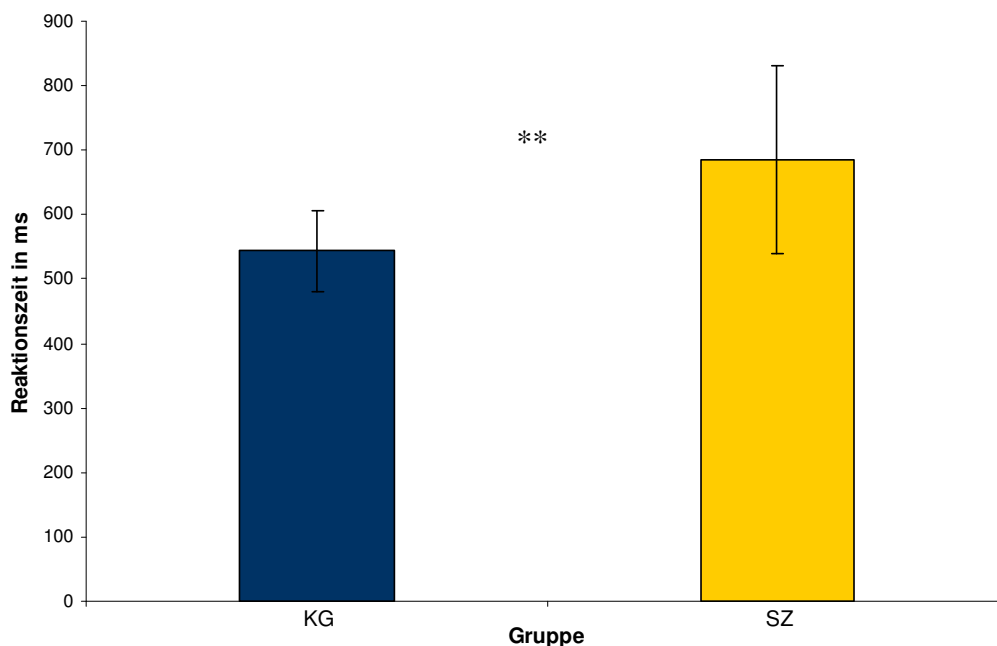


Abb. 7.2: Mittlere Reaktionszeiten der Go-Bedingung in ms ($\pm SD$) für Kontrollgruppe (KG) und schizophrene Patienten (SZ).

** $p < .01$

7.1.2 Zusammenhänge zwischen der IC, der Psychopathologie und der Krankheitsdauer der Schizophreniepatienten

Um den Zusammenhang zwischen Psychopathologie, erhoben durch die PANSS-Interviews, bzw. Krankheitsdauer der Schizophreniepatienten und der Leistung im Go/NoGo-Test sowie der Reaktionszeiten zu untersuchen, wurden in der Gruppe der Schizophreniepatienten Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson berechnet (vgl. Bortz, 1999; Bühl & Zöfel, 2005). Dabei ergaben sich drei signifikante Zusammenhänge. Eine hohe negative Korrelation auf dem α -Niveau von 0.05 (2-seitig) zeigte sich für die Erkrankungsdauer in Jahren und die Hit-Rate in der Go-Bedingung ($r = -0.73$, $p < .01$). Je länger die Patienten erkrankt waren, desto weniger Hits konnten sie erzielen. Des Weiteren ergaben sich zwei mittlere positive Korrelationen: Zwischen der Erkrankungsdauer und der Reaktionszeit ($r = 0.57$, $p < .05$) und zwischen der Negativsymptomatik (PANSS negativ) und der Reaktionszeit ($r = 0.57$, $p < .05$). Je länger die Patienten krank waren und je mehr Negativsymptome sie aufwiesen, desto längere Reaktionszeiten benötigten sie zur Lösung der Inhibitionsaufgabe.

7.2 fMRT-Daten der Go/NoGo-Studie

Um die Gehirnareale zu identifizieren, die mit inhibitorischer Kontrolle im Zusammenhang stehen, wurde für die Kontrollgruppe und die Gruppe der Schizophreniepatienten der Kontrast No-Go > Go berechnet. D. h. die mit der Go-Bedingung im Zusammenhang stehende Gehirnaktivität wurde von der mit der No-Go-Bedingung assoziierten neuronalen Aktivität subtrahiert. Im Folgenden werden zuerst die neuronalen Korrelate dieses Kontrasts für jede Gruppe dargestellt, gefolgt von einem Gruppenvergleich zwischen gesunden und schizophrenen Probanden. Für die Analysen wurde ein voxelbasierter T -Wert von $T > 4$ und ein korrigiertes p -Value von $p \leq .05$ auf Cluster-Ebene angenommen.

Zusätzlich wurde eine multiple Regressionsanalyse gerechnet, um einen möglichen Einfluss der Erkrankungsdauer oder Symptomschwere auf die Aktivierungsmuster der Patienten zu identifizieren.

7.2.1 Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe wurde ein weitgehend rechtshemisphärisches neuronales Netzwerk gefunden, das mit inhibitorischer Kontrolle im Zusammenhang stand. Für den Kontrast NoGo > Go ergaben sich signifikante Aktivierungen im inferioren frontalen

Kortex, angrenzend an die Insula, im dorsolateralen Präfrontalkortex, im inferioren Parietalkortex, im mittleren und superioren temporalen Gyrus sowie im dorsalen medialen Frontalkortex und im superioren frontalen Gyrus. In der linken Hemisphäre aktivierten die Kontrollprobanden nur den inferioren frontalen Gyrus.

In Tabelle 7.1 sind die bei dem Kontrast NoGo > Go signifikant aktivierten Gehirnareale mit entsprechenden Brodmann-Arealen (BAs; vgl. Trepel, 2004), der Clustergröße, der Prüfgröße Z , dem p -Value sowie den MNI-Hauptkoordinaten des jeweiligen aktivierten Clusters für die Kontrollgruppe und die schizophrenen Patienten dargestellt. Abbildung 7.3 zeigt die signifikante Gehirnaktivität des Kontrasts auf einem Template-Gehirn aus vier verschiedenen Ansichten bei den gesunden Probanden.

Tab. 7.1: Signifikant aktivierte Gehirnareale für den Kontrast NoGo > Go in der Kontrollgruppe und in der Gruppe der Schizophreniepatienten. Dargestellt sind Hemisphäre und Name der aktivierten Gehirnregionen, assoziierte Brodman-Areale, Clustergröße, statistische Kennwerte sowie MNI-Koordinaten.

Areal	BA ^{a)}	Clustergröße ^{b)}	Z-Wert ^{c)}	MNI-Koordinaten ^{d)}		
				x	y	z
<i>Kontrollgruppe</i>						
R ^{e)} inferiorer frontaler Gyrus, R dorsolateraler Präfrontalkortex	8, 9, 45, 46	1321	5.28	46	10	38
R inferiorer Frontalkortex	47	582	4.99	40	22	-2
L ^{f)} inferiorer Frontalkortex	47	255	4.48	-32	22	-6
R inferiorer Parietalkortex	40	80	4.47	46	-44	38
R mittlerer temporaler Gyrus, R superiorer temporaler Gyrus	21, 22, 39	252	4.40	58	-38	4
R dorsaler medialer Frontalkortex, R superiorer frontaler Gyrus	8, 9	374	4.19	0	42	40
<i>Schizophrene Patienten</i>						
R inferiorer frontaler Gyrus, R dorsolateraler Präfrontalkortex	8, 9, 46	476	4.67	44	14	26
R mittlerer temporaler Gyrus, R superiorer temporaler Gyrus	22	107	4.08	56	-42	-2

Anmerkungen: ^{a)} BA = Brodmann-Areal; ^{b)} Clustergröße = Anzahl der aktivierten Voxel je Cluster, ^{c)} Z = Prüfgröße für die Hauptkoordinate des jeweiligen aktivierten Clusters, ^{d)} MNI-Koordinaten entsprechend dem Montreal Neurological Institute (MNI) - Atlas: Hauptkoordinaten des aktivierten Clusters, ^{e)} R = rechts, ^{f)} L = links.

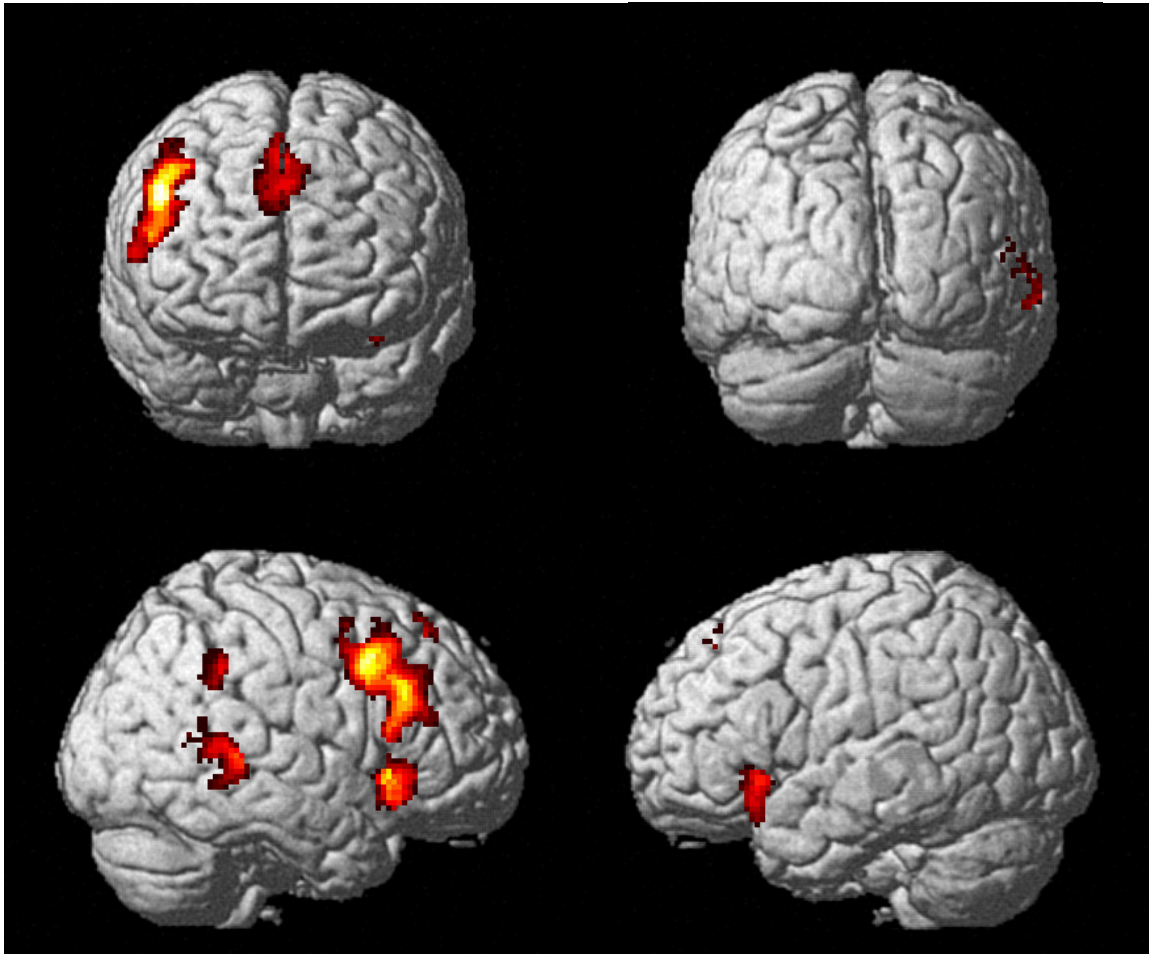


Abb. 7.3: Signifikante Mehraktivierungen der Kontrollprobanden in der NoGo-Bedingung (rot-gelb) im Vergleich zur Go-Bedingung bei einem voxelbasierten T -Wert von $T > 4$ und korrigiertem p -Value mit $p \leq .05$ auf Clusterebene.

7.2.2 Schizophrene Patienten

Auch bei den schizophrenen Patienten zeigte sich ein rechtshemisphärisches neuronales Netzwerk, das im Zusammenhang mit inhibitorischer Kontrolle stand. Die Patienten aktivierten rechtshemisphärisch den dorsolateralen Präfrontalkortex, den inferioren frontalen Kortex sowie den mittleren und superioren temporalen Gyrus.

In Tabelle 7.1 sind die bei dem Kontrast NoGo > Go signifikant aktivierten Gehirnareale mit entsprechenden Brodmann-Arealen (BAs), der Clustergröße, der Prüfgröße Z , dem p -Value sowie den MNI-Hauptkoordinaten des jeweiligen aktivierten Clusters für die schizophrenen Patienten im unteren Teil der Tabelle dargestellt. Abbildung 7.4

zeigt die signifikante Gehirnaktivität des Kontrasts auf einem Template-Gehirn aus vier verschiedenen Ansichten bei den Schizophreniepatienten.

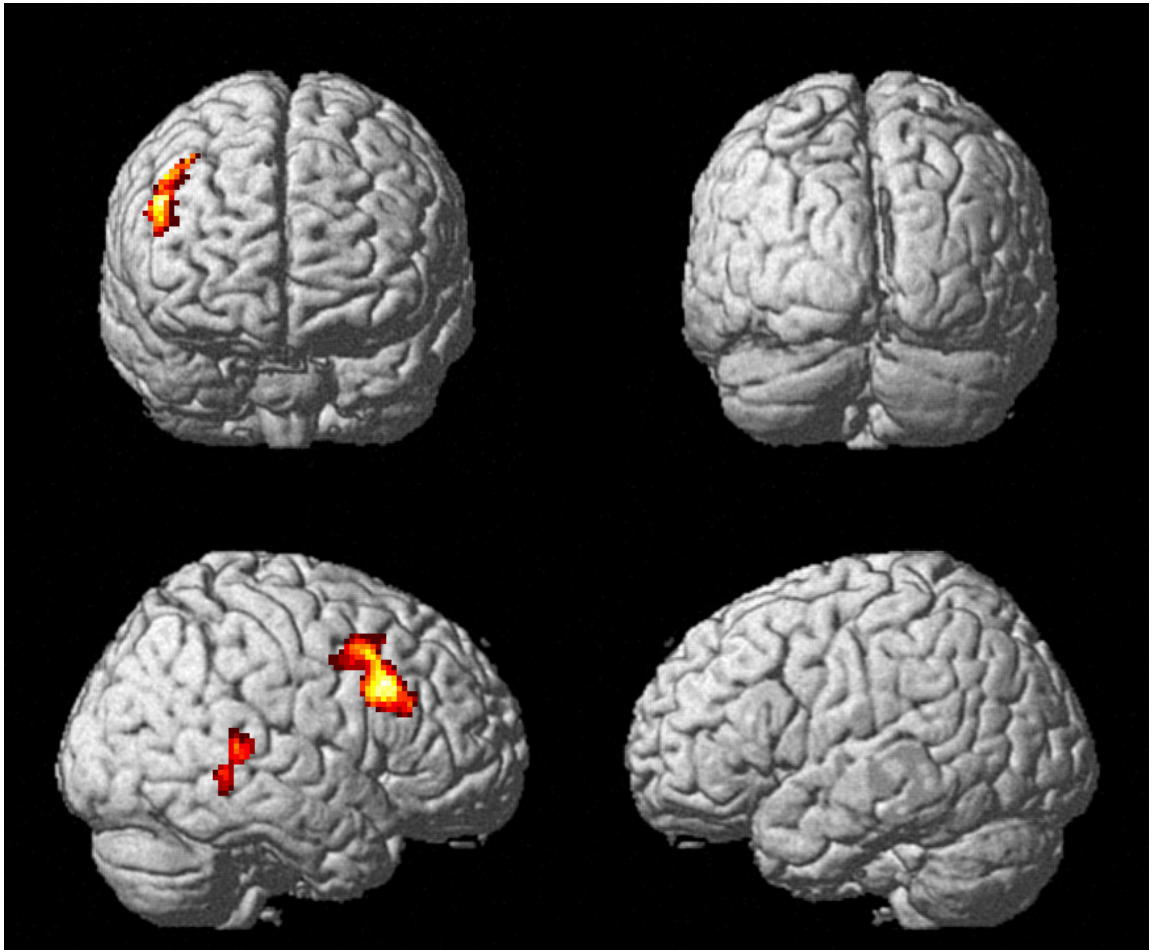


Abb. 7.4: Signifikante Mehraktivierungen der Schizophreniepatienten in der NoGo-Bedingung (rot-gelb) im Vergleich zur Go-Bedingung bei einem voxelbasierten T -Wert von $T > 4$ und korrigiertem p -Value mit $p \leq .05$ auf Clusterebene.

Abbildung 7.5 zeigt die Aktivierungen der Kontrollgruppe und der Schizophreniepatienten für den Kontrast NoGo > Go als Darstellung auf einem Template-Gehirn aus sechs verschiedenen Ansichten. Es handelte sich hierbei lediglich um einen deskriptiven Vergleich. Die Abbildung macht deutlich, dass die schizophrenen Patienten ein weitaus geringer ausgedehntes Netzwerk bei der Inhibitionsaufgabe aktivierten als die gesunden Probanden. Aktivierungen im medialen und superioren Frontalkortex bei den Schizophrenen fehlten. Auch im Bereich des inferioren Parietalkortex zeigten sie keine sowie im inferioren frontalen Kortex geringer ausgedehnte Aktivierungsmuster als die Kontrollgruppe.

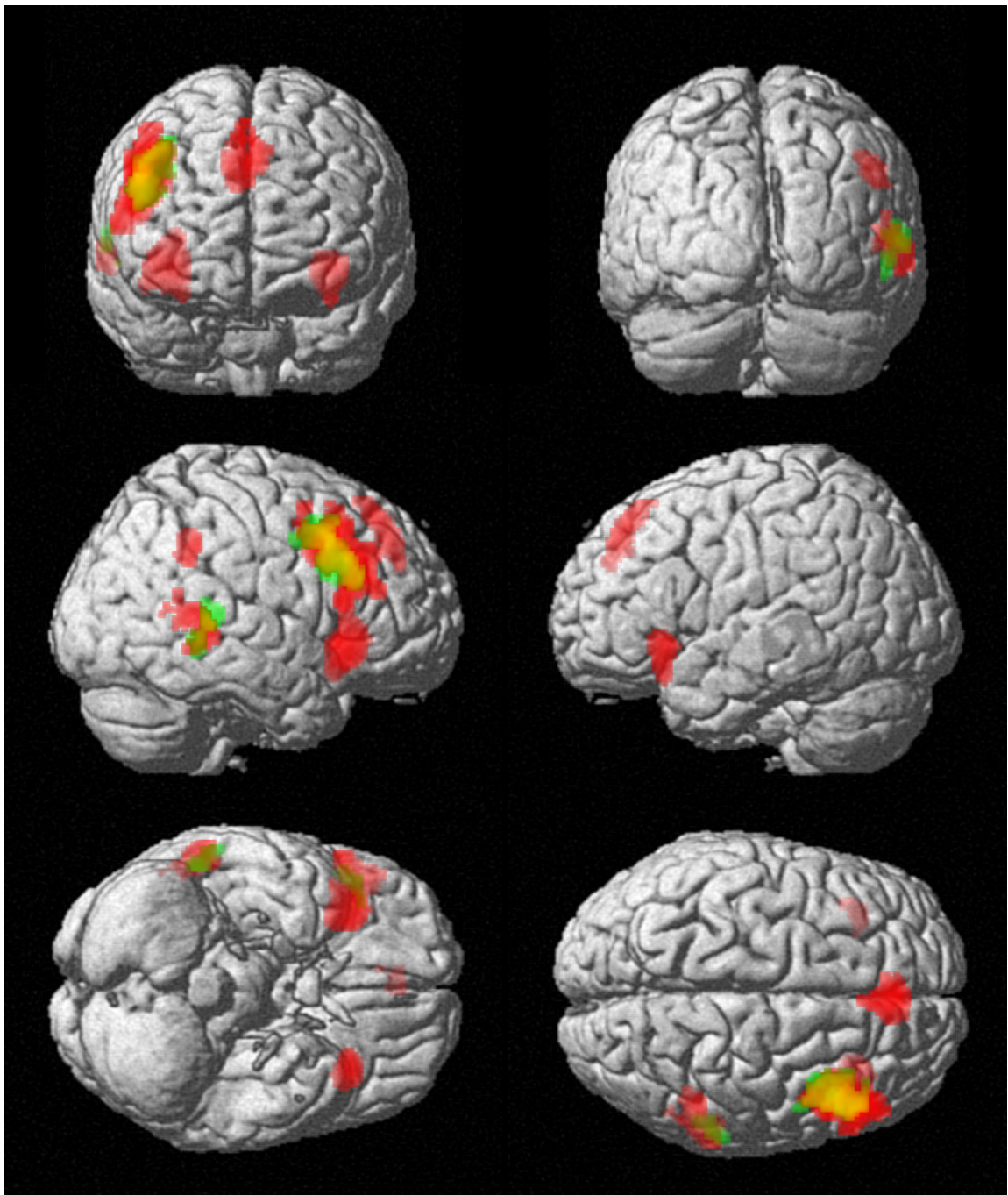


Abb. 7.5: Aktivierungen des Kontrasts NoGo > Go der Kontrollprobanden (rot), der Schizophreniepatienten (grün) sowie sich daraus ergebende überlappende Aktivierungen (gelb) auf einem Template-Gehirn aus sechs verschiedenen Ansichten.

7.2.3 Kontrollgruppe versus schizophrene Patienten

Um die neuronalen Aktivierungen von Kontrollgruppe und schizophrenen Patienten statistisch miteinander zu vergleichen wurden T-Tests bei unabhängigen Stichproben für den interessierenden Kontrast NoGo > Go gerechnet. Für diesen Vergleich wurde ein voxel-basierter T -Wert von $T > 4$ und ein korrigiertes p -Value von $p \leq .05$ auf Cluster-Ebene festgelegt.

Für den Kontrast NoGo > Go ergaben sich weder für den Vergleich SZ > KG, d. h. die Subtraktion der neuronalen Aktivität der KG von der Aktivität der SZ im Kontrast No-Go > Go, noch für den Vergleich KG > SZ, d. h. die Subtraktion der neuronalen Aktivität der SZ von der Aktivität der KG im Kontrast No-Go > Go, signifikante Aktivierungen. Auch bei der explorativen Untersuchung niedrigerer statistischer Schwellen zeigten sich keine Gruppenunterschiede. Da es sich bei dem vorliegenden Gruppenvergleich um einen sehr konservativen statistischen Vergleich handelte, wurde zusätzlich eine Small-Volume-Korrektur gerechnet. Eine Small-Volume-Korrektur stellt eine liberalere Methode zur Analyse von Aktivierungen in begrenzten, vorher definierten Arealen dar. Sie ist dann gerechtfertigt, wenn aus den Vordaten hervorgeht, dass Unterschiede zwischen den Gruppen in den aktivierten Regionen vorhanden sind, allerdings statistisch bei einer Whole-Brain-Analyse nicht signifikant werden. Dies war in der vorliegenden Studie im medialen Frontalkortex der Fall. Auch bei der Small-Volume-Korrektur ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. Es ist anzunehmen, dass die Aktivierungsunterschiede, die in Abbildung 7.5 zu sehen sind, aufgrund der großen Heterogenität der Vpn innerhalb der Gruppen und der großen Varianzen im direkten statistischen Vergleich nicht signifikant wurden.

7.2.4 Einfluss der Symptomatik auf die Aktivierungen

Mittels Regressionsanalysen wurde getestet, ob die Symptomatik bzw. die Erkrankungsdauer der schizophrenen Patienten Einfluss auf die neuronalen Aktivierungsmuster hatte. Als Kovariaten dienten die durchschnittliche Erkrankungsdauer in Jahren sowie bestimmte PANSS-Punktwerte: der Punktwert der Positivskala, der Negativskala, der allgemeinen Psychopathologie sowie der PANSS-Gesamtwert. Hinsichtlich der PANSS-Werte zeigte keine der Regressionsanalysen ein signifikantes Ergebnis. Das spricht dafür, dass sich die PANSS-Werte, nicht auf die Aktivierungsveränderungen während der Bearbeitung der Aufgaben zur inhibitorischen Kontrolle auswirkten. In Bezug auf die Erkrankungsdauer ergab sich ein signifikantes Ergebnis, d. h. die Erkrankungsdauer hatte einen Einfluss auf die Aktivierungsveränderungen während des

inhibitorischen Prozesses. Es ergaben sich signifikante Mehraktivierungen im linken inferioren Frontalkortex (BA 45/46), im linken anterioren Cingulum (BA 24/33) sowie im rechten anterioren cingulären Gyrus (BA 32). Je länger die Patienten bereits erkrankt waren, desto höhere Aktivierungen zeigten sich in den o. g. Arealen.

7.3 Gemeinsame neuronale Aktivierungsmuster der Überzeugungsattribution und der inhibitorischen Kontrolle

Die Aktivierungsmuster, die sich bei dem Kontrast False Belief > True Belief ergaben wurden mit den neuronalen Aktivierungen des Kontrasts NoGo > Go auf ein Template-Gehirn gelegt, um die Gehirnregionen zu zeigen, die an beiden Vergleichen beteiligt waren. Bei den gemeinsamen Kortexarealen handelte es sich um die Regionen, die sowohl am Prozess der inhibitorischen Kontrolle als auch an einem Decoupling-Mechanismus zwischen Realität und der falschen Überzeugung einer Person beteiligt waren. Überlappende Gehirnaktivität wurde in der Kontrollgruppe im rechten inferioren frontalen Kortex (BA 47), im rechten medialen dorsalen Frontalkortex (BA 8) sowie im inferioren Parietallappen (BA 40) gefunden. Bei den schizophrenen Patienten ergaben sich keine gemeinsamen Aktivierungsmuster für die beiden Kontraste. Bei dem Kontrast False-Belief > True-Belief wurden ausschließlich linkshemisphärische Areale aktiviert. Bei dem Kontrast NoGo > Go handelte es sich um neuronale Aktivierungen der rechten Hemisphäre.

Überlappende Aktivierungen beider Kontraste der KG sind in Abbildung 7.6 an einem Template-Gehirn in Gelb dargestellt, Aktivierungen bei dem Kontrast NoGo > Go in Grün und die des Kontrasts False-Belief > True-Belief in Rot. Beide Kontraste zeigen signifikante Cluster bei einem voxel-basierten T -Wert von $T > 4$ und einem korrigierten p -Value von $p \leq .05$ auf Cluster-Ebene. Dieselbe farbliche Darstellung gilt auch für Abbildung 7.7 für die Schizophreniepatienten. Hier wurden keine Aktivierungsüberlappungen gefunden. Es handelt sich bei der vorliegenden Darstellung um einen deskriptiven Vergleich. Zur besseren Veranschaulichung der Ergebnisse beider Studien wurde die jeweilige Gehirnaktivität der Kontraste auf einem Template-Gehirn übereinander gelegt. Die zwei Kontraste False-Belief > True-Belief und NoGo > Go konnten nicht statistisch miteinander verglichen werden, da es sich um unterschiedliche Stichproben handelte, die zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben wurden. Außerdem unterschieden sich die Experimente in den einzelnen Parametern wie Auswahl der Stimuli, Stimuluspräsentationsdauer und Sequenz der Stimuluspräsentation. Die Bilder, die beiden Kontrasten zugrunde lagen, waren jedoch demselben Stimulusmaterial entnommen („Belief-Reasoning-Task“ nach Sommer et al., 2007b). Da sich die Stichproben der

beiden Studien in den klinischen und soziodemographischen Daten nicht voneinander unterschieden, ist anzunehmen, dass der Vergleich der Aktivierungen beider Untersuchungen dennoch aussagekräftig ist.

