

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Campus Charité
Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die neuronale Dysfunktion der *Theory of Mind* als
Endophänotyp bei bipolar affektiver Störung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Willert

aus Recklinghausen

Datum der Promotion: 04.03.2022

Vorwort

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in Zusammenarbeit mit Sebastian Mohnke bereits veröffentlicht in:

Willert, A., Mohnke, S., Erk, S., Schnell, K., Romanczuk-Seiferth, N., Quinlivan, E., Schreiter, S., Spengler, S., Herold, D., Wackerhagen, C., Romund, L., Garbusow, M., Lett, T., Stamm, T., Adli, M., Heinz, A., Birmaher, B. & Walter, H. (2015). Alterations in neural Theory of Mind processing in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives. *Bipolar Disorders*, 17, 880-891.

Für eine detaillierte Auflistung meiner Anteile an der oben genannten Publikation verweise ich auf die am Ende dieser Dissertation stehende Anteilserklärung.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Tabellen und Abbildungen	5
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	7
Abstract	9
1. Einleitung	12
1.1 Überblick über die Fragestellung	12
1.2 Epidemiologie, Klinik und klassifikatorische Einteilung bipolarer Störungen	13
1.3 Neuropsychologie der bipolaren Störung.....	15
1.4 Bildgebung zur bipolaren Störung.....	16
1.5 Die Relevanz der Angehörigengruppe.....	18
1.6 Definition und behaviorale Untersuchung der Theory of Mind.....	20
1.7 Neuronale Korrelate der Theory of Mind.....	25
1.8 Dysfunktion der Theory of Mind	27
1.9 Ergebnisse zum Einfluss genetischer Risikovarianten auf die Theory of Mind.....	33
1.10 Zum Konzept des Endophänotypen.....	34
2. Zusammenfassung und Zielsetzung der Studie	35
3. Material und Methodik	36
3.1 Funktionelle MRT	36
3.2 Probanden	38
3.3 Paradigma.....	41
3.4 Sequenzprotokoll	44
3.5 Datenanalyse	44
4. Ergebnisse	48
4.1 Verhaltensdaten	48
4.2 Funktionelle Bildgebung.....	52
4.3 Funktionelle Konnektivität.....	55

5. Diskussion	58
6. Literaturverzeichnis	72
Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung.....	83
Lebenslauf.....	86
Publikationsliste	89
Danksagung	90

Verzeichnis der verwendeten Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1, S. 21 Zwei Fotografien, welche Premack und Woodruff 1978 in ihrer Studie zur *Theory of Mind* der Schimpansin Sarah zeigten (Premack, D., Woodruff, G., 1978. Does the chimpanzee have a theory of mind? Behav Brain Sci 4, 515–526)

Abbildung 2a), S. 43 Cartoon Task (eigenes Material)

Abbildung 2b), S. 43 Kontrollkondition (eigenes Material)

Abbildung 3, S. 56 Signifikante Gruppenunterschiede in der neuronalen Aktivierung während des ToM-Paradigmas (eigenes Material)

Abbildung 4, S. 57 Signifikante Gruppenunterschiede in der funktionellen Konnektivität während des ToM-Paradigmas (eigenes Material)

Tabelle 1, S. 40 Klinische Charakteristika der Probanden mit bipolarer Störung (eigenes Material)

Tabelle 2, S. 40 Medikation in der Patientengruppe (eigenes Material)

Tabelle 3, S. 49 Demographische Daten nach Einteilung in Gesamtprobe versus gematchte Kontrollgruppe (eigenes Material)

Tabelle 4, S. 50 Aufgabenperformanz in der ToM- versus Kontrollkondition nach Einteilung in Gesamtprobe versus gematchte Kontrollgruppe (eigenes Material)

Tabelle 5, S. 51 Statistische Korrelation zwischen Alter / Bildungsjahren und Aufgabenperformanz (eigenes Material)

Tabelle 6, S. 51 Statistische Gruppeneffekte auf die Aufgabenperformanz unter Einschluss von Alter / Bildungsjahren als Kovariaten (eigenes Material)

Tabelle 7, S. 52 Darstellung der Hirnregionen, welche eine signifikante Aktivierung für die ToM- gegenüber der Kontrollaufgabe zeigen (eigenes Material)

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ACC: Anteriorer cingulärer Cortex

ANCOVA: analysis of covariance

ANOVA: analysis of variance

BOLD: blood oxygenation level dependent

DMDA: Depressive and Manic-depressive Association

DMN: default mode network

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EPI: echoplanar imaging

et al.: et alias

fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie

FOV: field of view

FWE: familywise error rate

gPPI: generalized form of context-dependent psychophysiological interactions

GLM: generalized linear model

IFG: Gyrus frontalis inferior

mPFC: medialer präfrontaler Cortex

MR: Magnetresonanztomographie

MTG: Gyrus temporalis medius

MWT: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest

PCC: Posteriorer cingulärer Cortex

PET: Positronen-Emissions-Tomographie

PPI: psychophysiological interaction

RMET: reading the eyes in the mind test

ROI: regions of interest

S.: Seite

SCIT: Social Cognition and Interaction Training

SD: Standardabweichung

SKID: Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV

SNP: single nucleotide polymorphism

STS: Sulcus temporalis superior

TE: Echozeit

ToM: Theory of Mind

TPJ: temporoparietaler Übergang

TR: Wiederholungszeit

Abstract

Die neuronale Dysfunktion der *Theory of Mind* als Endophänotyp bei bipolar affektiver Störung

Hintergrund

Defizite in der Aufgabenperformanz der *Theory of Mind* (ToM) konnten für die bipolare Störung bereits vielfältig bestätigt werden. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung neuronaler Veränderungen der ToM bei euthymen Patienten mit bipolarer Störung. In einem zweiten Schritt soll durch den Einschluss von nicht-erkrankten Angehörigen 1. Grades untersucht werden, inwieweit neuronale Veränderungen auf ein erhöhtes genetisches Risiko für die Erkrankung zurückzuführen sind und somit einen potentiellen Endophänotypen darstellen.

Material und Methodik

Mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) wurden anhand eines Paradigmas, welches aus einer affektiven ToM-Aufgabe und einer Kontrollaufgabe bestand, 24 euthyme Patienten mit bipolarer Störung, 21 gesunde Angehörige 1. Grades und 81 gesunde Kontrollen miteinander verglichen. Der BOLD-Kontrast zwischen ToM- versus Kontrollaufgabe wurde zwischen den Gruppen verglichen. Weiterhin erfolgte unter Anwendung der generalisierten psychophysiologischen Interaktionsanalyse (gPPI) eine Untersuchung der funktionellen Konnektivität.

Ergebnisse

Wir konnten eine verminderte neuronale Aktivierung des temporoparietalen Übergangs beidseits, sowie eine verminderte funktionelle Konnektivität frontotemporoparietaler Areale in der Patienten- gegenüber der Kontrollkohorte nachweisen.

Angehörige zeigten gegenüber der Patientenkohorte als möglichen Kompensationsmechanismus eine verstärkte Aktivierung des rechten Gyrus temporalis medius, sowie eine verstärkte funktionelle Konnektivität zum medialen präfrontalen Cortex.

Schlussfolgerungen

Unsere Befunde konnten das Vorliegen einer neuronalen Dysfunktion der ToM bei euthymen Patienten mit bipolarer Störung bestätigen. Die Befunde der Angehörigenkohorte deuten auf einen möglichen Kompensationsmechanismus hin, welcher das Ziel von Prävention oder therapeutischen Interventionen sein könnte.

A neural dysfunction in *Theory of Mind* processing as a possible endophenotype in bipolar disorder

Background

Deficits in task performance in *Theory of Mind* (ToM) have been strongly demonstrated in bipolar disorder. The aim of this dissertation is to investigate the neural basis of ToM deficits in euthymic patients with bipolar disorder. In a second step, through the inclusion of unaffected first-degree relatives, we want to examine whether certain neural alterations are due to a genetic risk for the disease, as this would make them a candidate endophenotype.

Material and Methodology

Using a fMRI-paradigm, which consisted of an affective ToM-task and a control-task, we examined 24 euthymic patients with bipolar disorder, 21 unaffected first-degree relatives and 81 healthy controls. Neural activations were analyzed by comparing BOLD-contrasts between groups. Additionally, we performed a Generalized Psychophysiological Interaction (gPPI) Analysis to investigate functional connectivity.

Results

Euthymic patients compared to controls revealed reduced activation of the bilateral temporoparietal junction and diminished functional connectivity between frontotemporoparietal areas.

Relatives compared to euthymic patients exhibited a possible compensatory mechanism with a stronger recruitment of the right middle temporal gyrus and an increased functional connectivity of this area with the medial prefrontal cortex.

Conclusions

Our findings support the evidence of a neural dysfunction in ToM processing in euthymic bipolar disorder. Additionally, the findings of a possible compensatory mechanism in unaffected relatives may display an objective for prevention and therapeutic interventions.

1. Einleitung

1.1 Überblick über die Fragestellung der vorliegenden Studie

Die neuronalen Grundlagen einer kognitiven Dysfunktion bei bipolarer Störung sind in den vergangenen Jahren zunehmend in den Fokus wissenschaftlicher Studien gerückt, da sie nicht nur Aufschlüsse über die strukturellen und funktionellen neuronalen Korrelate der klinischen Symptomatik, sondern auch eine Möglichkeit zur Früherkennung bieten. Auf Grund der hohen genetischen Heritabilität der Erkrankung könnten strukturelle und funktionelle Veränderungen nämlich einen Endophänotyp darstellen und somit einen entscheidenden Einfluss auf die Detektion von Risikopopulationen sowie den Beginn therapeutischer Interventionen haben.

In der vorliegenden Studie wurden die funktionellen Grundlagen neuronaler Mechanismen der *Theory of Mind* (ToM) als möglicher Endophänotyp bei bipolarer Störung untersucht.

ToM beschreibt die Fähigkeit, Vermutungen über die Gefühle und Bedürfnisse Anderer zu machen und diese in der eigenen Person zu erkennen und stellt damit einen essentiellen Bestandteil sozialer Kognition dar. In wissenschaftlichen Studien zum Störungsbild der bipolaren Störung konnte eine Dysfunktion der ToM bereits nachgewiesen und eine Beteiligung spezifischer Hirnareale, insbesondere des temporo-parietalen Übergangs (TPJ) und Teilen des medialen präfrontalen Kortex (mPFC), dargestellt werden.

Unter Berücksichtigung der existierenden Literatur sollen die funktionellen Korrelate der ToM sowohl bei Gesunden als auch die entsprechenden Veränderungen bei Vorliegen einer bipolaren Störung untersucht werden. Durch die Einbeziehung von gesunden Angehörigen 1. Grades soll zudem der Einfluss genetischer Faktoren auf die ToM untersucht werden.

Mit den nachfolgenden Punkten erfolgt zunächst eine Einführung in die theoretischen Grundlagen zur bipolaren Störung (s. **Kapitel 1.2 - 1.4**) und ToM (s. **Kapitel 1.6 - 1.9**), bevor in **Kapitel 2** eine Zusammenfassung und Zielsetzung der vorliegenden Studie erfolgt.

1.2 Epidemiologie, Klinik und klassifikatorische Einteilung bipolarer Störungen

Die bipolare Störung gehört gemäß aktueller Definition zur Gruppe der affektiven Psychosen und stellt mit einer weltweiten Lebenszeitprävalenz von 1-3% eines der zehn häufigsten Krankheitsbilder, die eine chronische Beeinträchtigung des Patienten mit sich bringen, dar (Ferrari et al., 2016). Die Erkrankung betrifft Männer und Frauen jeder Altersklasse, ist jedoch in ihrer zugrundeliegenden Pathophysiologie weiterhin größtenteils unverstanden. Das durchschnittliche Alter bei erstmaliger Diagnosestellung liegt bei 20-30 Lebensjahren (Fritz et al., 2017), wobei es initial häufig zu einer depressiven Episode kommt, sodass viele Patienten zunächst mit einer unipolaren Depression diagnostiziert und entsprechend behandelt werden. Es ist jedoch hervorzuheben, dass laut aktueller Studienlage 30-60% aller Patienten mit einer diagnostizierten unipolaren Depression im Laufe ihres Lebens eine bipolare Störung entwickeln (Hirschfeld et al., 2005; Perugi et al., 2000). Berücksichtigt man vor diesem Hintergrund das Alter bei Auftreten einer erstmaligen depressiven Symptomatik, zeigte bereits ein Großteil von Patienten in der jungen Adoleszenz erste klinische Symptome, welche jedoch nicht in direkter Folge zur Diagnose einer bipolaren Störung führten (Berk et al., 2007). Eine durch die amerikanische *The National Depressive and Manic-Depressive Association DMDA* durchgeführte, longitudinal und retrospektiv angelegte Befragung von Mitgliedern mit diagnostizierter bipolarer Störung ergab, dass ein Großteil der Befragten zwischen dem Alter von 15-19 Lebensjahren erste klinische Symptome zeigte. 50% suchten dennoch erst nach >5 Jahren professionelle medizinische Hilfe. 73% erhielten hierauf zunächst eine andere psychiatrische Diagnose und 34% der Befragten erhielten erst >10 Jahre nach psychiatrischer Erstkonsultation die Diagnose einer bipolaren Störung (Lish et al., 1994).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Duffy et al., welche in einer Hochrisikostudie mit longitudinalem Studiendesign direkte Angehörige von Menschen mit bipolarer Störung über einen Zeitraum von bis zu 9 Jahren begleiteten. Bei 21 von 26 Probanden, welche im Verlauf der Studie die Kriterien für eine bipolare Störung erfüllten, wurde initial eine depressive Episode beschrieben. Das Alter bei erstmaliger depressiver Symptomatik lag im Durchschnitt bei 15 Lebensjahren, das für eine hypomane oder manische Episode bei 18 Lebensjahren (Duffy et al., 2007).

Bei initial depressiver Symptomatik stellt die Unterscheidung zwischen unipolarer und bipolarer Depression die Behandler vor eine Herausforderung. Scott et al. erörterten in

ihrer 2013 veröffentlichten Studie, ob eine phänotypologische Unterscheidung zur gezielten Diagnostik möglich sei und stellten zusammenfassend fest, dass eine positive Familienanamnese nicht-depressiver psychiatrischer Erkrankungen (Substanzabusus, Erkrankungen aus dem schizophreniformen Kreis) eher für eine bipolare Depression und eine begleitende soziale Phobie eher für eine unipolare Depression sprächen (Scott et al., 2013).

Ein weiterer Grund dafür, dass die bipolare Störung unterdiagnostiziert ist, ist auch der Tatsache geschuldet, dass der Wechsel von einer depressiven in eine hypomane Stimmungslage vom Patienten selbst als angenehm und erleichternd empfunden wird und somit auch der Leidensdruck, der zur Konsultation eines Arztes führt, genommen wird (Fountoulakis, 2015). Insbesondere bei Erkrankungen mit Manifestation in der Adoleszenz werden die psychischen Probleme von der Umgebung nicht als Symptome einer Erkrankung erkannt und in der Folge keine psychiatrische Vorstellung in Anspruch genommen (O'Brien et al., 2016). Dass eine korrekte und frühzeitige Diagnosestellung jedoch entscheidend für die weitere Behandlung ist, belegt auch eine Metaanalyse von Joslyn et al., in der gezeigt werden konnte, dass ein jüngeres Alter bei Erstmanifestation mit einer verzögerten Diagnosestellung, einer höheren psychiatrischen Komorbidität, insbesondere der einer Angststörung, einem höheren Substanzabusus und einem höheren Suizidrisiko einhergeht. Trotz der hohen Relevanz für den Krankheitsverlauf bleibt bisher jedoch offen, ob wir hierbei von einem kausalen Zusammenhang sprechen können, oder die Ursachen in einem längeren und möglicherweise schwereren Krankheitsverlauf oder geringeren Copingmechanismen, durch Einschränkungen in der psychosozialen Entwicklung der Adoleszenz, liegen (Joslyn et al., 2016).

Auf Grund unserer fehlenden exakten Kenntnis bezüglich der zugrunde liegenden Pathophysiologie der bipolaren Störung, tritt zudem die Frage auf, ob eine klare Trennung zu anderen affektiven und schizophreniformen Erkrankungen vollzogen werden kann oder sogar muss. Aktuell erfolgt die Diagnosestellung psychiatrischer Erkrankungen - orientiert am biopsychosozialen Modell von Engel (Engel, 1977) - trotz zahlreicher Studien zu den neurobiologischen und genetischen Grundlagen, weiterhin primär an Hand klinischer Variablen (Polarität, Intensität, Dauer und Häufigkeit), was die diagnostische Einordnung und Früherkennung erschwert.

Die vorliegende Studie soll einen Beitrag zur Untersuchung neuronaler Korrelate bei Veränderungen der ToM leisten und die mögliche Relevanz als Endophänotyp bei bipolarer Störung erörtern.

1.3. Neuropsychologie der bipolaren Störung

Die bipolare Störung zeichnet sich durch eine affektive und kognitive Symptomatik aus. Neben einem Wechsel von depressiven, manischen und euthymen Phasen stellen neuropsychologische Veränderungen und einhergehende Einschränkungen im psychosozialen Funktionsniveau ein weiteres Hauptmerkmal der Erkrankung dar (Judd et al., 2008; MacQueen et al., 2001; Sanchez-Moreno et al., 2009; Wingo et al., 2009). Im Rahmen dieser Arbeit möchte ich mich entsprechend meiner Hypothesen auf die soziale Kognition bei bipolarer Störung und spezifischer auf die ToM als Bestandteil sozialer Kognition konzentrieren und in diesem Kapitel zunächst nur einen groben Überblick über weitere Befunde neuropsychologischer Veränderungen geben. Eine ausführliche Einführung zur ToM erfolgt unter den **Kapiteln 1.6 - 1.9**.

In ihrer Metaanalyse zu neurokognitiven Defiziten bei bipolarer Störung stellen Bora et al. dar, dass es eine Vielzahl replizierbarer Befunde gibt, wobei eine verringerte Leistung im Bereich des verbalen Gedächtnis (*verbal memory*), der Exekutivfunktion (*executive function*), der Verarbeitungsgeschwindigkeit (*processing speed*), der Daueraufmerksamkeit (*sustained attention*) und der allgemeinen Kognition (*global cognition*) zu den signifikantesten Befunden bei Patienten gegenüber gesunden Kontrollen gehören (Bora, 2018).

Die hohe Relevanz neuropsychologischer Veränderungen bei der bipolaren Störung wird vor allem daran deutlich, dass bei einem Großteil der Patienten unabhängig von manischer oder depressiver Symptomatik (Cusi et al., 2012; Wolf et al., 2010) und auch unter klinischer Remission signifikante kognitive Einschränkungen vorliegen (Baune and Malhi, 2015; Mann-Wrobel et al., 2011; Robinson et al., 2006). Zudem sind diese unabhängig von Anzahl der Episoden (Samamé, 2013), Krankheitsdauer, Alter, Bildungsstatus und Geschlecht des Betroffenen (Samamé, 2012). Weiterhin konnte in Studien mit nicht betroffenen Angehörigen 1. Grades gezeigt werden, dass ähnliche Defizite zu einem gewissen Grad auch bei diesen auftreten können und somit einen möglichen Endophänotypen (s. **Kapitel 1.10**) darstellen (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009a).

1.4. Bildgebung zur bipolaren Störung

In diesem Kapitel möchte ich die bisherigen Ergebnisse der strukturellen und funktionellen Bildgebung bei bipolarer Störung ausführlich darstellen.

Auf der Basis zahlreicher Studien ist uns bekannt, dass es bei der bipolaren Störung zu einer Dysfunktion kortikaler und subkortikaler Verbindungen kommt. Zum einen kommt es hierbei zu Veränderungen in der Funktion und Struktur spezifischer Hirnareale, darüber hinaus jedoch auch zu einer Veränderung der Verbindungen und somit Integration dieser Areale.