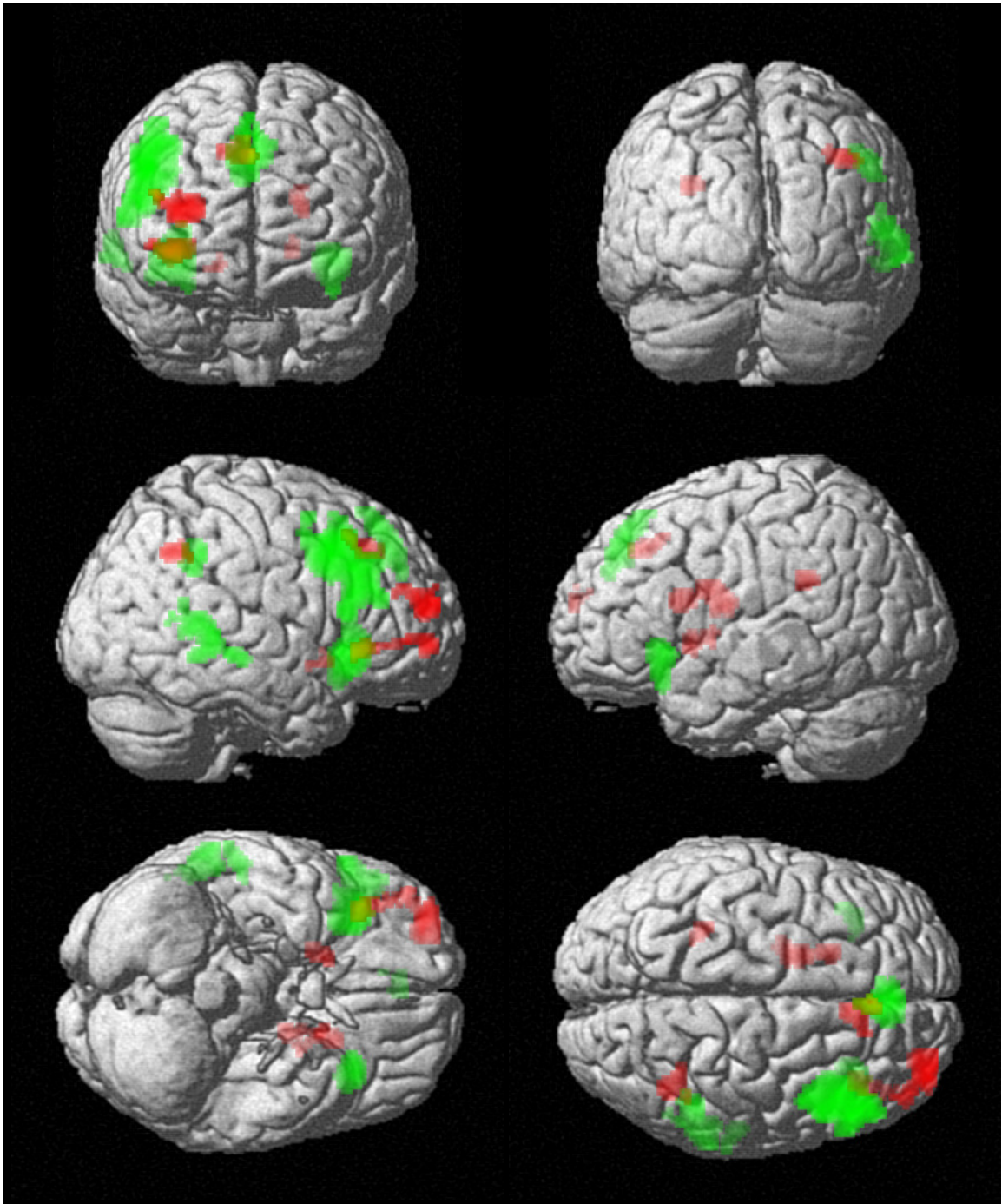


Abb. 7.6: Aktivierungen der Kontrollgruppe des Kontrasts NoGo > Go (Grün) und False-Belief > True-Belief (Rot) sowie überlappende Aktivierungen beider Kontraste (Gelb) bei einem voxel-basierten T -Wert von $T > 4$ und einem korrigierten p -Value von $p \leq .05$ auf Cluster-Ebene.

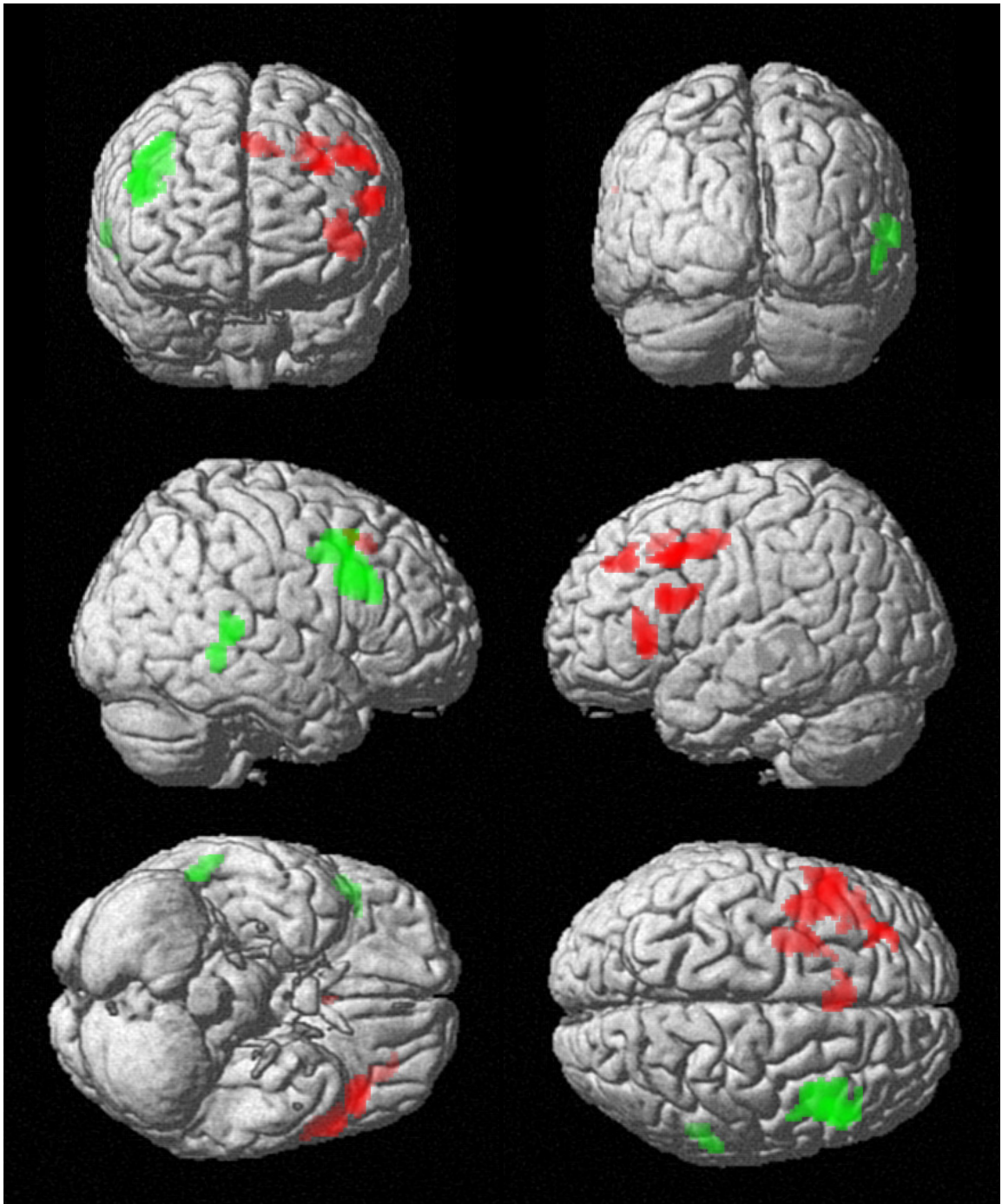


Abb. 7.7: Aktivierungen der schizophrenen Patienten des Kontrasts NoGo > Go (Grün) und False-Belief > True-Belief (Rot) bei einem voxel-basierten T -Wert von $T > 4$ und einem korrigierten p -Value von $p \leq .05$ auf Cluster-Ebene.

8. Diskussion: Studie II - Inhibitorische Kontrolle und Überzeugungsattribution

Im Anschluss an Studie I, in der die neuronalen Korrelate der ToM bei Schizophreniepatienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe untersucht wurden, erfolgte in Studie II die Untersuchung der neuronalen Korrelate der IC bei Patienten mit der Diagnose einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie und gesunden Probanden anhand eines klassischen Go/NoGo-Paradigmas. Dieses bestand aus demselben Stimulusmaterial wie die False-Belief-Aufgaben der ersten Studie. Ziel der Folgestudie war die Identifikation von Gemeinsamkeiten und Unterschieden hinsichtlich des kortikalen Inhibitionsnetzwerks bei Gesunden und Schizophrenen, das im folgenden Teil der Arbeit neben den Ergebnissen auf Verhaltensebene diskutiert werden soll. Da es aus der Entwicklungspsychologie sowie aus verschiedenen Verhaltensstudien bei Kindern und Erwachsenen und aus funktionell bildgebenden Untersuchungen Hinweise darauf gibt, dass zwischen der ToM und der IC ein enger Zusammenhang besteht, war es ein zentrales Anliegen der vorliegenden Studien zu klären, ob für die Zuschreibung von Überzeugungen und Inhibition ähnliche kortikale Netzwerke zuständig sind bzw. ob es auch bei Schizophreniepatienten zu möglichen kortikalen Aktivierungsüberschneidungen zwischen den beiden Funktionen kommt.

8.1 Ergebnisse der IC auf behavioraler Ebene

In der vorliegenden Studie ergab sich in einem Go/NoGo-Paradigma allgemein für alle Vpn, d. h. sowohl für die Patienten- als auch für die Kontrollgruppe, eine signifikant höhere Bearbeitungsgenauigkeit in den Go- als in den NoGo-Durchgängen. Durch die erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit von Go- zu NoGo-Durchgängen (Verhältnis 4:1) wurde beabsichtigt, dass die Probanden eine starke Antworttendenz zugunsten eines Tastendrucks ausbildeten. Dies führte dazu, dass die NoGo-Trials von den Studienteilnehmern weniger erwartet waren und deshalb hier mehr Fehler gemacht wurden. Dabei handelt es sich um einen Befund, der in den meisten Go/NoGo-Studien gefunden wurde (Arce et al., 2006; Kelly et al., 2004; Liddle et al., 2001; Mathalon et al., 2003; Menon et al., 2001; Mostofsky et al., 2003; Watanabe et al., 2002). Wager et al. (2005) berichten beispielsweise, dass bei einer Go/NoGo-Auftretenswahrscheinlichkeit von 80:20 die False-Alarm-Rate der Probanden signifikant höher war als bei einem gleichen Verhältnis von Go- zu NoGo-Trials.

Generell zählen exekutive Dysfunktionen zu den Kernsymptomen der schizophrenen Erkrankung. Sie scheinen bereits im Prodromalstadium vorhanden zu sein sowie im weiteren Krankheitsverlauf stabil zu bleiben (Müller, 2008). Aus verschiedenen Studien ist bekannt, dass auch die inhibitorische Leistung als Teilbereich der EF bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden beeinträchtigt ist (Badcock et al., 2002; Eastvold et al., 2007; Enticott et al., 2008; Feldmann et al., 2006; Müller et al., 2004; Weisbrod et al., 2000; Zielasek et al., 2005). In der vorliegenden Untersuchung ergaben sich jedoch bei einer Go/NoGo-Aufgabe keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit der Diagnose einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie und einer gesunden Kontrollgruppe. Die Schizophrenen unterschieden sich weder in der Anzahl der Hits in der Go-Bedingung noch in der Anzahl der Correct Rejections in der NoGo-Bedingung von der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis steht auf den ersten Blick im Widerspruch mit vorausgehenden Studien zur Erhebung der IC anhand von unterschiedlichen Paradigmen, wie z. B. dem Wisconsin-Card-Sorting-Test, dem Stop-Signal-Test oder dem Stroop-Paradigma, in denen schizophrene Patienten inhibitorische Defizite aufwiesen (z. B. Badcock et al., 2002; Müller et al., 2004; Zielasek et al., 2005). Bei der Erhebung der inhibitorischen Leistung mit dem Go/Nogo-Paradigma zeigten sich allerdings auch in der Literatur zum Teil unterschiedliche Ergebnisse. In den Studien von Rubia et al. (2001b) sowie Thoma et al. (2007) schnitten die Schizophrenen nicht schlechter als die Gesunden in den Go/Nogo-Aufgaben ab. Andere Autoren berichten z. B. über eine durchschnittliche False-Alarm-Rate der Patienten. Allerdings begingen die Schizophrenen in diesen Untersuchungen mehr Auslassungsfehler als die Kontrollen in der Go-Bedingung (Bates et al., 2009; Laurens et al., 2003). Ford et al. (2004) konnten zeigen, dass die Patienten zwar mehr Auslassungsfehler machten, dabei aber eine geringere False-Alarm-Rate aufwiesen als die Kontrollgruppe. Die Autoren mutmaßen, dass das Ergebnis womöglich darauf beruht, dass Schizophrene Probleme haben, in den häufiger auftretenden Go-Durchgängen eine Antworttendenz im Sinne eines Tastendrucks auszubilden. Wenn diese Antworttendenz nicht vorhanden ist, fällt das Inhibieren folglich nicht so schwer wie bei den Gesunden, die automatisiert dazu neigen, die Antworttaste zu drücken. In einer auditiven Variante des Go/NoGo-Paradigmas von Weisbrod et al. (2000) zeigten die Schizophreniepatienten eine höhere Fehlerrate in der NoGo-Bedingung als die Kontrollprobanden. Entsprechend der verschiedenen Befunde scheint das inhibitorische Defizit Schizophrener insbesondere auf bestimmte Modalitäten beschränkt zu sein sowie eher paradigmengabhängig aufzutreten.

Hinsichtlich der Reaktionszeit unterschieden sich die Gruppen signifikant voneinander. Die Patienten benötigten mehr Zeit als die Gesunden für die Antworten in der Go-Bedingung. Das Ergebnis steht im Einklang mit der Mehrheit der Studien zur IC bei

Schizophreniepatienten (Arce et al., 2006; Badcock et al., 2002; Bates et al., 2009; Huddy et al., 2009; Kaladjian et al., 2007; Laurens et al., 2003; Thoma et al., 2007; Zielasek et al., 2005). Ausgehend von den Ergebnissen von z. B. Bates et al. (2009), Laurens et al. (2003) oder Ford et al. (2004), welche die inhibitorischen Schwierigkeiten Schizophrener insbesondere in der mangelnden Ausbildung einer Reaktionstendenz aufgrund der in der Auftretenswahrscheinlichkeit überlegenen Go-Trials sehen, könnte diese Erklärung auch in der vorliegenden Studie zutreffen. Ist die Antworttendenz bei den Patienten nicht so stark ausgeprägt, d. h. ihre Neigung nicht vorhanden, automatisch die Antworttaste zu drücken, benötigen sie folglich auch mehr Zeit in der Go-Bedingung, um die Reaktion auszuführen. Auch in anderen kognitiven Leistungstests zeigen an Schizophrenie Erkrankte meist eine verlangsamte Reaktionszeit (z. B. Cairo et al., 2006; Honey et al., 2003; Marvel et al., 2007). Becker et al. (2008) wiesen darauf hin, dass sogar Verwandte von Schizophreniepatienten, welche selbst nicht die Kriterien für die Diagnose einer Schizophrenie erfüllten, längere Reaktionszeiten im Stroop-Test aufwiesen als Probanden ohne Risiko für Schizophrenie. In verschiedenen Tests zur Reaktionszeitmessung ergab sich in der Studie von Ngan und Liddle (2000) die langsamste Reaktionszeit für Patienten mit chronifizierter schizophrener Erkrankung. Aber auch die remittierten Patienten benötigten deutlich mehr Zeit als die Gesunden. Diese Ergebnisse sind u. a. auf mindestens drei verlangsamte Bewegungskomponenten bei Schizophreniepatienten zurückzuführen: die Initiierung einer Bewegung, die Ausführung einer gezielten Bewegung sowie das Ausführen einer repetitiven Bewegung (Kircher & Gauggel, 2008).

Den Daten der vorliegenden Studie ist des Weiteren zu entnehmen, dass die Reaktionszeit positiv mit der Erkrankungsdauer sowie der Negativsymptomatik korrelierte. Je länger die Patienten erkrankt waren, desto mehr Zeit benötigten sie, um einen Tastendruck in der Go-Bedingung auszuführen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Ngan und Liddle (2000), die nachweisen konnten, dass chronisch Schizophrenie Erkrankte, d. h. die Patienten mit einer langen Erkrankungsdauer, im Vergleich zu noch nicht so lange Erkrankten die langsamste Reaktionszeit zeigten. Generell scheinen kognitive Leistungen eher mit Negativsymptomatik bzw. Desorganisation im Zusammenhang zu stehen als mit der Positivsymptomatik (Müller, 2008). In einer Studie von Bilder et al. (2000) korrelierten exekutive Leistungen v. a. mit Negativsymptomen wie affektiver Verflachung und Spracharmut. Erwartungsgemäß ergab sich auch in der vorliegenden Studie eine positive Korrelation zwischen der Negativsymptomatik und der Reaktionszeit. Je ausgeprägter die Negativsymptome in der PANSS waren, desto langsamer waren die Patienten beim Lösen der Aufgabe. Es ist bekannt, dass bei längerer Krankheitsdauer die Negativsymptomatik der Patienten eher zunimmt (Green & Nüchterlein,

1999; Klosterkötter, 1999). Dies könnte auch eine Erklärung für die negative Korrelation zwischen Erkrankungsdauer und Hits-Rate in der Go-Bedingung darstellen. Mit zunehmender Erkrankungsdauer waren die Patienten vermutlich durch stärker ausgeprägte Negativsymptome beeinträchtigt, was zu einer reduzierten Antwortgenauigkeit führte. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass bestimmte kognitive Basisprozesse, die den EF zugrunde liegen, wie z. B. die Daueraufmerksamkeit, mit fortschreitender Krankheitsdauer abnehmen (Frangou, 2010). Folglich wäre möglich, dass in der vorliegenden Studie bei den länger Erkrankten die Daueraufmerksamkeit schneller nachließ und diese Patienten somit mehr Auslassungsfehler in den Go-Trials produzierten als die Patienten, die noch nicht so lange krank waren.

Zusammenfassend zeigen die behavioralen Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, dass schizophrene Patienten nicht in ihrer Antwortgenauigkeit bei der Bearbeitung eines Go/NoGo-Paradigmas beeinträchtigt waren. Hingegen war die Reaktionszeit der Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe deutlich verlangsamt. Dies weist darauf hin, dass Schizophrene dennoch Schwierigkeiten beim Lösen der Aufgabe hatten, auch wenn sie sich nicht in ihrer Hits und False-Alarm-Rate von den Gesunden unterschieden. Vermutlich ist das inhibitorische Defizit Schizophrener eher auf bestimmte Modalitäten beschränkt und als paradigmabhängig anzusehen. Zudem scheinen eine längere Erkrankungsdauer sowie im Vordergrund stehende Negativsymptomatik die Inhibitionsleistung negativ zu beeinflussen.

8.2 Ergebnisse der IC auf neuronaler Ebene

Um die kortikalen Areale zu identifizieren, die mit dem Inhibitionsprozess im Zusammenhang stehen, wurde die neuronale Aktivität der Go-Bedingung von der neuronalen Aktivität der NoGo-Bedingung subtrahiert (Kontrast NoGo > Go). Im nächsten Abschnitt dieser Arbeit werden die Areale des statistischen Vergleichs NoGo > Go in Anlehnung an die Ergebnisse vorhergehender Studien diskutiert. Zuerst folgt eine Darstellung der Ergebnisse der Kontrollprobanden und anschließend werden diese im Vergleich zu den Ergebnissen der Schizophreniepatienten erörtert.

Ein weiteres Anliegen der vorliegenden Untersuchung war es herauszufinden, ob sich bei den Schizophreniepatienten Überlappungen hinsichtlich der kortikalen Aktivierungen zwischen der ToM und der IC ergeben, so wie es für die gesunden Probanden vermutet wurde. Die Ergebnisse dieses deskriptiven Vergleichs sollen für jede Gruppe dargestellt werden. Im Anschluss wird auf die Gemeinsamkeiten und Unterschiede

zwischen den Gruppen Bezug genommen. Außerdem folgt ein Exkurs darüber, welche Implikationen die Ergebnisse der Studie für die Therapie Schizophrener haben können.

8.2.1 fMRT-Daten der gesunden Probanden

8.2.1.1 Das kortikale Netzwerk der IC

Signifikante Aktivierungen bei den gesunden Kontrollprobanden ergaben sich für den Kontrast NoGo > Go in einem rechtshemisphärischen Netzwerk, welches den inferioren frontalen Gyrus (BA 45, 46, 47), den dorsolateralen Präfrontalkortex (BA 8, 9), den inferioren Parietalkortex (BA 40), den mittleren und superioren temporalen Gyrus (BA 21, 22, 39), den dorsalen medialen Präfrontalkortex (BA 8, 9) sowie den superior frontalen Gyrus (BA 8, 9) einschloss. Linkshemisphärisch aktivierte die Kontrollgruppe nur einen Teil des inferioren frontalen Gyrus (BA 47). Im Folgenden werden die Aktivierungen der Areale und ihre Bedeutung im Detail erläutert.

Die Befunde der Kontrollgruppe dieser Studie decken sich weitgehend mit den aus der Literatur bekannten Arealen, die der IC zugeschrieben werden. In zwei größeren Metaanalysen kamen Buchsbaum et al. (2005) sowie Simmonds et al. (2008) zu ähnlichen Ergebnissen. Entsprechend ihrer Daten stellen der rechte dorsolaterale Präfrontalkortex, der rechte inferiore Frontalkortex, der rechte superiore mediale Frontalkortex sowie die bilaterale TPJ die wesentlichen Komponenten des IC-Netzwerks dar. In den meisten Studien wurde wie in der vorliegenden Arbeit ein hauptsächlich rechtslateralisierendes neuronales Netzwerk für die IC identifiziert (vgl. z. B. Blasi et al., 2006; Casey et al., 1997; Garavan et al., 2006; Kelly et al., 2004; Menon et al., 2001; Stevens et al., 2007; Wager et al., 2005; Watanabe et al., 2002).

Dem dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC), der auch in der vorliegenden Studie im Kontrast NoGo > Go aktiviert wurde, wird eine bedeutende Rolle bei inhibitorischen Prozessen zugeschrieben und er zählt in der Literatur zu den klassischen IC-Arealen (Buchsbaum et al., 2005; Kelly et al., 2004; Liddle et al., 2001; Mathalon et al., 2003). Beispielsweise korrelierte in einer Studie von Zheng et al. (2008) nur die Aktivierung des DLPFC signifikant mit der Inhibitionsleistung der Probanden. Rubia et al. (2001a) untersuchten die neuronalen Korrelate in einem Go/NoGo- sowie einem Stop-Signal-Test. In beiden Paradigmen ergab sich ein Inhibitions-assoziiertes Anstieg des BOLD-Signals im DLPFC, mit dem deutlichsten Aktivierungsanstieg in der Go/NoGo-Aufgabe. Der DLPFC übt des Weiteren bei der Ausbildung von Reiz-Reaktions-Verbindungen eine Top-Down-Kontrolle auf die motorischen Areale aus, die die Ausführung einer

motorischen Antwort unterdrücken sollten. Diese Antwortunterdrückung war in der vorliegenden Studie in der NoGo-Bedingung gefordert (Curtis & D'Esposito, 2003; Simmonds et al., 2008). Außerdem scheint der DLPFC an Prozessen des Arbeitsgedächtnisses beteiligt zu sein, die auch eine wichtige Komponente für erfolgreiche Antwortunterdrückung darstellen (Cannon et al., 2005; D'Esposito, 2000; D'Esposito, 2007; Kim et al., 2010). Um in dem in der vorliegenden Studie verwendeten Go/NoGo-Paradigma die Reaktion erfolgreich unterdrücken zu können, mussten die Vpn die Information des vorhergehenden Bildes, d. h. die Anzahl der Kinder, erinnern und sie mit dem aktuellen Bild vergleichen. Es war erforderlich, die anfangs gelernte Instruktion, die Antworttaste zu drücken bzw. ihre Reaktion zu unterdrücken, wenn sich die Anzahl der Kinder in den Bildern nicht änderte, aus dem Arbeitsgedächtnis abzurufen. Vermutlich verlangten die NoGo-Trials einen größeren Aufwand an das Arbeitsgedächtnis, da sie seltener auftraten als die Go-Durchgänge, welche wahrscheinlich nahe zu automatisiert von den Probanden bearbeitet wurden.

Im Zusammenhang mit dem Inhibitionsprozess wurde auch eine neuronale Aktivität im dorsalen medialen Präfrontalkortex (dMPFC) und in superioren frontalen Anteilen gefunden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit vorhergehenden Studien, in denen IC mit Aktivierungen einer ähnlichen Gehirnregion einherging (Kelly et al., 2004; Mostofsky et al., 2003; Simmonds et al., 2008). Verschiedene Untersuchungen weisen auf eine wichtige Rolle des dorsalen (oder superioren) MPFC bei der IC hin. Beispielsweise zeigten in zwei Läsionsstudien mit Patienten mit Schädigungen des PFC nur diejenigen eine beeinträchtigte inhibitorische Leistung, bei denen die Läsion im rechten superior frontalen Gyrus lokalisiert war (Floden & Stuss, 2006; Stuss et al., 2001a). Auch bei Patienten mit ADHS, einer Störung, zu deren Kernsymptomen IC-Defizite zählen, ergab sich ein dysfunktionales Aktivierungsmuster im dMPFC (Dickstein et al., 2006).

Eine weitere Region, welche in der vorliegenden Untersuchung sowie in den meisten Studien zur IC, gefunden wurde, war der rechte inferiore frontale Kortex (BA 45, 46, 47; vgl. Buchsbaum et al., 2005; Kelly et al., 2004; Simmonds et al., 2008). Dabei handelt es sich um ein Areal, das eine bedeutende Rolle beim eigentlichen Inhibitionsprozess zu spielen scheint. In einem Artikel von Aron et al. (2004) über die Funktion dieser spezifischen Region stellt der inferiore Frontalkortex sogar das einzige Gehirnnareal dar, das spezifisch für den Inhibitionsprozess zu stehen scheint. Dagegen sind der DLPFC sowie der MPFC eher im Zusammenhang mit generellen kognitiven Basisprozessen zu sehen, wie etwa Handlungsmonitoring oder Ausübung von Top-Down-Kontrolle (Aron et al., 2004). Weitere Hinweise auf eine besondere Funktion des inferioren Frontalkortex für die IC kommen aus einer Studie, in der gezeigt werden

konnte, dass das Ausmaß der Schädigung dieser Region als einziges präfrontales Areal eine signifikante negative Korrelation mit der Leistung in einem IC-Test aufwies (Aron et al., 2003). In der vorliegenden Studie stellte BA 47 das einzige Areal dar, welches in der linken Hemisphäre aktiviert wurde. Die Befunde funktionell bildgebender Untersuchungen sprechen zwar eher dafür, dass das IC-Netzwerk rechtslateralisiert ist, allerdings ist die Dominanz der rechten Hemisphäre wohl eher graduell als absolut zu verstehen (Garavan et al., 2006). Auch wenn die Areale der linken Hemisphäre bei der Inhibition in den meisten Fällen kein bzw. ein geringeres BOLD-Signal zeigen, scheinen sie nicht unbeteiligt an der Reaktionsunterdrückung zu sein. Eine Studie von Swick et al. (2008) fand z. B. bei Patienten mit Läsionen im linken inferioren Frontalkortex erhöhte Fehlerraten bei der Bearbeitung von Go/NoGo-Aufgaben im Vergleich zu gesunden Probanden.

Aktivierungen für den Kontrast NoGo > Go ergaben sich außerdem im superioren und mittleren temporalen Gyrus. Der superiore und mittlere temporale Gyrus stellt kein klassisches IC-Areal dar. Vielmehr wurde die Region v. a. mit der Enkodierung von semantischer Information in das Arbeitsgedächtnis in Verbindung gebracht (Cabeza & Nyberg, 2000; Hickok & Poeppel, 2004) und scheint ebenso bei der Verarbeitung von Sätzen und Textmaterial beteiligt zu sein (Vigneau et al., 2006). Es wäre denkbar, dass die Vpn eine interne verbale Strategie anwendeten, um die IC-Aufgaben zu lösen (vgl. Rothmayr, 2009). Möglicherweise speicherten die Probanden die präsentierte Information, d. h. die Anzahl der Kinder in den Bildern, indem sie sich die Zahl („eins“, „zwei“ usw.) still vorsagten. Das verbale Nacherzählen von dargestellten Ereignissen kann hilfreich sein, visuelle Szenen tiefer zu verarbeiten und für eine bessere Enkodierung im Arbeitsgedächtnis sorgen (Craik & Lockhart, 1972). In der NoGo-Bedingung wird der verbale Wechsel zwischen Wörtern „eins“ und „zwei“ unterbrochen. Die Probanden müssen den Impuls, das jeweils andere Wort zu speichern, unterdrücken. Somit kommt es in der NoGo-Bedingung vermutlich zu einem Aktivierungsanstieg in den für diese Enkodierung zuständigen Arealen. Nakata et al. (2008) beobachteten einen Anstieg des BOLD-Signals in dieser Region in einer Variante eines Go/NoGo-Paradigmas, in der die Go-Stimuli in Form von elektrischen Impulsen gezählt werden mussten.