Entsprechend der bisherigen Studienlage scheinen hier zwei Mechanismen zugrunde zu liegen: Zum einen scheint eine Reduktion der grauen Substanz bereits zu Beginn der Erkrankung (Farrow et al., 2005), sowie bei Hochrisikopopulationen (Hajek et al., 2005; Matsuo et al., 2012; McDonald et al., 2004) vorzuliegen, was die Theorie einer gestörten Neuroentwicklung stärken würde. Darüber hinaus kommt es jedoch auch im weiteren Krankheitsverlauf zu einer Zunahme des Substanzabbaus im Sinne eines neurodegenerativen Prozesses (Bora et al., 2010; Vita et al., 2009).

Trotz zahlreicher Studien konnten jedoch bis heute keine für die bipolare Störung spezifischen strukturellen Veränderungen detektiert werden. Zudem scheint keine klare Trennung zwischen einer gestörten Neuroentwicklung und einer -progression im Krankheitsverlauf vollzogen werden zu können.

In ihrem Review zu strukturellen und funktionellen Veränderungen bei Patienten mit bipolarer Störung und Hochrisikopopulationen fassen Schneider et al. zusammen, dass es keinen Anhalt für einen globalen Verlust grauer Substanz zu Krankheitsbeginn gibt, jedoch bei Erstmanifestation und bei Personen mit einem erhöhten genetischen Risiko unspezifische, regionale Veränderungen, insbesondere im Bereich des medialen präfrontalen Cortex (mPFC), des anterioren cingulären Cortex (ACC) und des Temporalpols dargestellt werden konnten. Im Gegensatz zu Veränderungen der grauen Substanz, sind die bisherigen Ergebnisse zu Veränderungen der weißen Substanz einheitlicher und zeigen insbesondere zwischen Hirnarealen, welche Teil emotionaler Prozesse sind, eine verminderte Konnektivität. Darüber hinaus kommt es im weiteren Krankheitsverlauf insbesondere im Corpus callosum zu einer Abnahme der Faserdichte. Basierend auf den bisherigen Ergebnissen, formulieren Schneider et al. die Hypothese, dass Veränderungen in der neuronalen Entwicklung für eine klinische Symptomatik

prädisponierend sein könnten, welche dann ihrerseits einen weiteren Substanzabbau im Sinne einer Neuroprogression bedingen würde (Schneider et al., 2012)

Bei der Zusammenfassung von Studien zur funktionellen Bildgebung erscheint eine Unterteilung anhand des durchgeführten Paradigmas und der dominierenden klinischen Symptomatik sinnvoll. In ihrem Review zu neuronalen Korrelaten kognitiver Defizite bei bipolarer Störung fassen Miskowiak et al. zusammen, dass insbesondere zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnis und der Exekutivfunktion eine Reihe von Studien durchgeführt wurden. An Hand von n-back Aufgaben (Kirchner, 1958) und dem Sternberg-Paradigma (Sternberg, 1966) konnte bei gleichzeitig bestehenden Defiziten der Performanz eine verminderte Aktivierung im Bereich des dorsalen präfrontalen Kortex und eine fehlende Inhibition im Bereich des mPFC nachgewiesen werden. Weiterhin zeigte sich auch eine verminderte Konnektivität innerhalb und zwischen subkortikaler und präfrontal-kortikaler Strukturen. Für die Domäne der Exekutivfunktion wurden vorrangig die Aufgabe nach Stroop (Stroop, 1935), die *Go/No-Go* Aufgabe (Donders, 1969), der Turm von London Planungstest (Shallice, 1982) und verbale Fließfähigkeitstests (Lezak, 1995) eingesetzt. Hier zeigte sich, trotz zum Teil uneingeschränkter Performanz bei Patienten mit bipolarer Störung im Vergleich zu gesunden Kontrollen, eine größtenteils verminderte Aktivierung in präfrontalen, parietalen und striatalen Hirnregionen. Ein Viertel der durchgeführten Studien berichtete jedoch auch von einer Hyperaktivierung in diesen Bereichen. Die Ergebnisse zur funktionellen Konnektivität der Exekutivfunktion zeigten in zwei durchgeführten Studien eine verminderte Konnektivität zwischen dem ACC und präfrontalen Cortex in der Patientenkohorte (Miskowiak and Petersen, 2019).

Ein weiteres wichtiges Unterscheidungsmerkmal stellen die einzelnen Krankheitsphasen (depressive Episode, manische Episode, euthyme Remission) dar. Auch hier gibt es eine Reihe von funktionellen Bildgebungsstudien, welche jedoch teils heterogene Befunde erbrachten. Townsend et al. fassen in ihrem Review zur emotionalen Regulation und Verarbeitung die bisherigen Befunde zusammen und legen dar, dass eine Hypoaktivierung im Bereich des ventrolateralen präfrontalen Cortex über alle drei Krankheitsphasen und unabhängig vom Aufgabendesign nachgewiesen werden konnte und somit einen möglichen krankheitsspezifischen *trait* Marker darstellt. Bezüglich der phasenspezifischen Befunde wurden eine veränderte Aktivierung der

Amygdala, des ACC und des Striatums als potenzieller *state* Marker gefunden (Townsend and Altshuler, 2012). Die eingeschlossenen Studien wandten größtenteils ein Paradigma, welches aus emotionalen Gesichtern oder Szenen als Testaufgabe und geometrischen Figuren als Kontrollaufgabe bestand, oder ein emotionales Stroop-Paradigma (Ben-Haim et al., 2016) an.

Die Problematik der krankheitsspezifischen versus phasenspezifischen Marker thematisieren auch Pomarol-Clotet et al. und untersuchten mittels einer n-back Aufgabe manische, depressive und euthyme Patientenkohorten und verglichen diese mit gesunden Kontrollen. Wie bereits in den vorherigen Studien, zeigten sich unterschiedliche Aktivierungsmuster in Abhängigkeit von der Krankheitsepisode, jedoch über alle Krankheitsphasen hinweg eine fehlende Deaktivierung des mPFC im Vergleich zur Kontrollkohorte. Zu betonen sei hierbei zudem, dass sich bei den euthymen Patienten neuronale Veränderungen trotz unauffälliger Aufgabenperformanz zeigten (Pomarol-Clotet et al., 2015).

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass bei der bipolaren Störung eine über verschiedene Aufgabendesigns replizierbare neuronale Dysfunktion vorliegt und diese unabhängig von der dominierenden klinischen Symptomatik und auch bei fehlender Beeinträchtigung in der Performanz nachgewiesen werden kann.

Mit der vorliegenden Studie möchten wir einen zusätzlichen Beitrag zur Untersuchung neuronaler Veränderungen bei der bipolaren Störung leisten und durch den direkten Vergleich von euthymen Patienten, nicht-erkrankten Angehörigen 1. Grades und gesunden Kontrollen eine mögliche Abgrenzung zwischen krankheits- und phasenspezifischen Befunden erörtern.

1.5 Die Relevanz der Angehörigengruppe

Wie bereits zuvor dargestellt, bleiben trotz umfangreicher Studienlage die Befunde zur funktionellen Bildgebung bei bipolarer Störung heterogen. Auf Grund der hohen genetischen Heritabilität der Erkrankung besteht daher ein Forschungsansatz in der Untersuchung nicht-erkrankter Angehöriger, um einen Zusammenhang zwischen genetischer Prädisposition und neuronalen Veränderungen herzustellen und somit mögliche Endophänotypen zu detektieren. Auf das Konzept des Endophänotypen werde ich unter **Kapitel 1.10** ausführlicher eingehen.

Ein weiterer Vorteil in der Untersuchung von Angehörigen besteht in der fehlenden psychopharmakologischen Behandlung und der Abwesenheit psychosozialer und kognitiver Beeinträchtigungen durch akute Krankheitsphasen.

Bevor ich die bisherigen Befunde zur Bildgebung und Neuropsychologie bei nicht-erkrankten Angehörigen von Patienten mit bipolarer Störung zusammenfasse, ist jedoch zu betonen, dass insbesondere bei dem primär angewandten Querschnittsdesign der Studien, die detektierten Veränderungen auf zwei Arten interpretiert werden können. Zum einen kann es sich bei den Befunden um prädisponierende Veränderungen handeln, welche im weiteren Verlauf zu einer Manifestation der Erkrankung führen, zum anderen kann es sich jedoch auch um Resilienzfaktoren auf neuronaler Ebene handeln. Mit dieser Problematik setzen sich auch Cattarinussi et al. in ihrem Review auseinander und bezogen neben den bisherigen Studien zur funktionellen Bildgebung bei Angehörigen daher auch Ergebnisse von Patienten mit bipolarer Störung in ihre Diskussion ein. Auch bei den Angehörigen zeigten sich die Befunde zur funktionellen Bildgebung unabhängig vom Aufgabendesign heterogen. Bei Beanspruchung kognitiver Domänen zeigten die eingeschlossenen Studien für die Angehörigenkohorte eine verstärkte Aktivierung des ACC und der Amygdala, sowie eine verminderte Aktivierung parietaler, temporaler und präfrontal-striataler Hirnareale. Gleichzeitig bestand bei den Angehörigen eine Zunahme der grauen Substanz in präfrontalen Arealen und eine Hyperaktivierung des rechten Gyrus frontalis inferior (IFG). Im Vergleich mit den Studien neuronaler Veränderungen bei bipolarer Störung formulierten die Autoren die Hypothese, dass eine Hypoaktivierung parietaler Hirnareale eine Krankheitsprädisposition darstellen könnte, da die Befunde unabhängig vom Aufgabendesign repliziert werden konnten und sowohl bei Erkrankten als auch nicht-erkrankten Angehörigen auftreten. Eine verstärkte Aktivierung von ACC, dem rechten IFG und Gyrus temporalis medius (MTG) in der Angehörigengruppe könnte hingegen einen Resilienzfaktor darstellen, da die genannten Areale insbesondere für die kognitive Kontrolle als relevant beschrieben wurden und dieses Aktivierungsmuster die Angehörigen- von Patienten- und Kontrollkohorten unterscheidet (Cattarinussi et al., 2019).

Alonso-Lana et al. untersuchten anhand einer n-back Aufgabe speziell Hirnareale, welche Teil des Ruhezustandsnetzwerk (*default mode network, DMN*) sind und

schlossen in ihre Studie euthyme Patienten, nicht-erkrankte Geschwister und Kontrollen ein. In der Aufgabenperformanz zeigte sich eine Dysfunktion in der Patientenkohorte, jedoch keine Unterschiede zwischen der Angehörigen- und Kontrollgruppe. Auf neuronaler Ebene imponierte jedoch eine ausbleibende Deaktivierung des mPFC bilateral gegenüber der Kontrollkohorte, wobei die Angehörigen eine intermediäre Position einnahmen. Alonso et al. betonen in ihrer Studie, dass sie entgegen der bisherigen Befunde zu n-back Aufgaben bei Patienten und Angehörigen keine Zu- oder Abnahme der neuronalen Aktivierung in anderen Arealen beobachten konnten und erklären dies mit der Tatsache, dass auf Grund der Subtraktionsanalyse bei der fMRT eine fehlende Deaktivierung und eine Hyperaktivierung das gleiche Signal erzeugen. (Alonso-Lana et al., 2016).

Die vorliegende Studie stellt die bisher erste und einzige zu neuronalen Veränderungen bei nicht-erkrankten Angehörigen von Patienten mit bipolarer Störung für die Domäne der ToM dar. Unser Ziel ist es, hierbei nicht nur krankheitsspezifische Veränderungen, sondern auch mögliche Resilienzfaktoren zu detektieren.

1.6 Definition und behaviorale Untersuchung der Theory of Mind

Die ToM stellt eine von fünf Domänen sozialer Kognition dar (Green et al., 2008).

Trotz einer häufig variierenden Definition lässt sich allgemein sagen, dass soziale Kognition die Basis zur Fähigkeit zu sozialer Interaktion mit entsprechender Wahrnehmung, Interpretation und Reaktion auf das Verhalten und Handeln Anderer bildet (Green et al., 2015). Defizite in diesem Bereich führen in der Folge zu Einschränkungen im Bereich freundschaftlicher und romantischer Beziehungen, der Arbeitsfähigkeit, aktiver Teilhabe am sozialen Leben und Gestaltung der Freizeit (Vlad et al., 2018).

Der Begriff der ToM wurde erstmals von Premack und Woodruff in ihrer Publikation *Does the chimpanzee have a theory of mind?* (Premack and Woodruff, 1978) verwendet. Beide Forscher hatten sich bereits in vorhergegangenen Arbeiten insbesondere dem (sozialen) Verhalten des Schimpansen gewidmet und Parallelen zur menschlichen Entwicklungspsychologie aufzeigen können. Angelehnt an die Studien von Köhler (Köhler, 1921) zeigten sie ihrer Schimpansin „Sarah“ Videos von Menschen, welche mit unterschiedlichen Problemsituationen konfrontiert waren. Anschließend

wurde Sarah Fotografien mit verschiedenen Optionen zur Problemlösung gezeigt. In 21 von 24 Fällen wählte Sarah die korrekte, zur Problemlösung führende Option.



Abbildung 1 zeigt zwei Fotografien, welche Premack und Woodruff 1978 in ihrer Studie zur *Theory of Mind* der Schimpansin Sarah zeigten. Im ersten Foto wird die Problemsituation gezeigt: Zu sehen ist eine Person, welcher es nicht gelingt, eine von der Decke hängende Banane zu ergreifen. Im zweiten Foto wird die korrekte Problemlösung gezeigt: Die Person benutzt eine Box, um auf diese zu steigen und die Banane zu greifen (Premack and Woodruff, 1978).

Diese Ergebnisse - so Premack und Woodruff - würden belegen, dass Sarah sich in die Perspektive der ihr gezeigten Person hineinversetzen und so eine Lösung für das dargestellte Problem finden könne. Da dieser Perspektivwechsel jedoch auf theoretischen Annahmen und Mutmaßungen bezüglich des zu erwartenden Verhaltens basiere, wurde der Terminus einer Hypothese, einer *Theory of Mind* gewählt.

„In saying that an individual has a theory of mind we mean that the individual imputes mental states to himself and to others (either to conspecifics or to other species as well). A system of inferences of this kind is properly viewed as a theory, first, because such states are not directly observable, and second, because the system can be used to make predictions, specifically about the behavior of other organisms“ (Premack and Woodruff, 1978).

Bis heute sind bei der behavioralen Untersuchung der ToM eine Reihe von Aufgabendesigns etabliert, wovon ich die in dieser Arbeit erwähnten folgend

ausführlicher vorstellen möchte, bevor ich unter **Kapitel 1.8** die bisherigen Forschungsergebnisse aus Studien zur ToM bei bipolarer Störung zusammenfasse.

Bei den einzelnen Paradigmen unterscheidet man neben verbalen und visuellen Designs insbesondere auch zwischen der Untersuchung einer affektiven und kognitiven ToM (Shamay-Tsoory et al., 2010).

Ein klassisches ToM Paradigma sind die *false belief* Aufgaben. Eines der ersten Paradigmen hierzu wurde 1983 von Wimmer und Perner unter dem Titel *Maxi und die Schokolade* entwickelt. Hierbei legt der Protagonist eine Schokolade in Box 1 und verlässt den Raum. Ohne das Wissen von Maxi nimmt seine Mutter nun die Schokolade und legt sie in Box 2. Der Proband wird im Anschluss gefragt, in welcher Box Maxi nach seiner Schokolade schauen wird. Getestet wird hiermit, ob der Proband in der Lage ist, sich in Maxis „falsche“ Annahme (*false belief*) hinein zu versetzen (Wimmer and Perner, 1983). Anwendung fand dieses Aufgabendesign insbesondere bei Studien zum Autismus, wo eine verminderte Aufgabenperformanz im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden konnte (s. **Kapitel 1.8**).

Die in der vorliegenden Studie angewandte Cartoon Task stellt ebenfalls ein *false belief* Paradigma dar und untersucht eine affektive ToM.

Schnell et al. entwickelten dieses Paradigma 2011 zur Untersuchung der kognitiven Empathie und legten den Fokus auf die Abwesenheit direkter Hinweise zum affektiven Zustand des Protagonisten, zum Beispiel in Form von Gesichtsausdrücken, um die neuronale Basis einer rein affektiven ToM zu untersuchen. Somit wurde das Paradigma auch gezielt für die Untersuchung mittels fMRT entwickelt, was einen weiteren Vorteil gegenüber den bisher gängigen Aufgabendesigns bedeutet. Anhand eines 2x2 Aufgabendesigns analysierten Schnell et al. die neuronale Aktivierung bei Beurteilung aus der 1. Person Perspektive versus 3. Person Perspektive, sowie bei affektiver versus visuospatialer Beurteilung. Sie kamen zu den Ergebnissen, dass anhand des angewandten Paradigmas eine Aktivierung des medialen präfrontalen Kortex, des Sulcus temporalis superior (STS), des Temporalpol und der Amygdala bei affektiver Beurteilung aus der Perspektive der 3. Person nachgewiesen werden konnte und sich das Paradigma somit mit hoher Effektstärke für die Untersuchung der neuronalen Basis der affektiven ToM mittels fMRT eignet (Schnell et al., 2011).

Unsere Studie stellt die bisher erste dar, welche anhand des Cartoon-Paradigma die affektive ToM bei bipolarer Störung untersucht, jedoch konnte anhand dieses Paradigmas bereits eine neuronale Dysfunktion der ToM bei Angehörigen 1. Grades von Patienten mit Schizophrenie (Mohnke et al., 2016), sowie bei Trägern der genetischen Risikovariante rs1344706 in ZNF804A für Erkrankungen aus dem schizophreniformen Kreis (Mohnke et al., 2014; Walter et al., 2011) (s. **Kapitel 1.9**) nachgewiesen werden.

Es gibt jedoch auch Cartoon-Paradigmen, welche anhand von *false belief* Aufgaben eine kognitive ToM untersuchen (Brüne et al., 2011, 2008). Schlaffke et al. wandten dieses Paradigma in ihrer Studie zu neuronalen Unterschieden der affektiven und kognitiven ToM an und erweiterten das bestehende Aufgabendesign um Fragen zum affektiven Zustand des Protagonisten. Auch bei dieser Variante des Cartoon-Paradigma wurde auf Gesichtsausdrücke der Protagonisten bewusst verzichtet. Die kognitive Komponente bestand in der Beantwortung von *false belief* Fragen erster, zweiter und dritter Ordnung, die affektive Komponente in der Beurteilung der Emotionen des Protagonisten. Sowohl für die affektive als auch die kognitive ToM konnte eine Aktivierung des Gyrus frontalis medius, des temporoparietalen Übergangs, Precuneus und des prämotorischen Cortex nachgewiesen werden. Unterschiede bestanden in der Aktivierung des Gyrus frontalis inferior (affektiv) und dorsaler Anteile des Precuneus und Cuneus (kognitiv) (Schlaffke et al., 2015).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass wir uns für das Cartoon-Paradigma entschieden, da es erstens in vorherigen fMRT-Studien in anderen Populationen eine starke Effektstärke erzielte, zweitens bisher keine Studie zu den neuronalen Grundlagen der affektiven ToM bei bipolarer Störung vorliegt und drittens anhand dieses Paradigmas bereits eine neuronale Dysfunktion für die Schizophrenie nachgewiesen werden konnte. Bei hoher genetischer Heritabilität der Schizophrenie und bipolaren Störung möchten wir unter dem direkten Vergleich der Studienergebnisse die ToM als Endophänotyp diskutieren.

Auf den genauen Versuchsablauf des Paradigmas werde ich im Kapitel zur Methodik eingehen.

Der Vollständigkeit halber und zum besseren Verständnis möchte ich nachfolgend weitere, in dieser Arbeit zitierte Aufgabendesigns, kurz darstellen, um die jeweiligen methodischen Unterschiede zu verdeutlichen.