Des Weiteren wurde der superiore temporale Gyrus mit sozialer Wahrnehmung in Verbindung gebracht (Allison et al., 2000; Zahn et al., 2007). Einige Autoren berichten von Aktivität in diesem Areal, wenn statische Bilder von Gesichtern und menschlichen Körpern gezeigt oder wenn Stimuli präsentiert werden, welche auf die Handlung einer Person hindeuten (Kourtzi & Kanwisher, 2000; Morris et al., 2006). Da das Stimulusmaterial in dem vorliegenden Go/NoGo-Paradigma aus Bildern von spielenden Kindern bestand, lässt sich die Aktivierung des superioren temporalen Gyrus vermutlich auch

durch den sozialen Inhalt des Reizmaterials erklären. Die gewohnte, sich abwechselnde Zahl von einem und zwei Kindern wurde in der NoGo-Bedingung plötzlich unterbrochen. Daher wurde möglicherweise hier dem Stimulusmaterial und somit der Wahrnehmung der Personen an sich mehr Aufmerksamkeit gewidmet, was sich in der Mehraktivierung widerspiegelte.

Der inferiore Parietalkortex, die rechte TPJ eingeschlossen, stellte ein weiteres Areal dar, welches während des Inhibitionsprozesses in der vorliegenden Untersuchung aktiviert wurde. Dabei scheint die Region Teil des ventralen Aufmerksamkeitssystems zu sein, welches dafür zuständig ist, die Aufmerksamkeit auf die für das Verhalten relevante Stimuli in der Umwelt zu lenken (Decety & Lamm, 2007; Mitchell, 2008). Dieses Aufmerksamkeits-Reorientierungssystem steht besonders mit dem inferioren Frontalkortex im Zusammenhang (Corbetta et al., 2008). Es ist v. a. für die Erkennung von verhaltensrelevanten Stimuli verantwortlich und soll die Aufmerksamkeit auf diese Reize lenken (Corbetta & Shulman, 2002). In der vorliegenden Go/NoGo-Aufgabe stellte der NoGo-Stimulus einen neuen und für das Verhalten relevanten Reiz dar, für dessen Wahrnehmung und kognitive Verarbeitung wahrscheinlich mehr Aufmerksamkeit aufgebracht werden musste, um die Aufgabe erfolgreich zu bearbeiten und die gewohnte Reaktion des Tastendrucks zu unterdrücken. Auch in anderen Inhibitionsstudien wurde ein Anstieg des BOLD-Signals in der TPJ gefunden (Kelly et al., 2004; Menon et al., 2001; Simmonds et al., 2008).

Zusammenfassend stehen die neuronalen Aktivierungen der fast ausschließlich rechtslateralisierten Gehirnregionen, die in der vorliegenden Studie für den Kontrast NoGo > Go identifiziert wurden, weitgehend im Einklang mit den kortikalen Inhibitionsnetzwerken anderer Studien zur IC. In dieser Studie kam es zu einem Anstieg des BOLD-Signals während des Inhibitionsprozesses im inferioren frontalen Gyrus (BA 45, 46, 47), im DLPFC (BA 8, 9), im inferioren Parietalkortex (BA 40), im mittleren und superioren temporalen Gyrus (BA 21, 22, 39), im dMPFC (BA 8, 9) sowie im superioren frontalen Gyrus (BA 8, 9). Dabei scheinen für den eigentlichen Inhibitionsprozess und die Bearbeitung der Go/NoGo-Aufgaben noch weitere Funktionen gefordert zu sein, wie z. B. die Reorientierung von Aufmerksamkeit auf verhaltensrelevante Reize, Top-Down-Kontrolle von motorischen Reaktionen sowie soziale Wahrnehmung aufgrund der Beschaffenheit des Stimulusmaterials des vorliegenden Paradigmas. Bei den aktivierten Arealen handelt es sich zum Teil um Regionen, die vermutlich nicht spezifisch für die IC stehen, sondern auch bei anderen kognitiven Aufgaben rekrutiert werden.

Im nächsten Abschnitt der Arbeit sollen im Vergleich mit Studie I der vorliegenden Arbeit die Regionen näher betrachtet werden, die auch an der Zuschreibung von Überzeugungen beteiligt waren. Außerdem sollen die Areale diskutiert werden, die spezifisch für ToM oder IC stehen.

8.2.1.2 Gemeinsame und unterschiedliche Areale der ToM und der IC

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Vergleich durchgeführt, um die gemeinsamen und unterschiedlichen Areale zu identifizieren, die dem Mentalisierungsprozess (dargestellt im Kontrast False-Belief > True-Belief in Studie I) und der IC (vgl. Kontrast NoGo > Go der zweiten Untersuchung der vorliegenden Arbeit) zugrunde liegen. Zu diesem Zweck wurden die Aktivierungen beider Studien auf einem Template-Gehirn übereinandergelegt. Es handelte sich um einen deskriptiven Vergleich, da aufgrund der Verschiedenheit der Stichproben keine statistischen Analysen gerechnet werden konnten. Da für die ToM- und die IC-Aufgabe dasselbe Stimulusmaterial verwendet wurde und sich die Gruppen nicht hinsichtlich der soziodemographischen Werte unterscheiden, kann dennoch von einer guten Vergleichbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Der Vergleich der Aktivierungen der ToM- und der IC-Paradigmen stellt eine Möglichkeit dar, herauszufinden, welche Verbindungen zwischen den beiden Konzepten bestehen. Bislang wurden die Zusammenhänge meist auf behavioraler Ebene untersucht. Auf neuronaler Ebene könnten gemeinsame Areale der ToM und der IC auf kognitive Prozesse hinweisen, die an beiden Funktionen beteiligt sind. Unterschiedliche Gehirnareale könnten andererseits einen Hinweis auf spezifische Eigenschaften der einzelnen Fähigkeiten geben. Des Weiteren könnten die Ergebnisse einen Beitrag zur Diskussion leisten, ob ein spezifisches ToM-Areal im Gehirn existiert, wie es von manchen Autoren angenommen wurde (vgl. Saxe et al., 2004). Wäre dies der Fall, so dürften die ToM-spezifischen Areale nicht während anderer Prozesse, wie der IC, aktiviert werden.

8.2.1.2.1 *Gemeinsame Areale der ToM und der IC*

Die Erfassung möglicher gemeinsamer kognitiver Prozesse, die der IC und der ToM zugrunde liegen, beruhte in dieser Studie auf den gemeinsamen neuronalen Aktivierungen, die für beide Konzepte gefunden wurden. Überlappende Aktivierungen für den Kontrast False-Belief > True-Belief in Studie I und den Kontrast NoGo > Go der zwei-

ten Untersuchung ergaben sich wie erwartet in der rechten Hemisphäre im dMPFC, im inferioren Parietallappen sowie in einem Teil des inferioren Frontalkortex. Es ist anzunehmen, dass die gefundenen Areale, bestimmte kognitive Prozesse unterstützen, welche sowohl an der ToM als auch an der IC beteiligt sind.

Im dMPFC war die Aktivierungsüberschneidung in BA 8 lokalisiert. Unabhängige Studien, die die neuronalen Korrelate der Zuschreibung von Überzeugungen (z. B. Fletcher et al., 1995; Gallagher et al., 2000; Sommer et al., 2007b) und der IC (z. B. Garavan et al., 2006; Kelly et al., 2004; Stevens et al., 2007) untersuchten, fanden ebenso ein erhöhtes BOLD-Signal in dieser Region. Der dorsale Teil des MPFC, der in enger Verbindung mit dem anterioren cingulären Kortex steht, scheint an der Fehlerüberwachung, der Repräsentation sowie der kontinuierlichen Aktualisierung möglicher zukünftiger Handlungen, die das Verhalten regulieren sollen, beteiligt zu sein (Amodio & Frith, 2006; O'Connell et al., 2007; Rubia et al., 2003). Diese Handlungsüberwachung ist v. a. bei Aufgaben wichtig, in denen es zu konfligierenden Antworten kommt (Amodio & Frith, 2006). Im ToM-Paradigma standen sich in der False-Belief-Bedingung eine realitätsbasierte Antwort und eine Antwort auf Grundlage des mentalen Zustands einer Person konkurrierend gegenüber. Handlungsüberwachung ist wahrscheinlich in einem stärkeren Ausmaß gefordert als in der True-Belief-Bedingung, in der die Überzeugung einer Person und die Realität übereinstimmen. Im Go/NoGo-Paradigma sind höhere Anforderungen an das Handlungs-Monitoring in der NoGo-Bedingung gestellt, da die Vpn durch das erhöhte Auftreten von Go-Trials in der Regel in der ungewohnten NoGo-Bedingung eher dazu neigen, einen Fehler zu begehen, d. h. eine Taste zu drücken, als in der Go-Bedingung fälschlicherweise die Taste nicht zu drücken. Des Weiteren ist der dMPFC mit inhibitorischer Antwortunterdrückung in Zusammenhang gebracht worden (Menon et al., 2001; Rubia et al., 2001a). Läsionsstudien haben gezeigt, dass Patienten mit Schädigungen im dMPFC die größten Schwierigkeiten bei der Inhibition einer Antwort aufweisen (Floden & Stuss, 2006; Stuss et al., 2001a). Möglicherweise ist die in der ersten Studie gefundene Aktivierung in BA 8 auf die inhibitorischen Anforderungen der False-Belief-Aufgaben zurückzuführen. Damit der Entkopplungsprozess zwischen mentalem Zustand und Realität erfolgreich von statten gehen kann, muss die Realität (die reale Lokalisation des Gegenstandes) zugunsten der Überzeugung der Person (wo die Person glaubt, dass sich der Gegenstand befindet) unterdrückt werden. Dies ist nur in der False-Belief-Bedingung der Fall, was die Mehraktivierung in dieser Bedingung im Vergleich zur True-Belief-Bedingung erklären würde. In der True-Belief-Bedingung stimmen Überzeugung des Protagonisten und Realität überein, so dass keine zusätzliche inhibitorische Leistung gefordert ist. Inhibitorische Prozesse waren folglich nicht nur im Go/NoGo-Paradigma, sondern auch bei

den ToM-Aufgaben gefragt. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Studie von Rothmayr et al. (2010), die in ihrer Untersuchung mit Innersubjekt-Design ebenso eine überlappende Aktivierung im dMPFC für die IC und die ToM fanden.

Aktivierungsüberschneidungen zwischen der IC und der Zuschreibung von Überzeugungen ergaben sich außerdem im rechten inferioren frontalen Gyrus in BA 47. Allerdings handelte es sich bei dieser Überlappung nur um einen relativ kleinen Anteil des inferioren frontalen Kortex. Der inferiore frontale Kortex wurde in den meisten IC-Studien gefunden (Konishi et al., 1999; Liddle et al., 2001; Mathalon et al., 2003; Menon et al., 2001a; Rubia et al., 2001a) und zählt deshalb zu den klassischen IC-Arealen. Hingegen scheint es sich nicht um ein typisches ToM-Areal zu handeln. Die Aktivierung von BA 47 in der vorliegenden ToM-Studie könnte jedoch auch auf die inhibitorischen Anforderungen der False-Belief-Aufgaben, die während des Entkopplungsprozesses zwischen Realität und mentalem Zustand verlangt sind, zurückzuführen sein. In der zweiten Studie, in der die eigentlichen Inhibitionsprozesse im Vordergrund standen, war demnach auch ein größerer Anteil des inferioren frontalen Kortex aktiv (BA 45, 46, 47). Im Go/NoGo-Paradigma umfasste das aktivierte Areal BA 47 zudem eine ausgedehntere Clustergöße (582 Voxel) als im ToM-Paradigma (83 Voxel).

In Anlehnung an die Untersuchung von Rothmayr et al. (2010) wurde auch in der vorliegenden Studie eine überlappende Aktivierung für die ToM und die IC in der rechten TPJ erwartet. Diese Annahme konnte bestätigt werden, da sich gemeinsame Aktivierungen sowohl während des Mentalisierungs- als auch des Inhibitionsprozesses im inferioren Parietalkortex, die TPJ eingeschlossen, ergaben. Die rechte TPJ gehört zu den am meist diskutierten kortikalen Arealen, die für ein möglicherweise spezifisches ToM-Modul im Gehirn in Frage kommen sollen (z. B. Mitchell, 2008; Saxe & Kanwisher, 2003; Saxe & Powell, 2006). In zahlreichen ToM-Studien wurden Aktivierungen in dieser Region gefunden (Frith & Frith, 2003; Gobbini et al., 2007; Gallagher et al., 2000; Perner et al., 2006; Saxe & Kanwisher, 2003). Es existiert aber auch eine Reihe von Untersuchungen, in denen die Aktivität der rechten TPJ mit der IC in Zusammenhang gebracht werden konnte (Maguire et al., 2003; Mathalon et al., 2003; Menon et al., 2001; Rubia et al., 2001a; Simmonds et al., 2008). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sprechen gegen die Annahme von Saxe und Kanwisher (2003), dass die TPJ selektiv auf die Attribution mentaler Zustände antwortet. Vielmehr gibt es Hinweise darauf, dass die TPJ Teil eines Aufmerksamkeits-Reorientierungssystem im menschlichen Gehirn darstellt, d. h. dafür zuständig ist, die Aufmerksamkeit auf exogene, für das Verhalten relevante Stimuli zu lenken (Corbetta et al., 2008; Kincade et al., 2005). Bei der Aufmerksamkeits-Reorientierung könnte es sich um einen kognitiven Prozess

handeln, der sowohl der ToM als auch der IC zugrunde liegt. In der ToM-Aufgabe musste in der False-Belief-Bedingung im 3. Bild vermehrt Aufmerksamkeit rekrutiert werden, da während des Transfers des Objekts auch der mentale Zustand der anderen Person erinnert werden musste. Die Information, dass der Protagonist eine falsche Überzeugung haben könnte, wurde dem Probanden dadurch vermittelt, dass im dritten Bild während des Transfers des Objekts sich nur eine Person im Raum aufhielt. Diese Information stellt einen exogenen Reiz dar, der von deutlicher Relevanz für das Antwortverhalten des Probanden war. In der True-Belief-Bedingung waren stets zwei Kinder im Raum. Vorhersagen über die Lokalität des Gegenstandes konnten allein durch einen Realitätsabgleich im 4. Bild getroffen werden. Deshalb ist davon auszugehen, dass der Prozess der Aufmerksamkeits-Reorientierung in der False-Belief-Bedingung stärker vertreten ist als in der True-Belief-Bedingung. Auch im Go/NoGo-Paradigma scheint dieser Prozess eine zentrale Rolle zu spielen. Aufgrund der Mehrheit der Go-Trials tendierten die Vpn automatisch dazu, die Antworttaste nach der Präsentation eines Stimulus zu drücken. Dieses Antwortverhalten wurde nur durch das Erscheinen eines NoGo-Stimulus unterbrochen. Der NoGo-Reiz stellt einen exogenen Stimulus mit Relevanz für das Verhalten, nämlich der Unterdrückung eines Tastendrucks dar, auf den vermehrt Aufmerksamkeit gerichtet werden muss. Aufmerksamkeits-Reorientierung scheint somit ein für die ToM und die IC wesentlicher Prozess zu sein, der durch die TPJ-Aktivität zum Ausdruck kommt. Decety und Lamm (2007) kamen in ihrer Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass sich bei der Bearbeitung von ToM-Aufgaben und Aufgaben zur Aufmerksamkeits-Reorientierung eine wesentliche Überlappung der Aktivierungen beider Funktionen in der rechten TPJ ergab. Auch bei Mitchell (2008) zeigte sich in einem fMRT-Experiment zur Untersuchung der neuronalen Korrelate der Aufmerksamkeits-Reorientierung und der Zuschreibung von Überzeugungen bei beiden Aufgaben eine Aktivierung in der rechten TPJ.

Nach der aktuellen Forschungslage sprechen die Ergebnisse dafür, dass es sich bei der rechten TPJ um kein ToM-spezifisches Areal handelt. Die Region scheint sowohl in ToM- als auch in IC-Aufgaben rekrutiert zu werden, da sie für Prozesse verantwortlich ist, die beiden Funktionen zugrunde liegen, wie z. B. die Reorientierung von Aufmerksamkeit.

Zusammenfassend ergaben sich für die ToM und die IC überlappende Aktivierungen in der rechten Hemisphäre im dMPFC, im inferioren Frontalkortex sowie in der TPJ. Dies spricht dafür, dass Inhibition und ToM zumindest zum Teil auf gemeinsamen Prozessen, wie z. B. Handlungsüberwachung und Aufmerksamkeits-Reorientierung, beruhen.

8.2.1.2.2 Spezifische ToM-Areale

Das einzige Areal, welches nur in der ToM-Aufgabe, nicht aber im IC-Paradigma aktiviert wurde, war BA 10 des rechten lateralen rostralen Präfrontalkortex (lrPFC). Diese Region wird v. a. mit dem Prozess des Wechsels zwischen stimulus-abhängiger und stimulus-unabhängiger kognitiver Verarbeitung in Verbindung gebracht und wurde auch in anderen Studien zur Belief-Attribution gefunden (Burgess et al., 2003; Gilbert et al., 2005; Sommer et al., 2007b, Rothmayr et al., 2010). Laut Gilbert et al. (2005) wird der lrPFC bei einem Wechsel der Aufmerksamkeit von realitätsbasierter Stimulusrepräsentation zu realitätsunabhängiger, mentaler Repräsentation aktiviert. Dies war in der vorliegenden Arbeit genau dann der Fall, wenn ein Wechsel der Aufmerksamkeit von stimulus-orientierter Verarbeitung in der True-Belief-Bedingung (der realen Position des Gegenstandes) zu stimulus-unabhängiger kognitiver Verarbeitung in der False-Belief-Bedingung (die Überzeugung des Protagonisten, wo sich der Gegenstand befindet) stattfand. Im Go/NoGo-Paradigma dagegen bedurfte es keiner stimulus-unabhängigen Reizverarbeitung, da es lediglich auf die abgebildete Anzahl der Kinder in den Bildern ankam. Bei dem Wechsel zwischen stimulus-abhängiger und stimulus-unabhängiger kognitiver Verarbeitung scheint es sich demnach um einen relativ spezifischen Prozess für die Überzeugungsattribution zu handeln.

Des Weiteren ist der lrPFC aber auch im Zusammenhang mit unspezifischeren Prozessen zu sehen, die allgemein bei höheren kognitiven Aufgabenanforderungen eine Rolle spielen. Beispielsweise scheint die Region für das Arbeitsgedächtnis von Bedeutung zu sein. Gilbert et al. (2006b) zeigten in ihrer Metaanalyse, dass die lateralen Areale des rPFC hauptsächlich die Paradigmen aktivierten, die Prozesse des Arbeitsgedächtnis und Abruf aus dem episodischen Gedächtnis erforderten (Gilbert et al., 2006b; Cabeza & Nyberg, 2000). In der False-Belief-Bedingung der vorliegenden Arbeit mussten zusätzlich zu den realen Stimuli die mentalen Zustände der Protagonisten erinnert werden. Deshalb ist davon auszugehen, dass hier die Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis größer waren als in der True-Belief-Bedingung, was sich in einer Mehraktivierung des lrPFC äußerte.

Nach Badre und D'Esposito (2009) lassen sich die Funktionen des frontalen Kortex entlang einer rostro-kaudalen Achse einordnen. Diese Achse erstreckt sich rostralpräfrontal von BA 10 zu BA 46 und BA 9, über die weiter kaudal gelegene Region BA 8 zu BA 6 (vgl. Übersichtsarbeit von Badre & D'Esposito, 2009). Die rostralen Regionen, wie BA 10, sind laut Autoren für die Verarbeitung abstrakter Handlungsziele verantwortlich. Die weiter kaudal gelegenen Areale verarbeiten konkretere Informationen, die näher an dem eigentlichen motorischen Output orientiert sind. Badre und D'Esposito

(2007) konnten beispielsweise in einer fMRT-Studie zeigen, dass bei immer abstrakter und komplexer werdenden Aufgabenanforderungen, sich die Aktivierungen sukzessive von kaudalen zu rostralen Arealen des Präfrontalkortex verschoben. In einer Weiteren Untersuchung war der Grad der Abstraktionsfähigkeit von Schlaganfallpatienten, die fokale Läsionen erlitten hatten, davon abhängig, ob die Läsion in rostralen oder kaudalen Gehirnarealen lag (Badre et al., 2009). Auch in der vorliegenden Untersuchung scheint die Einteilung entsprechend dieser Achse von Bedeutung zu sein. Da in den ToM-Aufgaben im Vergleich zu der IC-Aufgabe abstraktere und komplexere Anforderungen gestellt waren, ist nahe liegend, dass die spezifischen ToM-Aktivierungen (lrPFC, BA 10) weiter rostral lokalisiert waren als z. B. die mit der IC-assoziierten Aktivierungen im präfrontalen Kortex (DLPC, BA 8/9). Die richtige Reaktionsauswahl in der Mentalisierungsbedingung erforderte einen abstrakten Entkopplungsprozess zwischen Realität und dem mentalen Zustand des Protagonisten. In der Go/NoGo-Aufgabe war dagegen lediglich der konkrete Vergleich der Anzahl der Kinder in den Bildern für eine richtige Reaktionsauswahl vorausgesetzt.

Zusammenfassend reflektiert die Aktivierung des lrPFC insbesondere den Wechsel zwischen stimulus-abhängiger und stimulus-unabhängiger kognitiver Verarbeitung. Dabei handelt es sich um einen kognitiven Prozess, der für die Zuschreibung von mentalen Zuständen von großer Bedeutung zu sein scheint. Die Lokalisation der spezifischen ToM-Aktivierung im rostralen Teil des PFC spricht für den hohen Grad an Abstraktion, die den False-Belief-Aufgaben zugrunde lag.

8.2.1.2.3 Spezifische IC-Areale

Wie bereits im vorhergehenden Kapitel diskutiert wurde, zählt der inferiore Frontalkortex zu den typischen IC-Arealen (Konishi et al., 1999; Liddle et al., 2001; Mathalon et al., 2003; Menon et al., 2001a; Rubia et al., 2001a). Da IC im ToM-Paradigma im Vergleich zu den Go/NoGo-Aufgaben eher eine untergeordnete Rolle spielt bzw. nur einen Teilprozess beim Mentalisieren auszumachen scheint, ist nahe liegend, dass sich in der Inhibitionsstudie stärkere Aktivierungen in diesem Areal zeigten. Zusätzlich zu BA 47, dem Areal das auch bei der Belief-Attribution aktiviert wurde, waren in der Inhibitionsbedingung BA 44 und 45 aktiv.

Dem DLPFC, der auch in der vorliegenden Studie im Kontrast NoGo > Go aktiviert wurde, dagegen nicht während des Belief-Reasoning, wird eine bedeutende Rolle bei inhibitorischen Prozessen zugeschrieben. Er zählt neben dem inferioren frontalen Gyrus zu den klassischen IC-Arealen (Buchsbaum et al., 2005; Kelly et al., 2004 Liddle

et al., 2001; Mathalon et al., 2003). In einer Studie von Zheng et al. (2008) korrelierte nur die Aktivierung des DLPFC signifikant mit der Inhibitionsleistung der Probanden. Bei der Erhebung der neuronalen Netzwerke der IC in einem Go/NoGo- sowie einem Stop-Signal-Test in einer Untersuchung von Rubia et al. (2001a) ergab sich ein Inhibitions-assoziiertes Anstieg des BOLD-Signals im DLPFC, mit dem deutlichsten Aktivierungsanstieg in der Go/NoGo-Aufgabe. Des Weiteren scheint die Region auch bei allgemeinen Arbeitsgedächtnisprozessen beteiligt zu sein, die wie bereits unter 4.2.2.3 diskutiert wurde, zur Lösung der IC-Aufgaben notwendig waren (Buckner et al., 1998; Wagner et al., 2005; Wood & Grafman, 2003). Außerdem ist der DLPFC insbesondere für die Manipulation von Information und der Ausbildung von Reiz-Reaktions-Verbindungen zuständig (Cannon et al., 2005; D'Esposito, 2000; D'Esposito, 2007; Kim et al., 2010). Der DLPFC übt vermutlich bei der Ausbildung der Reiz-Reaktions-Verbindungen eine Top-Down-Kontrolle auf die motorischen Areale aus, die die Ausführung einer motorischen Antwort in der NoGo-Bedingung unterdrücken sollen (Curtis & D'Esposito, 2003; Simmonds et al., 2008).

Abschließend ist der mittlere und superiore temporale Gyrus zu erwähnen, welcher nur in der Inhibitionsstudie gefunden wurde, obwohl er kein typisches IC-Areal darstellt. Er scheint z. B. bei der Verarbeitung von Sätzen und Textmaterial beteiligt zu sein (Vigneau et al., 2006). Wie bereits im vorhergehenden Teil der Arbeit diskutiert wurde, wäre denkbar, dass die Vpn eine interne verbale Strategie anwendeten, um die IC-Aufgaben zu lösen. Außerdem wird das Areal mit sozialer Wahrnehmung in Verbindung gebracht (Allison et al., 2000; Zahn et al., 2007). Die Aktivierung des superioren temporalen Gyrus ist vermutlich auch durch den sozialen Inhalt des Reizmaterials in dem vorliegenden Go/NoGo-Paradigma zu erklären, in dem als Stimuli spielende Kinder abgebildet waren. Da sich die gewohnte, abwechselnde Zahl von einem und zwei Kindern in der NoGo-Bedingung plötzlich änderte, kam hier möglicherweise auch dem Stimulusmaterial mehr Bedeutung zu, was die Mehraktivierungen im Vergleich zu den Go-Durchgängen erklären würde.

Generell scheinen der rechte inferiore Frontalkortex sowie der rechte DLPFC bei der IC eine herausragende Rolle zu spielen. Da Inhibition bei dem Belief-Reasoning-Prozess höchstens eine Teilkomponente darstellt, erscheint es plausibel, dass diese Areale bei den gesunden Probanden nur im Go/NoGo-Paradigma vermehrt aktiviert wurden. Auf welche Regionen schizophrene Patienten im Vergleich zu den Gesunden bei der Ausübung von IC zurückgreifen, wird im nächsten Abschnitt der Arbeit dargestellt.

8.2.2 fMRT-Daten der schizophrenen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe

8.2.2.1 Das kortikale Netzwerk der IC bei den Schizophreniepatienten im Vergleich zu den gesunden Probanden

Signifikante Aktivierungen bei den Schizophreniepatienten ergaben sich für den Kontrast NoGo > Go in einem rechtshemisphärischen Netzwerk, welches den inferioren frontalen Gyrus (BA 46), den dorsolateralen Präfrontalkortex (BA 8, 9) sowie den mittleren und superioren temporalen Gyrus (BA 22) einschloss.

Bei einem Vergleich dieser Areale mit den Aktivierungen der Kontrollprobanden zeigt sich, dass o. g. Regionen auch von den Gesunden rekrutiert wurden. Wie bereits im Kapitel 8.2.1 dargestellt wurde, kommt dem inferioren frontalen Gyrus sowie dem DLPFC eine wesentliche Rolle bei der IC zu. Das scheint auch bei Schizophrenen der Fall zu sein. Die Aktivierung des mittleren und superioren temporalen Gyrus ist dabei als weniger IC-spezifisch anzusehen. Die Schizophreniepatienten aktivierten im Vergleich zu den Gesunden weniger Areale. Weitere Areale des inferioren frontalen Gyrus (BA 45, 47), der inferiore Parietalkortex (BA 39, 40), einschließlich der TPJ, sowie der dMPFC wurden nur von den Kontrollprobanden während des Inhibitionsprozesses rekrutiert.

Entgegen der Erwartungen ergaben sich keine Minderaktivierungen seitens der Schizophreniepatienten im DLPFC. Arce et al. (2006) fanden dagegen in ihrer Inhibitionsstudie eine verminderte Aktivierung des DLPFC bei chronisch kranken Schizophreniepatienten. Allerdings handelte es sich bei ihrem Go/NoGo-Paradigma um einen anderen Aufgabentyp als in der vorliegenden Arbeit, in der nur zwei Stimuli unterschieden werden mussten (zwei Kinder versus ein Kind). Bei Arce et al. (2006) war die Aufgabe komplexer, da sie aus vier verschiedenen Reizen bestand. Einige Autoren wiesen darauf hin, dass eine Hypoaktivität im DLPFC bei schizophrenen Patienten nur bei komplexen Aufgaben auftritt, nicht aber bei einem geringeren Schwierigkeitsgrad desselben Paradigmas (Crespo-Facorro et al., 2001; Fletcher et al., 1998). Außerdem wurde in der Studie von Arce et al. (2006) der NoGo-Stimulus durch einen Hinweisreiz angekündigt. Neben Inhibition spielte also auch Implizites Cuing eine Rolle bei der Lösung der Aufgaben. Rubia et al. (2001b) fanden eine Minderaktivierung bei Schizophreniepatienten im DLPFC während der Bearbeitung des Stop-Signal-Tests. Während des Inhibitionsprozesses im Go/NoGo-Paradigma zeigte sich ein reduziertes BOLD-Signal nur im anterioren Cingulum. Auch bei der Bearbeitung des Stroop-Tests ergaben sich in einer Untersuchung von Ungar et al. (2010) Minderaktivierungen in ähnli-

chen präfrontalen Arealen. Dagegen wurde im Go/NoGo-Paradigma von Kaladjian et al. (2007) wie in der vorliegenden Studie eine durchschnittliche Aktivierung im DLPFC gemessen, die sich nicht von der Kontrollgruppe unterschied. Dies könnte jedoch auch daran liegen, dass die inhibitorischen Anforderungen nicht so groß waren, da Go- und NoGo-Durchgänge im Verhältnis 1:1 standen. Demnach scheinen Minderaktivierungen bei schizophrenen Patienten im Bereich des DLPFC nicht generell während der Ausübung von IC aufzutreten, sondern sind wahrscheinlich eher auf bestimmte Paradigmen und Aufgabenanforderungen zurückzuführen.

In den meisten IC-Studien wurden Aktivierungen des dMPFC gefunden (Kelly et al., 2004; Mostofsky et al., 2003; Simmonds et al., 2008). In der vorliegenden Arbeit wurde die Region allerdings nur von den Gesunden aktiviert. Die schizophrenen Patienten zeigten für den Kontrast NoGo > Go keine Aktivierungen in diesem Areal. Möglicherweise kann die fehlende Aktivierung im dMPFC als Pendant für die Minderaktivierungen im anterioren Cingulum, die in anderen Inhibitionsstudien bei Schizophrenen gefunden wurden, gesehen werden (z. B. Arce et al., 2006). Denn das dorsale anteriore Cingulum steht in enger Verbindung mit dem dMPFC. Nach Amodio und Frith (2006) ist der dorsale anteriore cinguläre Kortex als Teil der posterioren Region des medialen Frontalkortex zu sehen, eine Region, die v. a. im Zusammenhang mit der Repräsentation sowie der kontinuierlichen Aktualisierung möglicher zukünftiger Handlungen, die das Verhalten regulieren sollen, in Zusammenhang gebracht wird (Amodio & Frith, 2006). Aufgrund der Unterschiedlichkeit der IC-Paradigmen und Scanner-Parameter wäre denkbar, dass die aktivierten Cluster der einzelnen Studien nicht genau deckungsgleich sind. Da die Patienten keine schlechtere IC-Leistung im Gesamtpunktwert des Tests aufwiesen, ist davon auszugehen, dass dem dMPFC bei der Inhibition keine vordergründige Rolle zukommt. Andererseits benötigten die Schizophrenen aber mehr Zeit, um die Aufgaben zu lösen. Die fehlenden Aktivierungen in klassischen IC-Arealen scheinen aus diesem Grund dennoch nicht ohne Auswirkung auf den Inhibitionsprozess zu sein.

Der inferiore Parietallappen, inkl. der TPJ, stellt eine weitere Region dar, von der angenommen wurde, dass sie einen wesentlichen Beitrag zur IC leistet. Auch dieses Areal wurde in der vorliegenden Studie von der Kontrollgruppe während der Antwortunterdrückung aktiviert, nicht jedoch von den an Schizophrenie Erkrankten. Wie bereits erläutert wurde, wird angenommen, dass die rechte TPJ wesentlich an der Reorientierung von Aufmerksamkeit auf verhaltensrelevante Stimuli beteiligt ist (Corbetta et al., 2008a). Aufgrund der fehlenden Aktivierungen liegt die Vermutung nahe, dass Schizophrenen weniger auf diese Aufmerksamkeitsprozesse zurückgreifen konnten. In einer Untersuchung von Wang et al. (2005) wurde in einem Attention-Network-Test deutlich,

dass Schizophrene auf Verhaltensebene Defizite im Aufmerksamkeits-Reorientierungssystem aufweisen. Es ist anzunehmen, dass die Schwierigkeiten Schizophrener bzgl. dieser Aufmerksamkeitsprozesse dazu beigetragen haben, dass die Patienten in der vorliegenden Studie eine schlechtere Performance als die Gesunden zeigten.

Neben dem Ergebnis, dass die Patienten in der vorliegenden Studie weniger Areale aktivierten als die Gesunden, zeigte sich, dass die von beiden Gruppen aktivierten Kortexareale in der Patientengruppe von geringerer Ausdehnung waren. Der mittlere und superiore temporale Gyrus umfasste bei den Schizophrenen lediglich eine Clustergröße von 107 Voxel (Gesunde: 252 Voxel) und der inferiore /dorsolaterale Frontalkortex 476 Voxel (Gesunde: 1321 Voxel). Dieser Befund entspricht den Ergebnissen von Kaladjian et al. (2007). Die Autoren machten darauf aufmerksam, dass Schizophreniepatienten bei der IC auf ein weniger weit verzweigtes Netzwerk zurückgreifen als Gesunde. In ihrer Studie wurden bei isolierter Betrachtung des IC-Netzwerks der gesunden Teilnehmer wesentlich größere aktivierte Cluster als bei der Patientengruppe gefunden, während sich im direkten Gruppenvergleich nur im rechten ventrolateralen PFC ein vermindertes BOLD-Signal zeigte. Möglicherweise weist die Beanspruchung eines kleineren inhibitorischen Netzwerks darauf hin, dass auf dysfunktionale Areale während des Inhibitionsprozesses verzichtet wird und sie aus dem Netzwerk ausgeklammert werden (Kaladjian et al., 2007).

Ford et al. (2004) berichteten, dass die Patienten in ihrer Studie zur Untersuchung der IC eine geringere neuronale Aktivierungsdifferenz zwischen NoGo- und Go-Bedingung aufwiesen als die Kontrollprobanden. Die Autoren führen dieses Ergebnis darauf zurück, dass die Schizophrenen eine erhöhte Aktivität in der Go- und eine verminderte Aktivität in der NoGo-Bedingung zeigten, was folglich in einer verminderten Aktivierungsdifferenz resultierte. Bei einer geringeren Aktivierungsdifferenz wäre naheliegend, dass sich insgesamt weniger signifikante Cluster für den Kontrast NoGo > Go ergeben. Die Vermutungen von Ford et al (2004) bieten auch eine mögliche Erklärung dafür, warum in der vorliegenden Studie weniger aktivierte Cluster bei den Schizophrenen im Vergleich zu den Gesunden gefunden wurden.

Obwohl die Schizophreniepatienten weniger Areale und ein kleineres Netzwerk bei der Bearbeitung der Go/NoGo-Aufgaben aktivierten, unterschieden sie sich in den Punktwerten des IC-Tests nicht von den Kontrollprobanden. Da die Patienten aber eine erhöhte Reaktionszeit im Vergleich zu den Gesunden aufwiesen, wird deutlich, dass das eingeschränkte neuronale Inhibitionsnetzwerk nicht ohne Auswirkungen auf die Performance bei der Bearbeitung der IC-Aufgaben blieb. Besonders auffallend war,

dass bei den Patienten weder der dMPFC noch der inferiore Parietallappen während des Inhibitionsprozesses aktiv waren.

8.2.2.2 Der Einfluss der Erkrankungsdauer auf das neuronale Aktivierungsmuster der schizophrenen Patienten

Eine Regressionsanalyse in der vorliegenden Studie zeigte, dass die Erkrankungsdauer einen signifikanten Einfluss auf die Aktivierungsveränderungen während des inhibitorischen Prozesses ausübte. Es ergaben sich Mehraktivierungen im linken inferioren Frontalkortex (BA 45, 46), im linken anterioren Cingulum (BA 24, 33) sowie im rechten anterioren cingulären Gyrus (BA 32). Je länger die Patienten krank waren, umso stärker wurden o. g. Areale aktiviert. Bei diesen Gehirnregionen handelte es sich um Areale, die weder in der Second-Level-Analyse in der Patienten- noch in der Kontrollgruppe gefunden wurden. Deshalb ist davon auszugehen, dass sie normalerweise bei der Bearbeitung des vorliegenden Go/NoGo-Paradigmas keine wichtige Rolle spielten. Da sie nur von den am längsten erkrankten Patienten aktiviert wurden, spiegeln die Mehraktivierungen möglicherweise einen Kompensationsmechanismus wieder, auf den v. a. Patienten mit einer langen Erkrankungsdauer zurückgreifen, um die Aufgabe bewältigen zu können. Die Verhaltensdaten dieser Studie zeigten, dass die Erkrankungsdauer negativ mit der Hits-Rate und positiv mit der Reaktionszeit der Patienten korrelierte. Dies könnte bedeuten, dass die länger Erkrankten auch stärker bei der Bearbeitung der IC-Aufgaben beeinträchtigt waren und sie ihre Einbußen durch neuronale Mehraktivierungen kompensieren mussten. Da die Patientengruppe hinsichtlich der Erkrankungsdauer sehr heterogen war (*Range* = 1-27 Jahre) und nur einzelne Patienten die o. g. Areale mehr aktivierten, ist naheliegend, dass diese Gehirnregionen im Gruppenvergleich nicht signifikant wurden. Erst bei explorativen Analysen mit einem kleineren T-Wert wurde ein Trend in Hinsicht auf Mehraktivierungen des rechten anterioren cingulären Gyrus und des linken inferioren Frontalkortex bei der Gruppe der Schizophreniepatienten sichtbar.

8.2.2.3 Gemeinsame und unterschiedliche Areale der ToM und IC bei den Schizophreniepatienten im Vergleich zu den gesunden Probanden

Um die gemeinsamen und unterschiedlichen Areale zu identifizieren, auf die Schizophreniepatienten während des Mentalisierungsprozesses (dargestellt im Kontrast False-Belief > True-Belief in Studie I) und der IC (vgl. Kontrast NoGo > Go der zweiten Untersuchung der vorliegenden Arbeit) zurückgreifen, wurden die Aktivierungen beider

Studien miteinander verglichen. Dabei handelte es sich um die erste Arbeit, die sich mit dem Vergleich der neuronalen Aktivität schizophrener Patienten bei der IC und der ToM auseinandersetzte.

Bei den gesunden Kontrollprobanden ergaben sich weitgehende Überlappungen hinsichtlich der Aktivierungen der ToM und der IC im dMPFC, im inferioren Frontalkortex sowie im inferioren Parietallappen. Die Schizophreniepatienten zeigten dagegen keinerlei Aktivierungsüberschneidungen. Die mit der ToM-assoziierten Areale lagen in der linken, die bei der Inhibition aktiven Regionen in der rechten Hemisphäre. Anders als erwartet blieb eine überlappende Aktivierung im dMPFC aus. Der dMPFC stellt ein Areal dar, das bei Gesunden sowohl an der ToM als auch an der IC beteiligt zu sein scheint (vgl. Rothmayr et al., 2010). In der ToM-Studie, in der sich die Patienten nicht in ihrer Leistung von den Kontrollen unterschieden, war das Areal auch bei den Schizophrenen aktiv. Möglicherweise steht die beeinträchtigte IC-Leistung in der zweiten Studie, die durch eine erhöhte Reaktionszeit zum Ausdruck kommt, im Zusammenhang mit der fehlenden Aktivierung des dMPFC der Schizophrenen.

Besonders auffallend war, dass die Patienten weder in der ToM- noch in der IC-Aufgabe den inferioren Parietallappen mit der TPJ aktivierten. Da bei Gesunden diese Region sowohl für den Mentalisierungs- als auch den Inhibitionsprozess entscheidend zu sein scheint, stellt sich die Frage, warum sie von den Schizophrenen nicht aktiviert wurde. Wie bereits dargestellt wurde, wird der rechten TPJ eine wesentliche Rolle bei der Reorientierung von Aufmerksamkeit auf verhaltensrelevante Stimuli zugeschrieben (Corbetta et al., 2008). Auf diesen Prozess scheinen Gesunde während des Mentalisierens und der Ausübung von IC zurückzugreifen. Aufmerksamkeitsdefizite zählen jedoch zu den Kernsymptomen Schizophrener (Braff, 1993). Eine Untersuchung von Wang et al. (2005) konnte beispielsweise zeigen, dass Schizophrene auf Verhaltens-ebene Defizite im Aufmerksamkeits-Reorientierungssystem aufweisen. Weitere Hinweise auf Defizite Schizophrener im Bereich von Aufmerksamkeitsprozessen liefern EEG-Studien, in denen die Schizophrenen eine verminderte Amplitude der P300-Welle in Odd-Ball-Paradigmen zeigten (Ford et al., 1994b; Kawasaki et al., 1997; Wagner et al., 2000). P300 bezeichnet das positive Maximum, das 300 ms nach der Präsentation eines Reizes auftritt. Diese Welle wird durch das Auftreten eines seltenen, aber für die Aufgabe relevanten Reizes ausgelöst, z. B. beim Erscheinen eines abweichenden Tones bei auditorischer Reizung oder eines abweichenden Bildes bei visueller Reizung (sog. Oddball-Paradigma). Die P300 wird häufig als Aufmerksamkeitsmaß und als Korrelat für Updating-Prozesse bei der Informationsverarbeitung gesehen. Die maximale Ausprägung der P300 liegt bei der EEG-Messung im Gebiet der parietalen Elektroden, in das auch die TPJ fällt (Ford et al., 1994a; Sutton et al., 1965; Sutton et al.,

1967; Squires et al., 1975). Die reduzierte P300-Amplitude Schizophrener kann als neuronales Korrelat der Beeinträchtigungen der Patienten für die Reorientierung der Aufmerksamkeit auf verhaltensrelevante Stimuli betrachtet werden (Ford et al., 1992). Auch auf struktureller Ebene finden sich Hinweise auf Abnormalitäten Schizophrener in parietalen Regionen. In einer Metaanalyse von Torrey (2007) werden die Ergebnisse bzgl. struktureller Veränderungen von Schizophreniepatienten im inferioren Parietallappen sowie die daraus resultierenden funktionalen Defizite zusammengefasst. In sechs Studien wurde von einer Volumenreduktion, in vier Studien von einer Volumenzunahme und in einer Studie über den Zusammenhang zwischen Volumenabnahme und Symptomschwere berichtet. Auf funktionaler Ebene scheinen im Wesentlichen vier Bereiche betroffen zu sein: EF, Körperwahrnehmung, Selbstkonzept und sensorische Integration (Torrey, 2007). In Hinsicht auf die vorliegende Studie wäre möglich, dass die Schizophreniepatienten aufgrund der Abnormalitäten in inferioren parietalen Arealen sowie Störungen im Aufmerksamkeits-Reorientierungssystem bei der Lösung der ToM- und der Go/Nogo-Aufgaben dieses Areal nicht aktivierten. Dies führte vermutlich zu Problemen bei der Bearbeitung des Go/NoGo-Paradigmas, was sich in längeren Reaktionszeiten der Patienten äußerte. Bei der Belief-Attribution scheinen die Patienten mit anderen Lösungsstrategien, wie z. B. interne Verbalisation oder stärker beteiligten Arbeitsgedächtnisprozessen, die beeinträchtigten Aufmerksamkeitsprozesse zu kompensieren.

In der Abbildung 8.1 sind in einer schematischen Übersicht die mit der ToM- bzw. der IC-assozierten Gehirnareale der rechten Hemisphäre mit ihren entsprechenden Funktionen bei Gesunden dargestellt. Die Abbildungen 8.2 und 8.3 zeigen im Vergleich dazu das hypothetische Mentalisierungs- und IC-Netzwerk der schizophrenen Patienten, welches auf beide Gehirnhälften verteilt ist.

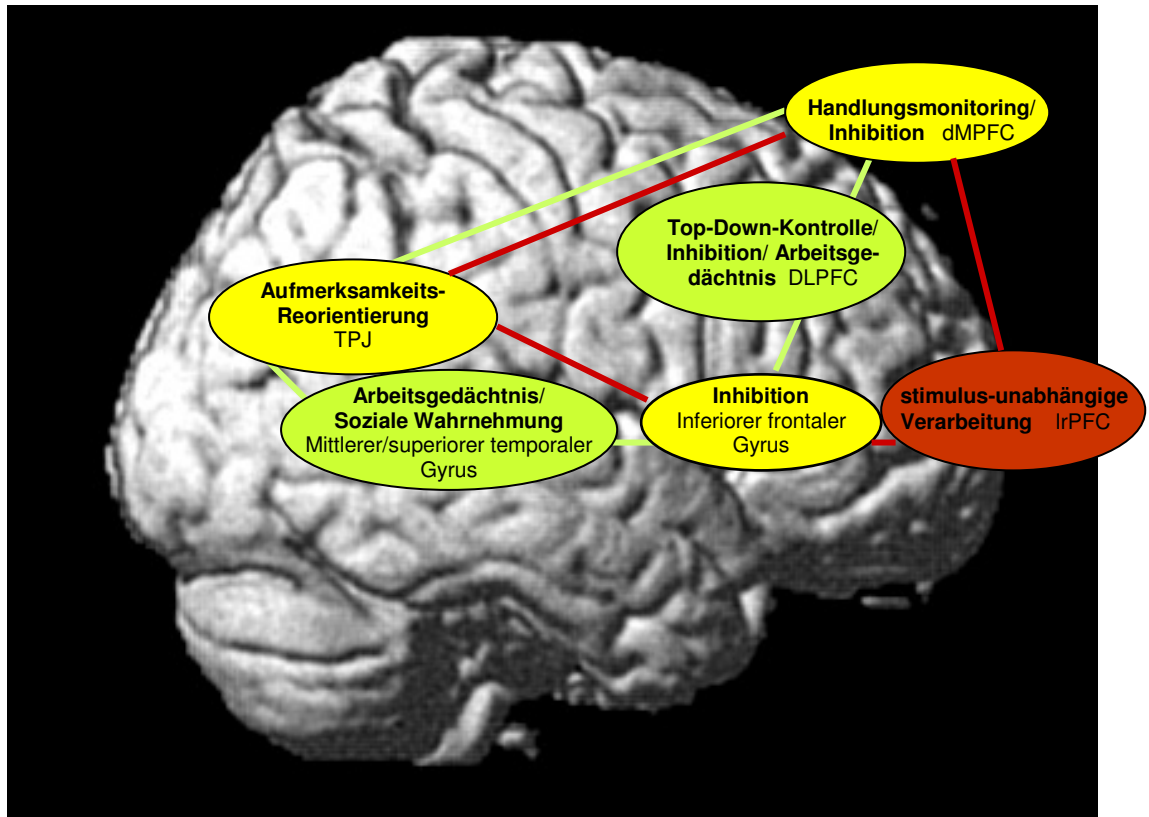


Abb. 8.1: Schematische Darstellung der diskutierten Netzwerke der rechten Hemisphäre für die ToM (rot), die IC (grün) sowie der vermutlich an beiden Prozessen beteiligten Gehirnareale (gelb) bei den gesunden Probanden.

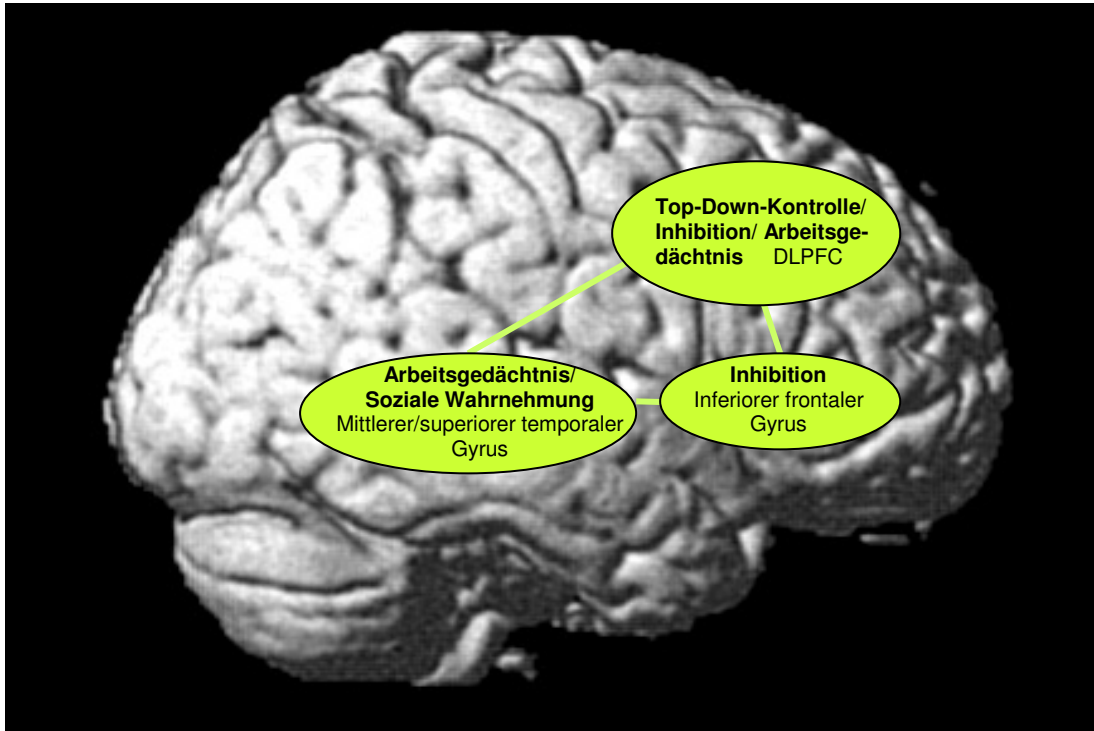


Abb. 8.2: Schematische Darstellung der rechten Hemisphäre mit dem IC-assoziierten Netzwerk der Patienten (grün); keine Überschneidung mit ToM-Arealen.

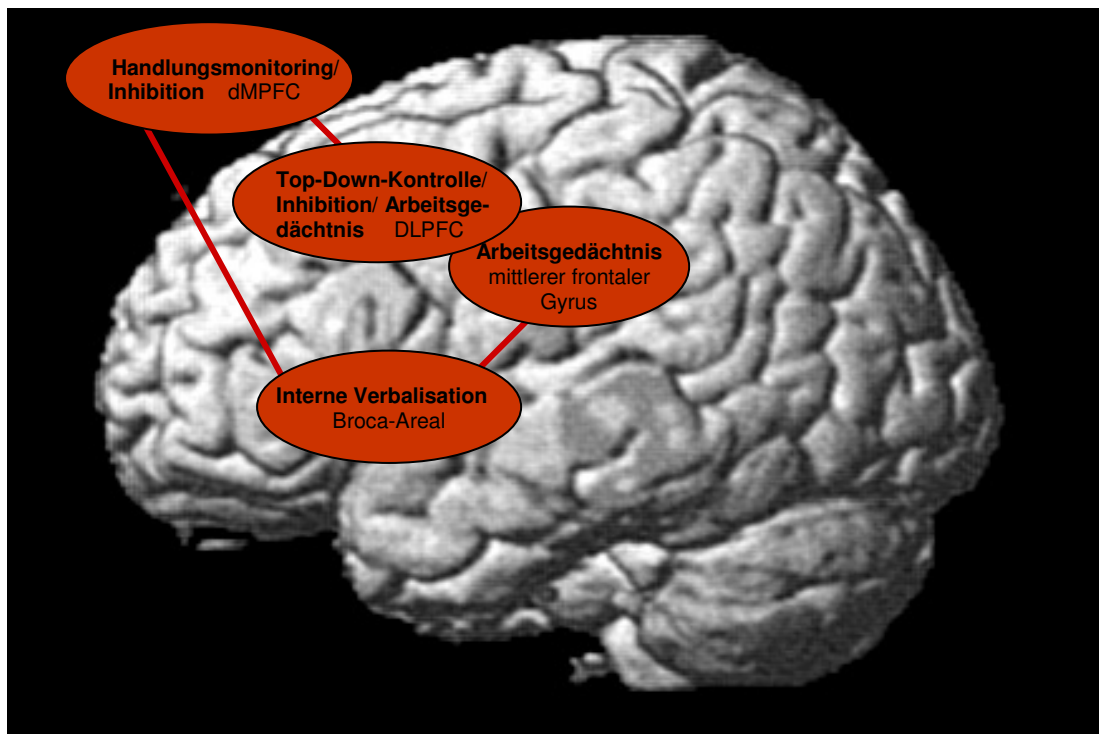


Abb. 8.3: Schematische Darstellung der linken Hemisphäre mit dem ToM-assoziierten Netzwerk der Patienten (rot); keine Überschneidung mit IC-Arealen.

Zusammenfassend lassen die weitgehenden Überlappungen hinsichtlich der Aktivierungen der ToM und der IC bei den gesunden Probanden vermuten, dass den beiden Funktionen ähnliche Prozesse zugrunde liegen, wie z. B. die Reorientierung von Aufmerksamkeit auf verhaltensrelevante Stimuli, grundlegende Inhibitionsprozesse oder auch Handlungsmonitoring. Die fehlenden Überlappungen bei den Patienten sprechen dafür, dass die Schizophrenen ToM und IC getrennt voneinander verarbeiten und auf andere Strategien als Gesunde zurückgreifen. Hinsichtlich der IC ergab sich ein ähnliches, wenn auch kleineres, neuronales Netzwerk der Schizophrenen im Vergleich zu den Gesunden. Für die fehlenden Aktivierungsüberschneidungen zwischen der ToM und der IC sind demnach hauptsächlich die wohl krankheitsbedingten Modulationen des Mentalisierungsnetzwerkes verantwortlich.

8.2.3 Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen auf neuronaler Ebene und den Verhaltensdaten der schizophrenen Patienten

Das Ergebnis auf neuronaler Ebene, dass sich zwischen ToM- und IC-Netzwerk bei den an Schizophrenie erkrankten Probanden keine Überlappungen ergaben, entspricht den Daten auf Verhaltensebene. Diese weisen darauf hin, dass es sich bei den ToM- und EF-Einbußen Schizophrener um unabhängige Defizite handelt. So zeigte sich beispielsweise in einer Studie von Langdon et al. (2001) oder in einer Untersuchung von Janssen et al. (2003), dass die ToM- und die exekutive Leistung der Patienten zwar korrelierte, es sich aber trotzdem um unabhängige Beeinträchtigungen zu handeln schien. In einer Untersuchung von Brüne (2005) konnten die EF nur einen Teil der Beeinträchtigungen in der sozialen Kognition schizophrener Patienten erklären. Jüngste Ergebnisse von Bailey und Henry (2010) haben gezeigt, dass schizophrene Patienten, die in der ToM beeinträchtigt waren, in ToM-Aufgaben mit hohen inhibitorischen Anforderungen nicht schlechter abschnitten als in Aufgaben, in denen diese Anforderungen gering waren. Daraus schlossen die Autoren, dass Beeinträchtigungen in den EF nicht in einem bedeutenden Ausmaß für die ToM-Defizite verantwortlich gemacht werden können. Bei Bailey und Henry (2010) wurde allerdings nicht die IC-Fähigkeit im klassischen Sinn - wie in der vorliegenden Arbeit - geprüft, sondern die Inhibition der Selbst-Perspektive. Pickup (2008) kam in einer Metaanalyse zu ähnlichen Ergebnissen wie o. g. Autoren, nämlich dass es sich bei den ToM- und EF-Einbußen Schizophrener um unabhängige Defizite handle. Einbußen in der ToM-Fähigkeit scheinen demnach eher eine Dysfunktion eines domänen-spezifischen kognitiven Systems als ein allgemeines exekutives Defizit zu bedeuten (Pickup, 2008).

Dass exekutive Leistungen nicht generell für die ToM-Fähigkeit verantwortlich gemacht werden können, zeigen auch die Ergebnisse aus der ADHS-Forschung. Obwohl beeinträchtigte EF die Kernsymptome dieses Krankheitsbildes darstellen, weisen die Betroffenen eine weitgehend intakte ToM auf (Sodian et al., 2003; Sodian & Hülken, 2005). In einer Studie von Perner et al. (2002) schnitten Kinder mit einem Risiko für ADHS in den Aufgaben zur Testung der EF schlechter ab als gesunde Kinder. Bei den ToM-Aufgaben zweiter Ordnung ergaben sich keine Unterschiede zwischen ADHS-Kindern und Kontrollen. Auch in einer Untersuchung von Sodian und Hülken (2005), in der die ADHS-Patienten in den IC-Aufgaben schlechter waren als Gesunde, zeigten die Patienten nur Beeinträchtigungen in ToM-Aufgaben, wenn in diesen besonders hohe inhibitorische Anforderungen verlangt waren.