Neben *false belief* Paradigmen, stellt der *Reading the Mind in the Eyes* (RMET) ein weiteres häufig verwendetes Aufgabendesign zur Untersuchung der affektiven ToM dar. Erstmals wurde er 1997 von Baron-Cohen et al. (Baron-Cohen et al., 1997) und überarbeitet 2001 (Baron-Cohen et al., 2001) veröffentlicht.

Das Paradigma besteht aus 36 Bildern menschlicher Augenregionen, welche dem Probanden präsentiert werden. Die Aufgabe besteht darin, aus 4 Antwortmöglichkeiten die richtige Antwort zur Beschreibung des mentalen Zustandes der gezeigten Person auszuwählen. Der Proband muss sich also in den Gefühlszustand des Gegenübers hineinversetzen. Bei hoher Testvalidität (Vellante et al., 2013) konnten an Hand des RMET Veränderungen der sozialen Kognition unter anderem bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis und der antisozialen Persönlichkeitsstörung nachgewiesen werden (Schiffer et al., 2017; Zhang et al., 2018).

Das *Hinting* Paradigma hingegen beansprucht primär eine kognitive ToM (Corcoran et al., 1995): Dem Probanden werden 10 Passagen zu sozialen Interaktionen zwischen zwei Personen vorgelesen, wobei eine dieser Personen indirekt etwas andeutet (engl.: *hint*). Anschließend wird der Proband zur möglichen Intention dieser Person befragt und muss sich somit primär in die Gedanken und Absichten der Person hineinversetzen.

Defizite in der sozialen Kognition konnten an Hand dieses Paradigmas ebenfalls für Patienten mit Psychosen nachgewiesen werden (Lindgren et al., 2018; Popolo et al., 2016).

Es gibt jedoch auch Paradigmen, welche sowohl eine affektive als auch kognitive ToM untersuchen. Die breit etablierte *faux-pas* Aufgabe besteht aus je 10 Passagen, welche eine Geschichte wiedergeben, in der einer der Protagonisten unbeabsichtigt eine Aussage tätigt, die den Gegenüber - zumeist negativ - beeinflusst (Baron-Cohen et al., 1999). Die kognitive Komponente besteht hierbei in dem Erkennen der nicht beabsichtigten Aussage, die affektive Komponente in der Wahrnehmung des Gefühlzustandes des zweiten Protagonisten. Auch hier zeigten sich über verschiedene

Störungsbilder hinweg replizierbare Ergebnisse zu Defiziten in der affektiven und kognitiven ToM (Shur et al., 2008; Zalla et al., 2009; Zhang et al., 2016).

2000 entwickelten Frith und Happe basierend auf den Animationen von Heider und Simmel (Heider and Simmel, 1944) einen videobasierten Test mit geometrischen Figuren, welcher aus kurzen Sequenzen mit je drei Konditionen besteht: In der Kontrollaufgabe bewegen sich eine rote und blaue trianguläre Form komplett unabhängig voneinander, in einer weiteren Kondition zeigen die Figuren einfaches, aber zielgerichtetes Verhalten (z.B. kämpfen oder tanzen), während in der ToM-Kondition komplexes agierendes und re-agierendes Verhalten dargestellt wird (Abell et al., 2000). Dieses kognitive ToM-Paradigma wurde in der ersten fMRT Studie zur ToM bei bipolarer Störung von Malhi et al. (Malhi et al., 2008) gewählt, die Befunde werden entsprechend in **Kapitel 1.8** dargestellt.

Durch Premack und Woodruff fand die ToM somit ihren Ursprung in der Entwicklungs- und Verhaltenspsychologie. Erst in den vergangenen Jahren und im Zuge der zunehmend hoch entwickelten und maschinellen Untersuchungsmethoden - insbesondere seit Etablierung von fMRT und PET Untersuchungen - wurde auch in den Neurowissenschaften ein Fokus auf die zugrundeliegenden neuronalen Strukturen sozialer Kognition gelegt.

In den folgenden Abschnitten werde ich zunächst auf die neuronalen Korrelate der ToM bei Gesunden und im Anschluss auf die behavioralen und neuronalen Veränderungen bei bipolarer Störung eingehen. Als Überleitung zum Konzept des Endophänotypen und der Zielsetzung dieser Studie werde ich zudem die bisherigen behavioralen Befunde bei nicht-erkrankten Angehörigen darlegen.

1.7 Neuronale Korrelate der Theory of Mind

In den letzten Jahren sind mit funktioneller Magnetresonanztomographie die neuronalen Korrelate der ToM untersucht worden. Unabhängig vom Forschungsdesign zeigten diese Studien eine robuste Aktivierung spezifischer Hirnareale, insbesondere der TPJ, des mPFC und des STS (Calarge, 2003; Decety and Lamm, 2007; Frith and Frith, 2006; Gallagher et al., 2000; Saxe et al., 2004; Vogeley et al., 2001; Völlm et al., 2006).

Gallagher und Frith greifen in der Einleitung zu ihrem Review *Functional imaging of Theory of Mind* die Annahmen von Premack und Woodruff auf und führen aus, dass der ToM ein Mechanismus zugrunde liegt, welcher es uns durch Entkopplung und Inhibierung neurobiologischer Prozesse ermöglicht, von unserer eigenen Perspektive abzuweichen und uns in die Position unseres Gegenübers hinein zu versetzen. An Hand eines allgemeinen „Grundwissens“ in Form sozialer Skripte, welche vom Gehirn im Rahmen der kindlichen Entwicklung akquiriert wurden und stetigen Veränderungen unterliegen, sowie einem spezifischen Wissen - zum Beispiel zu vorherigen Verhaltensweisen unseres Gegenüber - gelingt es, möglichst genaue Annahmen über die Wünsche und Bedürfnisse einer anderen Person fassen zu können (Gallagher and Frith, 2003). Entsprechend der aktuellen Studienlage wird hierbei dem STS unter anderem eine Rolle bei dem Erkennen von biologischen Merkmalen, wie Gesichtern oder Körperbewegungen (Allison et al., 2000; Grossman and Blake, 2001), sowie dem Abrufen von Informationen über, und analysieren von, Verhaltensweisen anderer Lebewesen zugeschrieben (Frith and Frith, 2003; Pelphrey et al., 2004). Darüber hinaus werden der Temporalpol und die TPJ mit der Speicherung personen- und ichbezogener semantischer und episodischer Gedächtnisinhalte in Zusammenhang gebracht (Dolan et al., 2000; Fink et al., 1996) und der mPFC mit der überdauernden Integration und Repräsentation mentaler Zustände in Form sozialer Skripte, sowie der Fähigkeit zur Inhibierung eigener Wünsche und Bedürfnisse (Overwalle, 2009; Wood and Grafman, 2003). Zudem wurde in mehreren Studien eine Aktivierung des anterioren (ACC) und posterioren (PCC) paracingulären Cortex beschrieben (Saxe and Powell, 2006; Walter and Adenzato, 2004).

Anhand der bisherigen Studienlage lässt sich festhalten, dass bei variierendem Studiendesign unterschiedliche neuronale Korrelate der ToM detektiert werden konnten. Ein wichtiger Punkt scheint hierbei die Beanspruchung verschiedener Aspekte der ToM (zum Beispiel affektiv versus kognitiv) zu sein.

In zwei Metaanalysen wurden daher die bisherigen Studien zum zugrundeliegenden Netzwerk der ToM in Abhängigkeit vom Aufgabendesign untersucht.

Schurz et al. fassen zusammen, dass über alle Paradigmen hinweg eine signifikante Aktivierung des mPFC und der posterioren TPJ beidseits vorliegt und dieses Aktivierungsmuster kongruent mit den bisherigen Befunden zur neuronalen Basis der ToM ist (Schurz et al., 2014). Gleichzeitig zeigten sich jedoch auch Unterschiede in der

neuronalen Aktivierung in Abhängigkeit vom Aufgabendesign. Molenberghs et al. fassen den Forschungsansatz von Schurz et al. auf und vollziehen in ihrer Metaanalyse eine Unterteilung zwischen affektivem versus kognitivem ToM-Paradigma und verbaler versus visueller Instruktion: Bei Beanspruchung einer primär affektiven ToM zeigte sich ein weiter verzweigtes neurales Netzwerk, welches mit einer zusätzlichen Aktivierung des orbitofrontalen und ventralen prämotorischen Cortex dem des Spiegelneuronennetzwerk ähnelt, wohingegen bei primär kognitiven Paradigmen aufgabenspezifisch zusätzlich Precuneus und der Gyrus temporalis superior aktiviert wurden (Molenberghs et al., 2016).

Neben der Untersuchung der Funktion einzelner Hirnareale bieten Konnektivitätsstudien die Möglichkeit, die funktionellen und/oder strukturellen Verbindungen zwischen verschiedenen Hirnarealen im Sinne eines neuronalen Netzwerks darzustellen. Parallel zu den bisherigen Ergebnissen einer Aktivierung von mPFC und TPJ bei ToM-spezifischen Aufgaben, besteht hierbei auch eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen den genannten Hirnarealen (Atique et al., 2011; Burnett and Blakemore, 2009), was die Theorie eines zusammenhängenden Netzwerks unterstützt.

1.8 Dysfunktion der Theory of Mind

Autismus

Bis heute wurde ein Großteil der Studien zur ToM insbesondere anhand der Störungsbilder der Schizophrenie und des (frühkindlichen) Autismus durchgeführt.

Baron-Cohen untersuchte mit einer *false belief* Aufgabe 11-jährige Kinder mit Down-Syndrom, 12-jährige Kinder mit Autismus und 4,5-Jährige gesunde Kinder und konnte zeigen, dass 80% der an Autismus erkrankten Kinder die Aufgabe nicht erfolgreich abschlossen, wohingegen 85% der gesunden Kinder und 86% der Kinder mit Down-Syndrom bestanden. Somit sei, laut Baron-Cohen, die Einschränkung krankheitsspezifisch und nicht auf eine allgemeine Intelligenzminderung oder Entwicklungsverzögerung zurückzuführen (Baron-Cohen et al., 1985).

Am Beispiel des Autismus konnte zudem gezeigt werden, dass die klinischen Symptome einer verminderten Performanz bei ToM-spezifischen Aufgaben im direkten Zusammenhang stehen mit einer verminderten neuronalen Aktivität in der TPJ, im mPFC und einer verminderten Konnektivität zwischen temporooccipitalen und ventralen Hirnregionen (Kana and Libero, 2014; Lombardo and Chakrabarti, 2011).

Schizophrenie

Für die Schizophrenie formulierte Frith Anfang der 90er Jahre die Hypothese, dass Symptome wie produktive Halluzinationen durch eine fehlende Entkopplung der eigenen Wahrnehmung von der Wahrnehmung unserer Umwelt und eine (wahnhafte) Verkennung durch eine Dysfunktion der ToM entstehen (Frith, 1994, 1992).

Eine Vielzahl an Studien und Metaanalysen untermauerte in der Folge, unabhängig vom jeweiligen Studiendesign, die Hypothesen von Frith zur Dysfunktion der ToM bei der Schizophrenie, und zeigte darüber hinaus, dass neben Defiziten der ToM während akuter Krankheitsphasen auch persistierende Einschränkungen bei Remission der Erkrankung vorliegen (Bora et al., 2009b, 2008; Brune, 2005; Herold et al., 2002; Sprong et al., 2007) und eine verminderte Performanz auch bei Angehörigen von Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen werden konnte (Bora and Pantelis, 2013; Lavoie et al., 2013).

In den Studien zu neuronalen Korrelaten der ToM bei Schizophrenie ergaben sich beim Vergleich von Patienten- und Kontrollkohorten variierende Befunde, sodass Kronbichler et al. in ihrer Metaanalyse eine Unterteilung der Aktivierungsmuster in Abhängigkeit vom Aufgabendesign (affektiv versus kognitiv; explizit versus implizit; visuell versus verbal) vollzogen. In der Patienten- gegenüber der Kontrollgruppe waren eine Hyperaktivierung im Bereich der dorsalen TPJ links, sowie eine Hypoaktivierung des medialen präfrontalen Cortex und prämotorischen Cortex die Befunde, welche über die verschiedenen Paradigmen hinweg am stärksten repliziert werden konnten.

Für affektive ToM-Paradigmen zeigte sich ein hiervon abweichendes Aktivierungsmuster mit einer signifikanten Hypoaktivierung des mPFC, des linken Gyrus cingulus und medialer occipitoparietaler Areale, sowie eine Hyperaktivierung der dorsalen TPJ rechts. In der verstärkten Rekrutierung dorsaler Anteile der TPJ, welche auf neuronaler Ebene unter anderem der gezielten Aufmerksamkeit und kognitiven Kontrolle dienen, sehen die Autoren einen möglichen Kompensationsmechanismus (Kronbichler et al., 2017).

Mohnke et al. verglichen in ihrer Studie 63 Angehörige 1. Grades von Patienten mit Schizophrenie und gesunde Kontrollen und wandten hierbei das gleiche Paradigma, wie in der vorliegenden Studie, zur Untersuchung der ToM an. Ihre Ergebnisse demonstrierten eine signifikante Hypoaktivierung des mPFC und eine signifikante

Hyperaktivierung des rechten MTG und PCC in der Angehörigen- gegenüber der Kontrollkohorte (Mohnke et al., 2016).

Vor dem Hintergrund einer hohen genetischen Heritabilität der Schizophrenie und bipolaren Störung möchten wir in unserer Diskussion diese Ergebnisse mit unseren Resultaten vergleichen und mögliche Parallelen und Unterschiede in der neuronalen Funktion der ToM erörtern.

Bipolare Störung

Behaviorale Befunde

Auch für die bipolare Störung konnte in behavioralen Studien eine Dysfunktion der ToM nachgewiesen werden. In der von Kerr et al. 2003 durchgeführten ersten Studie zur ToM bei bipolarer Störung konnten anhand von *false belief* Paradigmen erster und zweiter Ordnung signifikante Defizite in der Aufgabenperformanz während akuter Krankheitsphasen nachgewiesen werden. Die Kohorte der remittierten Patienten zeigte keine signifikanten Defizite gegenüber der Kontrollgruppe (Kerr, 2003).

Nachfolgend konnten die Befunde einer Dysfunktion der ToM während akuter Krankheitsphasen repliziert werden (Bodnar and Rybakowski, 2017).

Die Ergebnisse zur ToM bei euthymen Patienten sind variierend mit einer persistierenden Dysfunktion auch in Remission (Bora et al., 2005; Olley et al., 2005; Samamé et al., 2015), welche jedoch unter Einschluss weiterer neurokognitiver Defizite als Kovariaten in die Analyse die Signifikanz verliert (Ioannidi et al., 2015; Konstantakopoulos et al., 2020).

Montag et al. vollzogen die Unterteilung einer affektiven und kognitiven ToM und legen dar, dass bei euthymen Patienten Defizite in der kognitiven, nicht aber in der affektiven ToM vorliegen und diese nicht vollständig durch eine allgemeine neurokognitive Dysfunktion erklärt werden können (Montag et al., 2010). Haag et al. hingegen kamen zu den Ergebnissen, dass bei hohem neurokognitivem Funktionsniveau keine Einschränkungen der affektiven und kognitiven ToM bei euthymen Patienten gegenüber der Kontrollgruppe bestehen (Haag et al., 2016).

Bora et al. fassen 2016 in ihrer Metaanalyse zur ToM bei bipolarer Störung die bisherigen Studien zusammen und thematisieren zunächst den wichtigen Punkt des häufig variierenden Aufgabendesigns. Sie analysierten die bisherigen Ergebnisse nach

verbalem versus visuellem Design und Beanspruchung einer affektiven versus kognitiven ToM. Die Autoren legen dar, dass bei Patienten mit bipolarer Störung unabhängig von der Krankheitsphase eine signifikant verminderte Performanz in der ToM gegenüber gesunden Kontrollen vorliegt. Zudem bestanden die Veränderungen unabhängig von Geschlecht, Alter, Bildungsjahren, Krankheitsdauer oder Alter bei Erstmanifestation. Mit Bezug auf die einzelnen Krankheitsphasen konnten sie eine positive Korrelation zwischen der Ausprägung einer manischen Symptomatik und dem Ausmaß der Dysfunktion nachweisen. Die Signifikanz konnte dabei für alle gängigen Aufgabendesigns erzielt werden, womit auf behavioraler Ebene eine Dysfunktion sowohl in der affektiven als auch kognitiven ToM belegt werden konnte (Bora et al., 2016).

De Siqueira Rotenberg et al. verglichen in ihrer Metaanalyse selektiv euthyme Patienten mit gesunden Kontrollen und konnten die vorherigen Ergebnisse einer dysfunktionalen ToM von Bora et al. replizieren (de Siqueira Rotenberg et al., 2020).

Mit der vorliegenden Studie möchten wir bei bisher variierenden Ergebnissen zur Aufgabenperformanz der affektiven ToM den Fokus auf die zugrundeliegende neuronale Funktion legen und erforschen, inwieweit bei der bipolaren Störung möglicherweise auch bei unauffälliger Aufgabenperformanz eine neuronale Dysfunktion besteht und ob diese durch alternative Aktivierungsmuster möglicherweise kompensiert wird.

Behaviorale Befunde in der Angehörigengruppe

Auch bei der Untersuchung der ToM in Angehörigenkohorten von Patienten mit bipolarer Störung zeigte sich eine Abhängigkeit der Befunde vom jeweiligen Aufgabendesign.

Reynolds et al. berichten in ihrer behavioralen Studie, dass die Angehörigenkohorte im Vergleich zu gesunden Kontrollen bei einem verbalen Aufgabendesign eine Dysfunktion in der ToM aufweist, wohingegen bei visuellen Aufgabendesigns - unabhängig von Beanspruchung einer affektiven oder kognitiven ToM - keine signifikanten Gruppenunterschiede bestehen (Reynolds et al., 2014). Auch Santos et al. kommen in Abhängigkeit vom gewählten Paradigma zu unterschiedlichen Ergebnissen mit einer signifikanten Einschränkung in der Aufgabenperformanz erst bei komplexen ToM-Paradigmen (Santos et al., 2017). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen zuvor bereits Wang

et al., welche an Hand eines *false belief* Paradigma keine signifikanten Unterschiede zwischen Angehörigen und gesunden Kontrollen nachweisen konnten (Wang et al., 2015).

Ein Problem in der Untersuchung von Angehörigenkohorten stellt die häufig geringe Fallzahl dar. Bora und Özerdem fassten daher in ihrer Metaanalyse alle bisherigen Studien zur ToM bei nicht erkrankten Angehörigen 1. Grades von Patienten mit bipolarer Störung zusammen und kamen zu den Ergebnissen, dass unter Einschluss aller Studien Defizite in der Aufgabenperformanz insbesondere für das *Reading the Mind in the Eyes* Paradigma und das *hinting* Paradigma in der Angehörigenkohorte nachgewiesen werden konnten und diese Defizite unabhängig vom Alter der Angehörigen bestehen, sodass eine Neuroprogression als konfundierender Faktor unwahrscheinlich sei (Bora and Özerdem, 2017).

Somit konnte auch für die Angehörigenkohorte bei bipolarer Störung eine Dysfunktion in der affektiven und kognitiven ToM auf behavioraler Ebene nachgewiesen werden.

Unsere Studie ist bisher die erste und einzige, welche die neuronale Basis der ToM in dieser Kohorte untersucht.

Neuronale Korrelate

Malhi et al. publizierten 2008 die erste fMRT-Studie zur Untersuchung der ToM bei euthymen Patienten mit bipolarer Störung im Vergleich mit gesunden Kontrollen.

Sie setzten mit den sozialen Animationen ein kognitives ToM-Paradigma ein und konnten zum einen die vorherigen Ergebnisse replizieren, dass der ToM bei Gesunden ein neuronales Netzwerk, bestehend aus TPJ, Temporalpol und Gyrus frontalis inferior unterliegt und bei bipolarer Störung eine Hypoaktivierung des Gyrus frontalis medius rechts, Gyrus temporalis medius rechts, Gyrus occipitalis medialis rechts und Gyri supramarginalis beidseits besteht (Malhi et al., 2008).