Das Ergebnis, dass EF-Defizite bei ADHS-Patienten nicht automatisch zu einer beeinträchtigten ToM-Fähigkeit führen, steht im Einklang mit den Ergebnissen der aus der Schizophrenieforschung, nämlich dass die Einbußen in der ToM und den EF als unabhängig voneinander anzusehen sind. Wie die vorliegende Studie zeigen konnte, scheinen schizophrene Patienten dementsprechend bei der Zuschreibung von falschen Überzeugungen und der Ausübung von IC auf unterschiedliche neuronale Netzwerke zuzugreifen. Welche klinische Relevanz und Implikationen für die Therapie diese Ergebnisse haben können, soll im Anschluss diskutiert werden

8.2.4 Exkurs: Die Rolle der sozialen Kognition in der Therapie Schizophrener

Lange Zeit lag das Augenmerk in der Therapie bei Schizophrenie auf den neurokognitiven Defiziten der Patienten. Es wurde angenommen, dass spezielle neurokognitive Trainingsverfahren nicht nur zu verbesserten Fähigkeiten in diesem Bereich, sondern auch zu generalisierenden Effekten hinsichtlich einer Verbesserung in sozial-kognitiven Fähigkeiten und dem psychosozialen Funktionsniveau führen (Bender & Dittmann-Balcar, 2008). Die Ergebnisse von Evaluationsstudien solcher Trainingsprogramme waren jedoch eher unbefriedigend. Verschiedene Studien zeigten zwar, dass im Verlauf eines kognitiven Trainings (z. B. COGPACK) eine Verbesserung der Leistung in den trainierten Fähigkeiten erreicht werden konnte, eine Generalisierung der Effekte allerdings oft ausblieb (vgl. Bellack et al., 1996). Hauptsächlich scheint es durch neurokognitive Trainings zu einer subjektiv erlebten Verbesserung der Konzentrationsfähigkeit, der Gedächtnisleistung, des logischen Denkens und der Reaktionsschnelligkeit zu kommen (Bender & Dittmann-Balcar, 2008). Verschiedene Trainings, die direkt die neuropsychologischen Defizite fokussierten, wie z. B. die Dysfunktionen in den EF, der

Aufmerksamkeit oder dem verbalen Gedächtnis, erzielten unterschiedliche Effekte. Die meisten Autoren berichten von Verbesserungen in den EF. Ergebnisse hinsichtlich des verbalen Gedächtnisses sind diskrepant (z. B. Bellucci et al., 2002; van der Gaag et al., 2002; Vauth et al., 2001). Pilling et al. (2002) führten eine Metaanalyse über fünf Studien durch, in denen die Effekte von kognitiven Trainingsprogrammen evaluiert wurden und an denen insgesamt 170 Patienten beteiligt waren. Die Ergebnisse zeigten keine Verbesserungen der Patienten in der Aufmerksamkeit, dem verbalen Gedächtnis, dem visuellen Gedächtnis und der Symptomatik. Rauchensteiner et al. (2011) fanden in ihrer Untersuchung positive Effekte des kognitiven Trainings COGPACK auf das Langzeitgedächtnis und die Aufmerksamkeit nur bei den Probanden in einem schizophrenen Prodromalstadium. Patienten, die bereits an einer Schizophrenie erkrankt waren, zeigten dagegen keine Verbesserungen. In einer Metaanalyse über 26 randomisierte, kontrollierte Studien zur Evaluation kognitiver Trainings konnten McGurk et al. (2007) einen moderaten Effekt von 0.41 für die Verbesserung in kognitiven Funktionen und einen etwas geringeren Effekt von 0.36 für die psychosozialen Funktionen Schizophrener finden. Der Effekt für symptomatische Verbesserungen war eher klein (0.28). Hinsichtlich des psychosozialen Funktionsniveaus waren die Effekte deutlich größer in den Studien, in denen kognitive Trainings als eine Teilkomponente von umfassenderen Rehabilitationsprogrammen angeboten wurden (McGurk et al., 2007).

Die oftmals nur geringen Effekte kognitiver Trainingsprogramme sowie Korrelationsstudien, die zeigen konnten, dass Neurokognition lediglich zwischen 10-50 % der Varianz des psychosozialen Funktionsniveaus aufklärt, führten zur Suche nach weiteren Einflussvariablen auf das soziale Funktionsniveau, in dem die Patienten große Probleme aufweisen (Addington & Addington, 1999; Addington et al., 2005; Pinkham et al., 2003). Dabei hat in den letzten Jahren das Konzept der sozialen Kognition immer mehr an Bedeutung gewonnen. Auch hier sind schizophrene Patienten beeinträchtigt. Dies gilt z. B. für die ToM, die Emotionserkennung oder die soziale Wahrnehmung (Corrigan & Penn, 2001). Es wird angenommen, dass die soziale Kognition eine Mediatorvariable zwischen Neurokognition und psychosozialem Funktionsniveau darstellt. Demnach ist Neurokognition eine Voraussetzung für soziale Kognition. Soziale Kognition beeinflusst wiederum das psychosoziale Funktionsniveau (Kee et al., 1998). Es existieren beispielsweise Hinweise darauf, dass Defizite Schizophrener in der Emotionswahrnehmung mit einem niedrigeren Level an interpersonellen, sozialen und arbeitsbezogenen Fähigkeiten einhergehen (Ihnen et al., 1998; Kee et al., 2003; Mueser et al., 1996; Poole et al., 2000). Des Weiteren konnten Studien zeigen, dass Beeinträchtigungen in der Zuschreibung mentaler Zustände bei Schizophrenen mit verminderter sozialer Kompetenz zusammenhängen (Brüne, 2005b; Roncone et al., 2002). In

einer Untersuchung von Brüne al. (2007) waren Leistungseinbußen in einem Test, der die Zuschreibung mentaler Zustände erforderte, der stärkste Prädiktor für Probleme im Sozialverhalten Schizophrener.

Die Ergebnisse dieser Studien waren von großer Relevanz für die Klinik. In den letzten Jahren wurden neue verhaltenstherapeutisch orientierte Therapiekonzepte und Trainingsprogramme entwickelt, in denen die soziale Kognition im Fokus steht. Von diesen neueren Ansätzen erhofft man sich insbesondere auch positive Auswirkungen auf das soziale Funktionsniveau der Patienten. Die ersten Ergebnisse aus Evaluationsstudien erscheinen vielversprechend.

Ein Beispiel für ein solches Therapieprogramm stellt das „Sozial-Emotionale Training“ (SET) von Frittrang (1998) dar, ein psychoedukatives Gruppeninterventionsprogramm mit kognitiv-behavioraler Ausrichtung, das sowohl ein Training zur Wahrnehmung von Emotionen als auch ein Kommunikations- und soziales Problemlösetraining enthält. In einer ersten Pilotstudie mit Prä-Post-Vergleich ergaben sich signifikante Verbesserungen in den Zielbereichen Affektwahrnehmung, kognitive Leistungsfähigkeit, Selbstkonzept, Selbstsicherheit und Psychopathologie (Frittrang, 1998). Bei einem Vergleich des SET mit einem „Kognitiven Training“ (KT) erzielten die Teilnehmer am SET einen höheren Wert in Bezug auf das Selbstkonzept (Frittrang, 1998). Das „Cognitive Enhancement Training (CET)“ von Hogarty et al. (2006) ist ein Therapieverfahren, das neurokognitive und sozial-kognitive Elemente zu integrieren versucht. In einer ersten Evaluationsstudie zeigte sich, dass das CET positive Effekte bei den Teilnehmern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (supportive Therapie) auf die kognitive Leistung (neurokognitive Komponenten und Verarbeitungsgeschwindigkeit) und die soziale Anpassung ausübte. Für Verbesserungen hinsichtlich der sozialen Kognition ergab sich lediglich ein Trend. Nach einer 24-Monats-Katamnese verbesserten sich die CET-Teilnehmer dann signifikant in der sozialen Kognition. Auch Eack et al. (2006) konnten einen positiven Effekt des CET auf die soziale Kognition verzeichnen. Die Leistung der insgesamt 31 teilnehmenden Schizophreniepatienten steigerte sich nach dem Training signifikant verglichen mit den Teilnehmern an der Kontrollgruppe (supportive Therapiegruppe) in Bezug auf ihre Fähigkeit, Emotionen zu verstehen und zu regulieren sowie Emotionen für Entscheidungsprozesse zu nutzen. Des Weiteren ergab sich ein Trend zugunsten einer verbesserten Emotionswahrnehmung (Eack et al., 2007). Im „Training of Affect Recognition“ (TAR, nach Frommann et al. 2003 & Wölwer et al., 2005) sollen die Teilnehmer v. a. die Emotionserkennung üben. Im Vergleich zu einem rein neurokognitiven Trainingsprogramm verbesserten sich die Schizophreniepatienten nur im TAR in der Emotionserkennung, der ToM und in sozial-interaktiven Fähigkeiten. Die Teilnehmer des kognitiven Trainings zeigten eine bessere

Leistung als die TAR-Gruppe in der Aufmerksamkeit und den EF. Laut Autoren reicht entsprechend dieser Ergebnisse ein rein neurokognitives Training nicht aus, um Verbesserungen in der sozialen Kognition und im psychosozialen Bereich zu erzielen.

Auch wenn die Entwicklung und Evaluation von Therapieverfahren für sozial-kognitive Fähigkeiten bei Schizophreniepatienten noch in den Anfängen steckt, sind die Ergebnisse erster Evaluationsstudien vielversprechend. Es scheint, dass neurokognitive Trainings allein weder notwendig noch ausreichend sind, um sozial-kognitive Prozesse zu verbessern (Kern et al., 2009). Beruhend auf der Datenlage, dass soziale Kognition einen direkten und unabhängigen Prädiktor des psychosozialen Funktionsniveaus darstellt (Kee et al., 1998), erscheint es sinnvoll mit der Therapie direkt an den sozial-kognitiven Fähigkeiten anzusetzen bzw. Therapieprogramme zum Einsatz zu bringen, die neurokognitive und sozial-kognitive Variablen berücksichtigen (vgl. Wölwer et al., 2010).

Die Ergebnisse der vorliegenden Grundlagenstudie, in der die neuronalen Korrelate der ToM als Teilbereich der sozialen Kognition sowie die IC als Komponente neurokognitiver Fähigkeiten bei Schizophrenen untersucht wurden, stehen im Einklang mit den Erkenntnissen aus der Therapieforschung. Der ToM und der IC scheinen bei an Schizophrenie Erkrankten vollkommen unterschiedliche neuronale Netzwerke zugrunde liegen. Dieses Ergebnis unterstreicht die Erkenntnisse anderer Autoren, die davon ausgehen, dass die ToM- und die IC-Defizite als unabhängig voneinander anzusehen sind (z. B. Bailey & Henry, 2010; Pickup, 2008). Basierend auf dieser Datenlage ist es nicht verwunderlich, dass ein Training neurokognitiver Prozesse allein nicht ausreicht, um Verbesserungen auch in der sozialen Kognition zu erzielen. Die meisten neuen sozial-kognitiven Therapieprogramme für Schizophreniepatienten fokussieren ein Training der Emotionswahrnehmung. Da aber auch die ToM in einem starken Zusammenhang mit dem Sozialverhalten Schizophrener zu stehen scheint (Brüne et al., 2007, 2011), wäre es sinnvoll, ein Training der Zuschreibung von mentalen Zuständen mit in die Therapie einzubeziehen.

9. Ausblick und Zusammenfassung

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass bei gesunden Erwachsenen zwischen der ToM und der IC sowohl auf behavioraler als auch auf neuronaler Ebene ein enger Zusammenhang besteht (Chasiotis & Kießling, 2004; Decety & Lamm, 2007). Überlappungen in den kortikalen Netzwerken, insbesondere im Bereich des rechten dMPFC sowie der rechten TPJ, weisen darauf hin, dass den beiden Funktionen gemeinsame Prozesse zugrunde liegen (vgl. Rothmayr et al., 2010)

Von besonderem Interesse ist die Untersuchung der ToM- und IC-Fähigkeit bei psychiatrischen Patienten, bei denen es zu Defiziten in diesen Bereichen kommt. Bei Schizophreniepatienten ist bekannt, dass sie in der ToM beeinträchtigt sind und Einbußen in der Inhibitionsleistung aufweisen. Aus verschiedenen Verhaltensstudien geht hervor, dass die Defizite in den beiden Funktionen jedoch unabhängig voneinander auftreten (Pickup, 2008). Bislang existierten noch keine Studien, die die Zusammenhänge zwischen der Zuschreibung von mentalen Zuständen und Inhibition auf neuronaler Ebene bei an Schizophrenie Erkrankten untersuchten. Dies war das zentrale Anliegen der vorliegenden Arbeit. Es handelte sich um die erste Studie, in der die neuronalen Korrelate der Zuschreibung von Überzeugungen bei paranoid Schizophrenen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe mittels fMRT dargestellt wurden und anschließend in einer Folgestudie mit dem kortikalen Inhibitionsnetzwerk, das bei der Bearbeitung einer Go/NoGo-Aufgabe aktiv war, verglichen wurden.

In der vorliegenden Untersuchung zeigten die Gesunden bei dem Vergleich der Aktivierungen der Zuschreibung von Überzeugungen und der Inhibition wie erwartet weitgehende Überlappungen v. a. in rechthemisphärischen Arealen (dMPFC, TPJ). Dies spricht für ähnliche zugrunde liegende Prozesse bei der Bearbeitung der ToM- und der IC-Aufgaben, wie z. B. Handlungsüberwachung, Aufmerksamkeits-Reorientierung oder inhibitorische Prozesse. Bei den Schizophreniepatienten ergab sich dagegen ein vollkommen anderes Bild als bei den gesunden Studienteilnehmern. Es zeigten sich keine überlappenden Aktivierungen für die beiden Funktionen. Das mit der ToM-assoziierte kortikale Netzwerk lag in der linken, die mit der IC verbundenen Aktivierungen in der rechten Hemisphäre. Folglich kann angenommen werden, dass Schizophrene ToM und IC getrennt voneinander verarbeiten und auf andere Lösungsstrategien als Gesunde zurückgreifen. Diese Erkenntnisse entsprechen verschiedenen Verhaltensstudien, die zeigen konnten, dass es sich bei den ToM-Einbußen und exekutiven Dysfunktionen Schizophrener um unabhängige Defizite handelt (Pickup, 2008).

Die ToM-Einbußen stellen demnach eher ein spezifisches Defizit als die Folge einer allgemeinen exekutiven Dysfunktion dar.

Bei einem Vergleich zwischen Gesunden und Schizophrenen hinsichtlich des IC-Netzwerks unabhängig von den ToM-Aktivierungen wird deutlich, dass die Patienten bei der Bearbeitung der Go/NoGo-Aufgaben weitgehend ähnliche rechtslateralisierte Areale (DLPFC, inferiorer frontaler Gyrus, mittlerer/superiorer temporaler Gyrus) aktivierten, nur in einem kleineren Netzwerk als die Kontrollgruppe. Deshalb ist anzunehmen, dass die Prozessierung der IC ähnlich wie bei den Gesunden ablief. Im ToM-Paradigma aktivierten die Patienten allerdings andere Regionen als die Gesunden. Diese lagen in der linken Hemisphäre mit einem einzigen Überschneidungsbereich zur Kontrollgruppe im dMPFC. Die fehlenden Aktivierungsüberschneidungen zwischen der ToM und der IC bei Schizophrenen sind demnach hauptsächlich auf die krankheitsbedingten Modulationen des ToM-Netzwerks Schizophrener zurückzuführen. Vermutlich wenden die Patienten andere Strategien zur Lösung der ToM-Aufgaben an, die als Kompensationsmechanismus gesehen werden können. Anders als bei den Gesunden kommt dabei inhibitorischen Prozessen keine vordergründige Rolle zu. Vielmehr scheinen sich die Patienten beispielsweise mit interner Verbalisation, mentaler Simulation oder einer stärkeren Beteiligung von Prozessen des Arbeitsgedächtnisses zu behelfen.

Einschränkend ist festzuhalten, dass es sich bei Studie I und II der vorliegenden Arbeit um zwei unabhängige Untersuchungen handelte. Aus diesem Grund konnten keine direkten statistischen Vergleiche zwischen den ToM- und den IC-Ergebnissen berechnet werden. Zur exakteren Bestimmung der gemeinsamen und unterschiedlichen Areale der ToM und der IC wäre eine Untersuchung mit Inner-Subjekt-Design sinnvoll, wie sie in der Studie von Rothmayr et al. (2010) bei gesunden Probanden durchgeführt wurde. Dieses Studiendesign war jedoch bei den Schizophreniepatienten nicht anwendbar, da sich in Probedurchgängen gezeigt hatte, dass die Patienten mit den von Rothmayr et al. (2010) auf drei Bilder gekürzten ToM-Geschichten nicht zu recht kamen. Außerdem ist entsprechend verschiedener Probedurchläufe davon auszugehen, dass ein Inner-Subjekt-Design, in dem ToM und IC in einem Paradigma und einer fMRT-Messung untersucht werden, aufgrund der langen Scan-Zeiten bei den Schizophreniepatienten nicht anwendbar ist. Da bekannt ist, dass Schizophrene in der Daueraufmerksamkeit beeinträchtigt sind, wäre es wahrscheinlich schwierig, diese Defizite von den eigentlichen Einbußen in der ToM und IC zu trennen. Um dennoch die Ergebnisse der beiden vorliegenden Studien besser miteinander vergleichen zu können, wurde in den zwei Paradigmen dasselbe Stimulusmaterial verwendet. Außerdem waren die Probandengruppen der beiden Studien hinsichtlich ihrer demographischen Daten und krankheitsbezogenen Werte (inkl. PANSS-Werte) vergleichbar.

Ein Vorteil der vorliegenden Arbeit war, dass nur medikamentös stabil eingestellte Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie in die Studie eingeschlossen wurden und so die Homogenität besser gewährleistet werden konnte als in manchen Vorgängerstudien, in denen alle Subtypen aus dem schizophrenen Spektrum zusammen untersucht wurden. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass es wahrscheinlich zu Selektionseffekten seitens der teilnehmenden Patienten kam. Denn nur die Patienten mit relativ gering ausgeprägter Symptomatik waren überhaupt bereit, an dem Experiment teilzunehmen. Denjenigen, die sich in einer akut psychotischen Episode befanden, war es nicht möglich, sich für längere Zeit ruhig in das fMRT-Gerät zu legen. Zu beachten ist bei der Erhebung der ToM-Fähigkeit und der exekutiven Leistung von Schizophreniepatienten insbesondere auch die Ausprägung der Negativsymptome sowie die Erkrankungsdauer, da diese Variablen einen starken Einfluss auf die untersuchten Funktionen auszuüben scheinen. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass die Patienten umso stärker in der ToM und IC beeinträchtigt waren, je mehr Negativsymptome vorhanden waren. Je länger die Patienten erkrankt waren, desto mehr Zeit benötigten sie für ihre Antworten in der Go-Bedingung des IC-Paradigmas und desto weniger Hits erzielten sie während dieser Durchgänge. Die Erkrankungsdauer hatte des Weiteren einen Einfluss auf die neuronalen Aktivierungsmuster der Patienten im Go/NoGo-Paradigma. Die Patienten mit der längsten Erkrankungsdauer zeigten kompensatorische Mehraktivierungen in inferioren frontalen und anterioren cingulären Arealen. Insgesamt weisen die Ergebnisse auf behavioraler und neuronaler Ebene also auf die Bedeutung der Erkrankungsdauer und der Negativsymptomatik in Bezug auf die kognitiven Fähigkeiten Schizophrener hin. Somit erscheint die Kontrolle der beiden Variablen in zukünftigen Untersuchungen unbedingt angebracht. Von Interesse wäre außerdem ein Vergleich zwischen Ersterkrankten und langjährigen Schizophreniepatienten hinsichtlich einer krankheitsbedingten Modulation des ToM- und IC-Netzwerks, die eventuell erst mit längerer Krankheitsdauer zum Ausdruck kommt.

Entsprechend der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit scheint es sich bei der ToM und der IC bei Schizophreniepatienten um unabhängige Konzepte zu handeln, da für beide Funktionen vollkommen unterschiedliche Gehirnareale rekrutiert wurden. Auf Verhaltensebene wurden bislang die Zusammenhänge zwischen den EF und der ToM v. a. anhand exekutiver Komponenten, z. B. wie Aufmerksamkeitswechsel, strategischem Planen sowie Interferenzanfälligkeit, untersucht. Es existieren noch keine Untersuchungen, die den Korrelationen zwischen der ToM und der IC im Go/NoGo-Paradigma nachgingen. Aus diesem Grund wäre es von Interesse, auch auf behavioraler Ebene diese Zusammenhänge näher zu betrachten.

Da Schizophrene während des Mentalisierens scheinbar weniger auf inhibitorische Prozesse zurückgreifen und sich weitgehend andere kortikale Aktivierungsmuster ergaben als bei Gesunden, stellt sich die Frage, welche Strategien die Patienten zur Lösung der Aufgaben verwendeten. Einige solcher kompensatorischer Lösungsstrategien wurden in der vorliegenden Arbeit bereits diskutiert. Diese scheinen erfolgreich gewesen zu sein, weil sich die Patienten nicht in ihrer ToM-Leistung von den Kontrollen unterscheiden. Die Frage, die sich daraus ergibt, ist jedoch, ob die Patienten mit diesem Kompensationsmechanismus auch noch bei der Lösung von ToM-Aufgaben zweiter Ordnung erfolgreich sind, oder ob dieser bei komplexeren Paradigmen zusammenbrechen würde. Bislang existieren noch keine Studien, in denen die neuronalen Korrelate der ToM zweiter Ordnung untersucht wurden. Dies wäre aber zum besseren Verständnis des Mentalisierungsprozesses bei Schizophrenie hilfreich.

Obwohl es sich bei dieser Arbeit um eine Grundlagenstudie handelte, sind die Ergebnisse nicht ohne klinische Relevanz. Die Unabhängigkeit der ToM- und der IC-Defizite bei Schizophreniepatienten unterstreicht, wie wichtig es ist, mit der Therapie sowohl an den exekutiven als auch an den sozial-kognitiven Funktionen, wie z. B. der ToM, anzusetzen. Dies gilt v. a. für verhaltenstherapeutisch orientierte Therapie- und Trainingsprogramme. Es hat sich gezeigt, dass ein Training neurokognitiver Fähigkeiten, wie der EF, allein nicht ausreicht, um Verbesserungen der Patienten hinsichtlich der sozialen Kognition oder des psychosozialen Funktionsniveaus zu erzielen (Bellack et al., 1996; Kern et al., 2009). Erste Therapieprogramme, die direkt die sozial-kognitiven Funktionen fokussieren, lieferten dagegen vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich Verbesserungen nicht nur in der sozialen Kognition, sondern auch im psychosozialen Funktionsniveau (Eack et al., 2006; Frittrang, 1998).

Des Weiteren stellt sich die Frage, wie die Defizite Schizophrener in der sozialen Kognition pharmakologisch beeinflusst werden können. Dabei hat in letzter Zeit die Möglichkeit einer hormonellen Behandlung mit dem Neuropeptid Oxytocin, ein für zwischenmenschliche Bindung und soziale Interaktion entscheidendes Hormon, die Aufmerksamkeit auf sich gezogen (Kuehn, 2011). Untersuchungen bei Gesunden ergaben beispielsweise, dass die intranasale Gabe von Oxytocin zu vermehrten zwischenmenschlichen Augenkontakt führt, die Sicherheit in sozialen Interaktionen steigert sowie die Zuschreibung von Emotionen und die affektive Zuschreibung mentaler Zustände verbessert (Domes et al., 2007, Ross & Young, 2009). Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass Oxytocin positive Effekte auf das verbale Gedächtnis haben soll (Feifel, 2011). Die Möglichkeit, durch die Gabe von Oxytocin die sozialen Interaktionen beeinflussen zu können, führte zu der Erforschung dieser Anwendung bei Patienten, bei denen soziale Defizite im Vordergrund stehen. Erste Studien bei Autisten haben

gezeigt, dass die Gabe von Oxytocin die beeinträchtigte ToM-Fähigkeit und die Emotionsdekodierung positiv beeinflusst (Bartz & Hollander, 2008; Green & Hollander, 2010; Heinrichs & Domes, 2008). Da bei Schizophreniepatienten Beeinträchtigungen in der sozialen Kognition und Interaktion zu den Kernsymptomen zählen, haben sich in letzter Zeit immer mehr Forscher mit der möglichen Rolle dieses Hormons bei der Therapie der Schizophrenie beschäftigt. In diesem Zusammenhang zeigte sich beispielsweise, dass ein höheres Level von endogenem Oxytocin mit einer geringer ausgeprägten Positiv- und Negativsymptomatik bei Schizophreniepatientinnen und mit einem besser angepassten Sozialverhalten bei beiden Geschlechtern einherging (Rubin et al., 2010). Eine andere Untersuchung machte deutlich, dass sich nach einer dreiwöchigen Oxytocinbehandlung als Zusatz zu einer antipsychotischen Medikation die Symptomatik bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die nur eine Placebobehandlung erhielt, signifikant reduzierte (Feifel et al., 2010). Bislang fehlen allerdings Studien, die die Langzeitwirkung bzw. -nebenwirkungen dieses Präparats ausreichend untersuchten (Kuehn, 2011). Auch die Effekte einer solchen Behandlung auf die sozialen Fähigkeiten bei Schizophrenen sind noch ungeklärt. Von besonderem Interesse wäre die Frage, inwiefern sich eine Oxytocinbehandlung in Kombination mit einem verhaltenstherapeutischen Training auf die sozialen Fähigkeiten Schizophrener auswirkt bzw. welche fördernden Effekte sich durch die Gabe des Hormons möglicherweise für die Psychotherapie selbst ergeben.

10. Literaturverzeichnis

- Abu-Akel, A. (1999). Impaired theory of mind in schizophrenia. *Pragm.Cogn.*, 7, 247-282.
- Abu-Akel, A., Caplan, R., Guthrie, D., & Komo, S. (2000). Childhood schizophrenia: responsiveness to questions during conversation. *J.Am.Acad.Child Adolesc. Psychiatry*, 39, 779-786.
- Addington, J. & Addington, D. (1999). Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, 25, 173-183.
- Addington, J., Saeedi H. & Addington, D. (2005). The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact on outcome. *Schizophr.Res.*, 78, 35-43.
- Addington, J., Saeedi H. & Addington, D. (2006). Facial affect recognition: A mediator between cognitive and social functioning in psychosis? *Schizophr.Res.*, 85, 142-150.
- Aichhorn, M., Perner, J., Kronbichler, M., Staffen, W., & Ladurner, G. (2006). Do visual perspective tasks need theory of mind? *NeuroImage*, 30, 1059-1068.
- Aichhorn, M., Perner, J., Weiss, B., Kronbichler, M., Staffen, W., & Ladurner, G. (2009). Temporoparietal junction activity in theory-of-mind tasks: falseness, beliefs, or attention. *J.Cogn Neurosci.*, 21, 1179-1192.
- Allen, H. A. (1984). Positive and negative symptoms and the thematic organisation of schizophrenic speech. *Br. J.Psychiatry*, 144, 611-617.
- Allison, T., Puce, A., & McCarthy, G. (2000). Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn Sci.*, 4, 267-278.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders (Fourth Edition)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Amodio, D. M. & Frith, C. D. (2006). Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat.Rev.Neurosci.*, 7, 268-277.
- Andreasen, N. (1993). *Lehrbuch Psychiatrie*. Weinheim: Bertz.
- Andreasen, N. C., Calarge, C. A., & O'Leary, D. S. (2008). Theory of mind and schizophrenia: a positron emission tomography study of medication-free patients. *Schizophr.Bull.*, 34, 708-719.
- Anonymus (1983). First person account: a father's thoughts. *Schizophr.Bull.*, 9, 439-442.
- Apperly, I. A. (2008). Beyond Simulation-Theory and Theory-Theory: why social cognitive neuroscience should use its own concepts to study "theory of mind". *Cognition*, 107, 266-283.