Kim et al. untersuchten 2009 anhand virtueller Avatare die kognitive und affektive ToM bei euthymen Patienten und gesunden Kontrollen. Der kognitive Aspekt bestand in der Formulierung einer Begründung für die zuvor gesehenen *glücklichen / neutralen / wütenden* Gesichtsausdrücke der gezeigten Avatare. Die affektive Leistung bestand in dem korrekten Erkennen der Gefühle im Gegenüber. Kim et al. konnten nachweisen,

dass bei euthymen Patienten eine verzögerte Reaktionszeit der affektiven ToM im Vergleich mit der Kontrollkohorte vorlag. Auf neuronaler Ebene zeigte die Patientengruppe gegenüber der Kontrollgruppe eine verstärkte Aktivierung des Gyrus temporalis medius und Gyrus temporalis inferior links für beide Emotionen (*glücklich*, *wütend*), eine verminderte Aktivierung des rechten Gyrus frontalis inferior für die Bewertung *wütend* und eine verminderte Aktivierung des rechten Gyrus frontalis medius und der Inselregion für die Bewertung *glücklich* (Kim et al., 2009).

Grant et al. entwickelten für ihre fMRT-Studie ein komplexes ToM-Paradigma mit affektiver und kognitiver Komponente: In verschiedenen sozialen Szenarien lag entweder ein positiver oder negativer Effekt auf das Selbstwertgefühl des Protagonisten vor. Im Gegensatz zu den zuvor dargestellten und etablierten ToM-Paradigmen, war der Proband bei diesem Paradigma auch zum Teil selber der Protagonist, sodass neben einer Fremd-orientierten (engl: *other directed*) auch eine Ich-orientierte (engl: *self-directed*) Bewertung vorlag. Die affektive Komponente liegt bei diesem Paradigma in der Bewertung des Selbstwertgefühls, die kognitive Komponente in der Unterscheidung zwischen Ich-orientierter und Fremd-orientierter Bewertung. Zu betonen ist hierbei jedoch die Schwierigkeit in der Definition der ToM, welche per se das Erkennen von Gefühlen und Absichten in der anderen Person beschreibt.

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigten Patienten mit bipolarer Störung in dieser Studie durchweg eine verstärkte neuronale Aktivität im Gyrus frontalis medius links, Gyrus präzentralis rechts, Gyrus temporalis superior links, Cortex cingularis anterior rechts und dem Cingulum links.

In der Diskussion ihrer Ergebnisse nehmen die Autoren Bezug auf die zuvor beschriebene Problematik der Definition der ToM und führen aus, dass die beobachtete Hyperaktivierung in der Patientengruppe zum einen Ausdruck der Ich-orientierten Bewertung sein kann, was die Diskrepanz zu den bisherigen Befunden erklären würde, alternativ jedoch auch einen Kompensationsmechanismus darstellen könnte (Grant et al., 2018).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass bei der bipolaren Störung eine neuronale Dysfunktion für die ToM nachgewiesen werden konnte, jedoch mit teils variierenden Befunden. Wir möchten hier die Lücke zur Untersuchung der affektiven ToM schließen und entschieden uns gezielt für ein Paradigma, welches in vorherigen fMRT-Studien

eine hohe Effektstärke erzielt hat und einen spezifischen Aspekt der ToM untersucht. Durch den Fokus auf die Untersuchung der neuronalen Basis, also einer möglichen Veränderung in der Hirnfunktion, sowie den Einschluss der Angehörigengruppe, wollen wir zudem die bisherige Studienlage zur Dyfunktion der ToM als Endophänotyp ergänzen und insbesondere klären, inwieweit es sich hierbei um einen krankheitsspezifischen Befund handelt, oder die Befunde mit den bisherigen Ergebnissen zur ToM bei Schizophrenie vergleichbar sind.

1.9 Ergebnisse zum Einfluss genetischer Risikovarianten auf die Theory of Mind

Wie in den vorherigen Kapiteln bereits beschriebenen bestehen robuste und durchweg replizierbare Nachweise von Veränderungen der neuronalen Funktion, sowohl bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis als auch der bipolaren Störung. Bei gleichzeitig hoher genetischer Heritabilität beider Erkrankungen, besteht ein weiterer Forschungsansatz in der Untersuchung eines direkten Einflusses von genetischen Variationen auf Veränderungen von Hirnfunktion und -struktur.

Hargreaves et al. fanden in ihrer neuropsychologischen Studie zwar einen Einfluss von Risiko-Allelen des genetischen Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) rs1344706 in ZNF804A auf die soziale Kognition gesunder Probanden, nicht jedoch auf die ToM im Speziellen. Zudem konnte kein Einfluss auf die soziale Kognition und ToM bei an Schizophrenie erkrankten Probanden festgestellt werden (Hargreaves et al., 2012). Walter et al. und Mohnke et al. legten den Fokus insbesondere auf einen Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen und Veränderungen in Hirnfunktion und -struktur, welche dann sekundär zu Veränderungen im Verhalten führen. Sie untersuchten in ihren Studien mit gesunden Probanden den Einfluss von rs1344706 auf die ToM und konnten nachweisen, dass es bei Trägern der genetischen Risikovariante zu verminderten Aktivierungen in der linken TPJ, dem linken PCC und dem dorsalen mPFC kommt und darüber hinaus ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Risiko-Allele und dem Grad der Hypoaktivierung besteht (Mohnke et al., 2014; Walter et al., 2011).

Vergleicht man diese Befunde mit den neuronalen Veränderungen bei manifest erkrankten Probanden und nicht-erkrankten Angehörigen 1. Grades für das Krankheitsbild der Schizophrenie, so zeigt sich über alle drei Kohorten hinweg eine verminderte Aktivierung des medialen präfrontalen Cortex (Kronbichler et al., 2017),

während die Angehörigengruppe eine für diese Kohorte spezifische Hyperaktivierung des MTG und PCC zeigte (Mohnke et al., 2016). Dieser Befund ist insbesondere für die Fragestellung wichtig, inwieweit neuronale Veränderungen in der Angehörigengruppe einen Kompensations- oder Prädispositionsfaktor darstellen. In der Diskussion werde ich unsere Befunde mit den bisherigen Ergebnissen vergleichen und auch auf diese Fragestellung Bezug nehmen.

1.10. Zum Konzept des Endophänotypen

Spätestens seit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms im Jahre 2003 gelangte die Genetik in den Fokus medizinischer Forschung und stellt auch für die affektiven Psychosen einen vielversprechenden Ansatz dar, die Pathophysiologie dieser Erkrankungen besser zu verstehen. Zwar wird weiterhin von einem multifaktoriellen Krankheitsmodell bei der Entstehung der meisten psychiatrischen Störungsbilder ausgegangen, jedoch ist die Untersuchung möglicher genetischer Grundlagen auf Grund ihrer Konsequenz für die (zukünftige) Diagnostik und Behandlung essentiell. An dieser Stelle ist zu betonen, dass die bisherige Forschung insbesondere eines gezeigt hat: Es gibt keinen monokausalen Zusammenhang, jedoch konnten bereits zahlreiche genetische Varianten detektiert werden, die das Risiko einer Krankheitsmanifestation erhöhen (Forstner et al., 2017).

Im Folgenden möchte ich auf den Begriff des Endophänotypen eingehen. Per definitionem ist ein Endophänotyp - oder auch intermediärer Phänotyp - vererbbar, unabhängig vom jeweiligen Krankheitsstadium und wird gemeinsam mit der Erkrankung vererbt. Die entsprechenden Veränderungen sind auch bei Angehörigen zu beobachten, wobei diese in der Ausprägung eine intermediäre Position zwischen manifest Erkrankten und Gesunden einnehmen (Gottesman and Gould, 2003). Das Konzept des Endophänotypen beschreibt dabei jedoch nicht die klinische Manifestation als solche. Vielmehr geht es um die Detektion genetischer Varianten, die mit einer spezifischen Veränderung in der Hirnfunktion und -struktur auch bei Abwesenheit einer klinischen Symptomatik einhergehen (Meyer-Lindenberg and Weinberger, 2006). Übertragen lässt sich dieses Konzept somit auf Populationen, die bisher keine manifeste klinische Symptomatik aufweisen, jedoch genetische Risikovarianten tragen.

Wie in den vorhergegangenen Abschnitten dargestellt, sind neuronale Veränderungen nicht nur bei Patienten mit bipolarer Störung, sondern auch bei nicht-erkrankten

Angehörigen nachweis- und replizierbar. Zu betonen ist hier, dass diese Veränderungen auch bei einer unbeeinträchtigten Aufgabenperformanz in der Angehörigengruppe nachgewiesen werden konnten und somit entsprechend der Definition einen möglichen Endophänotypen darstellen.

Aktuell ist die vorliegende Studie die erste und bisher einzige, welche die behavioralen und neuronalen Veränderungen der ToM bei euthymen Patienten, nicht-erkrankten Angehörigen und gesunden Kontrollen untersucht, um die Rolle neuronaler Veränderungen der ToM als Endophänotyp bei bipolarer Störung zu evaluieren.

Die wissenschaftliche Relevanz von Endophänotypen ergibt sich hierbei aus den folgenden Punkten: Erstens unterliegen diese nicht der Konfundierung durch krankheitsspezifische Faktoren, zweitens sind sie direkt mit der zugrundeliegenden Pathophysiologie der Erkrankung assoziiert, drittens sind sie anwendbar auf Risikopopulationen und bieten somit eine Möglichkeit zur frühzeitigen Diagnostik und Behandlung.

2. Zusammenfassung und Zielsetzung der Studie

In der vorliegenden fMRT-Studie wurden für die ToM erstmals die drei Kohorten euthyme Patienten mit bipolarer Störung, nicht-erkrankte Angehörige 1. Grades und gesunde Kontrollen gemeinsam untersucht. Wir entschieden uns bewusst für den Einschluss der Angehörigengruppe, um neuronale Aktivierungsmuster dieser Gruppe direkt mit denen der Patienten- und Kontrollgruppe zu vergleichen und Veränderungen auf neuronaler Ebene im Sinne von Endophänotypen zu untersuchen. Eine behaviorale und neuronale Dysfunktion der ToM ist für die bipolare Störung wiederholt beschrieben worden, wobei bisher nicht eindeutig geklärt werden konnte, inwieweit diese einen Endophänotypen darstellt oder durch die Krankheitsmanifestation und krankheitsspezifische Faktoren bedingt ist.

Die vorliegende Studie untersucht dabei erstmals die neuronale Basis der ToM anhand eines rein affektiven Paradigmas, sodass wir auch hier eine Lücke in der aktuellen Studienlage zur ToM bei bipolarer Störung schließen und einen Vergleich mit den bisherigen Befunden zur affektiven ToM bei Schizophrenie ermöglichen.

Der Aufbau der Studie gestaltet sich hierbei wie folgt:

Anhand des Cartoon-Paradigma soll Erstens die Rekrutierung ToM-spezifischer Hirnareale im Kontrast zur Kontrollaufgabe untersucht werden. Zweitens möchten wir das neuronale Aktivierungsmuster der ToM bei euthymen Patienten untersuchen. Drittens sollen nicht-erkrankte Angehörige 1. Grades hinsichtlich einer Veränderung der neuronalen Aktivierung gegenüber gesunden Kontrollprobanden und manifest bipolar erkrankten Personen betrachtet und mögliche Veränderungen bezüglich einer krankheitsfördernden oder -verhindernden Funktion diskutiert werden.

Abschließend untersuchen wir die funktionelle Konnektivität der ToM und vergleichen im Sinne einer explorativen Analyse die drei Kohorten.

Hieraus ergeben sich folgende Hypothesen:

- i)* Patienten, Angehörige und gesunde Kontrollen zeigen eine Aktivierung ToM-spezifischer Areale im Bereich des medialen präfrontaler Cortex und temporoparietalen Übergangs bei affektiver ToM im Kontrast zur Kontrollkondition.
- ii)* Patienten zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine reduzierte Aktivierung in den unter *i)* genannten Hirnarealen.
- iii)* Angehörige zeigen neuronale Veränderungen in den unter *i)* genannten Hirnarealen gegenüber der Patienten- und Kontrollgruppe
- iv)* Es zeigen sich in der Patienten- und Angehörigengruppe Veränderungen in der funktionellen Konnektivität gegenüber der Kontrollgruppe.

3. Material und Methodik

Im Folgenden gebe ich eine kurze Einleitung in die Grundlagen der fMRT und Konnektivitätsanalyse und gehe dann detailliert auf die in unserer Studie angewandten Datensätze und Analysemethoden ein.

3.1 Funktionelle MRT

Die physikalische Grundlage der fMRT bildet die Reaktion eines Atoms, welches sich zwischen einem statischen und einem oszillierenden Magnetfeld befindet. Da nicht alle Atome die Eigenschaft eines sogenannten Kernspins besitzen, nutzt man speziell in der

medizinischen Forschung Wasserstoffkerne, da diese in allen Geweben und Zellen unseres Körpers vorkommen. Unabhängig von äußeren Impulsen verfügt jeder Atomkern über einen Eigendrehimpuls, dem sogenannten Spin, welcher ein magnetisches Wirkfeld erzeugt. Die Ausrichtung der Spins erfolgt hierbei zunächst zufällig. Legt man nun, wie bei der fMRT, ein äußeres Magnetfeld (B_0) an, beginnen die Spins parallel zur Ausrichtung des Feldes zu rotieren, da dies energetisch günstiger ist. Die makroskopische Gesamtmagnetisierung (M_0) ist hierbei proportional zur Feldstärke (B_0) und zur Protonendichte, sodass ein gewebspezifisches Maß entsteht. Im nächsten Schritt wird durch Einbringen eines Hochfrequenzimpuls eine Rotation der Spins um 90° , senkrecht zu B_0 , erreicht, sodass neben der initial longitudinalen Magnetisierung nun auch eine transversale Magnetisierung vorliegt. Durch Abschalten des Hochfrequenzimpuls werden die Spins in ihre parallele Ausrichtung zurückgeführt, wobei elektromagnetische Strahlung entsteht, welche durch eine Spule als MR Signal dargestellt wird.

BOLD Kontrast

Bei der fMRT erfolgt die Messung neuronaler Aktivität indirekt über den BOLD (*blood oxygenation level dependent*) Kontrast. Da das Gehirn weder Glukose noch Sauerstoff speichern kann, erfolgt die Regulierung der Energiezufuhr über die lokale Durchblutung. Hierbei macht man sich die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem (isomagnetisch) und desoxygeniertem (paramagnetisch) Hämoglobin zu Nutze (Aguirre and D'Esposito, 1999). Durch eine Steigerung der neuronalen Aktivität wird reaktiv die Zufuhr an oxygeniertem Blut erhöht, wodurch die Signalstärke zunimmt (Ogawa et al., 1990). Zu erwähnen sei an dieser Stelle, dass wir - im Sinne einer Kontrastierung - mit dem BOLD Kontrast relative Differenzen ermitteln. Auch unter Ruhebedingungen unterliegt das Gehirn metabolischen Prozessen, welche ihrerseits Sauerstoff verbrauchen. Diesem Problem begegnet man durch klar definierte experimentelle Designs, welche zu einer Aufgaben-spezifischen neuronalen Aktivierung führen.

Funktionelle Konnektivität und psychophysiologische Interaktion

Neben der Untersuchung der neuronalen Aktivität geht der Forschungsansatz zur funktionellen Konnektivität einen Schritt weiter und untersucht die Integration einzelner Hirnareale. Mit Einführung der Phrenologie durch Gall (Gall, 1791) und der Erforschung

Brodmanns zur Histologie der Großhirnrinde (Brodmann, 1909) lag der Fokus in der Untersuchung spezifischer Hirnfunktionen lange auf einer Segregation und Parzellierung, bei welcher man einzelnen Hirnregionen spezifische Aufgaben zuschrieb. In den letzten Jahren rückte jedoch zunehmend die Relevanz neuronaler Netzwerke und die Notwendigkeit eines methodischen Ansatzes zur integrativen Untersuchung in den Fokus der Wissenschaft. Eine entscheidende Rolle spielen hierbei Analysen zur funktionellen, strukturellen und effektiven Konnektivität (Friston, 2011).

Zur Untersuchung der funktionellen und effektiven Konnektivität gibt es eine Reihe von Methoden und Analyseverfahren, jedoch möchte ich im Hinblick auf die vorliegende Studie auf die Darstellung der Psychophysiologischen Interaktion (PPI) beschränken.

Entsprechend des von Friston eingeführten Modells der PPI lassen sich anhand des BOLD Signals über die Zeit aufgabenspezifische Interaktionen zwischen einzelnen Hirnregionen darstellen. Da es sich um eine aufgabenspezifische Konnektivitätsanalyse handelt, sprechen wir auch von einer effektiven Konnektivität (Friston et al., 1997).

Es handelt sich um ein Seed-basiertes Analyseverfahren, welches sich insbesondere bei bereits bekannten und zur Untersuchung festgelegten Voxeln oder Hirnregionen eignet. Eine Weiterentwicklung der PPI stellt die generalisierte Form der PPI (gPPI) dar, welche einen Vergleich von mehr als zwei Konditionen anhand multipler Regressionen möglich macht. Weiterhin konnten McLaren et al. auch zeigen, dass die gPPI alternativen Modellen der PPI statistisch überlegen ist (McLaren et al., 2012).

3.2 Probanden

Für die vorliegende Studie wurden insgesamt 126 Personen rekrutiert. 24 Patienten mit bipolarer Störung, welche sich zum Zeitpunkt der Studie seit mindestens fünf Monaten in einer euthymen Stimmungslage befanden, 21 gesunde Angehörige 1. Grades und 81 gesunde Kontrollen. Alle Probanden unterschrieben schriftlich eine Einverständniserklärung vor Durchführung der Studie. Weiterhin wurde die vorliegende Studie entsprechend der Deklaration von Helsinki von der zuständigen Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

Alle Patienten wurden über die Psychiatrische Institutsambulanz der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin rekrutiert.

Die Diagnosestellung erfolgte mittels der deutschen Version des SKID-1 für DSM 4 (Wittchen, 1997). Weiterhin wurde die Hamilton Depressionsskala (Hamilton, 1960),

sowie die *Young Mania Rating Scale* (Young et al., 1978) angewendet, um bei Studieneinschluss eine vorliegende depressive oder manische Symptomatik auszuschließen. Der Durchschnittswert für die Hamilton Depressionsskala lag bei 2,09 mit einer Standardabweichung von 2,52 und einer Spannbreite der Werte von 0-9. Zwar gibt es keine offiziellen Cut-Off Werte für die Hamilton Depressionsskala, gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zur unipolaren Depression wird ein Wert von <9 jedoch als klinisch unauffällig oder remittiert genannt (DGPPN et al., 2015). In unserer Patientenkohorte bestand bei einem Probanden ein Wert von 9. Mit Blick auf die Kohortengröße entschieden wir uns bei gleichzeitig niedrigem Durchschnittswert der Gesamtkohorte für den Einschluss dieses Probanden.

In der *Young Mania Rating Scale* lag ein Durchschnittswert von 0,42 mit einer Standardabweichung von 1,02 und einer Spannbreite von 0-4 vor. Auch hier lagen unsere Probanden unter dem Cut-off Wert für eine Remission, welcher in klinischen Studien mit <12 definiert wird (Earley et al., 2018).

Von den 24 Probanden wurden 18 mit einer Bipolar-1 Störung und 5 mit einer Bipolar-2 Störung diagnostiziert, wobei diese Unterteilung auf Grund der geringen Fallzahl nicht in die spätere Auswertung mit einbezogen wurde. 4 Patienten berichteten von einer klinischen Verlaufsform mit rapid-cycling in der Vergangenheit (= >4 Episoden / Jahr). Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass alle Patienten während der Studie eine phasenprophylaktische oder antipsychotische Medikation einnahmen. 6 Patienten erhielt zusätzlich eine antidepressive Medikation. Alle Patienten befanden sich, unabhängig von klinischer Verlaufsform oder Medikation seit mindestens fünf Monaten in einer euthymen Stimmungslage und in regelmäßiger ambulanter Behandlung in der Psychiatrischen Institutsambulanz.

Eine Darstellung der klinischen Verlaufsform und dominierenden Symptomatik, sowie bei Studieneinschluss bestehende Medikation ist der nachfolgenden **Tabelle 1** und **2** zu entnehmen:

Tabelle 1 Klinische Charakteristika der Probanden mit bipolarer Störung (n=24)

Durchschnittliches Alter bei Erstmanifestation	28,65 Jahre (SD = 9,07)
Durchschnittliche Erkrankungsdauer	15,05 Jahre (SD = 8,06)
Durchschnittliche Anzahl affektiver Episoden	10,65 (SD = 6,85)
Depressive Episoden	5,87 (SD = 4,61)
Manische Episoden	2,45 (SD = 2,58)
Hypomanische Episoden	1,64 (SD = 2,74)
Gemischte Episoden	0,80 (SD = 1,74)

SD = Standardabweichung

Tabelle 2 Medikation in der Patientengruppe

Phasenprophylaktika	n = 20
Lithium	n = 9
Lamotrigin	n = 5
Valproat	n = 5
Carbamazepin	n = 1
Antipsychotika	n = 23
Aripiprazol	n = 12
Quetiapin	n = 9
Olanzapin	n = 1
Amisulprid	n = 1
Antidepressiva	n = 6
Citalopram	n = 2
Venlafaxin	n = 3
Trimipramin	n = 1

Angehörige und gesunde Kontrollen wurden ebenfalls in Berlin via e-Mail, medialer Werbung, in psychiatrischen Kliniken und Praxen, sowie Selbsthilfegruppen rekrutiert.

Zur Verifizierung einer positiven Familienanamnese in der Gruppe der Angehörigen erfolgte eine neuropsychologische Testung der betroffenen Familienangehörigen anhand eines SKID-1 oder es erfolgte ein schriftlicher Nachweis einer klinisch

gesicherten Diagnose einer bipolaren Störung, zum Beispiel anhand eines Arztbriefes. Angehörige wiesen in ihrer Familienanamnese keine weiteren psychiatrischen Erkrankungen auf. Ebenso führte das Auftreten psychiatrischer Erkrankungen in der Familie zum Ausschluss in der Gruppe der gesunden Kontrollen.

Sowohl Angehörige als auch gesunde Kontrollen hatten ihrerseits eine negative psychiatrische Anamnese, welche für die Angehörigen anhand eines vollständigen SKID-1 bestätigt wurde. Für die Kontrollkohorte erfolgte ein SKID-1 Screening.

Beide Kohorten hatten auf Lebenszeit keine psychopharmakologische Behandlung.

Weitere Ausschlusskriterien stellten für alle Probanden zudem schwerwiegende internistische und neurologische Erkrankungen, schwere Kopfverletzungen in der Anamnese und das Tragen eines Herzschrittmachers als Ausschlusskriterium für die fMRT dar. Neben den demographischen Daten (Geschlecht, Alter) wurden bei allen Probanden zudem die Händigkeit (rechts, links, beidseitig) und die Bildungsjahre erfragt. Die verbale Intelligenz wurde an Hand des *Multiple Choice Vocabulary Test* (MWT-B) erhoben, welcher ein reliables und vielfach getestetes Instrument zur Messung kristalliner Intelligenz darstellt (Lehrl et al., 1995). Dem Probanden werden hierbei 37 Zeilen mit jeweils 5 Wörtern, von denen jedoch nur eines eine reale Bedeutung hat, gezeigt. Die Aufgabe ist es, dieses Wort zu markieren, wobei es hierbei kein Zeitlimit gibt, sodass die Beanspruchung gegenwärtiger kognitiver Fähigkeiten relativ gering ist und somit keiner wesentlichen Beeinflussung aktueller psychiatrischer Symptomatik unterliegt.

3.3 Paradigma

In der hier vorliegenden Studie wählten wir eine Cartoon Aufgabe (s. **Abbildung 2**), welche eine affektive ToM beansprucht. Dem Probanden werden hierbei 16 *false belief* Cartoons 1. Ordnung mit jeweils drei einzelnen Bildabschnitten gezeigt und in der ToM-Kondition (**Abbildung 2 a**) gefragt, ob der Protagonist sich im Vergleich zum vorherigen Bild **besser / gleich / schlechter** fühlt. In der Kontrollaufgabe (**Abbildung 2 b**), welche ebenfalls aus einer Cartoonsequenz bestand, muss der Proband Änderungen in der Anzahl der zu sehenden Lebewesen im Vergleich zum vorherigen Bild mit **mehr / gleich viele / weniger** angeben. Die Konditionen werden abwechselnd gezeigt, sodass

jede Kondition insgesamt achtmal, jedoch mit jeweils wechselnden Szenarien, präsentiert wird.

Der vollständige Versuchsablauf umfasste ca. 8 Minuten, wobei Eingangs das Vorlesen der Instruktion (6,53 Sekunden) erfolgte und im Anschluss die jeweiligen Cartoons mit drei aufeinanderfolgenden Bildern (je 7,53 Sekunden) präsentiert wurden.

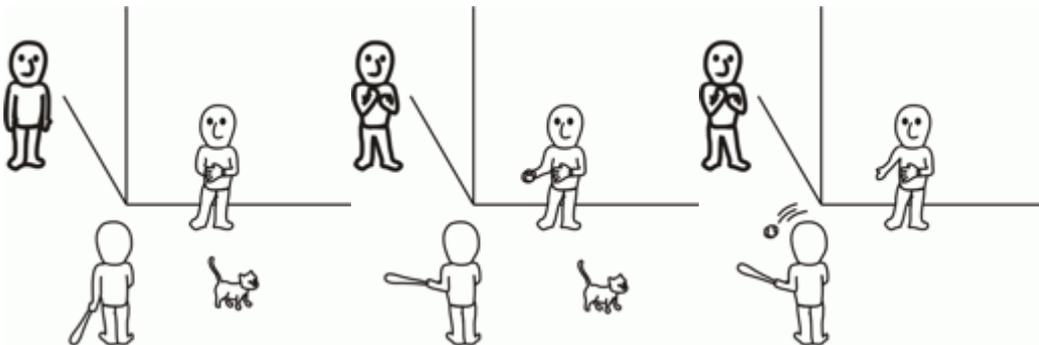
Vor Beginn der fMRT Untersuchung wurden alle Probanden die Instruktionen und eine beispielhafte Cartoon-Aufgabe, welche später nicht Teil der Präsentation war, gezeigt und die Probanden hinsichtlich ihrer Strategie zur Aufgabenbeantwortung befragt um ein ausreichendes Aufgabenverständnis während der fMRT Messung gewährleisten zu können.

Die Auswahl der Cartoons für die ToM-Kondition erfolgte durch eine behaviorale Untersuchung von 44 Studenten (23 weiblich, 21 männlich; Durchschnittsalter 22,23 Jahre; SD = 2,65 Jahre) eines Kurses für medizinische Psychologie der Universität Bonn. Wir wählten für unsere Studie nur die Cartoons, welche die höchste Übereinstimmung in der affektiven Bewertung zeigten.

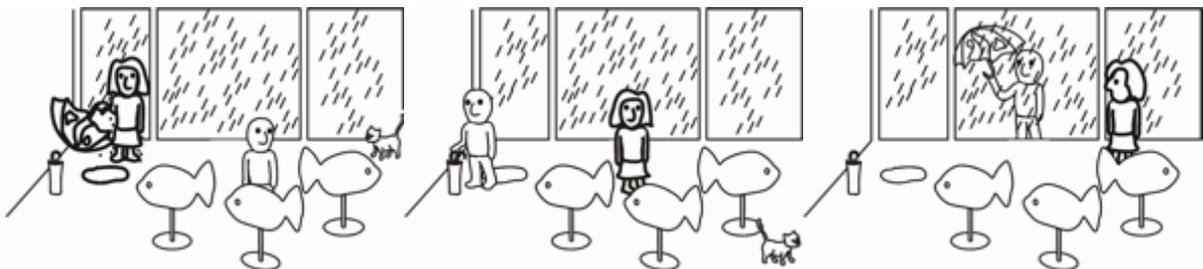
Die Validität des Cartoon-Paradigma zur Anwendung im Rahmen einer fMRT Untersuchung konnte, wie in der Einleitung dargestellt, bereits in vorherigen Studien nachgewiesen werden ((Mohnke et al., 2016, 2014; Schnell et al., 2011; Walter et al., 2011).

Abbildung 2 Cartoon Task

a) ToM-Kondition: Der Proband versetzt sich in die Perspektive der schwarz umrandeten Person am linken, oberen Bildschirmrand und sieht eine ihm gegenüberstehende Person mit Baseballschläger. Im zweiten Bild hebt diese Person den Schläger an, der Protagonist fühlt sich bedroht und somit **schlechter** als auf dem Bild zuvor. Im dritten Bild erkennt der Protagonist, dass der Gegenüber den Baseballschläger im Rahmen eines Spiels benutzt, da ihm ein Ball zugeworfen wird. Der Protagonist fühlt sich nun **besser** als auf dem Bild zuvor.



b) Kontrollkondition: Auf dem ersten Bild sind drei Lebewesen zu erkennen. Auf dem zweiten Bild sind ebenfalls drei Lebewesen zu erkennen, also **gleich viele** im Vergleich zum vorherigen Bild. Auf dem dritten Bild sind zwei Lebewesen abgebildet, also **weniger** als auf dem Bild zuvor.



3.4 Sequenzprotokoll

Die fMRT Messung erfolgte an einem Siemens (Erlangen, Deutschland) Trio 3T MR Scanner. Das BOLD Signal wurde anhand T2* gewichteter echoplanarer Bildgebungssequenzen (EPs) in absteigender Bildfolge mit folgenden Parametern erhoben: 240 Volumen bestehend aus jeweils 28 axialen Schichten á 4mm mit 25% gap, Wiederholungszeit (TR) = 2000ms, Echozeit (TE) = 30ms, Flipwinkel = 80%, Sichtfeld (FOV) = 192mm.

3.5. Datenanalyse

Verhaltensdaten

Die demographischen Daten, sowie die Performanz der Probanden wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) untersucht. Für die Gruppenunterschiede wurde ein χ^2 -Test für kategoriale und eine ANOVA für kontinuierliche Variablen angewandt. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < .05$ angelegt. Bei signifikanten Unterschieden in den Variablen Alter und Bildungsjahre wurden diese als Kovariaten in die ANOVA zur erneuten Berechnung der behavioralen Daten eingeschlossen, zudem bildeten wir aus der Kontrollgruppe zwei, separat für Alter, Geschlecht, Bildungsjahre, Intelligenz und Händigkeit gematchte Kontrollgruppen für die Gruppe der Patienten bzw. Angehörigen und rechneten hier einen χ^2 -Test für kategoriale und einen Zweistichproben t-Test für kontinuierliche Variablen.

Intrasubjektanalyse (Vorverarbeitung und 1st Level Analyse)

Für die Bildverarbeitung und statistische Datenanalyse wurden die Methoden des *Statistical Parametric Mapping* mit dem Programm SPM8 (2009, The Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK) angewandt. Zunächst wurden die erhobenen Daten im Rahmen der Vorverarbeitung (*preprocessing*) bezüglich der Aufnahmezeitpunkte korrigiert (*slice time correction*). Anschließend erfolgte eine Korrektur in Bezug auf Kopfbewegungen des Probanden (*realignment*) mit $< 3\text{mm}$ Translation und $< 3^\circ$ Rotation zwischen den einzelnen Volumen. Für die Intersubjektanalyse (*2nd Level*) wurden die Aufnahmen jedes einzelnen Probanden abschließend auf ein Standardtemplate des Montreal Neurological Institute (Montreal, Canada) mit einer $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}$ Voxelgröße normalisiert und mit einem 9mm *full-width-at-half-maximum* Gauß-Filter geglättet.

Die 1st Level Analyse entspricht einer Intrasubjektanalyse und erfolgt für den einzelnen Probanden nach der Gleichung des allgemein linearen Modells (GLM): $y = x * \beta + \epsilon$. In der genannten Gleichung wird der Einfluss einer unabhängigen Variablen oder eines Regressors (x) auf eine abhängige Variable (y) ermittelt. y steht hierbei für den BOLD-Kontrast eines einzelnen Voxel. x bezeichnet die jeweiligen Regressoren, β die Effektstärke und ϵ den Fehlerwert, also den Anteil des BOLD Kontrast, welcher nicht durch den Regressor erklärt werden kann. Als feste Regressoren definierten wir fünf Messzeitpunkte (Präsentation der Story, Instruktionen, ToM Kondition, Kontrollkondition, Tastendruck), sowie sechs Regressoren zur Modulation von Kopfbewegungen, welche für jeden Probanden in die Analyse einbezogen wurden. Das GLM ist eine Erweiterung der multiplen Regressionsanalyse. Es besteht statt einer abhängigen Variablen eine Vielzahl - in der vorliegenden Studie in Form der BOLD Kontraste über die Dauer des Scans.

Funktionelle Konnektivität

Die funktionelle Konnektivität in Abhängigkeit von der ToM Aufgabe wurde mittels gPPI beurteilt. Die einzelnen Saaten (*engl.: seed*) wurden anhand der zuvor mittels ANCOVA erhobenen Gruppenunterschiede zwischen Patienten, Angehörigen und gesunden Kontrollen in der ToM-Aufgabe definiert. Unter Verwendung der Einzelvariablen der Voxel, welche innerhalb eines 6mm Raumes innerhalb der linken TPJ (x = 60, y = 37, z = 12), rechten TPJ (x = 60, y = 34, z = 18) und dem rechten MTG (x = 54, y = 55, z = 9) lokalisiert waren, wurden die individuellen Zeitserien extrahiert und von der hämodynamischen Antwortfunktion dekonvolviert.

Mit diesen Daten wurden nun weitere 1st Level Modelle für jeden Probanden errechnet, welche, neben den genannten Zeitserien, auch die bereits genannten Aufgabenspezifischen Regressoren als psychologische Variablen, die Interaktion von Aufgabenspezifischem Regressor und Zeitserie als psychophysiologische Interaktion und Bewegungsregressoren beinhalteten.

Intersubjektanalyse (2nd Level Analyse)

Die Intersubjektanalysen zur neuronalen Aktivierung erfolgten unter Benutzung einer Kovarianzanalyse (ANCOVA), welche die jeweilige Gruppe als Zwischensubjektfaktor und als Kovariaten Geschlecht, Alter, Bildungsjahre und die Anzahl korrekter ToM-Antworten einschloss.

Der Einschluss aller drei Gruppen in die Kovarianzanalyse hat den Vorteil einer größeren statistischen Aussagekraft der Ergebnisse, sowie der Möglichkeit eines direkten Vergleiches aller drei Gruppen. In der vorliegenden Studie ergab sich hieraus jedoch die Problematik, dass die Patientengruppe in den demographischen Variablen ein signifikant höheres Alter und mehr Bildungsjahre aufzeigte und zudem ein signifikanter Unterschied in der Anzahl korrekter ToM-Antworten (Angehörige > Patienten; s. **Tabelle 4**) bestand. Wir begegneten diesem Problem, indem wir erstens die genannten Variablen als Kovariaten einschlossen und zweitens den Einfluss von Alter und Bildungsjahren auf die neuronale Aktivierung und funktionelle Konnektivität für alle Probanden in der Intersubjektanalyse ausblendeten.

Zum Ausschluss einer möglichen Restwahrscheinlichkeit, dass die gezeigten Gruppenunterschiede auf statistischen Unterschieden demographischer Daten basieren könnten, bildeten wir aus der Kontrollgruppe zwei, separat für Alter, Geschlecht, Bildungsjahre, Intelligenz und Händigkeit gematchte Kontrollgruppen für die Gruppe der Patienten bzw. Angehörigen und rechneten jeweils einen Zweistichproben t-Test mit den Kovariaten Alter und Geschlecht.

Da wir mit einem Zweistichproben t-Test jedoch keinen direkten Vergleich von Patienten- und Angehörigengruppe erreichen können, werde ich im Ergebnisteil beide Testverfahren (ANCOVA und t-Test) darstellen und abschließend kritisch in die Diskussion einbeziehen.

Ein grundsätzliches Problem des GLM besteht darin, dass es sich um ein Voxel-basiertes Analyseverfahren handelt, sodass bei einer Untersuchung des gesamten Gehirns multiple Vergleiche vorliegen, was eine Adjustierung des Signifikanzniveaus - zum Beispiel durch eine Bonferroni Korrektur - erforderlich macht. Hieraus ergibt sich jedoch eine deutliche Abnahme der Effektstärken, da jedes Voxel als unabhängig vom benachbarten Voxel betrachtet wird. Die *region of interest* (ROI)-Analyse bietet hier eine Alternative, bei welcher nur als relevant für die Fragestellung erachtete und a priori festgelegte Hirnregionen untersucht werden. Grundsätzlich werden hierbei im Sinne einer Parzellierung spezifische Cluster definiert, die auf funktioneller, struktureller oder auch zellulärer Ebene eine Einheit darstellen (de Reus and van den Heuvel, 2013).

Für die vorliegende Studie definierten wir an Hand der Ergebnisse aus einer Metaanalyse von van Overwalle et al. zur neuronalen Basis der ToM (Overwalle, 2009)

folgende vier Hirnareale als ROIs: medialer präfrontaler Kortex (mPFC), bestehend aus den medialen und superioren frontalen Gyri beidseits; temporoparietaler Übergang (TPJ), bestehend aus den medialen und superioren temporalen Gyri beidseits, Gyrus angularis und Gyrus supramarginalis beidseits; posteriorer cingulärer Kortex (PCC) und Precuneus. Entsprechend der Methode zur literaturbasierten Erstellung eines anatomischen Atlas für die fMRT (Schubert et al., 2008) nutzten wir unter Anwendung der TWURoi Toolbox die anatomischen Koordinaten der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien. Das Signifikanzniveau wurde FWE-korrigiert mit $p < .05$ festgelegt.

Unter Anwendung der nachfolgend aufgeführten Gleichung berechneten wir eine 3D Gaußsche Normalverteilung für die Wahrscheinlichkeit, dass ein Voxel innerhalb einer anatomischen ROI eine neuronale Aktivierung entsprechend der genannten Literatur aufweist (Turkeltaub et al., 2002). C steht hierbei für die Kovarianzmatrix aller Koordinaten x , y , z der zugrundeliegenden Literatur und \bar{x} , \bar{y} , \bar{z} stellen die Durchschnittswerte der jeweiligen Koordinaten x , y , z dar (Nielsen and Hansen, 2002).

$$G(x, y, z) = \frac{1}{2\pi \sqrt{|Det(C)|}} \exp\left(-\frac{1}{2} \begin{bmatrix} x - \bar{x} & y - \bar{y} & z - \bar{z} \end{bmatrix} C^{-1} \begin{bmatrix} x - \bar{x} \\ y - \bar{y} \\ z - \bar{z} \end{bmatrix}\right)$$

Die äußere Begrenzung der finalen ROIs wurde definiert durch die äußere Begrenzung der anatomischen ROIs und einem Grenzbereich, welcher zwei Standarddeviationen der Normalverteilung entsprach. Hierdurch können insbesondere anatomische ROIs, welche eine funktionale Unterteilung aufweisen, auf relevante Koordinaten reduziert werden. Die endgültige Größe der in unseren Berechnungen angewandten ROIs betrug für den medialen präfrontalen Cortex 545 Voxel, den linken temporoparietalen Übergang 604 Voxel, den rechten temporoparietalen Übergang 685 Voxel und den PCC / Precuneus 692 Voxel.