- Apperly, I. A., Samson, D., Chiavarino, C., & Humphreys, G. W. (2004). Frontal and temporo-parietal lobe contributions to theory of mind: neuropsychological evidence from a false-belief task with reduced language and executive demands. *J.Cogn.Neurosci.*, *16*, 1773-1784.
- Arce, E., Leland, D. S., Miller, D. A., Simmons, A. N., Winternheimer, K. C. & Paulus, M. P. (2006). Individuals with schizophrenia present hypo- and hyperactivation during implicit cueing in an inhibitory task. *NeuroImage*, *32*, 704-713.
- Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat.Neurosci.*, *6*, 115-116.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci.*, *8*, 170-177.
- Badcock, J. C., Michie, P. T., Johnson, L. & Combrinck, J. (2002). Acts of control in schizophrenia: dissociating the components of inhibition. *Psychol.Med.*, *32*, 287-297.
- Badre, D. & D'Esposito, M. (2007). Functional magnetic resonance imaging evidence for a hierarchical organization of the prefrontal cortex. *J.Cogn.Neurosci.*, *19*, 2082-2099.
- Badre, D. & D'Esposito, M. (2009). Is the rostro-caudal axis of the frontal lobe hierarchical? *Nat.Neurosci.*, *10*, 659-669.
- Badre, D., Hoffman, J., Cooney, J. W. & D'Esposito, M. (2009). Hierarchical cognitive control deficits following damage to the human frontal lobe. *Nat.Neurosci.*, *12*, 515-522.
- Bailey, P. E. & Henry, J. D. (2010). Separating component processes of theory of mind in schizophrenia. *Br.J.Clin.Psychol.*, *49*, 43-52.
- Barch, D. M., Carter, C. S., Braver, T. S., Sabb, F. W., MacDonald, A., Noll, D. C. et al. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Arch.Gen.Psychiatry*, *58*, 280-288.
- Baron-Cohen, S. (1989). The autistic child's theory of mind: a case of specific developmental delay. *J.Child Psychol.Psychiatry*, *30*, 285-297.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, *21*, 37-46.
- Baron-Cohen, S., Ring, H., Moriarty, J., Schmitz, B., Costa, D., & Ell, P. (1994). Recognition of mental state terms. Clinical findings in children with autism and a functional neuroimaging study of normal adults. *Br.J.Psychiatry*, *165*, 640-649.
- Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Simmons, A. et al. (1999). Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *Eur.J.Neurosci.*, *11*, 1891-1898.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J.Child Psychol.Psychiatry*, *42*, 241-251.

- Bartz, J. A. & Hollander, E. (2008). Oxytocin and experimental therapeutics in autism spectrum disorders. *Prog.Brain Res.*, 170, 451-462.
- Bates, A. T, Kiehl, K. A., Laurens, K. R. & Liddle, P. F. (2009). Low frequency EEG oscillations associated with information processing in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 115, 222-230.
- Bäumler, G. (1985). *Farbe-Wort-Interferenztest*. Göttingen: Hogrefe.
- Becker, T. M., Kerns, J. G., MacDonald III, A. W. & Carter, C. S. (2008). Prefrontal dysfunction in first-degree relatives of schizophrenia patients during a stroop task. *Neuropsychopharmacology*, 33, 2619-2625.
- Bedard, A. C., Nichols, S., Barbosa, J. A., Schachar, R., Logan, G. D., & Tannock, R. (2002). The development of selective inhibitory control across the life span. *Dev.Neuropsychol.*, 21, 93-111.
- Bellack, A. S., Blanchard, J. J. & Mueser, K. T. (1996). Cue availability and affect perception in schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, 22, 535-544.
- Bellgrove, M.A., Hester, R. & Garavan, H. (2004). The functional neuroanatomical correlates of response variability: evidence from a response inhibition task. *Neuropsychologia*, 42, 1910-1916.
- Bellucci, D.M., Glaberman, K., Haslam, N., 2002. Computerassistedcognitive rehabilitation reduces negative symptoms in the severely mentally ill. *Schizophr. Res.*, 59, 225–232
- Bender, S. & Dittmann-Balcar, A. (2008). Kognitives Training bei Schizophrenie. In T. Kircher & S. Gauggel (Hrsg.), *Neuropsychologie der Schizophrenie. Symptome, Kognition, Gehirn* (S. 589-598). Heidelberg: Springer.
- Berti, A. E., Garattoni, C., & Venturini, B. (2000). The understanding of sadness, guilt, and shame in 5-, 7-, and 9-year-old children. *Genet.Soc.Gen.Psychol.Monogr*, 126, 293-318.
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A. et al. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am.J.Psychiatry*, 157, 549-559.
- Bird, C. M., Castelli, F., Malik, O., Frith, U., & Husain, M. (2004). The impact of extensive medial frontal lobe damage on 'Theory of Mind' and cognition. *Brain*, 127, 914-928.
- Blasi, G., Goldberg, T. E., Weickert, T., Das, S., Kohn, P., Zolnick, B. et al. (2006). Brain regions underlying response inhibition and interference monitoring and suppression. *Eur.J.Neurosci.*, 23, 1658-1664.
- Bogerts, B., Meertz, E., & Schonfeldt-Bausch, R. (1985). Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. *Arch.Gen.Psychiatry*, 42, 784-791.
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr.Res.*, 109, 1-9.
- Bortz, J. (1999). *Statistik für Sozialwissenschaftler* (5. Aufl.). Berlin: Springer.

- Braff, D. L. (1993). Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, *19*, 233-259.
- Brekke, J., Kay, D. D., Lee, K. S. & Green, M. F. (2005). Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophr.Res.*, *80*, 213-225.
- Brüne, M. (2003). Theory of mind and the role of IQ in chronic disorganized schizophrenia. *Schizophr.Res.*, *60*, 57-64.
- Brüne, M. (2005a). Emotion recognition, "theory of mind", and social behaviour in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, *133*, 135-147.
- Brüne, M. (2005b). "Theory of Mind" in schizophrenia: A review of the literature. *Schizophr.Bull.*, *31*, 21-42.
- Brüne, M. (2008). Soziale Kognition - Psychologie. In T. Kircher & S. Gauggel (Hrsg.), *Neuropsychologie der Schizophrenie. Symptome, Kognition, Gehirn* (S. 347-356). Heidelberg: Springer.
- Brüne, M., Abdel-Hamid, M., Lehmkämpfer, C. & Sonntag, C. (2007). Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: What predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophr.Res.*, *92*, 151-159.
- Brüne, M., Lissek, S., Fuchs, N., Witthaus, H., Peters, S., Nicolas, V. et al. (2008). An fMRI study of theory of mind in schizophrenic patients with "passivity" symptoms. *Neuropsychologia*, *46*, 1992-2001.
- Brüne, M., Özgürdal, S., Ansorge, N., von Reventlow, H., Peters, S., Nicolas, V. et al. (2011). An fMRI study of „theory of mind“ in at-risk states of psychosis: Comparison with manifest schizophrenia and healthy controls. *Neuroimage*, *55*, 329-337.
- Brüne, M., Schaub, D., Juckel, G. & Langdon, R. (2011). Social skills and behavioral problems in schizophrenia: the role of mental state attribution, neurocognition and clinical symptomatology. *Psychiatry Res.* (Article in pres).
- Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M. C., & Decety, J. (2003). Abnormalities of brain function during a nonverbal theory of mind task in schizophrenia. *Neuropsychologia*, *41*, 1574-1582.
- Buccino, G., Binkofski, F., Fink, G. R., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V. et al. (2001). Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *Eur.J.Neurosci.*, *13*, 400-404.
- Buchsbaum, B. R., Greer, S., Chang, W. L., & Berman, K. F. (2005). Meta-analysis of neuroimaging studies of the Wisconsin card-sorting task and component processes. *Hum.Brain Mapp.*, *25*, 35-45.
- Buckner, R. L., Koutstaal, W., Schacter, D. L., Wagner, A. D., & Rosen, B. R. (1998). Functional-anatomic study of episodic retrieval using fMRI. *NeuroImage*, *7*, 151-162.
- Bühl, A. & Zöfel, P. (2005). *SPSS 12: Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows* (9. Aufl.). München: Pearson.

- Burgess, P. W. (1997). Theory and methodology in executive function research. In P. Rabbitt (Hrsg.), *Methodology of frontal & executive function* (S. 81-116). Hove, U. K.: Psychology Press.
- Burgess, P. W., Scott, S. K., & Frith, C. D. (2003). The role of the rostral frontal cortex (area 10) in prospective memory: a lateral versus medial dissociation. *Neuropsychologia*, *41*, 906-918.
- Butterworth, G. & Jarrett, N. (1991). What minds have in common is space: Spatial mechanisms serving joint visual attention in infancy. *Br.J.Dev.Psychology*, *9*, 55-72.
- Byrne, M., Hodges, A., Grant, E., Owens, D. C. & Johnstone, E. C. (1999). Neuropsychological assessment of young people at high genetic risk for developing schizophrenia compared with controls: preliminary findings of the Edinburgh High Risk Study (EHRS). *Psychol.Med.*, *29*, 1161-1173.
- Cabeza, R. & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J.Cogn.Neurosci.*, *12*, 1-47.
- Cairo, T. A., Woodward, T. S. & Ngan, E. T. C. (2006). Decreased encoding efficiency in schizophrenia. *Biol.Psychiatry*, *59*, 740-746.
- Cameron, A. M., Oram, J., Geffen, G. M., Kavanagh, D. J., McGrath, J. J., & Geffen, L. B. (2002). Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, *110*, 49-61.
- Cannon, T. D., Glahn, D. C., Kim, J., Van Erp, T. G. M., Karlsgodt, K., Cohen, M. S et al. (2005). Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Arch.Gen.Psychiatry*, *62*, 1071-1080.
- Carlson, S. M. (2003). Executive function in context: development, measurement, theory, and experience. *Monogr Soc.Res.Child Dev.*, *68*, 138-151.
- Carlson, S. M. (2005). Developmentally sensitive measures of executive function in preschool children. *Dev.Neuropsychol.*, *28*, 595-616.
- Carlson, S. M. & Moses, L. J. (2001). Individual differences in inhibitory control and children's theory of mind. *Child Dev.*, *72*, 1032-1053.
- Carlson, S. M., Moses, L. J., & Breton, C. (2002). How specific is the relation between executive function and theory of mind? Contributions of inhibitory control and working memory. *Inf.Child Dev.*, *11*, 73-92.
- Carlson, S. M., Moses, L. J., & Claxton, L. J. (2004). Individual differences in executive functioning and theory of mind: An investigation of inhibitory control and planning ability. *J.Exp.Child Psychol.*, *87*, 299-319.
- Carpenter, M., Nagell, K., & Tomasello, M. (1998). Social cognition, joint attention, and communicative competence from 9 to 15 months of age. *Monogr Soc.Res.Child Dev.*, *63*, i-143.
- Casey, B. J., Trainor, R. J., Orendi, J. L., Schubert, A. B., Nystrom, L. E., Giedd, J. N. et al. (1997). A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a Go-No-Go task. *J.Cogn.Neurosci.*, *9*, 835-847.

- Castelli, F., Frith, C., Happe, F., & Frith, U. (2002). Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*, *125*, 1839-1849.
- Chasiotis, A. & Kiessling, F. (2004). Bleibt die Spezifität der Beziehung zwischen Theory of mind und inhibitorischer Kontrolle über die Lebensspanne bestehen? *Zeitschrift für Entwicklungspsychologie und Pädagogische Psychologie*, *36*, 105-114.
- Chasiotis, A., Kiessling, F., Hofer, J., & Campos, D. (2007). Theory of mind and inhibitory control in three cultures: Conflict inhibition predicts false belief understanding in Germany, Costa Rica and Cameroon. *Int.J.Behav.Devel.*, *30*, 249-260.
- Cohen, B. D. (1978). Referent communication disturbances in schizophrenia. In S. Schwartz 8Ed.), *Language and cognition in schizophrenia*. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates Inc.
- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M. & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J.Comput.Assist.Tomogr.*, *18*, 192-205.
- Conners, C. K. & Staff, M. H. S. (2000). *Conners' Continuous Performance Test II: Computer Program for Windows Technical Guide and Software Manual*. North Tonawanda, NY: Mutli-Health Systems.
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, *58*, 306-324.
- Corbetta, M. & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat.Rev.Neurosci.*, *3*, 201-215.
- Corcoran, R. (2001). Theory of mind and schizophrenia. In P. W. Corrigan & D. L. Penn (Hrsg.), *Social Cognition and Schizophrenia* (S. 149-174). Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Corcoran, R., Mercer, G., & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophr.Res.*, *17*, 5-13.
- Corrigan, P. W. & Penn D. L. (2001). Introduction: Framing models of social cognition in schizophrenia. In P. W. Corrigan & D. L. Penn (Hrsg.), *Social Cognition and Schizophrenia* (S. 3-37). Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Craik, F. I. M. & Lockhart, R. S. (1972). Levels of Processing: A framework for Memory Research. *J.Verb.Learn.Verb.Behav.*, *11*, 671-684.
- Crespo-Facorro, B., Roiz-Santiáñez, R., Pérez-Iglesias, R., Tordesillas-Gutiérrez, D., Mata, I., Rodríguez-Sánchez, J. M. et al. (2009). Specific brain structural abnormalities in first-episode schizophrenia. A comparative study with patients with schizophreniform disorder, non-schizophrenic non-affective psychoses and healthy volunteers. *Schizophr.Res.*, *115* (2-3), 191-201.
- Crow, T. J. (1997). Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language. *Trends Neurosci.*, *20*, 339-343.

- Crow, T. J. & Waddington, J. L. (2000). Invited commentaries on: obstetric complications and schizophrenia/affective psychoses. *Br.J.Psychiatry*, 176, 527-530.
- Curtis, C. E. & D'Esposito, M. (2003). Success and failure suppressing reflexive behavior. *J.Cogn Neurosci.*, 409-418.
- D'Esposito, M. (2000). Functional neuroimaging of cognition. *Semin.Neurol.*, 20, 487-498.
- D'Esposito, M. (2007). From cognitive to neural models of working memory. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.*, 362, 761-772.
- Decety, J. & Lamm, C. (2007). The role of the right temporoparietal junction in social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *Neuroscientist*, 13, 580-593.
- Dennett, D. C. (1978). Beliefs about beliefs. Commentary on D. Premack & G. Woodruff "Does the chimpanzee have a theory of mind?" *Behav.Brain Sci.*, 1, 568-570.
- di Pellegrino, G., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (1992). Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp.Brain Res.*, 91, 176-180.
- Dickstein, S. G., Bannon, K., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J.Child Psychol.Psychiatry*, 47, 1051-1062.
- Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C., & Herpertz, S. C. (2007). Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biol.Psychiatry*, 61, 731-733.
- Domes, G., Kumbier, E., Herpertz-Dahlmann, B., & Herpertz, S. C. (2008). [Social cognition in autism. A survey of functional imaging studies]. *Nervenarzt*, 79, 261-274.
- Doody, G. A., Gotz, M., Johnstone, E. C., Frith, C. D., & Owens, D. G. (1998). Theory of mind and psychoses. *Psychol.Med.*, 28, 397-405.
- Drury, V. M., Robinson, E. J., & Birchwood, M. (1998). 'Theory of mind' skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychol.Med.*, 28, 1101-1112.
- Eack, S. M., Hogarty, G. E., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S. & Keshhavan, M. S. (2007). Cognitive enhancement therapy improves emotional intelligence in early course schizophrenia: Preliminary effects. *Schizophr.Res.*, 89, 308-311.
- Eastvold, A. D., Heaton, R. K. & Cadenhead, M. D. (2007). Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis. *Schizophr.Res.*, 93 (1-3), 266-277.
- Enticott, P. G., Ogloff, J. R. P. & Bradshaw, J. L. (2008). Response inhibition and impulsivity in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 157, 251-254.
- Falkai, P. (2008). Diagnose, Ätiologie und Neuropathophysiologie der Schizophrenie. In T. Kircher & S. Gauggel (Hrsg.), *Neuropsychologie der Schizophrenie. Symptome, Kognition, Gehirn* (S. 36-42). Heidelberg: Springer.
- Feifel, D. (2011). Is oxytocin a promising treatment for schizophrenia? *Expert.Rev.Neurother.*, 11, 157-159.

- Feifel, D., Macdonald, K., Nguyen, A., Cobb, P., Warlan, H., Galangue, B. et al. (2010). Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biol.Psychiatry*, 68, 678-680.
- Feldmann, D., Schuepbach, D., Von Rickenbach, B., Theodorou, A. & Hell, D. (2006). Association between two distinct executive tasks in schizophrenia: a functional transcranial Doppler sonography study. *BMC Psychiatry*, 24, 6-25.
- Fine, C., Lumsden, J., & Blair, R. J. (2001). Dissociation between 'theory of mind' and executive functions in a patient with early left amygdala damage. *Brain*, 124, 287-298.
- Fletcher, P. C., Happe, F., Frith, U., Baker, S. C., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S. et al. (1995). Other minds in the brain: a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition*, 57, 109-128.
- Flechter, P. C., McKenna, P. J., Frith, C. D., Grasby, P. M., Friston, K. J. & Raymond, J. D. (1998). Brain activations in schizophrenia during a graded memory task studied with functional neuroimaging, *Arch.Gen.Psychiatry*, 55, 1001-1008.
- Floden, D. & Stuss, D. T. (2006). Inhibitory control is slowed in patients with right superior medial frontal damage. *J.Cogn.Neurosci.*, 18, 1843-1849.
- Flynn, E. (2007). The role of inhibitory control in false belief understanding. *Inf.Child Dev.*, 16, 53-69.
- Flynn, E., O'Malley, C., & Wood, D. (2004). A longitudinal, microgenetic study of the emergence of false belief understanding and inhibition skills. *Dev.Science*, 7, 103-115.
- Ford, J. M., Gray, M., Whitfield, S. L., Turken, A. U., Glover, G., Faustman, W. O. et al. (2004). Acquiring and inhibiting prepotent responses in schizophrenia. Event-related brain potentials and functional magnetic resonance imaging. *Arch.Gen.Psychiatry*, 61, 119-129.
- Ford, J. M., Pfefferbaum, A. & Roth, W. (1992). P3 and schizophrenia. In D. Friedman & G. Bruder (Hrsg.), *Psychopathology and experimental Psychopathology: A tribute to Samuel Sutton* (S. 146-162). New York: Academy of Science.
- Ford, J. M., Sullivan, E. V., Marsh, L., White, P. M., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (1994a). The relationship between P300 amplitude and regional gray matter volumes depends upon the attentional system engaged. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 90, 214-228.
- Ford, J. M., White, P., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (1994b). Schizophrenics have fewer and smaller P300s: a single-trial analysis. *Biol.Psychiatry*, 35, 96-103.
- Frangou, S. (2010). Cognitive function in early onset schizophrenia: a selective review. *Front.Hum.Neurosci.*, 3 (79), 1-6.
- Friston, K. J., Fletcher, P., Josephs, O., Holmes, A., Rugg, M. D., & Turner, R. (1998). Event-related fMRI: Characterizing differential responses. *NeuroImage*, 7, 30-40.
- Frith, C. D (1992). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates Inc.

- Frith, C. D. (1994). Theory of mind in schizophrenia. In A. S. David & J. C. Cutting (Hrsg.), *The Neuropsychology of Schizophrenia* (S. 147-161). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Frith, C. D. (2008). Social cognition. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.*, *363*, 2033-2039.
- Frith, C. D. & Corcoran, R. (1996). Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Psychol.Med.*, *26*, 521-530.
- Frith, C. D. & Frith, U. (1991). Elective affinities in schizophrenia and childhood autism. In P. Bebbington (Hrsg.), *Social psychiatry: Theory, methodology and practice*. New Brunswick, New Jersey: Transactions Press.
- Frith, C. D. & Frith, U. (1999). Interacting minds--a biological basis. *Science*, *286*, 1692-1695.
- Frith, U. & Frith, C. D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.*, *358*, 459-473.
- Frith, U., Morton, J., & Leslie, A. M. (1991). The cognitive basis of a biological disorder: autism. *Trends Neurosci.*, *14*, 433-438.
- Frittrang, T. (1998). Das sozial-emotionale Training in der Behandlung psychotischer Patienten. In J. H. Marthe (Hrsg.), *Rehabilitationstraining* (S. 96-107). Stuttgart: Thieme.
- Frommann, N., Streit, M., & Wölwer, W. (2003). Remediation of facial affect recognition impairments in patients with schizophrenia: a new training program. *Psychiatry Res.*, *117*, 281-284.
- Gallagher, H. L. & Frith, C. D. (2003). Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends Cogn.Sci.*, *7*, 77-83.
- Gallagher, H. L., Happé, F., Brunswick, N., Fletcher, P. C., Frith, U., & Frith, C. D. (2000). Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia*, *38*, 11-21.
- Garavan, H., Hester, R., Murphy, K., Fassbender, C., & Kelly, C. (2006). Individual differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control. *Brain Res.*, *1105*, 130-142.
- Gergely, G., Nadasdy, Z., Csibra, G., & Biro, S. (1995). Taking the intentional stance at 12 months of age. *Cognition*, *56*, 165-193.
- German, T. P. & Hehman, J. A. (2006). Representational and executive selection resources in 'theory of mind': evidence from compromised belief-desire reasoning in old age. *Cognition*, *101*, 129-152.
- Gilbert, S. J., Bird, G., Brindley, R., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2008). Atypical recruitment of medial prefrontal cortex in autism spectrum disorders: An fMRI study of two executive function tasks. *Neuropsychologia*, *46*, 2281-2291.
- Gilbert, S. J., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2005). Involvement of rostral prefrontal cortex in selection between stimulus-oriented and stimulus-independent thought. *Eur.J.Neurosci.*, *21*, 1423-1431.

- Gilbert, S. J., Spengler, S., Simons, J. S., Steele, J. D., Lawrie, S. M., Frith, C. D. et al. (2006a). Functional specialization within rostral prefrontal cortex (area 10): a meta-analysis. *J.Cogn.Neurosci.*, *18*, 932-948.
- Gilbert, S. J., Spengler, S., Simons, J. S., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2006b). Differential Functions of Lateral and Medial Rostral Prefrontal Cortex (Area 10) Revealed by Brain-Behavior Associations. *Cerebral Cortex*, *16*, 1783-1789.
- Gobbini, M. I., Koralek, A. C., Bryan, R. E., Montgomery, K. J., & Haxby, J. V. (2007). Two takes on the social brain: a comparison of theory of mind tasks. *J.Cogn.Neurosci.*, *19*, 1803-1814.
- Goel, V., Gold, B., Kapur, S., & Houle, S. (1997). The seats of reason? An imaging study of deductive and inductive reasoning. *Neuroreport*, *8*, 1305-1310.
- Gold, J. M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (1997). Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch.Gen.Psychiatry*, *54*, 159-165.
- Green, J. J. & Hollander, E. (2010). Autism and oxytocin: new developments in translational approaches to therapeutics. *Neurotherapeutics.*, *7*, 250-257.
- Green, M. F. (1998). *Schizophrenia from a Neurocognitive Perspective*. Boston: Allyn & Bacon.
- Green, M. F. & Nuechterlein, K. H. (1999). Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophrenia Bulletin*, *25*, 309-318.
- Greig, T. C., Bryson, G. J., & Bell, M. D. (2004). Theory of mind performance in schizophrenia: diagnostic, symptom, and neuropsychological correlates. *J.Nerv.Ment.Dis.*, *192*, 12-18.
- Goldberg, T.E., Goldman, R.S., Burdick, K.E., Malhotra, A.K., Lencz, T., Patel, R.C. et al. (2007). Cognitive improvement after treatment with Second-Generation Antipsychotic Medications in first-episode schizophrenia. Is it a practice effect? *Arch.Gen.Psychiatry*, *64* (10), 1115-1122.
- Gopnik, A. & Wellmann, H. (1992). Why the child's theory of mind really is a theory. *Mind and Language*, *7*, 145-151.
- Gur, R.E., Cowell, P., Turetsky, B.I., Gallacher, F., Cannon, T., Bilker, W. et al. (1998). A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. 81 Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch.Gen.Psychiatry*, *55*, 145-152.
- Hala, S., Hug, S. & Henderson, A. (2003). Executive functioning and false-belief understanding in preschool children: Two tasks are harder than one. *J.Cogn. Dev.*, *4*, 275-298.
- Happé, F., Ehlers, S., Fletcher, P., Frith, U., Johansson, M., Gillberg, C. et al. (1996). 'Theory of mind' in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. *Neuroreport*, *8*, 197-201.
- Happé, F. & Frith, U. (1994). Theory of mind in autism. In E. Schopler & G. Mesibov (Hrsg.). *Learning and Cognition in Autism*. New York: Plenum Press.

- Happé, F. G. (1994). An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *J. Autism Dev. Disord.*, *24*, 129-154.
- Happé, F. G., Winner, E., & Brownell, H. (1998). The getting of wisdom: theory of mind in old age. *Dev. Psychol.*, *34*, 358-362.
- Harrington, L., Siegert, R. J., & McClure, J. (2005). Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cogn Neuropsychiatry*, *10*, 249-286.
- Harris, P. L. (1992). From simulation to folk psychology: The case for development. *Mind & Language*, *7*, 120-144.
- Heckers, S., Weiss, A.P., Deckersbach, T., Goff, D.C., Morecraft, R.J. & Bush, G. (2004). Anterior cingulate cortex activation during cognitive interference in schizophrenia. *Am.J.Psychiatry*, *161*, 707-715.
- Heinrichs, M. & Domes, G. (2008). Neuropeptides and social behaviour: effects of oxytocin and vasopressin in humans. *Prog. Brain Res.*, *170*, 337-350.
- Henson, R. N. A., Büchel, C., Josephs, O., & Friston, K. J. (1999). The slicetiming problem in event-related fMRI. *NeuroImage*, *9*, 125.
- Herold, R., Feldmann, A., Simon, M., Tenyi, T., Kover, F., Nagy, F. et al. (2009). Regional gray matter reduction and theory of mind deficit in the early phase of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Acta Psychiatr. Scand.*, *119*, 199-208.
- Hester, R., Fassbender, C., & Garavan, H. (2004). Individual Differences in Error Processing: A Review and Reanalysis of Three Event-related fMRI Studies Using the GO/NOGO Task. *Cerebral Cortex*, *14*, 986-994.
- Hickok, G. & Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, *92*, 67-99.
- Hill, E. L. & Bird, C. M. (2006). Executive processes in Asperger syndrome: patterns of performance in a multiple case series. *Neuropsychologia*, *44*, 2822-2835.
- Hirao, K., Miyata, J., Fujiwara, H., Yamada, M., Namiki, C., Shimizu, M. et al. (2008). Theory of mind and frontal lobe pathology in schizophrenia: a voxel-based morphometry study. *Schizophr. Res.*, *105*, 165-174.
- Hodel, B. & Brenner, H. D. (1996). Ein Trainingsprogramm zur Bewältigung von maladaptiven Emotionen bei schizophren Erkrankten. *Nervenarzt*, *67*, 564-571.
- Hogarty, G. E., Kornblith, S. J., Greenwald, D, DiBarry, A. L., Cooley, S., Flesher, S. et al. (1995). Personal therapy: a disorder-relevant psychotherapy for schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, *21*, 379-393.
- Honea, R., Crow, T. J., Passingham, D. & Mackay, C. E. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based-morphometry studies. *Am.J.Psychiatry*, *162*, 2233-2245.
- Honey, G. D., Bullmore, E. T., Soni, W., Varatheesan, M., Williams, S. C. R. & Sharma, T. (1999). Differences in frontal cortical activation by a working mem-

- ory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *PNAS USA*, *96* (23), 13432-13437.
- Huddy, V. C., Aron, A. R., Harrison, M., Barnes, T. R. E., Robbins, T. W. & Joyce, E. M. (2009). Impaired conscious and preserved unconscious inhibitory processing in recent onset schizophrenia. *Psychol.Med*, *39* (6), 907-916.
- Hughes, C. (1998). Finding your marbles: does preschoolers' strategic behavior predict later understanding of mind? *Dev.Psychol.*, *34*, 1326-1339.
- Hughes, C. & Ensor, R. (2007). Executive function and theory of mind: predicitive relations from ages 2 to 4. *Dev.Psychol.*, *43*, 1447-1459.
- Hughes, C. & Russell, J. (1993). Autistic children's difficulty with mental disengagement form an object: its implications for theories of autism. *Dev.Psychol.*, *29*, 498-510.
- Huttenlocher, P. R. & Dabholkar, A. S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J.Comp Neurol.*, *387*, 167-178.
- Iacoboni, M. & Dapretto, M. (2006). The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nat.Rev.Neurosci.*, *7*, 942-951.
- Iacoboni, M., Koski, L. M., Brass, M., Bekkering, H., Woods, R. P., Dubeau, M. C. et al. (2001). Reafferent copies of imitated actions in the right superior temporal cortex. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, *98*, 13995-13999.
- Iacoboni, M. & Mazziotta, J. C. (2007). Mirror neuron system: basic findings and clinical applications. *Ann.Neurol.*, *62*, 213-218.
- Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C., & Rizzolatti, G. (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science*, *286*, 2526-2528.
- Ihnen, G. H., Penn, D. L., Corrigan, P. W. & Martin, J. (1998). Social perception and social skill in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, *80*, 275-286.
- Jansma, J. M., Ramsey, N. F., Slagter, H. A., & Kahn, R. S. (2001). Functional anatomical correlates of controlled and automatic processing. *J.Cogn Neurosci.*, *13*, 730-743.
- Janssen, I., Krabbendam, L., Jolles, J., & van, O. J. (2003). Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatr.Scand.*, *108*, 110-117.
- Johnson, M. H. (2003). Development of human brain functions. *Biol.Psychiatry*, *54*, 1312-1316.
- Kain, W. & Perner, J. (2005). What fMRI Can Tell Us About the ToM-EF Connection: False Beliefs, Working Memory, and Inhibition. In W. Schneider, R. Schumann-Hengstler, & B. Sodian (Hrsg.), *Young Children's Cognitive Development: Interrelationships Among Executive Functioning, Working Memory, Verbal Ability, and Theory of Mind* (S. 189-218). Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Kaladjian, A., Jeanningros, R., Azorin, J.-M., Grimault, S., Anton, J.-L. & Mazzola-Pomietta, P. (2007). Blunted activation in right ventrolateral prefrontal cortex during motor response inhibition in schizophrenia. *Schizophr.Res.*, *97*, 184-193.