Eine Ausnahme von der Methode der *a priori* definierten ROIs wählten wir für unsere erste Hypothese einer spezifischen neuronalen Aktivierung während der ToM- gegenüber der Kontrollaufgabe und entschieden uns für eine Ganzhirnanalyse mit

einem FWE-korrigiertem Signifikanzniveau mit $p < 0.01$, um das angewandte Paradigma zu validieren und einen explorativen Überblick über die neuronalen Aktivierungen aller drei Gruppen zu gewinnen.

4. Ergebnisse

4.1. Verhaltensdaten

Die demographischen Daten sind **Tabelle 3** zu entnehmen. Es erfolgte zur besseren Übersicht eine Trennung in drei Teile, wobei **A)** die demographischen Daten der gesamten Stichprobe und **B)** und **C)** die demographischen Daten von Patienten und Angehörigen mit der jeweils nach Alter, Geschlecht, Bildungsjahren, Intelligenz und Händigkeit gematchten Kontrollgruppe darstellen. Wie bereits zuvor beschrieben, zeigte sich in der Gesamtprobe ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Angehörigen bezüglich des Alters und der Bildungsjahre, sodass wir uns entschieden für die behavioralen Daten zwei Analysen durchzuführen. Zunächst eine ANOVA zur Untersuchung möglicher Gruppeneffekte unter direktem Vergleich aller drei Gruppen und zusätzlich ein Zweistichproben-t-Test für die Analyse der Patienten und Angehörigen getrennt voneinander mit jeweils gematchter Kontrollgruppe.

In der behavioralen Analyse (s. **Tabelle 4**) zeigte sich in der ANOVA ein signifikanter Effekt der Kondition (ToM- versus Kontrollaufgabe) auf Reaktionszeit und Richtigkeit der Antworten. Patienten, Angehörige und gesunde Kontrollen zeigten bei Beantwortung der ToM Aufgabe im Vergleich zur Kontrollaufgabe eine längere Reaktionszeit und eine geringere Anzahl korrekter Antworten (**Tabelle 4, Teil D**). Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Gruppeneffekt bei der Korrektheit der Antworten. In der post-hoc Analyse sahen wir dies durch einen Gruppenunterschied zwischen Patienten und Angehörigen bedingt, wobei die Angehörigen eine signifikant höhere Anzahl korrekter Antworten aufwiesen als die Patientenkohorte (ToM Aufgabe: $F(1,43) = 6.58$, $p < 0.05$; Kontrollaufgabe: $F(1,43) = 4.09$, $p < 0.05$).

Bei signifikanten Unterschieden im Alter und den Bildungsjahren zwischen Patienten und Angehörigen schlossen wir diese beiden Faktoren als Kovariaten ein und konnten zeigen, dass eine direkte Korrelation zwischen Alter und Anzahl korrekter ToM-Antworten bestand (**Tabelle 5**) und der zuvor beschriebene Gruppenunterschied in der Performanz nicht bestätigt werden konnte (**Tabelle 6**).

Zusammenfassend ist für die Aufgabenperformanz festzuhalten, dass sowohl beim direkten Vergleich aller drei Gruppen, als auch in der Analyse mit jeweils gematchter Kontrollgruppe (Zweistichproben t-Test; **Tabelle 4, Teil E und F**) keine Gruppeneffekte auf die Performanz nachgewiesen werden konnten.

Tabelle 3 Demographische Daten nach Einteilung in Gesamtprobe (χ^2 Test / ANOVA) versus gematchte Kontrollgruppe (χ^2 Test / Zweistichproben t-Test)

A) Gesamtprobe (n=126)	Patienten (n=24)	Angehörige (n=21)	Kontrollen (n=81)	Statistik	post-hoc Test
Geschlecht (Mann / Frau)	12/12	7/14	40/41	$\chi^2=1.85$	---
Alter Jahre, Durchschnitt \pm SD	44.75 \pm 12.21	31.00 \pm 11.17	35.57 \pm 9.34	F=11.14*	Patienten > Angehörige / Kontrollen
Bildungsjahre Jahre, Durchschnitt \pm SD	17.75 \pm 2.93	15.64 \pm 2.54	15.14 \pm 2.62	F=8.91*	Patienten > Angehörige / Kontrollen
Verbale Intelligenz ¹ Durchschnitt \pm SD	30.57 \pm 4.11	30.48 \pm 3.12	29.96 \pm 2.98	F=0.41	---
Händigkeit (rechts / links / beidseitig)	18/3/0 [#]	20/0/1	67/9/5	$\chi^2=4.25$	---
B) Patienten versus gematchte Kontrollen (n=48)	Patienten (n=24)	Kontrollen (n=24)	Statistik		
Geschlecht (Mann / Frau)	12/12	12/12	---		
Alter Jahre, Durchschnitt \pm SD	44.75 \pm 12.21	42.46 \pm 7.35	t=0.79		
Bildungsjahre Jahre, Durchschnitt \pm SD	17.75 \pm 2.93	16.56 \pm 3.05	t=1.38		
Verbale Intelligenz ¹ Durchschnitt \pm SD	30.57 \pm 4.11	30.92 \pm 2.65	t=-0.35		
Händigkeit (rechts / links / beidseitig)	18/3/0 [#]	21/3/0	$\chi^2=0.03$		
C) Angehörige versus gematchte Kontrollen (n=42)	Angehörige (n=21)	Kontrollen (n=21)	Statistik		
Geschlecht (Mann / Frau)	7/14	7/14	---		
Alter Jahre, Durchschnitt \pm SD	31.00 \pm 11.17	31.00 \pm 9.57	t=0.00		
Bildungsjahre Jahre, Durchschnitt \pm SD	15.64 \pm 2.54	15.02 \pm 1.94	t=0.89		
Verbale Intelligenz ¹ Durchschnitt \pm SD	30.48 \pm 3.12	30.29 \pm 2.69	t=0.20		

Händigkeit (rechts / links / beidseitig) 20/0/1 19/0/2 $\chi^2=0.36$

Post-hoc Test: > = signifikanter Gruppenunterschied, / = kein Gruppenunterschied; SD = Standardabweichung

¹Untersucht an Hand des *Multiple Choice Vocabulary Test* (MWT-B)

#Fehlende Datensätze von drei Probanden

*p < 0,05

Tabelle 4 Aufgabenperformanz in der ToM- versus Kontrollkondition nach Einteilung in Gesamtprobe (ANOVA, ohne Einschluss der Kovariaten Alter und Bildungsjahre) versus gematchte Kontrollgruppe (Zweistichproben t-Test)

D) Gesamtprobe (n=126)	Patienten (n=24)	Angehörige (n=21)	Kontrollen (n=81)	Statistik
Reaktionszeiten, Durchschnitt ± SD				
ToM	3.42±0.69	3.08±0.42	3.13±0.57	Gruppe: F=1.85
Kontrollkondition	2.75±0.52	2.49±0.57	2.49±0.57	Kondition: F=123.83*
Gruppe x Kondition: F=1.59				
Anzahl korrekter Antworten, Durchschnitt± SD				
ToM	13.17±1.61	14.29±1.27	13.58±1.59	Gruppe: F=3.91* (Angehörige > Patienten,Angehörige / gesunde Kontrollen, Patienten / gesunde Kontrollen)
Kontrollkondition	14.46±0.98	15.05±0.97	14.91±0.99	Kondition: F=44.96*
Gruppe x Kondition: F=1.10				
E) Patienten versus gematchte Kontrollen (n=48)	Patienten (n=24)	Kontrollen (n=24)	Statistik	
Reaktionszeiten, Durchschnitt ± SD				
ToM	3.42±0.69	3.52±0.48	Gruppe: F=1.88;	
Kontrollkondition	2.75±0.52	3.08±0.75	Kondition: F=35.79*; Gruppe x Kondition: F=1.48	
Anzahl korrekter Antworten Durchschnitt ± SD				
ToM	13.17±1.61	12.83±1.71	Gruppe: F=0.14;	
Kontrollkondition	14.46±0.98	14.54±1.18	Kondition: F=40.75*; Gruppe x Kondition: F= 0.79	
F) Angehörige versus gematchte Kontrollen (n=42)	Angehörige (n=21)	Kontrollen (n=21)	Statistik	
Reaktionszeiten, Durchschnitt ± SD				
ToM	3.08±0.42	2.84±0.39	Gruppe: F=1.96;	
Kontrollkondition	2.49±0.57	2.36±0.48	Kondition: F=77.02*; Gruppe x Kondition: F=0.73	
Anzahl korrekter Antworten,				

Durchschnitt ± SD			
ToM	14.29±1.27	14.19±1.60	Gruppe: F=0.13; Kondition: F=7.89*; Gruppe x Kondition: F=0.00
Kontrollkondition	15.05±0.97	14.95±0.92	

Post-hoc Test: > = signifikanter Gruppenunterschied, / = kein Gruppenunterschied; SD = Standardabweichung;
ToM = Theory of Mind
*p < 0,05

Tabelle 5 Statistische Korrelation zwischen Alter / Bildungsjahren und Aufgabenperformanz

	Alter	Bildungsjahre
Reaktionszeiten		
ToM-Kondition	r=.35, p<.01	r=.12, p=.20
Kontroll-Kondition	r=.36, p<.01	r=.06, p=.50
Anzahl korrekter Antworten		
ToM-Kondition	r=-.40, p<.01	r=-.01, p=.89
Kontrollkondition	r=-.37, p<.01	r=-.09, p=.32

N = 126 (Gesamtgruppengröße); ToM = Theory of Mind

Tabelle 6 Statistische Gruppeneffekte auf die Aufgabenperformanz unter Einschluss von Alter / Bildungsjahren als Kovariaten

Kovariate	Reaktionszeiten			Antwortgenauigkeit		
	Gruppe	Kondition	Gruppe x Kondition	Gruppe	Kondition	Gruppe x Kondition
Keine	F=1.85; p=.16	F=123.83; p<.01	F=1.59; p=.21	F=3.91; p=.02	F=44.96; p<.01	F=1.11; p=.33
Alter	F=0.02; p=.98	F=18.78; p<.01	F=1.93; p=.15	F=0.53; p=.59	F=0.31; p=.58	F=0.83; p=.44
	Effekt der Kovariate: F=18.13; p<.01			Effekt der Kovariate: F=27.22; p<.01		
Bildungsjahre	F=1.40; F=4.16; F=0.01; p=.25	p=.04	p=.94	F=3.71; F=3.10; F=1.11; p=.03	p=.08	p=.34
	Effekt der Kovariate: F=0.29; p=.59			Effekt der Kovariate: F=0.01; p=.93		

N = 126 (Gesamtgruppengröße); Antwortgenauigkeit bezieht sich auf die Anzahl korrekter Antworten

4.2. Funktionelle Bildgebung

Nachfolgend möchte ich die Befunde zur funktionellen Bildgebung vorstellen. Zu betonen ist hierbei, dass bei der fMRT die neuronale Aktivierung indirekt über den BOLD-Kontrast - also die Veränderung der Durchblutung über die Zeit - gemessen wird. Bei der nachfolgenden Darstellung unserer Ergebnisse werde ich der Einfachheit halber dennoch von *neuronaler Aktivierung* sprechen.

Wie zuvor in der Analyse der Performanz, konnte auch in Bezug auf die neuronale Aktivierung in allen drei Gruppen ein signifikanter Unterschied zwischen ToM Aufgabe und Kontrollaufgabe gezeigt werden. Nachfolgend werden zunächst die Haupteffekte tabellarisch für alle Gruppen getrennt dargestellt (**Tabelle 7**) und im Anschluss die Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen beschrieben (**Abbildung 3**).

Haupteffekte für ToM in Patienten, Angehörigen und Kontrollen

Zur Bestätigung unserer ersten Hypothese einer signifikanten Aktivierung von ToM-spezifischen Hirnarealen rechneten wir für alle drei Gruppen eine FWE-korrigierte Ganzhirnanalyse, welche eine signifikante Aktivierung frontaler, temporaler und parietaler Hirnareale in der Tom-Aufgabe gegenüber der Kontrollaufgabe. Eine detaillierte Auflistung der neuronalen Aktivierungen mit topographischer Lage ist **Tabelle 7** zu entnehmen.

Tabelle 7 Darstellung der Hirnregionen welche eine signifikante Aktivierung für die ToM- gegenüber der Kontrollaufgabe zeigen. Die Haupteffekte gelten für Patienten, Angehörige und gesunde Kontrollen.

	Patienten (n = 24)		Angehörige (n = 21)		Kontrollen (n = 81)										
		x	y	z	t		x	y	z	t		x	y	x	t
FRONTAL															
Medialer G. frontalis sup.	L	-9	41	51	13,80	L	-9	59	27	9,75	L	-6	56	33	16,74
	R	3	59	33	9,41	R	9	62	21	9,15					
G. frontalis sup.	L	-12	59	27	12,91	L	-21	53	33	8,79					
G. frontalis medius	L	-36	20	42	9,35										
	R	42	8	45	9,31										
G. frontalis inf. (p. orbitalis)	L	-45	29	-15	15,68	L	-24	11	-18	10,59	L	-48	23	-12	16,16
	R	39	29	-18	9,74	R	54	26	0	12,81	R	57	29	0	14,21

G. frontalis inf. (p. triangularis)	L	-51	20	6	8,76	L	-57	20	12	9,16					
	R	54	23	24	9,69	R	60	23	15	10,54					
Supplementär- motorischer Kortex	L	-9	11	66	14,00	L	-9	11	69	7,99	L	-9	20	63	14,96
	R					R	3	11	66	8,54					
G. praecentralis	R	42	-1	48	7,19						R	45	5	54	6,31
G. rectus	L	-3	50	-18	8,43										
TEMPORAL															
G. temporalis medius	L	-42	-58	12	12,98	L	-51	-64	24	14,49	L	-54	-58	21	19,02
	R	51	-61	24	12,87	R	60	-40	0	12,72	R	57	-55	5	14,77
G. temporalis sup.	L	-45	-49	27	11,54										
	R	48	-55	27	14,20	R	60	-55	27	9,80	R	54	-52	24	14,53
G. temporalis inf.	L	-54	-28	-15	8,94	L	-60	-10	-24	13,77	L	-48	2	-36	15,71
	R	51	-13	-21	11,07	R	48	5	-39	13,78					
Temporalpol						L	-36	20	-21	8,86	L	-45	14	-36	15,97
						R	48	23	-15	9,73	R	45	17	-36	12,13
PARIETAL															
G. supramarginalis	L	-57	-52	33	9,32	R	51	-49	30	9,47					
	R	51	-49	27	13,60										
G. angularis	L	-51	-67	33	11,07										
Precuneus	L	-9	-55	42	9,04	L	-6	-55	63	9,50					
OKZIPITAL															
G. calcarinus	R	12	-100	12	11,08	R	123	-97	12	16,46	L	-3	-100	3	9,67
											R	12	-97	9	16,75
Cuneus						L	-6	-94	27	7,44	L	-3	-88	42	5,24
						R	9	-94	30	7,81					
G. occipitalis Medius						L	-39	-79	39	7,87					
CEREBELLUM															
Lobulus VIIa crus I											R	27	-79	-33	20,22
Lobulus VIIa crus II	L	-24	-76	-36	17,11	L	-21	-79	-39	14,57	L	-21	-76	-36	14,99
	R	24	-79	-36	10,89	R	27	-79	-39	14,28					
Lobulus IX											L	-6	-58	-45	10,54
											R	6	-55	-45	11,07
SUBKORTIKAL															
Cortex cingularis post.	L	-9	-52	30	7,68						L	-6	-55	36	10,21
	R	3	-52	33	8,05										
Cortex cingularis ant. (p. medialis)	L	-9	-40	39	8,21										
Thalamus	L	-6	-31	6	7,61						L	-6	-28	0	8,61
Amygdala						L	-9	-13	-15	9,95	L	-12	-13	-15	6,85
Hippocampus						L	-18	-7	-15	9,09					
G. parahippocampalis						L	-12	-10	-21	8,94					
Ncl. Caudatus											R	12	5	12	7,32
Globus pallidus	L	-18	-4	9	7,89										
	R	18	-1	9	6,63										
Putamen	L	-18	5	9	7,13										

Kontraste in der Aktivierung in der ToM-Kondition > Kontrollkondition. Ganzhirnanalyse mittels *Statistical Parametric Mapping*. $p < 0,01$, FWE-korrigiert. Darstellung entsprechend der Koordinaten des *Montreal Neurological Institute (MNI)*. x, y, z = Lokalisation in mm innerhalb der drei Achsen. L = links; R = rechts.

Patientengruppe vs. Kontrollgruppe

Um unsere zweite Hypothese einer signifikant verminderten neuronalen Aktivierung der ToM in der Patienten- gegenüber der Kontrollkohorte zu testen, rechneten wir eine ANCOVA unter Einschluss der gesamten Kontrollkohorte und eine Zweistichproben t-Test mit gematchter Kontrollgruppe.

Die Gruppe der Patienten zeigte eine signifikant geringere Aktivierung der linken TPJ, sowohl im Vergleich mit der gesamten (x = -60, y = -40, z = 12; Z = 3.65, pFWE-ROI = 0.016), als auch mit der gematchten Kontrollgruppe (x = -60, y = -37, z = 12; Z = 4.02, pFWE-ROI = 0.005), sodass wir unsere Hypothese bestätigen können.

Im Vergleich mit der gematchten Kontrollgruppe zeigte die Patientenkohorte zudem eine signifikant geringere Aktivierung der rechten TPJ (x = 60, y = -34, z = 18; Z = 4.44, pFWE-ROI = 0.001), wohingegen im Vergleich mit der gesamten Kontrollgruppe lediglich ein Trend zur Hypoaktivierung bestand (x = 63, y = -37, z = 18; Z = 3.27, pFWE-ROI = 0.053).

Patienten zeigten weder im Vergleich mit der gesamten noch mit der gematchten Kontrollgruppe eine stärkere neuronale Aktivierung in einer der untersuchten Hirnregionen.

Patientengruppe vs. Nicht-erkrankte Angehörige 1. Grades

Zur Prüfung unserer dritten Hypothese einer veränderten neuronalen Aktivierung in der Angehörigengruppe zeigte sich in der ANCOVA eine signifikant verstärkte Aktivierung des rechten MTG in der Angehörigen- gegenüber der Patientengruppe (x = 54, y = -55, z = 9; Z = 3.31, pFWE-ROI = 0.047). Eine verstärkte Aktivierung in der Patienten- versus Angehörigengruppe wurde nicht beobachtet.

Nicht-erkrankte Angehörige 1. Grades vs. Kontrollgruppe

Es zeigten sich beim Vergleich der Angehörigengruppe weder mit der gesamten noch mit der gematchten Kontrollgruppe signifikante Gruppenunterschiede.

4.3 Funktionelle Konnektivität (Abbildung 4)

Patientengruppe vs. Kontrollgruppe

Im Vergleich zur gesamten Kontrollgruppe zeigten die Patienten eine signifikant verminderte funktionelle Konnektivität zwischen rechtshemisphärischen Ausgangsregionen und dem linken mPFC (rechte TPJ: $x = -12$, $y = 56$, $z = 33$; $Z = 3.38$, $pFWE\text{-ROI} = 0.041$; rechter MTG: $x = -12$, $y = 41$, $z = 42$; $Z = 3.32$, $pFWE\text{-ROI} = 0.045$). Im Vergleich mit der gematchten Kontrollgruppe ließen sich diese Ergebnisse nicht replizieren.

Eine verstärkte Konnektivität zwischen den untersuchten Hirnregionen konnte für die Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht nachgewiesen werden.

Patientengruppe vs. Nicht-erkrankte Angehörige 1. Grades

Angehörige zeigten im Vergleich mit der Patientengruppe eine signifikant verstärkte Konnektivität zwischen dem rechten MTG und dem rechten mPFC ($x = 6$, $y = 62$, $z = 24$; $Z = 3.54$, $pFWE\text{-ROI} = 0.023$). Weitere signifikante Unterschiede zwischen diesen zwei Kohorten konnten nicht nachgewiesen werden.

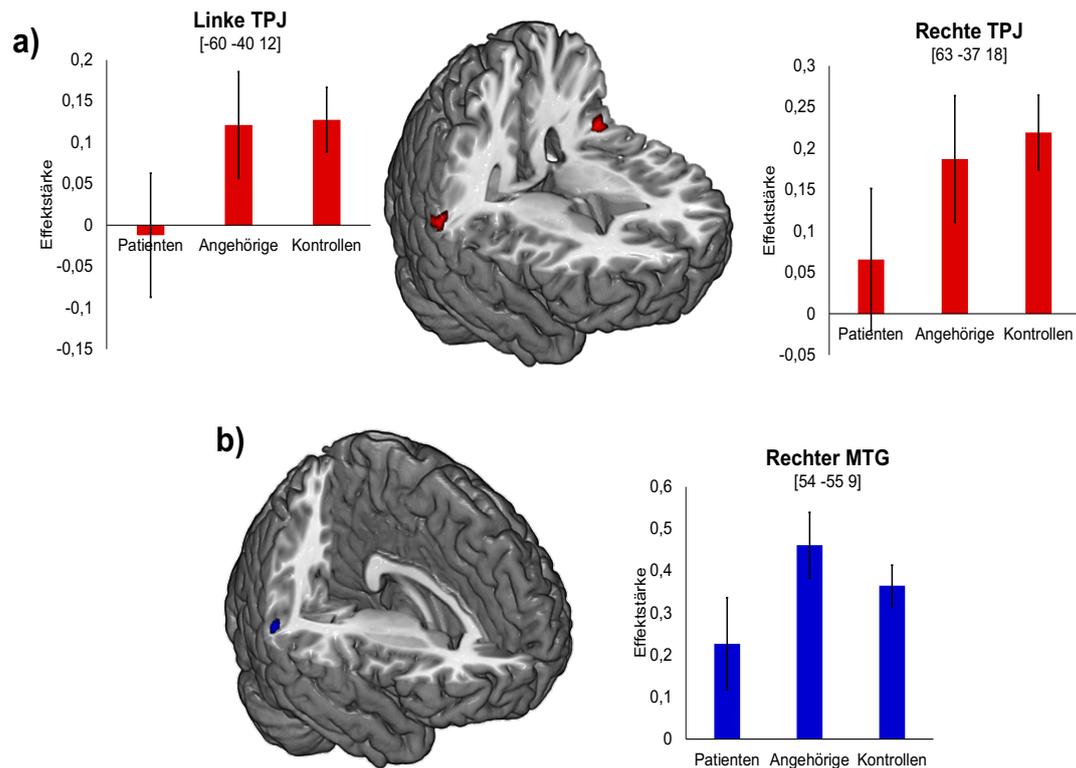
Nicht-erkrankte Angehörige 1. Grades vs. Kontrollgruppe

Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zwischen Angehörigen und Kontrollen gezeigt werden.

Deskriptive Befunde zur Generierung einer neuen Hypothese

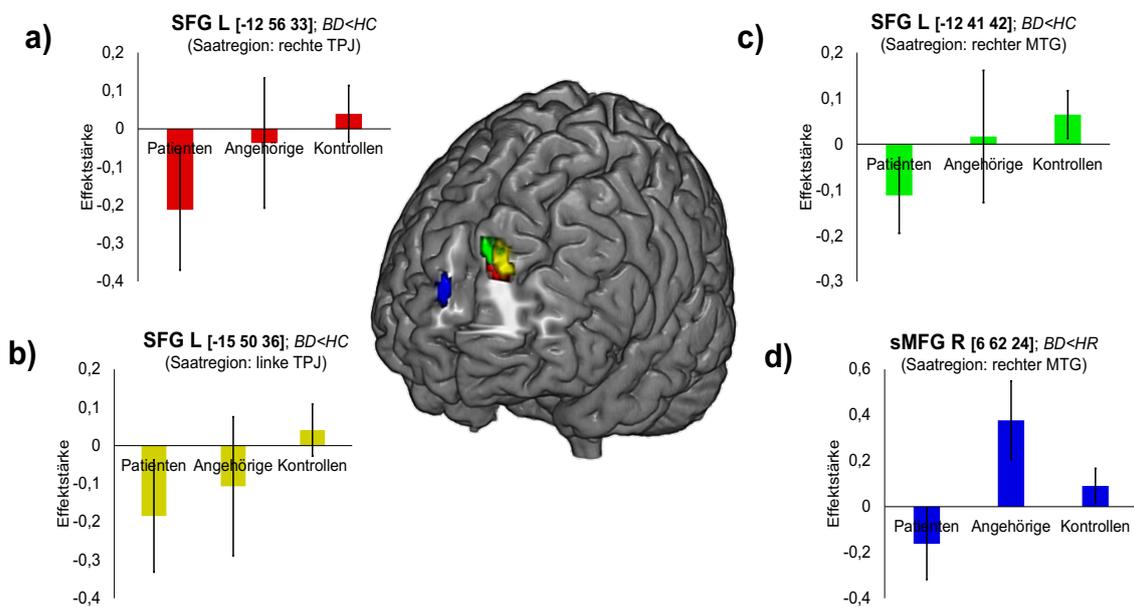
Auf deskriptiver Ebene imponierte für die neuronale Aktivierung der rechten TPJ und die funktionelle Konnektivität zum medialen präfrontalen Cortex der Trend einer intermediären Position der Angehörigen zwischen euthymen Patienten und gesunden Kontrollen. Die mögliche Relevanz dieses Befundes für die Generierung neuer Hypothesen werde ich in der Diskussion erläutern.

Abbildung 3 Signifikante Gruppenunterschiede in der neuronalen Aktivierung während des ToM-Paradigmas. **a)** Die Patientenkohorte (n = 24) zeigte eine signifikant verminderte Hirnaktivierung der linken und rechten TPJ gegenüber der Kontrollkohorte (n = 81). **b)** Patienten mit bipolarer Störung (n = 24) zeigten im Vergleich mit der Angehörigenkohorte (n = 21) eine signifikant Verminderte Rekrutierung des rechten MTG.



Alle Ergebnisse wurden FWE-korrigiert für *a priori* festgelegte ROI ($p < 0.05$). Die Säulen geben die Durchschnittswerte der jeweiligen Kohorte an. Die Fehlerbalken entsprechen einem Konfidenzintervall von 95%.

Abbildung 4 Signifikante Gruppenunterschiede in der funktionellen Konnektivität während des ToM-Paradigmas. **a-c)** Patienten mit bipolarer Störung (BD) (n = 24) zeigten im Vergleich mit gesunden Kontrollen (HC) (n = 81) eine signifikant verminderte funktionelle Konnektivität zwischen der linken und rechten TPJ, sowie dem rechten MTG und dem linken mPFC. **d)** Gegenüber der Angehörigenkohorte (HR) (n = 21) zeigte die Patientenkohorte (BD) (n = 24) eine signifikant verminderte funktionelle Konnektivität zwischen dem rechten MTG und dem rechten mPFC.



Alle Ergebnisse wurden FWE-korrigiert für *a priori* festgelegte ROI ($p < 0.05$). L = links; R = rechts; SFG = Gyrus frontalis superior; sMFG = Gyrus frontalis medius pars superioris. Die Säulen geben die Durchschnittswerte der jeweiligen Kohorte an. Die Fehlerbalken entsprechen einem Konfidenzintervall von 95%.

5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden zum ersten Mal die behavioralen und neuronalen Korrelate einer affektiven ToM bei euthymen Patienten mit bipolarer Störung, nicht-erkrankten Angehörigen 1. Grades und gesunden Kontrollen untersucht und miteinander verglichen. Wir konnten unsere erste Hypothese bezüglich eines zugrundeliegenden neuronalen Netzwerkes bestätigen und eine Aktivierung von medialen präfrontalen und temporoparietalen Hirnarealen in der ToM- gegenüber der Kontrollkondition nachweisen.

Zur neuronalen Dysfunktion in der Patientenkohorte

Nachfolgend möchte ich unsere Ergebnisse einer neuronalen Hypoaktivierung in der Patientenkohorte kritisch diskutieren, mit den bisherigen Studien zur neuronalen Dysfunktion der ToM bei bipolarer Störung vergleichen und wichtige Unterschiede im Studiendesign darstellen.

Zunächst können wir festhalten, dass wir auch unsere zweite Hypothese einer verminderten Aktivierung in ToM-spezifischen Hirnarealen bei euthymen Patienten mit bipolarer Störung bestätigen konnte.

Da sich die Patientenkohorte in den demographischen Daten Alter und Bildungsjahren signifikant von der Angehörigenkohorte unterschied und für beide Faktoren ein Einfluss auf die kognitive Funktion nachgewiesen werden konnte (Dodell-Feder et al., 2020; Henry et al., 2013), entschieden wir uns, diese Faktoren zunächst als Kovariaten in unsere Analyse einzuschließen und eine zusätzliche Analyse mit einer jeweils für die Patienten- und Angehörigengruppe nach Alter, Geschlecht, Bildungsjahren, Intelligenz und Händigkeit gematchten Kontrollgruppe zu rechnen. Um dennoch einen direkten Vergleich von Patienten- und Angehörigengruppe durchführen zu können, entschieden wir uns beide Analysen in die Ergebnisse einzuschließen. Weiterhin verringerte sich durch das Matchen der Kontrollgruppe hier die Fallzahl deutlich, sodass wir auch für eine bessere Signifikanz unserer Ergebnisse die Analysen mit der gesamten Kontrollkohorte einschlossen. Thirion et al. untersuchten in ihrer Studie unter anderem die für eine gute Reliabilität notwendige Fallzahl in fMRT Studien und kamen zu dem Ergebnis, dass eine Fallzahl von >20 notwendig sei und sich die Reliabilität mit Zunahme der Fallzahl verstärke (Thirion et al., 2007).

Unabhängig von der gewählten Analyse konnten wir die bisherigen Ergebnisse einer signifikant verminderten neuronalen Aktivierung des linken temporoparietalen

Übergangs (TPJ) in der Patienten- gegenüber der Kontrollgruppe replizieren. Für die rechte TPJ zeigte sich in der ANCOVA eine signifikante Hypoaktivierung in der Patienten- gegenüber der Kontrollkohorte, auch unter Einschluss der Kovariaten Alter und Bildungsjahre. Im Zweistichproben t-Test mit der gematchten Kontrollgruppe konnte keine statistische Signifikanz, jedoch ein Trend zur Hypoaktivierung nachgewiesen werden.

Während unsere Ergebnisse zur neuronalen Aktivierung einer affektiven ToM kongruent sind mit den Ergebnissen von Malhi et al., welche ein kognitives ToM-Paradigma einsetzten (Malhi et al., 2008), besteht eine Diskrepanz zu den Befunden zur affektiven und kognitiven ToM von Kim et. al., welche eine verstärkte Aktivierung der TPJ in der Patientenkohorte nachweisen konnten (Kim et al., 2009).

Grant et al. wandten in ihrer explorativen Studie ein ToM Paradigma 2. Ordnung an, welches ebenfalls eine affektive und kognitive ToM untersuchte. Auch hier zeigte sich eine Diskrepanz in den Befunden mit einer Hyperaktivierung in der Patienten- gegenüber der Kontrollkohorte in medialen und temporoparietalen Hirnarealen (Grant et al., 2018).

Wie bereits unter **Kapitel 1.7** dargestellt, liegt eine mögliche Ursache variierender Ergebnisse in den jeweils gewählten Aufgabendesigns (Molenberghs et al., 2016). Zwar zeigte die in der Einleitung zitierte Metaanalyse von Bora et al. zur behavioralen Untersuchung der ToM bei bipolarer Störung, dass unabhängig vom Aufgabendesign eine Dysfunktion der ToM nachgewiesen werden konnte (Bora et al., 2016), es bleibt dennoch kritisch zu hinterfragen, inwieweit sich die teils erheblichen Unterschiede in den Paradigmen auf neuronaler Ebene manifestieren.

Die Variabilität des Aufgabendesigns spiegelt sich auch in den bisherigen Studien zur neuronalen Basis der ToM bei bipolarer Störung wider: Anhand des in unserer Studie angewandten affektiven Cartoon-Paradigma erfolgen Schlussfolgerungen über die mentalen Zustände und Gefühle von Protagonisten in menschlichen Interaktionen, wohingegen in der Studie von Malhi et al. (2008) anhand abstrakter geometrischer Figuren eine kognitive ToM untersucht wird.

Im Vergleich mit Kim et al. (2009) welche anhand virtueller Avatare eine affektive und kognitive ToM untersuchten, entscheidet sich unser Paradigma insbesondere durch die Abwesenheit von Gesichtsausdrücken. Dass dies einen Unterschied in der neuronalen

Aktivierung bedingen kann zeigten Schmitgen et al. in ihrer Studie zur affektiven ToM. Im direkten Vergleich zweier ToM-Paradigmen imponierte bei Anwesenheit emotionaler Gesichtsausdrücke eine zusätzliche Aktivierung der Amygdala und zudem eine verminderte Aktivierung des medialen präfrontalen Cortex und dorsaler Anteile des präfrontalen Cortex gegenüber dem ToM-Paradigma ohne Gesichtsausdrücke (Schmitgen et al., 2016).

Grant et al. (2018) entwickelten für ihre Studie ein affektives und kognitives ToM Paradigma 2. Ordnung, welches neben der Perspektivübernahme einer anderen Person auch die Wahrnehmung der eigenen Gefühle erfordert. Wie bereits in der Einleitung dargestellt, stellt sich hier die Frage der korrekten Definition der ToM, welche per se das Hineinversetzen in die Gefühle und Gedanken einer anderen Person und somit eine fremdorientierte Perspektivübernahme beschreibt (Green et al., 2015).

Grant et al. kommen in ihrer Studie zu dem Ergebnis einer neuronalen Hyperaktivierung in der Patienten- gegenüber der Kontrollkohorte. Vor dem Hintergrund ihres Aufgabendesigns bleibt hierbei zu klären, ob die verstärkte Aktivierung in der Patientengruppe möglicherweise Ausdruck einer primär Ich-orientierten Verarbeitung ist.

Es ergibt sich anhand der bisherigen Studienlage also die wichtige Frage einer exakten Definition der ToM und ob diese möglicherweise zu breit gefasst und eine Unterteilung der ToM zur gezielteren Erforschung neuronaler Korrelate notwendig ist. Schaafsma et al. plädieren in ihrer Publikation für eine schrittweise Dekonstruktion der ToM und legen dar, dass unter Verwendung der gängigen Paradigmen unter dem Oberbegriff der ToM die Schlussfolgerung über mentale Zustände anhand a) menschlicher Interaktion, b) sozialer Animationen, c) menschlicher Augen erfolgt oder aber d) das Verhalten einer Person durch die Zuschreibung mentaler Zustände vorhergesagt wird. Darüber hinaus bestehe neben einer affektiven und kognitiven ToM zudem eine Unterteilung in eine implizite - das heißt automatisierte und schnelle - und explizite - langsame und durchdachte - Komponente, sowie eine Trennung zwischen dem Erkennen eigener mentaler Zustände und denen einer anderen Person (Schaafsma et al., 2015).

Schurz und Perner knüpfen in ihrem Review aus dem Jahr 2015 an die Ausführungen von Schaafsma et al. an und evaluierten auf der Basis ihrer vorhergegangenen Metaanalyse (Schurz et al., 2014) die bisherigen Studien zur neuronalen Basis der ToM bezüglich neurokognitiver Modelle. Sie fassen zusammen, dass die stärkste

Vorhersagegenauigkeit zur neuronalen Aktivierung bei einem ToM-Paradigma direkt korrelierte mit einer Abnahme der exakten Definition der zugrundeliegenden kognitiven Leistung. Zudem liege zweitens häufig eine nur lose anatomische Definition von TPJ und mPFC vor und drittens werde der Einfluss der Kontrollaufgabe auf die neuronale Aktivierung vernachlässigt (Schurz and Perner, 2015).

Mit der vorliegenden Studie erweitern wir die bereits bestehenden Befunde zur ToM bei bipolarer Störung unter Anwendung eines Paradigmas, welches Schlussfolgerungen über den mentalen Zustand einer anderen Person anhand einer menschlichen Interaktion erfordert. Mit Bezug auf die von Schaafsma et al. vollzogene Unterteilung der ToM (Schaafsma et al., 2015) können wir somit eine bestehende Lücke für die bipolare Störung schließen, da die in den bisherigen Studien angewandten Paradigmen die ToM anhand abweichender Aufgabendesigns untersuchten. Weiterhin untersuchten wir mit diesem affektiven Paradigma einen klar definierten Aspekt der ToM und wandten eine strikte Definition der ROIs an und begegneten so auch den von Schurz und Perner dargestellten methodischen Problemen bei der Untersuchung der neuronalen Basis der ToM.

Wir konnten mit der vorliegenden Studie die Ergebnisse von Malhi et al. (Malhi et al. 2008) zur verminderten Aktivierung der TPJ während eines ToM-Paradigmas bei bipolarer Störung trotz unterschiedlichen Aufgabendesigns zwar bestätigen, wir möchten jedoch die Notwendigkeit weiterführender Studien unter Würdigung eines replizierbaren Aufgabendesigns betonen, um die Signifikanz unserer Befunde zu stärken.

Zur neuronalen Dysfunktion in der Angehörigenkohorte

Unsere Studie ist die bisher erste und einzige, welche mittels fMRT die neuronalen Korrelate der ToM bei nicht-erkrankten Angehörigen 1. Grades von Patienten mit bipolarer Störung untersucht. Hinsichtlich unserer dritten Hypothese einer Veränderung der neuronalen Aktivierung während des ToM-Paradigmas konnten wir keine signifikanten Unterschiede in der Aufgabenperformanz und neuronalen Aktivierung in der Angehörigen- gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen.

Auf deskriptiver Ebene imponierte für die neuronale Aktivierung der rechten TPJ und die funktionelle Konnektivität zum medialen präfrontalen Cortex der Trend einer

intermediären Position der Angehörigen zwischen euthymen Patienten und gesunden Kontrollen. Betrachtet man diesen Befund vor dem Hintergrund der signifikant verstärkten Aktivierung des rechten MTG, sowie der signifikant verstärkten funktionellen Konnektivität zum rechten mPFC in der Angehörigen- gegenüber der Patientenkohorte, so ergibt sich hieraus für weiterführende Studien eine mögliche neue Hypothese:

- v) Die in der Angehörigenkohorte detektierten neuronalen Veränderungen lassen sich unterteilen in krankheitsbegünstigende versus krankheitsverhindernde Faktoren.

Neuronale Veränderungen als krankheitsbegünstigende Faktoren lassen sich unter dem Konzept des Endophänotypen darstellen. Wie in **Kapitel 1.10** dargestellt, wird die Definition des Endophänotypen erfüllt, wenn die detektierten Veränderungen genetisch vererbbar sind und die Angehörigenkohorte in der Ausprägung eine intermediäre Position einnimmt (Gottesman and Gould, 2003). Mohnke et al. (Mohnke et al., 2014) und Walter et al. (Walter et al., 2011) konnten unter Anwendung des Cartoon-Paradigma bereits nachweisen, dass Probanden, welche Träger der genetischen Risikovariante rs1344706 in ZNF804A waren, ebenfalls eine Veränderung der neuronalen Aktivierung bei Beanspruchung einer affektiven ToM zeigten. Diese genetische Variante stellt ein erhöhtes Krankheitsrisiko sowohl für die Schizophrenie als auch die bipolare Störung dar (Baek et al., 2017; Williams et al., 2011), was das Konzept zugrundeliegender Endophänotypen an der Krankheitsentstehung bekräftigt. Weiterführende Studien unter Einschluss der drei Kohorten Patienten, nicht-erkrankte Angehörige 1. Grades und gesunde Kontrollen sollten die Hypothese einer intermediären Position der Angehörigenkohorte weiter prüfen.