- Kawasaki, Y., Maeda, Y., Higashima, M., Nagasawa, T., Koshino, Y., Suzuki, M. et al. (1997). Reduced auditory P300 amplitude, medial temporal volume reduction and psychopathology in schizophrenia. *Schizophr.Res.*, *26*, 107-115.
- Kay, S. R., Fiszbein, A. & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*, 261-276.
- Kee, K. S., Green, M. F., Mintz, J. & Brekke, J. S. (2003). Is emotion processing a predictor of functional outcome in schizophrenia? *Schizopr.Bull.*, *29*, 487- 497.
- Kee, K. S., Kern, R. S. & Green, M. F. (1998). Perception of emotion and neurocognitive functioning in schizophrenia: What's the link? *Psychiatry Res.*, *81*, 57-65.
- Kelly, A. M., Hester, R., Murphy, K., Javitt, D. C., Foxe, J. J., & Garavan, H. (2004). Prefrontal-subcortical dissociations underlying inhibitory control revealed by event-related fMRI. *Eur.J.Neurosci.*, *19*, 3105-3112.
- Kern, R. S., Glynn, S. M., Horan, W. P., & Marder, S. R. (2009). Psychosocial treatments to promote functional recovery in schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, *35*, 347-361.
- Kim, M. A., Tura, E., Potkin, S. G., Fallon, J. H., Manoach, D. S., Calhoun, V. D. et al. (2010). Working memory circuitry in schizophrenia shows widespread cortical inefficiency and compensation. *Schizophr.Res.*, *117*, 42-51.
- Kincade, J. M., Abrams, R. A., Astafiev, S. V., Shulman, G. L. & Corbetta, M. (2005). An event-related functional magnetic resonance imaging study of voluntary and stimulus-driven orienting of attention. *J.Neurosci.*, *25*, 4593-4604.
- Kloo, D. & Perner, J. (2003). Training transfer between card sorting and false belief understanding: helping children apply conflicting descriptions. *Child Dev.*, *74*, 1823-1839.
- Klosterkötter, J. (1999). Kognition und Psychopathologie der Schizophrenie. *Fortschr.Neurol.Psychiatr.*, *67* (Sonderheft 2), 44-52.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M. & Miyashita, Y. (1999). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain*, *122*, 981-991.
- Kourtzi, Z. & Kanwisher, N. (2000). Activation in human MT/MST by static images with implied motion. *J.Cogn Neurosci.*, *12*, 48-55.
- Kravariti, E., Morris, R.G., Rabe-Hesketh, S., Murray, R.M. & Frangou, S. (2003). The maudsley early-onset schizophrenia study: cognitive function in adolescent-onset schizophrenia. *Schizophr.Res.*, *61* (2-3), 137-48.
- Kuehn, B. M. (2011). Scientists probe oxytocin therapy for social deficits in autism, schizophrenia. *JAMA*, *305*, 659-661.
- Kuhl, J. & Kraska, K. (1992). *Selbstregulations- und Konzentrationstest für Kinder: SRKT-K; computerunterstützter Test zur Prozessdiagnostik verschiedener Aspekte der Ablenkungs- und Versuchsresistenz*. Göttingen: Hogrefe.
- Langdon, R. & Coltheart, M. (1999). Mentalising, schizotypy, and schizophrenia. *Cognition*, *71*, 43-71.

- Langdon, R., Coltheart, M., Ward, P. B. & Catts, S. V. (2001). Mentalising, executive planning and disengagement in schizophrenia. *Cognit Neuropsychiatry*, 6, 81-108.
- Langdon, R. & Ward, P. (2009). Taking the perspective of the other contributes to awareness of illness in schizophrenia. *Schizophr.Bull.*, 35, 1003-1011.
- Laurens, K. R., Ngan, E. T., Bates, A. T., Kiehl, K. A., & Liddle, P. F. (2003). Rostral anterior cingulate cortex dysfunction during error processing in schizophrenia. *Brain*, 126, 610-622.
- Lawrie, S. M., McIntosh, A. M., Hall, J., Owens, D. G. C. & Johnstone, E. C. (2008). Brain structure and function changes during the development of schizophrenia: the evidence from studies of subjects at increased genetic risk. *Schizophr.Bull.*, 34 (2), 330-340.
- Legerstee, M. (1991). The role of person and object in eliciting early imitation. *J.Exp.Child Psychol.*, 51, 423-433.
- Lencz, T., Smith, C. W. & McLaughlin, D. (2006). Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biol.Psychiatry*, 59, 863-871.
- Leslie, A. M. (1994). Pretending and believing: issues in the theory of ToMM. *Cognition*, 50, 211-238.
- Leslie, A. M., Friedman, O., & German, T. P. (2004). Core mechanisms in "theory of mind". *Trends Cogn Sci.*, 8, 528-533.
- Leslie, A. M. & Frith, U. (1987). Metarepresentation and autism: how not to lose one's marbles. *Cognition*, 27, 291-294.
- Leslie, A. M., German, T. P., & Polizzi, P. (2005). Belief-desire reasoning as a process of selection. *Cognit.Psychol.*, 50, 45-85.
- Leslie, A. M. & Keeble, S. (1987). Do six-month-old infants perceive causality? *Cognition*, 25, 265-288.
- Leslie, A. M. & Polizzi, P. (1998). Inhibitory processing in the false belief task: two conjectures. *Dev.Science*, 1, 247-253.
- Leslie, A. M. & Scholl, B. J. (1999). Modularity, Development and 'Theory of Mind'. *Mind and Language*, 14 (1), 131-153.
- Leslie, A. M. & Thaiss, L. (1992). Domain specificity in conceptual development: neuropsychological evidence from autism. *Cognition*, 43, 225-251.
- Li, C. S., Huang, C., Constable, R. T., & Sinha, R. (2006). Imaging response inhibition in a stop-signal task: neural correlates independent of signal monitoring and post-response processing. *J.Neurosci.*, 26, 186-192.
- Liddle, P. F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br.J.Psychiatry*, 151, 145-151.
- Liddle, P. F., Kiehl, K. A., & Smith, A. M. (2001). Event-related fMRI study of response inhibition. *Hum.Brain Mapp.*, 12, 100-109.

- Lieberman, M. D. (2007). Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Annu.Rev.Psychol.*, *58*, 259-289.
- Lough, S., Gregory, C., & Hodges, J. R. (2001). Dissociation of social cognition and executive function in frontal variant frontotemporal dementia. *Neurocase.*, *7*, 123-130.
- Maguire, R. P., Broerse, A., de Jong, B. M., Cornelissen, F. W., Meiners, L. C., Leenders, K. L. et al. (2003). Evidence of enhancement of spatial attention during inhibition of a visuo-motor response. *NeuroImage*, *20*, 1339-1345.
- Marjoram, D., Job, D. E., Whalley, H. C., Gountouna, V. E., McIntosh, A. M., Simonotto, E. et al. (2006). A visual joke fMRI investigation into Theory of Mind and enhanced risk of schizophrenia. *Neuroimage*, *31*, 1850-1858.
- Mathalon, D. H., Whitfield, S. L., & Ford, J. M. (2003). Anatomy of an error: ERP and fMRI. *Biol.Psychol.*, *64*, 119-141.
- Marvel, C. L., Turner, B. M., O'Leary, D. S., Johnson, H. J., Pierson, R. K., Boles Ponto, L. L. et al. (2007). The neural correlates of implicit sequence learning in schizophrenia. *Neuropsychology*, *21* (6), 761-777.
- Mazza, M., De, R. A., Surian, L., Roncone, R., & Casacchia, M. (2001). Selective impairments of theory of mind in people with schizophrenia. *Schizophr.Res.*, *47*, 299-308.
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzer, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am.J.Psychiatry*, *164*, 1791-1802.
- McKinnon, M. C. & Moscovitch, M. (2007). Domain-general contributions to social reasoning: theory of mind and deontic reasoning re-explored. *Cognition*, *102*, 179-218.
- Meltzoff, A. N. & Moore, M. K. (1977). Imitation of facial and manual gestures by human neonates. *Science*, *198*, 74-78.
- Meltzoff, A. N. & Moore, M. K. (1983). Newborn infants imitate adult facial gestures. *Child Dev.*, *54*, 702-709.
- Menon, V., Adleman, N. E., White, C. D., Glover, G. H., & Reiss, A. L. (2001a). Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Hum.Brain Mapp.*, *12*, 131-143.
- Menon, V., Anagnoson, R.T., Mathalon, D.H., Glover, G.H. & Pfefferbaum, A. (2001b). Functional neuroanatomy of auditory working memory in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *NeuroImage*, *13*, 433-446.
- Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Ann.Rev.Neurosci.*, *24*, 167-202.
- Mitchell, J. P. (2008). Activity in right temporo-parietal junction is not selective for theory-of-mind. *Cereb.Cortex*, *18*, 262-271.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A. & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to

- complex "frontal lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogni.Psychology*, 41, 49-100.
- Mo, S., Su, Y., Chan, R. C., & Liu, J. (2008). Comprehension of metaphor and irony in schizophrenia during remission: the role of theory of mind and IQ. *Psychiatry Res.*, 157, 21-29.
- Möller, H.J., Laux, G. & Deister, A. (2005). *Psychiatrie und Psychotherapie (3. überarbeitete Aufl.)*. Stuttgart: Thieme.
- Moore, D. G., Goodwin, J. E., George, R., Axelsson, E. L., & Braddick, F. M. (2007). Infants perceive human point-light displays as solid forms. *Cognition*, 104, 377-396.
- Morris, J. P., Pelphrey, K. A., & McCarthy, G. (2006). Occipitotemporal activation evoked by the perception of human bodies is modulated by the presence or absence of the face. *Neuropsychologia*, 44, 1919-1927.
- Morris, R. G., Rushe, T., Woodruffe, P. W., & Murray, R. M. (1995). Problem solving in schizophrenia: a specific deficit in planning ability. *Schizophr.Res.*, 14, 235-246.
- Mostofsky, S. H., Schafer, J. G., Abrams, M. T., Goldberg, M. C., Flower, A. A., Boyce, A. et al. (2003). fMRI evidence that the neural basis of response inhibition is task-dependent. *Brain Res.Cogn Brain Res.*, 17, 419-430.
- Mueser, K. T., Doonan, B., Penn, D. L.; Blanchard, J. J., Bellack, A. S., Nishith, P. et al. (1996). Emotion perception and social competence in chronic schizophrenia. *J. Abnorm.Psychol.*, 105, 271-275.
- Müller, B. (2008). Exekutivfunktionen - Psychologie. In T. Kircher & S. Gauggel (Hrsg.), *Neuropsychologie der Schizophrenie. Symptome, Kognition, Gehirn* (S. 36-42). Heidelberg: Springer.
- Müller, U., Zelazo, P. D., & Imrisek, S. (2005). Executive function and children's understanding of false belief: How specific is the relation? *Cogn.Devel.*, 173-189.
- Nakata, H., Sakamoto, K., Ferretti, A., Perrucci, M. G., Del Gratta, C., Kakigi, R. et al. (2008). Somato-motor inhibitory processing in humans: an event-related functional MRI study. *NeuroImage*, 39, 1858-1866.
- Ngan, E. T. & Liddle, P. F. (2000). Reaction time, symptom profiles and course of illness in schizophrenia. *Schizophr.Res.*, 46 (2-3), 195-201.
- Nieminen-von Wendt, T., Metsahonkala, L., Kulomaki, T., Aalto, S., Autti, T., Vanhala, R. et al. (2003). Changes in cerebral blood flow in Asperger syndrome during theory of mind tasks presented by the auditory route. *Eur.Child Adolesc.Psychiatry*, 12, 178-189.
- O'Connell, R. G., Dockree, P. M., Bellgrove, M. A., Kelly, S. P., Hester, R., Garavan, H. et al. (2007). The role of cingulate cortex in the detection of errors with and without awareness: a high-density electrical mapping study. *Eur.J.Neurosci.*, 25, 2571-2579.
- Onishi, K. H., Baillargeon, R., & Leslie, A. M. (2007). 15-month-old infants detect violations in pretend scenarios. *Acta Psychol.(Amst)*, 124, 106-128.

- Ozonoff, S., Pennington, B. F., & Rogers, S. J. (1991). Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *J.Child Psychol.Psychiatry*, *32*, 1081-1105.
- Palmer, B. W., Dawes, S. E., & Heaton, R. K. (2009). What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychol.Rev.*, *19*, 365-384.
- Penn, D. L., Corrigan P. W., Bental R. P., Racenstein J. M. & Newman L. (1997). Social cognition in schizophrenia. *Psychol.Bull.*, *121*, 114-132.
- Pennington, B. F. & Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *J.Child Psychol.Psychiatry*, *37*, 51-87.
- Perner, J. (1991). *Understanding the representational mind*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press.
- Perner, J. (1998). The meta-intentional nature of executive functions and theory of mind. In P.Carruthers & J. Boucher (Hrsg.), *Language and Thought* (S. 270-283). Cambridge: University Press.
- Perner, J. (2000). About + belief + counterfactual. In P. Mitchell & K. L. Riggs (Hrsg.), *Children´s reasoning and the mind* (S. 367-401). Hove: Psychology Press.
- Perner, J. & Aichhorn, M. (2008). Theory of mind, language and the temporoparietal junction mystery. *Trends Cogn Sci.*, *12*, 123-126.
- Perner, J., Aichhorn, M., Kronbichler, M., Staffen, W., & Ladurner, G. (2006). Thinking of mental and other representations: the roles of left and right temporo-parietal junction. *Soc.Neurosci.*, *1*, 245-258.
- Perner, J. & Davies, G. (1991). Understanding the mind as an active information processor: do young children have a "copy theory of mind"? *Cognition*, *39*, 51-69.
- Perner, J., Frith, U., Leslie, A. M., & Leekam, S. R. (1989). Exploration of the autistic child's theory of mind: knowledge, belief, and communication. *Child Dev.*, *60*, 688-700.
- Perner, J. & Lang, B. (1999). Development of theory of mind and executive control. *Trends Cogn Sci.*, *3*, 337-344.
- Perner, J., Kain, W., & Barchfeld, P. (2002). Executive control and higher-order theory of mind in children at risk of ADHD. *Inf.Child.Dev.*, 141-158.
- Pickup, G. J. (2008). Relationship between Theory of Mind and executive function in schizophrenia: a systematic review. *Psychopathology*, *41*, 206-213.
- Pickup, G. J. & Frith, C. D. (2001). Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychol.Med.*, *31*, 207-220.
- Pilling, S., Bebbington, P., Kuipers, E., Garety, P., Geddes, J., Martindale, B. et al. (2002). Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized-controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol.Med.*, *32*, 783-791.
- Pilowsky, I. & Bassett, D. (1980). Schizophrenia and the response to facial emotions. *Comprehensive Psychology*, *21*, 236-244.

- Pinkham, A. E., Penn, D. L., Perkins, D. O. & Lieberman, J. (2003). Implications of the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *Am.J.Psychiatry*, *160*, 815-824.
- Poole, J. H., Tobias, F. C. & Vinogradov, S. (2000). The functional relevance of affect recognition errors in schizophrenia. *J.Int.Neuropsychol.Soci.*, *6*, 649-658.
- Pousa, E., Duno, R., Brebion, G., David, A. S., Ruiz, A. I., & Obiols, J. E. (2008). Theory of mind deficits in chronic schizophrenia: evidence for state dependence. *Psychiatry Res.*, *158*, 1-10.
- Premack, D. & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav.Brain Sci.*, 515-526.
- Rauchensteiner, S., Kawohl, W., Ozgurdal, S., Littmann, E., Gudlowski, Y., Witthaus, H. et al. (2011). Test-performance after cognitive training in persons at risk mental state of schizophrenia and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.*, *185*, 334-339.
- Ravizza, S. M., Moua, K. C. K., Long, D. & Carter, C. S. (2010). The impact of context processing deficits on task-switching performance in schizophrenia. *Schizophr.Res.*, *116* (2-3), 274-279.
- Rhinewine, J. P., Lencz, T. & Thaden, E. P. (2005). Neurocognitive profile in adolescents with early-onset schizophrenia: clinical correlates. *Biol.psychiatry*, *58*, 705-712.
- Riehemann, S., Volz, H.-P., Stützer, P., Smesny, S., Gaser, C. & Sauer, H. (2001). Hypofrontality in neuroleptic-naive schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test – a fMRI study. *Eur.Arch.Psychiatry.Clin.Neurosci*, *251*, 66-71.
- Rizzolatti, G. & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annu.Rev.Neurosci.*, *27*, 169-192.
- Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nat.Rev.Neurosci.*, *2*, 661-670.
- Rochester, S. & Martin, J. R. (1979). *Crazy talk: A study of the discourse of schizophrenic speakers*. New York: Plenum Press.
- Ross, H. E. & Young, L. J. (2009). Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front Neuroendocrinol.*, *30*, 534-547.
- Rosvold, H.E., Mirsky, A., Sarason, M., Bransome Jr., E.D. & Beck, L.H. (1956). A continuous performance test of brain damage. *J.Consul.Psychol.*, *20* (5), 343-50.
- Rothmayr, C. (2009). *Common and distinct neural networks for theory of mind reasoning and inhibitory control*. Unveröffentlichte Dissertation. Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Rothmayr, C., Sodian, B., Hajak, G., Dohnel, K., Meinhardt, J., & Sommer, M. (2010). Common and distinct neural networks for false-belief reasoning and inhibitory control. *Neuroimage*. (Article in Press)

- Rowe, A. D., Bullock, P. R., Polkey, C. E., & Morris, R. G. (2001). "Theory of mind" impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions. *Brain*, *124*, 600-616.
- Rubia, K., Halari, R., Smith, A.B., Mohammad, M., Scott, S. & Brammer, M.J. (2009). Shared and disorder-specific prefrontal abnormalities in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure CD during interference inhibition and attention allocation. *J.Child Psychol. Psychiatry*, *50* (6), 669-678.
- Rubia, K., Russell, T., Bullmore, E.T., Soni, W., Brammer, M.J., Simmons, A. et al. (2001b). An fMRI study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function. *Schizophr.Res.*, *52* (1-2), 47-55.
- Rubia, K., Russell, T., Overmeyer, S., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Sharma, T. et al. (2001a). Mapping motor inhibition: conjunctive brain activations across different versions of go/no-go and stop tasks. *Neuroimage.*, *13*, 250-261.
- Rubia, K., Smith, A. B., Brammer, M. J., & Taylor, E. (2003). Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *Neuroimage.*, *20*, 351-358.
- Rubia, K., Smith, A. B., Woolley, J., Nosarti, C., Heyman, I., Taylor, E. et al. (2006). Progressive increase of frontostriatal brain activation from childhood to adulthood during event-related tasks of cognitive control. *Hum.Brain Mapp.*, *27*, 973-993.
- Rubin, L. H., Carter, C. S., Drogos, L., Pournajafi-Nazarloo, H., Sweeney, J. A., & Maki, P. M. (2010). Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia. *Schizophr.Res.*, *124*, 13-21.
- Rund, B. R., Melle, I. & Friis, S. (2007). The course of the neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophr Res*, *91*, 132-140.
- Russell, J. (1996). *Agency: Its role in mental development*. Hove, England: Erlbaum.
- Russell, J., Mauthner, S., Sharpe, S., & Tidswell, T. (1991). The "windows task " as a measure of strategic deception in preschoolers and autistic subjects. *Br.J.Dev.Psychol.*, *9*, 331-349.
- Russell, T. A., Rubia, K., Bullmore, E. T., Soni, W., Suckling, J., Brammer, M. J. et al. (2000). Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal underactivation during mental state attribution. *Am.J.Psychiatry*, *157*, 2040-2042.
- Sabbagh, M. A., Xu, F., Carlson, S. M., Moses, L. J., & Lee, K. (2006). The development of executive functioning and theory of mind. A comparison of Chinese and U.S. preschoolers. *Psychol.Sci.*, *17*, 74-81.
- Samson, D., Apperly, I. A., Chiavarino, C., & Humphreys, G. W. (2004). Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief. *Nat.Neurosci.*, *7*, 499-500.
- Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M. C., Besche, C., & Widlocher, D. (1997). Attribution of intentions to others in people with schizophrenia: a non-verbal exploration with comic strips. *Schizophr.Res.*, *25*, 199-209.

- Saxe, R., Carey, S., & Kanwisher, N. (2004). Understanding other minds: Linking developmental psychology and functional neuroanatomy. *Annu.Rev.Psychol.*, *55*, 87-124.
- Saxe, R. & Kanwisher, N. (2003). People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in "theory of mind". *Neuroimage.*, *19*, 1835-1842.
- Saxe, R. & Powell, L. J. (2006). It's the thought that counts: specific brain regions for one component of theory of mind. *Psychol.Sci.*, *17*, 692-699.
- Saxe, R., Schulz, L. E., & Jiang, Y. V. (2006). Reading minds versus following rules: Dissociating theory of mind and executive control in the brain. *Soc.Neurosci.*, *1*, 284-298.
- Saxe, R. & Wexler, A. (2005). Making sense of another mind: the role of the right temporo-parietal junction. *Neuropsychologia*, *43*, 1391-1399.
- Scherk, H. & Falkai, P. (2006). Effects of antipsychotics on brain structure. *Curr.Opin.Psychiatry*, *19* (2), 145-150.
- Schilbach, L. & Vogeley, K. (2008). Soziale Kognition - Bildgebung. In T. Kircher & S. Gauggel (Hrsg.), *Neuropsychologie der Schizophrenie. Symptome, Kognition, Gehirn* (S. 357-364). Heidelberg: Springer.
- Scholz, J., Triantafyllou, C., Whitfield-Gabrieli, S., Brown, E. N., & Saxe, R. (2009). Distinct regions of right temporo-parietal junction are selective for theory of mind and exogenous attention. *PLoS.ONE.*, *4*, e4869.
- Schumacher, E. H., Elston, P. A. & D'Esposito, M. (2003). Neural evidence for representation-specific response selection. *J.Cogn.Neurosci.*, *15*, 1111-1121.
- Serences, J. T., Shomstein, S., Leber, A. B., Golay, X., Egeth, H. E., & Yantis, S. (2005). Coordination of voluntary and stimulus-driven attentional control in human cortex. *Psychol.Sci.*, *16*, 114-122.
- Sergi, M. J., Rassovsky, Y., Nuechterlein, K. H. & Green, M. F. (2006). Social perception as a mediator of the influence of early visual processing on functional status in schizophrenia. *Am.J.Psychiatry*, *163*, 448-454.
- Sergi, M. J., Rassovsky, Y., Widmark, C., Reist, C., Erhart, S., Braff, D. L. et al. (2007). Social cognition in schizophrenia: Relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophr.Res.*, *90*, 316-324.
- Shallice, T., Burgess, P. W., & Frith, C. D. (1991). Can the neuropsychological case-study approach be applied to schizophrenia? *Psychol.Med.*, *21*, 661-673.
- Shamay-Tsoory, S. G., Shur, S., Barcai-Goodman, L., Medlovich, S., Harari, H. & Levkovitz, Y. (2007). Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, *149*, 11-23.
- Shenton, M. E., Chandlee, C. D., Frumin, M. & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr.Res.*, *49* (1-2), 1-52.
- Shirayama, Y., Obata, T., Matsuzawa, D., Nonaka, H., Kanazawa, Y., Yoshitome, E. et al. (2010). Specific metabolites in the medial prefrontal cortex are associated with

- the neurocognitive deficits in schizophrenia: A preliminary study. *Neuroimage*, 49 (3), 2783-2790.
- Siegal, M. & Varley, R. (2002). Neural systems involved in "theory of mind". *Nat.Rev.Neurosci.*, 3, 463-471.
- Simmonds, D. J., Pekar, J. J., & Mostofsky, S. H. (2008). Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia*, 46, 224-232.
- Sodian, B. (1991). The development of deception in young children. *Br.J. Dev.Psychol.*, 9, 173-188.
- Sodian, B. & Frith, U. (1992). Deception and sabotage in autistic, retarded and normal children. *J.Child Psychol.Psychiatry*, 33, 591-605.
- Sodian, B. & Hülken, C. (2005). The developmental relation of Theory of Mind and executive functions: A study of advanced Theory of Mind abilities in children with ADHD. In W. Schneider, R. Schumann-Hengstler, & B. Sodian (Hrsg.), *Young children's cognitive development: Interrelationships among executive functioning, working memory, verbal ability, and Theory of Mind* (S. 175-188). Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Sodian, B., Hülken, C. & Thoermer, C. (1999). Young children's understanding of deception. *Enfance*, 51, 215-224.
- Sodian, B., Hülken, C., & Thoermer, C. (2003). The self and action in theory of mind research. *Conscious.Cogn*, 12, 777-782.
- Sodian, B. & Thoermer, C. (2006). Theory of Mind. In W.Schneider & B. Sodian (Hrsg.), *Enzyklopädie der Psychologie, Serie V: Entwicklung, Band 2: Kognitive Entwicklung* (S. 495-608). Goettingen: Hogrefe.
- Sodian, B. & Thoermer, C. (2008). Precursors to a theory of mind in infancy: perspectives for research on autism. *Q.J.Exp.Psychol.(Colchester.)*, 61, 27-39.
- Sommer, M., Döhnel, K., Ettenhuber, K., Schels, S., Müller, J. L., & Hajak, G. (2007a). Soziale Kognition und Schizophrenie [Social Cognition and Schizophrenia]. *Psychiatr.Praxis*, 1, 22-23.
- Sommer, M., Döhnel, K., Sodian, B., Meinhardt, J., Thoermer, C., & Hajak, G. (2007b). Neural correlates of true and false belief reasoning. *Neuroimage.*, 35, 1378-1384.
- Sommer, M., Meinhardt, J., Eichenmuller, K., Sodian, B., Dohnel, K., & Hajak, G. (2010). Modulation of the cortical false belief network during development. *Brain Res.*, 1354, 123-131.
- Sorce, J. F., Emde, R. N., Campos, J. J. & Klinnert, M. D. (1985). Maternal emotional signaling: Its effects on the visual cliff behavior of 1-year-olds. *Dev.Psychol.*, 21, 195-200.
- Sowell, E. R., Peterson, B. S., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L. & Toga, A. W. (2003). Mapping cortical change across the human life span. *Nat. Neurosci.*, 6, 309-315.

- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Leonard, C. M., Welcome, S. E., Kan, E. & Toga, A. W. (2004). Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J. Neurosci.*, *24*, 8223-8231.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Tessner, K. D. & Toga, A. W. (2001). Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation. *J. Neurosci.*, *21*, :8819-8829.
- Spelke, E., Phillips, A., & Woodward, A. L. (1995). Infants' knowledge about object motion and human action. In D.Sperber, D. Premack, & A. J. Premack (Hrsg.), *Causal cognition: a multidisciplinary debate* (S. 44-78). Oxford: Clarendon.
- Sponheim, S.R., Jung, R.E, Seidman, L.J., Mesholam-Gately, R.I., Manoach, D.S., O'Leary, D.S. et al. (2009). Cognitive deficits in recent-onset and chronic schizophrenia. *J. Psychiatr.Res.*, *44* (7), 412-28.
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., & van, E. H. (2007). Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Br.J.Psychiatry*, *191*, 5-13.
- Squires, N. K., Squires, K. C., & Hillyard, S. A. (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephal.Clin.Neurophysiol.*, *38*, 387-401.
- Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M., & Lieberman, J. A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br.J.Psychiatry*, *188*, 510-518.
- Steinberg, L. (2005). Cognitive and affective development in adolescence. *Tr. Cogn.Sci.*, *9*, 69-74.
- Stevens, M. C., Kiehl, K. A., Pearlson, G. D., & Calhoun, V. D. (2007). Functional neural networks underlying response inhibition in adolescents and adults. *Behav.Brain Res.*, *181*, 12-22.
- Stewart, R. B. & Marvin, R. S. (1984). Sibling relations: The role of conceptual perspective-taking in the ontogeny of sibling caregiving. *Child Dev.*, *55*, 1322-1332.
- Stich, S. & Nichols, S. (1997). Cognitive penetrability, rationality, and restricted simulation. *Mind and Language*, *12*, 297-326.
- Stirling, J. & Elliott, R. (2008). *Intoducing Neuropsychology* (2. Auflage). Hove: Psychology Press.
- Stirling, J., White, C & Lewis, S. (2003). Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year-follow-up of an epidemiological cohort, *Schizophr Res*, *65*, 75-86.
- Stratta, P., Mancini, F., Mattei, P., Casacchia, M. & Rossi, A. (1994). Information processing strategy to remediate Wisconsin Card Sortin Test performance in schizophrenia: A pilot study. *Am.J.Psychiatry*, *151*, 915-918.
- Strayer, J. (1986). Children's attributions regarding the situational determinants of emotion in self and others. *Dev.Psychol.*, *22*, 649-654.

- Striano, T., & Bertin, E. (2005). Coordinated affect with mother and stranger: A longitudinal analysis of joint engagement between 5 and 9 months. *Cogn.Emotion, 19*, 781-790.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J.Exp.Psychol., 18*, 643-662.
- Stuss, D. T., Floden, D., Alexander, M. P., Levine, B., & Katz, D. (2001a). Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia, 39*, 771-786.
- Stuss, D. T., Gallup, G. G., Jr., & Alexander, M. P. (2001b). The frontal lobes are necessary for 'theory of mind'. *Brain, 124*, 279-286.
- Sullivan, R. J. & Allen, J. S. (1999). Social deficits associated with schizophrenia in terms of interpersonal Machiavellianism. *Acta Psychiatr.Scand., 99*, 148-154.
- Sullivan, K., Zaitchik, D., & Tager-Flusberg, H. (1994). Preschoolers can attribute second-order beliefs. *Dev.Psychol., 30*, 395-402.
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E.R. (1965). Evoked-Potential Correlates of Stimulus Uncertainty. *Science, 150*, 1187-1188.
- Sutton, S., Tueting, P., Zubin, J., & John, E.R. (1967). Information delivery and the sensory evoked potential. *Science, 155*, 1436-1439.
- Swick, D., Ashley, V. & Turken U. (2008). Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neuroscience, 9*(102).
- Takahashi, H., Yahata, N., Koeda, M., Matsuda, T., Asai, K. & Okubo, Y. (2004). Brain activation associated with evaluative processes of guilt and embarrassment: an fMRI study. *Neuroimage, 23*, 967-974.
- Tavares, P., Lawrence, A. D. & Barnard, P. J. (2008). Paying attention to social meaning: an FMRI study. *Cereb.Cortex, 18*, 1876-1885.
- Terwogt, M. M., Koops, W., Oosterhoff, T. & Olthof, T. (1986). Development in processing of multiple emotional situations. *J.Gen.Psychol., 11*, 109-121.
- Thoma, P., Wiebel, B. & Daum, I. (2007). Response inhibition and cognitive flexibility in schizophrenia with and without comorbid substance disorder. *Schizophr.Res., 92*, 168-180.
- Thompson, R. A. (1987). Development of children's inferences of the emotions of others. *Dev.Psychol., 23*, 124-131.
- Thompson, R. A. (1989). Causal attributions and children's emotional understanding. In C. Saarni & P. L. Harris (Hrsg.), *Children's Understanding of Emotions*. New York: Cambridge University Press.
- Torrey, E. F. (2007). Schizophrenia and the inferior parietal lobule. *Schizophr.Res., 97*, 215-225.
- Trepel, M. (2004). *Neuroanatomie. Struktur und Funktion* (3. Auflage). München: Elsevier.

- Umiltà, M. A., Kohler, E., Gallese, V., Fogassi, L., Fadiga, L., Keysers, C. et al. (2001). I know what you are doing. a neurophysiological study. *Neuron*, *31*, 155-165.
- Ungar, L., Nestor, P., Niznikiewicz, M. A., Wible, C. G. & Kubicki, M. (2010). Color stroop and negative priming in schizophrenia: an fmri study. *Psychiatry Res.*, *181*, 24-29.
- Vauth, R., Barth, A. & Stieglitz, R. D. (2001). Evaluation eines kognitiven Strategietrainings in der ambulanten beruflichen Rehabilitation Schizophrener. *Klin.Psychol.Psychoth.*, *30* (4), 251-258.
- Vauth, R., Joe, A., Seitz, M., Dreher-Rudolph, M., Olbrich, H. & Stieglitz, R.-D. (2001). Differentielle Kurz- und Langzeitwirkung eines „Trainings Emotionaler Intelligenz“ und des „Integrierten Psychologischen Therapieprogramms“ für schizophrene Patienten. *Fortschr.Neurol.Psychiatr.*, *69*, 518-525.
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Herve, P. Y., Duffau, H., Crivello, F., Houde, O. et al. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage.*, *30*, 1414-1432.
- Wager, T. D., Sylvester, C. Y., Lacey, S. C., Nee, D. E., Franklin, M., & Jonides, J. (2005). Common and unique components of response inhibition revealed by fMRI. *Neuroimage.*, *27*, 323-340.
- Wagner, A. D., Shannon, B. J., Kahn, I., & Buckner, R. L. (2005). Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Tr.Cogn.Sci.*, *9*, 445-453.
- Wagner, P., Roschke, J., Grozinger, M., & Mann, K. (2000). A replication study on P300 single trial analysis in schizophrenia: confirmation of a reduced number of 'true positive' P300 waves. *J.Psychiatr.Res.*, *34*, 255-259.
- Wang, K., Fan, J., Dong, Y., Wang, C. Q., Lee, T. M., & Posner, M. I. (2005). Selective impairment of attentional networks of orienting and executive control in schizophrenia. *Schizophr.Res.*, *78*, 235-241.
- Watanabe, J., Sugiura, M., Sato, K., Sato, Y., Maeda, Y., Matsue, Y. et al. (2002). The human prefrontal and parietal association cortices are involved in NO-GO performances: an event-related fMRI study. *Neuroimage.*, *17*, 1207-1216.
- Weisbrod, M., Kiefer, M., Marzinzik, F., & Spitzer, M. (2000). Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task. *Biol.Psychiatry*, *47*, 51-60.
- Wellman, H. M., Cross, D., & Watson, J. (2001). Meta-analysis of theory-of-mind development: the truth about false belief. *Child Dev.*, *72*, 655-684.
- Wellman, H. M. & Gelman, S. A. (1998). Knowledge acquisition in foundational domains. In W. Damon (Hrsg.), *Handbook of Child Psychology* (S. 523-573). Hoboken, NJ,: John Wiley and Sons, Inc.
- Wellman, H. M. & Liu, D. (2004). Scaling of Theory-of-Mind tasks. *Child Development*, *75*, 523-541.
- Wellman, H. M. & Woolley, J. D. (1990). From simple desires to ordinary beliefs: the early development of everyday psychology. *Cognition*, *35*, 245-275.

- Wimmer, H. (1989). Common-Sense Mentalismus und Emotion: Entwicklungspsychologische Implikationen: I.. In E. Roth (Hrsg.), *Denken und Fühlen*, (S. 56-66), Heidelberg: Springer.
- Witthaus, H., Kaufmann, C., Bohner, G., Özgürdal, S., Gudlowski, Y., Gallinata, J. et al. (2009). Gray matter abnormalities in subjects at ultra-high risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients compared to healthy controls. *Psychiatry Res.*, *173*, 163-169.
- Wölwer, W., Combs, D. R., Frommann, N & Penn, D. L. (2008). Treatment approaches with special focus on social cognition: overview and empirical results. In V. Roder & A. Medalia (Hrsg.). *Neurocognition and social cognition in schizophrenia patients. Basic concepts and treatment* (S. 61-78). Basel: Karger.
- Wölwer, W., Frommann, N., Halfmann, S., Piaszek, A., Streit, M., & Gaebel, W. (2005). Remediation of impairments in facial affect recognition in schizophrenia: efficacy and specificity of a new training program. *Schizophr.Res.*, *80*, 295-303.
- Wolf, R. C. & Walter, H. (2008). Arbeitsgedächtnis – Psychologie. In T. Kircher & S. Gauggel (Hrsg.), *Neuropsychologie der Schizophrenie. Symptome, Kognition, Gehirn* (S. 231-241). Heidelberg: Springer.
- Wood, J. N. & Grafman, J. (2003). Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Nat.Rev.Neurosci.*, *4*, 139-147.
- Woodward, A. L., Sommerville, J. A. & Guajardo, J. J. (2001). How infants make sense of intentional action. In B. F. Malle & L. J. Moses (Hrsg.), *Intentions and intentionality: Foundations of Social Cognition* (S. 149-169). Cambridge, MA: MIT Press.
- World Health Organization (1994). *Tenth revision of the international classification of diseases. ICD-10, Chapter V (F), Mental and behavioural disorders*. Geneva: WHO.
- Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P., David, A. S., Murray, R. M. & Bullmore, E. T. (2000). Meta-Analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am.J.Psychiatry*, *157* (1), 16-25.
- Zahn, R., Moll, J., Krueger, F., Huey, E.D., Garrido, G. & Grafman, J. (2007). Social concepts are represented in the superior anterior temporal cortex. *PNAS USA*, *104* (15), 6430-6435.
- Zanelli, J., Reichenberg, A., Morgan, K., Fearon, P., Kravariti, E., Dazzan, P. et al. (2010). Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentation. *Am.J.Psychiatry*, *167* (1), 78-85.
- Zelazo, P. D. (2004). The development of conscious control in childhood. *Trends Cogn.Sci.*, *8*, 12-17.
- Zelazo, P. D., Craik, F. I., & Booth, L. (2004). Executive function across the life span. *Acta Psychol.(Amst)*, *115*, 167-183.
- Zelazo, P. D., Muller, U., Frye, D., Marcovitch, S., Argitis, G., Boseovski, J. et al. (2003). The development of executive function in early childhood. *Monogr Soc.Res.Child Dev.*, *68*, vii-137.

- Zheng, D., Oka, T., Bokura, H., & Yamaguchi, S. (2008). The Key Locus of Common Response Inhibition Network for No-go and Stop Signals. *J.Cogn Neurosci.*, *20*, 1434-1442.
- Zielasek, J., Ehlis, A. C., Herrmann, M. J. & Fallgatter, A. J. (2005). Reduced prefrontal response control in patients with schizophrenia: a subgroup analysis. *J.Neural Transm.*, *112*, 969-977.

11. Anhang

- Anhang A)** Informationsblatt für Teilnehmer an der ToM-Studie
- Anhang B)** Einverständniserklärung für ToM- bzw. IC-Studie
- Anhang C)** Stammdatenblatt für gesunde Probanden
- Anhang D)** Bogen zur Erfassung der Patientenstammdaten
- Anhang E)** Informationsblatt für Teilnehmer an der IC-Studie

Anhang A)

**Zentrum für Emotionen und soziale Kognition
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität Regensburg**

Informationsblatt zur funktionellen Kernspintomographie (fMRI):

Sehr geehrte (r) Patient (in) / Proband (in)

Bei Ihnen ist die Durchführung einer bildgebenden Untersuchung mit dem Verfahren der funktionellen Kernspintomographie (fMRI = functional Magnetic Resonance Imaging) vorgesehen. Mit Hilfe dieses Verfahrens ist es möglich, die funktionellen Zentren des Gehirns bildlich darzustellen, der Zentren also, die bei der Bewältigung einer Aufgabe beansprucht werden. Bei der Untersuchung werden Sie aufgefordert, verschiedene Anweisungen gemäß einem vorgegebenen Untersuchungsprotokoll auszuführen. Dabei wechseln Ruhe- und Aktivierungsbedingungen einander ab. Mit Hilfe aufwendiger statistischer Operationen können so die jeweils „arbeitenden“ Hirnregionen ermittelt werden.

Die Kernspintomographie benutzt unschädliche Radiowellen zur Erzeugung der Abbildungen. Es ist erforderlich, dass Sie sich innerhalb des Magnetfeldes eines Kernspintomographen befinden. Eine spezielle Kopfspule fängt die relevanten Signale auf. Mit Hilfe eines Computers werden die empfangenen Signale weiterverarbeitet und zur Erstellung von Bildern verwendet.

Diese MRI-Technik wird weltweit sowohl zur medizinischen Diagnostik als auch zur Forschung eingesetzt und hat sich bestens bewährt. In über 10jähriger Anwendung sind bislang keine schädigenden Wirkungen bekannt geworden. Kontrastmittel werden nicht gespritzt.

Untersuchungsablauf:

Die Untersuchung wird mit einem 3 Tesla [magnetische Feldstärke] -Tomographen der Firma Siemens durchgeführt. Mit diesem Gerät werden auch die Bilder zu diagnostischen Zwecken gewonnen. Sie liegen auf einer beweglichen Liege und werden langsam in das Magnetfeld hinein gefahren. Die Messung wird durch Körperbewegungen empfindlich gestört. Deshalb ist es wichtig, dass Sie während der Untersuchung mög-

lichst ruhig liegen bleiben. Während der Untersuchung treten unterschiedlich laute Klopfgeräusche auf. Ein Kopfhörer wird die auftretende Geräuschbelastung abdämpfen. Sie können sich jederzeit über Mikrophon und Lautsprecher mit dem ableitenden Personal unterhalten.

Die MRI-Untersuchung umfasst eine Messung, in der ihre Gehirnaktivität während des Bearbeitens der experimentellen Fragestellung gemessen (ca. 20 Minuten) wird. Hierzu werden die Bilder aus dem Experiment auf eine Leinwand im Kernspingerät projiziert. Die Bilder auf der Leinwand sehen Sie über einen Spiegel, der an der Kopfspule des Kernspingeräts befestigt ist.

Anschließend wird in einer noch 5-10 Minuten dauernden Messung ein 3-dimensionales Bild Ihres Gehirns erstellt.

Während des Experiments werden Ihnen Bildergeschichten präsentiert, in denen eine Person einen Gegenstand in Anwesenheit einer anderen Person an einem bestimmten Ort platziert. Die Person verlässt den Raum und wenn sie zurückkehrt sucht sie den Gegenstand. Am Ende der Geschichte werden Sie gefragt, ob Sie das Verhalten der Person erwartet hätten oder nicht. Die jeweilige Antwort können Sie mit Hilfe der Tasten einer Tastatur geben. Versuchen Sie hierbei, sich so stark wie möglich in die betreffende Person hinein zu versetzen.

Anschließend werden Sie von den Untersuchern auf die Station zurückgebracht. Bitte nutzen Sie diese Gelegenheit auch mitzuteilen, ob sich ihre Stimmung und ihr Befinden durch die Untersuchung verändert haben. Bitte teilen Sie auch mit, wenn Sie sich nicht wohl oder unter starkem Druck fühlen.

Wichtige Hinweise:

- Die Untersuchung wird mit Hilfe eines Magnetfeldes durchgeführt. Bei der Untersuchung dürfen Sie keine Metallteile mit sich führen, da es sonst zu Unfällen durch fliegende, vom Magnetfeld angezogene Metallgegenstände kommen kann.
- Uhren und Scheckkarten werden durch das angelegte Magnetfeld zerstört bzw. gelöscht. Legen Sie bitte alle metallhaltigen Gegenstände im Wartezimmer ab. Bitte denken Sie auch an: Brille, Ohrringe, Haarspangen, Gürtelschnallen, Metallteile an der Kleidung, Kugelschreiber, Schlüssel, Geldmünzen in den Taschen usw. Zahnprothesen sollten entfernt werden

Wenn Sie etwas nicht verstanden oder noch Fragen haben, stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme!

Einschränkungen:

Die Magnetfelduntersuchung kann bei bestimmten Situationen nicht durchgeführt werden. Um mögliche Risiken zu vermeiden, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen:

Sind durch Operationen oder Unfälle Metallteile in Ihrem Körper vorhanden? (Metallprothesen, Gefäßklips, Granatsplitter etc.) Ja Nein

Tragen Sie einen Herzschrittmacher, eine implantierte Medikamentenpumpe oder eine Metalldrahtspirale? Ja Nein

Sind Sie am Herz oder Kopf operiert worden? Ja Nein

Für Frauen im gebärfähigen Alter: besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft?

Ja Nein

Hinweise zur Teilnahme:

Die Untersuchungen werden wissenschaftlich ausgewertet. Die Messungen sind für eine Krankheitsdiagnose nicht unbedingt erforderlich, können dem behandelnden Arzt dennoch wertvolle Erkenntnisse liefern. Diese Ergebnisse werden Ihrem Arzt umgehend mitgeteilt.

Sollten Sie irgendwelche Nebenwirkung verspüren, teilen Sie diese Ihrem behandelnden Arzt oder dem Durchführenden der Untersuchung mit. Die Untersuchung geschieht in Kenntnis Ihres behandelnden Arztes. Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig. Sie können von Ihrer Teilnahme ohne Rückwirkung auf Ihre weitere Behandlung jederzeit Abstand nehmen.

Sie werden im Falle eines Ablehnens der Untersuchung keine negative Konsequenzen oder sonstige Nachteile befürchten müssen.

Wenn Sie an der Untersuchung teilnehmen möchten, unterzeichnen Sie bitte dieses Formblatt.

Alle meine Fragen sind ausreichend beantwortet.

Ich bin mit der Untersuchung einverstanden.

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Gewicht:

Händigkeit:

links

rechts

beides

Regensburg, den

Unterschrift Proband/in Patient/in

Unterschrift Untersucher

Unterschrift behandelnder Arzt

Anhang B)

Einverständniserklärung

Ich habe die Aufklärung über die vorgesehene Untersuchung durchgelesen und verstanden. Meine Fragen sind ausreichend beantwortet worden. Ich bin mit der Durchführung der Untersuchung einverstanden.

Mir ist klar, dass die Teilnahme an der Untersuchung freiwillig ist. Mir ist bewußt, dass ich im Falle eines Ablehnens der Untersuchung keine negativen Konsequenzen oder sonstige Nachteile befürchten muss.

Die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen werden eingehalten.

Regensburg, den

Unterschrift Proband/in Patient/in

Unterschrift Untersucher

Unterschrift behandelnder Arzt

Anhang C)**STAMMDATEN**

Studiennr.: _____ Datum: _____
Von wem erhoben: _____

Name: _____ Vorname: _____ Geb. Dat.: _____

Geschlecht: weiblich männlich

Händigkeit: rechts links beides

Familienstand: ledig
 in Partnerschaft lebend
 verheiratet
 geschieden
 verwitwet

Schulbildung: Hauptschule
 Realschule
 (Fach-) Abitur
 (Fach-) Hochschule
 kein Abschluss
 Keine Angabe

Beruf: in Ausbildung
 berufstätig
 Arbeitslos
 Berentet
 Keine Angabe

Ausbildungszeit insgesamt in Jahren (Schulzeit + Berufsausbildung bzw. Studium):

Sind Mitglieder Ihrer Familie schon einmal in psychiatrischer Behandlung gewesen?

- Großeltern, wenn ja warum: _____
- Onkel / Tanten, wenn ja warum: _____
- Eltern, wenn ja warum: _____
- Geschwister, wenn ja warum: _____

Beteiligung an anderen Studien: _____

Anhang D)**Patientenstammdaten**

Datum: _____

Studiennr.: _____ Von wem erhoben: _____

Name: _____ Vorname: _____ Geb. Dat.: _____

Geschlecht: weiblich männlichHändigkeit: rechts links beidesFamilienstand: ledig
 in Partnerschaft lebend
 verheiratet
 geschieden
 verwitwetSchulbildung: Hauptschule
 Realschule
 (Fach-) Abitur
 (Fach-) Hochschule
 kein Abschluss
 Keine AngabeBeruf: in Ausbildung
 berufstätig
 Arbeitslos
 Berentet
 Keine Angabe

Ausbildungszeit insgesamt in Jahren (Schulzeit+Berufsausbildung/Studium):

Diagnose (inkl. Zusatzdiagnose):

Medikation (inkl. Zusatzmedikation):

Ersterkrankungsalter:

Erkrankungsdauer:

Anzahl stationärer Aufenthalte:

Sind Mitglieder Ihrer Familie schon einmal in psychiatrischer Behandlung gewesen?

- Großeltern, wenn ja warum: _____
- Onkel / Tanten, wenn ja warum: _____
- Eltern, wenn ja warum: _____
- Geschwister, wenn ja warum: _____

Anhang E)

**Zentrum für Emotionen und soziale Kognition
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität Regensburg**

Informationsblatt zur funktionellen Kernspintomographie (fMRI):

Sehr geehrte (r) Patient (in) / Proband (in)

Bei Ihnen ist die Durchführung einer bildgebenden Untersuchung mit dem Verfahren der funktionellen Kernspintomographie (fMRI = functional Magnetic Resonance Imaging) vorgesehen. Mit Hilfe dieses Verfahrens ist es möglich, die funktionellen Zentren des Gehirns bildlich darzustellen, der Zentren also, die bei der Bewältigung einer Aufgabe beansprucht werden. Bei der Untersuchung werden Sie aufgefordert, verschiedene Anweisungen gemäß einem vorgegebenen Untersuchungsprotokoll auszuführen. Dabei wechseln Ruhe- und Aktivierungsbedingungen einander ab. Mit Hilfe aufwendiger statistischer Operationen können so die jeweils „arbeitenden“ Hirnregionen ermittelt werden.

Die Kernspintomographie benutzt unschädliche Radiowellen zur Erzeugung der Abbildungen. Es ist erforderlich, dass Sie sich innerhalb des Magnetfeldes eines Kernspintomographen befinden. Eine spezielle Kopfspule fängt die relevanten Signale auf. Mit Hilfe eines Computers werden die empfangenen Signale weiterverarbeitet und zur Erstellung von Bildern verwendet.

Diese MRI-Technik wird weltweit sowohl zur medizinischen Diagnostik als auch zur Forschung eingesetzt und hat sich bestens bewährt. In über 10jähriger Anwendung sind bislang keine schädigenden Wirkungen bekannt geworden. Kontrastmittel werden nicht gespritzt.

Untersuchungsablauf:

Die Untersuchung wird mit einem 3 Tesla [magnetische Feldstärke] -Tomographen der Firma Siemens durchgeführt. Mit diesem Gerät werden auch die Bilder zu diagnostischen Zwecken gewonnen. Sie liegen auf einer beweglichen Liege und werden langsam in das Magnetfeld hinein gefahren. Die Messung wird durch Körperbewegungen empfindlich gestört. Deshalb ist es wichtig, dass Sie während der Untersuchung mög-

lichst ruhig liegen bleiben. Während der Untersuchung treten unterschiedlich laute Klopfgeräusche auf. Ein Kopfhörer wird die auftretende Geräuschbelastung abdämpfen. Sie können sich jederzeit über Mikrofon und Lautsprecher mit dem ableitenden Personal unterhalten.

Die MRI-Untersuchung umfasst eine Messung, in der ihre Gehirnaktivität während des Bearbeitens der experimentellen Fragestellung gemessen (ca. 15 Minuten) wird. Hierzu werden die Bilder aus dem Experiment auf eine Leinwand im Kernspingerät projiziert. Die Bilder auf der Leinwand sehen Sie über einen Spiegel, der an der Kopfspule des Kernspingeräts befestigt ist.

Anschließend wird in einer noch 5-10 Minuten dauernden Messung ein 3-dimensionales Bild Ihres Gehirns erstellt.

Während des Experiments werden Ihnen hintereinander Bilder präsentiert, die durch kurze Pausen unterbrochen werden. Auf den Bildern sind entweder ein Kind oder zwei Kinder zu sehen. Die Bilder stehen in keinerlei inhaltlichem Zusammenhang. Ihre Aufgabe ist es, so schnell wie möglich die linke Taste zu drücken, wenn sich die Anzahl der Kinder im aktuellen Bild von der Anzahl der Kinder im vorhergehenden Bild unterscheidet. Unterscheidet sich die Anzahl der Kinder im aktuellen Bild nicht von der Anzahl im vorherigen Bild, so sollten Sie bitte keine Taste drücken.

Anschließend werden Sie von den Untersuchern auf die Station zurückgebracht. Bitte nutzen Sie diese Gelegenheit auch mitzuteilen, ob sich ihre Stimmung und ihr Befinden durch die Untersuchung verändert haben. Bitte teilen Sie auch mit, wenn Sie sich nicht wohl oder unter starkem Druck fühlen.

Wichtige Hinweise:

- Die Untersuchung wird mit Hilfe eines Magnetfeldes durchgeführt. Bei der Untersuchung dürfen Sie keine Metallteile mit sich führen, da es sonst zu Unfällen durch fliegende, vom Magnetfeld angezogene Metallgegenstände kommen kann.
- Uhren und Scheckkarten werden durch das angelegte Magnetfeld zerstört bzw. gelöscht. Legen Sie bitte alle metallhaltigen Gegenstände im Wartezimmer ab. Bitte denken Sie auch an: Brille, Ohrringe, Haarspangen, Gürtelschnallen, Metallteile an der Kleidung, Kugelschreiber, Schlüssel, Geldmünzen in den Taschen usw. Zahnprothesen sollten entfernt werden

Wenn Sie etwas nicht verstanden oder noch Fragen haben, stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme!

Einschränkungen:

Die Magnetfelduntersuchung kann bei bestimmten Situationen nicht durchgeführt werden. Um mögliche Risiken zu vermeiden, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen:

Sind durch Operationen oder Unfälle Metallteile in Ihrem Körper vorhanden? (Metallprothesen, Gefäßklips, Granatsplitter etc.) Ja Nein

Tragen Sie einen Herzschrittmacher, eine implantierte Medikamentenpumpe oder eine Metalldrahtspirale? Ja Nein

Sind Sie am Herz oder Kopf operiert worden? Ja Nein

Für Frauen im gebärfähigen Alter: besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft?

Ja Nein

Hinweise zur Teilnahme:

Die Untersuchungen werden wissenschaftlich ausgewertet. Die Messungen sind für eine Krankheitsdiagnose nicht unbedingt erforderlich, können dem behandelnden Arzt dennoch wertvolle Erkenntnisse liefern. Diese Ergebnisse werden Ihrem Arzt umgehend mitgeteilt.

Sollten Sie irgendwelche Nebenwirkung verspüren, teilen Sie diese Ihrem behandelnden Arzt oder dem Durchführenden der Untersuchung mit. Die Untersuchung geschieht in Kenntnis Ihres behandelnden Arztes. Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig. Sie können von Ihrer Teilnahme ohne Rückwirkung auf Ihre weitere Behandlung jederzeit Abstand nehmen.

Sie werden im Falle eines Ablehnens der Untersuchung keine negative Konsequenzen oder sonstige Nachteile befürchten müssen.

Wenn Sie an der Untersuchung teilnehmen möchten, unterzeichnen Sie bitte dieses Formblatt.

Alle meine Fragen sind ausreichend beantwortet.

Ich bin mit der Untersuchung einverstanden.

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Gewicht:

Händigkeit:

links

rechts

beides

Regensburg, den

Unterschrift Proband/in Patient/in

Unterschrift Untersucher

Unterschrift behandelnder Arzt

Curriculum Vitae

Schulbildung

1992 - 2001 Von-Müller-Gymnasium, Regensburg

Hochschulstudium

10/2002 – 04/2008 Studium der Psychologie, Universität Gießen/Regensburg

01-04/2006 Auslandspraktikum in Nepal

04/2008 Diplom Psychologie, Universität Regensburg; Note: 1,1

Berufserfahrung

Seit 06/2008 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Psychiatrie (Prof. Dr. H.E. Klein), Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Regensburg am Bezirksklinikum

Seit 06/2009 Therapeutische Tätigkeit in der allgemein-psychiatrischen Abteilung am Bezirksklinikum Regensburg

07/2011 Promotion am Lehrstuhl für Entwicklungspsychologie (Prof. Dr. Beate Sodian), Department für Psychologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Abschluss mit „magna cum laude“

Titel der Doktorarbeit:

Zusammenhänge zwischen den neuronalen Netzwerken der Überzeugungsattribution und der inhibitorischen Kontrolle bei schizophrenen Patienten

Weiterbildung

Seit 06/2009 Ausbildung zur psychologischen Psychotherapeutin in psychoanalytischer und tiefenpsychologisch fundierter Erwachsenenpsychotherapie am Institut für Psychoanalyse (DPG) Nürnberg