Beim direkten Vergleich aller drei Kohorten zeigten die Angehörigen eine signifikante Hyperaktivierung des rechten MTG gegenüber den Patienten.

Bemerkenswerterweise konnten Mohnke et al. in ihrer Studie zur ToM bei nicht-erkrankten Angehörigen 1. Grades von Patienten mit Schizophrenie anhand des Cartoon-Paradigma eine verstärkte Aktivierung des MTG auch gegenüber gesunden Kontrollen nachweisen (Mohnke et al., 2016), sodass eine gemeinsame genetische Grundlage dieser neuronalen Veränderungen wahrscheinlich erscheint.

Bei gleichzeitig bestehender signifikant erhöhter funktioneller Konnektivität zwischen rechtem MTG und dem medialen präfrontalen Cortex in unserer Angehörigengruppe gegenüber der Patientengruppe stellt dieser Befund möglicherweise einen Kompensationsmechanismus und somit Resilienzfaktor dar.

Auf die wichtige Unterscheidung zwischen Prädispositions- und Resilienzfaktoren gehe ich nachfolgend in der Diskussion noch näher ein. Zunächst möchte ich im folgenden Abschnitt jedoch unsere Befunde zu den neuronalen Aktivierungsmustern der TPJ, des mPFC und des MTG vor dem Hintergrund der aktuellen Forschung interpretieren und diskutieren.

Zur funktionellen Unterteilung der ToM

In diesem Abschnitt möchte ich basierend auf unseren Befunden zur neuronalen Dysfunktion in der Patienten- und Angehörigenkohorte zunächst auf eine mögliche funktionelle Aufgliederung der ToM eingehen und anschließend die Befunde der Angehörigenkohorte hinsichtlich eines Kompensationsmechanismus oder aber einer Resilienz diskutieren.

In der vorliegenden Studie konnte anhand eines affektiven ToM-Paradigmas eine neuronale Dysfunktion in der Patienten- und Angehörigenkohorte demonstriert werden. Während die Patientin gegenüber den Kontrollen eine verminderte Aktivierung der TPJ zeigten, wiesen die Angehörigen gegenüber den Patienten eine verstärkte Aktivierung des MTG auf. Hieraus ergibt sich die Frage, ob bei enger topographischer Nähe beider Areale eine funktionelle Untergliederung besteht.

Unter dem Oberbegriff der TPJ werden parietale und posterior-temporale Hirnareale zusammengefasst, wobei eine exakte makro- und mikroanatomische Unterteilung bisher nicht definiert wurde, jedoch von einer funktionellen Unterteilung der Region auszugehen ist (Bzdok et al., 2013). Die hohe Relevanz der TPJ und des MTG als Teile des ToM-Netzwerks wurde mehrfach bestätigt (Krall et al., 2016; Overwalle, 2009), sodass sich insbesondere vor dem Hintergrund einer Einteilung der ToM in Subdomänen die Frage ergibt, inwieweit eine Unterteilung auch in der neuronalen Aktivierung besteht.

Schurz et al. näherten sich dieser Fragestellung in zwei Studien und analysierten die bisherigen Studien zur neuronalen Basis der ToM mit einer Unterteilung der TPJ nach gyraler-, sulco-gyraler- und Zellarchitektur. Zudem vollzogen sie eine Unterteilung nach

struktureller Konnektivität. Im Vergleich der Aktivierungsmuster von *false belief* Paradigmen und sozialer Animationen konnte eine Unterteilung auf makroskopischer Ebene vollzogen werden, wobei das Paradigma der sozialen Animation primär den MTG aktivierte, wohingegen das *false belief* Paradigma eine Aktivierung des posterioren Teil der TPJ zeigte. Diese funktionelle Unterteilung setzte sich auch auf struktureller Ebene der Zellarchitektur und strukturellen Konnektivität fort (Schurz et al., 2017).

In unserer Studie bestand in allen drei Kohorten eine Aktivierung von MTG und TPJ in der ToM- gegenüber der Kontrollkondition. Als mögliche Ursache sehen wir, dass ein *false belief* Paradigma angewandt wurde, welches jedoch auch einen sozialen Kontext darstellt.

Betrachtet man die beschriebenen Paradigmen nun hinsichtlich der zu erbringenden mentalen Leistung, kann der Proband bei Paradigmen mit sozialer Animation durch konkrete Handlungen meist direkte Hinweise auf die mentalen Zustände der Protagonisten erhalten. Bei *false belief* Aufgaben hingegen erscheinen die mentalen Zustände der Protagonisten weniger offensichtlich und müssen abstrahierend und durch ein Hineinversetzen in den Gefühlszustand des Protagonisten erschlossen werden (Gobbini et al., 2007).

Hierauf basierend formulierten Schurz et al. die Hypothese, dass der MTG primär bei der Erschließung offensichtlicher mentaler Zustände und ein posteriorer Teil der TPJ primär bei der Erschließung verdeckter Gedanken und Gefühle akquiriert wird (Schurz et al., 2014).

Übertragen auf die vorliegende Studie könnte dies bedeuten, dass in der Angehörigengruppe eine neuronale Dysfunktion im Bereich der TPJ besteht, was zu Defiziten im Erkennen verdeckter Gefühle und Gedanken des Gegenübers führt. Der verstärkten Aktivierung des MTG in dieser Kohorte könnte das gezielte Fokussieren auf offensichtliche Hinweise zu den mentalen Zuständen des Gegenübers zugrunde liegen, wodurch eine mögliche Dysfunktion auf behavioraler Ebene kompensiert wird.

Die hohe Relevanz eines möglichen Kompensationsmechanismus auf neuronaler Ebene bei nicht-erkrankten Angehörigen 1. Grades ergibt sich auch aus der Frage, inwieweit dieser durch genetische-, oder aber nicht-genetische Faktoren bedingt wird und inwieweit letztere beeinflusst werden können, um die Resilienz zu stärken.

Eine weitere Interpretation wäre, dass die Hyperaktivierung des MTG in der Angehörigengruppe einen Prädispositionsfaktor darstellt und es im Rahmen einer Neuroprogression erst im weiteren Verlauf zu einer klinischen Manifestation kommt.

Hieran lässt sich auch das Dilemma der wissenschaftlichen Untersuchung von Angehörigengruppen beschreiben: Insbesondere das am häufigsten angewandte Querschnittsdesign erschwert die Differenzierung der Befunde in krankheitsbegünstigende versus krankheitsverhindernde Faktoren. Grundsätzlich lässt sich festhalten: Je älter die Kohorte der Angehörigen ist, desto größer ist der Anteil derer, die gesund bleiben und desto wahrscheinlicher ist eine Interpretation kohortenspezifischer Befunde zugunsten eines Resilienzfaktors.

In der vorliegenden Studie betrug das Durchschnittsalter in der Angehörigenkohorte 31 Lebensjahre. Unter Einbeziehung der unter **Kapitel 1.2** dargestellten Befunde zum Alter bei Erstmanifestation der bipolaren Störung (Berk et al., 2007) liegt der Altersdurchschnitt unserer Angehörigengruppe deutlich höher.

Zur Dysfunktion der funktionellen Konnektivität

Mit unserer vierten Hypothese untersuchten wir erstmals die funktionelle Konnektivität während eines affektiven ToM-Paradigmas für die bipolare Störung.

In diesem Abschnitt werden zunächst die Ergebnisse dargestellt und anschließend die Gruppenunterschiede hinsichtlich ihrer Relevanz für die Hypothese eines der ToM zugrundeliegenden neuronalen Netzwerks diskutiert.

Während sich für keine der drei untersuchten Kohorten Veränderungen in der neuronalen Aktivierung des medialen präfrontalen Cortex zeigten, imponierte für das ToM-Paradigma in der Patientengruppe eine signifikant verminderte Konnektivität zwischen der rechten TPJ und dem rechten MTG mit dem linken Gyrus frontalis superior gegenüber der Kontrollkohorte. In der gematchten Kontrollgruppe konnten diese Ergebnisse nicht repliziert werden, was möglicherweise der geringeren Fallzahl geschuldet ist.

Dem medialen präfrontalen Cortex werden mehrere Funktionen zugeschrieben, die für die ToM essentiell sind. Neben dem Speicherort für soziale Skripte, stellt er auch die Basis zur kognitiven Inhibition dar und ermöglicht es somit, von der eigenen Position Abstand zu nehmen und sich in die Gedanken und Gefühle des Gegenübers hinein zu versetzen (Overwalle, 2009; Wood and Grafman, 2003). Zu betonen ist hierbei, dass für

die bipolare Störung eine neuronale Dysfunktion des mPFC bei einer Reihe von unterschiedlichen kognitiven Leistungen nachgewiesen werden konnte (Miskowiak and Petersen, 2019; Pomarol-Clotet et al., 2015), was die Rolle des mPFC als übergeordnete „Schaltzentrale“ bestärkt.

Trotz seiner hohen Relevanz für die ToM konnten - die vorliegende Studie eingeschlossen - für die bipolare Störung bisher keine Veränderungen der neuronalen Aktivierung des mPFC während eines ToM-Paradigmas bestätigt werden. Diese Befunde stehen im Kontrast zu den Ergebnissen einer neuronalen Dysfunktion der ToM bei der Schizophrenie und dem Autismus, für welche eine verminderte neuronale Aktivierung des mPFC nachgewiesen werden konnte (Kana and Libero, 2014; Kronbichler et al., 2017). Anhand unserer Ergebnisse zu Veränderungen der funktionellen Konnektivität können wir jedoch die Relevanz des mPFC für die ToM bekräftigen und eine Dysfunktion in der Integration und Kommunikation innerhalb des ToM-Netzwerkes nachweisen. Unsere Ergebnisse einer verminderten Konnektivität zwischen der TPJ und dem mPFC bei bipolarer Störung sind dabei kongruent mit Befunden zur Schizophrenie, welche eine verminderte Konnektivität zwischen der TPJ und dem mPFC im Zusammenhang mit einer Dysfunktion der ToM demonstrieren (Choe et al., 2018). Gleichzeitig besteht jedoch eine Diskrepanz zu den Befunden von Mohnke et al., welche in ihrer Studie zur Hochrisikovariante von ZNF804A eine direkte Korrelation zwischen der Anzahl der Risikoallele und einer Zunahme der funktionellen Konnektivität zwischen der TPJ und dem IFG nachweisen konnten (Mohnke et al., 2014). Die Autoren werten diese verstärkte funktionelle Konnektivität als einen möglichen Kompensationsmechanismus, was auch die Diskrepanz zu unseren Befunden bei bereits manifest erkrankten Patienten mit bipolarer Störung erklären würde.

In der Angehörigengruppe zeigte sich bei verstärkter Aktivierung des MTG auch eine verstärkte funktionelle Konnektivität dieses Hirnareals zum ipsilateralen Gyrus frontalis medius superior als Teil des rechten mPFC.

Vor dem Hintergrund, dass dem mPFC eine übergeordnete Rolle in der Koordination und Integration kognitiver Leistungen zugeschrieben wird, sehen wir unsere zuvor beschriebene Hypothese eines Kompensationsmechanismus in der Angehörigenkohorte durch den Befund der erhöhten funktionellen Konnektivität zwischen dem rechten MTG und dem rechten mPFC weiter bestärkt.

Zur Aufgabenperformanz

Entgegen der bisherigen Studienlage (de Siqueira Rotenberg et al., 2020) konnten wir keine Unterschiede in der Aufgabenperformanz zwischen den drei Kohorten nachweisen. Das Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, die neuronale Dysfunktion der ToM als Endophänotyp bei bipolarer Störung zu untersuchen. Wie in **Kapitel 1.10** dargestellt, beschreibt das Konzept des Endophänotypen nicht die klinische Ausprägung - in diesem Fall die verminderte Aufgabenperformanz - sondern die zugrundeliegenden funktionellen oder strukturellen Veränderungen, welche ihrerseits die klinische Ausprägung bedingen. Wir entschieden uns daher bewusst für ein Aufgabendesign, welches insbesondere zur Detektion neuronaler Veränderungen im Rahmen einer fMRT Untersuchung geeignet ist und hierbei in vorherigen Studien eine hohe Effektstärke für diese Untersuchungsform gezeigt hat (Schnell et al., 2011). Eine mögliche Erklärung für die unauffälligen Befunde zur Aufgabenperformanz in der Patientenkohorte besteht somit auch darin, dass das angewandte Paradigma nur sekundär geeignet ist zur Detektion behavioraler Defizite der affektiven ToM.

Eine weitere Erklärung könnte in dem Grad der kognitiven Beanspruchung liegen:

Mit Bezug auf nicht erkrankte Angehörige 1. Grades konnten Reynolds et al. für die bipolare Störung eine verminderte Aufgabenperformanz erst bei steigender Komplexität der Aufgaben und somit einer höheren kognitiven Beanspruchung nachweisen (Reynolds et al., 2014).

Bereits 2001 kamen Pickup und Frith in ihrer Studie zur ToM bei Schizophrenie zu dem Ergebnis, dass die Dysfunktion in der Aufgabenperformanz korreliert mit der Komplexität des Paradigmas und eine behaviorale Dysfunktion bei *false belief* Aufgaben 2. Ordnung bei Probanden mit Schizophrenie ausgeprägter ist als bei *false belief* Aufgaben 1. Ordnung. Sie formulierten weiter die Hypothese, dass behaviorale Defizite in der ToM bei einfacheren Aufgabendesigns kompensiert werden können durch alternative Strategien zur Problemlösung (Pickup and Frith, 2001).

Übertragen auf die vorliegende Studie, welche die ToM anhand eines *false belief* Paradigma 1.Ordnung untersucht, stärkt diese Hypothese auch unsere Annahme eines Kompensationsmechanismus in der Angehörigengruppe, wobei eine verstärkte Konnektivität zwischen mPFC und MTG die neuronale Basis alternativer Lösungsstrategien darstellen könnte.

Limitationen

Die hier dargestellten und diskutierten Befunde unserer Studie sind unter mehreren Limitationen zu betrachten, welche ich nachfolgend aufführen möchte, bevor ich die klinische Relevanz unserer Ergebnisse erörtere und einen Ausblick auf weiterführende Studien gebe.

Die vorliegende Arbeit unterliegt einer Reihe von Limitationen. Erstens zeigte sich in der Patienten- und Angehörigenkohorte ein signifikanter Unterschied in Alter und Bildungsjahren. Wir begegneten diesem Problem, indem wir neben dem Einschluss dieser Faktoren als Kovariaten auch eine separate Analyse mittels Zweistichproben t-Test mit einer jeweils gematchten Kontrollgruppe rechneten und diese Ergebnisse mit den Ergebnissen der ANOVA und ANCOVA verglichen. Durch diese unterschiedlichen methodischen Schritte ist die Wahrscheinlichkeit, dass die beschriebenen Gruppenunterschiede auf Unterschiede in Alter und Bildungsjahren zurückzuführen sind, als gering einzuschätzen.

Zweitens setzten wir in unserer Studie bewusst ein Paradigma ein, welches insbesondere zur Detektion neuronaler Veränderungen im Rahmen einer fMRT Untersuchung, nicht jedoch zur behavioralen Untersuchung, geeignet ist. Wir sehen dies als möglichen Grund dafür, dass unsere Befunde eine uneingeschränkten Aufgabenperformanz in der ToM- gegenüber der Kontrollaufgabe für alle drei Kohorten zeigen. Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu vorherigen Metaanalysen, welche Defizite in der Performanz auch in euthymen Phasen der Erkrankung (Bora et al., 2016; de Siqueira Rotenberg et al., 2020) und bei Angehörigen 1. Grades (Bora and Özerdem, 2017) nachweisen konnten.

Drittens konnten wir die Befunde einer veränderten funktionellen Konnektivität in der Patienten- gegenüber der Kontrollkohorte nur beim Vergleich aller drei Gruppen, nicht jedoch mit nach Alter und Bildungsjahren gematchter Kontrollgruppe (Zweistichproben t-Test) bestätigen. Als eine mögliche Ursache sehen wir hier die geringe Anzahl an Probanden in der Patienten- und Angehörigengruppe. Zwar liegt die jeweilige Kohortengröße oberhalb der von Thirion et al. genannten Mindestanzahl von 20 zum Erreichen statistisch signifikanter Ergebnisse bei fMRT Untersuchungen (Thirion et al.,

2007), weiterführende Studien erscheinen jedoch dringend notwendig, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen und die Signifikanz unserer Befunde zu prüfen.

Klinische Implikationen

Mit der vorliegenden Studie konnten wir eine neuronale Dysfunktion der ToM bei euthymen Patienten mit bipolarer Störung nachweisen. Weiterhin konnten wir demonstrieren, dass auch in der Angehörigenkohorte neuronale Veränderungen gegenüber gesunden Kontrollen vorliegen. Diese Befunde haben eine klinische Relevanz für Diagnostik, therapeutische Intervention und Prävention:

Wie bereits in der Einleitung dargestellt, erfolgt die Diagnosestellung psychiatrischer Erkrankungen aktuell primär anhand der klinischen Symptomatik trotz breiter Anerkennung eines multifaktoriellen Krankheitsmodell (Craddock and Sklar, 2013).

Für Patienten mit bipolarer Störung bedeutet dies, dass bei initial depressiver Episode häufig zunächst eine unipolare Depression diagnostiziert und eine entsprechende psychopharmakologische Behandlung eingeleitet wird (Hirschfeld, 2014). Der Einsatz einer Monotherapie mit Antidepressiva hat jedoch eine unzureichende Wirksamkeit bei bipolarer Depression gezeigt, zudem wurde unter dem Einsatz von trizyklischen Antidepressiva eine Verschlechterung der klinischen Symptomatik und Übergang in eine manische Episode beschrieben (Goodwin and Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology, 2009). Unter Einschluss neuronaler Veränderungen in die differentialdiagnostische Einschätzung könnte jedoch möglicherweise eine Unterscheidung zwischen unipolarer und bipolarer Depression erreicht und eine spezifische Therapie eingeleitet werden (Han et al., 2019; Wise et al., 2017).

Neben einer medikamentösen Behandlung stellen psychotherapeutische und neuromodulatorische Verfahren eine weitere Säule in der Behandlung der bipolaren Störung dar (Dean et al., 2018). Basierend auf den bisherigen Studien zur Dysfunktion der ToM bei Patienten mit Schizophrenie wurden für dieses Krankheitsbild gezielt therapeutische Intervention zur Verbesserung der sozialen Kognition entwickelt (Frommann et al., 2003; Roberts and Penn, 2009).

In ihrer Metaanalyse untersuchten D'Arma et al. die bisherigen Trainingsprogramme hinsichtlich ihres Einflusses auf die ToM und kamen zu den Ergebnissen, dass für alle

gängigen Interventionen eine signifikante Verbesserung der ToM erreicht werden konnte, wobei die Verbesserung der kognitiven ToM stärker ausgeprägt ist als die der affektiven ToM. Um einen möglichst starken Effekt in der Therapie zu erzielen empfehlen die Autoren in ihrer Diskussion die gezielte Untersuchung einer Dysfunktion der affektiven versus kognitiven ToM im Sinne einer individualisierten Behandlung (d'Arma et al., 2021).

Lahera et al. untersuchten den Einfluss des bei Patienten mit Schizophrenie bereits erfolgreich eingesetzten *Social Cognition and Interaction Training (SCIT)* auf die ToM bei bipolaren Patienten und kamen ebenfalls zu dem Ergebnis einer signifikanten Verbesserung der ToM. Entgegen der Befunde bei Patienten mit Schizophrenie zeigte sich jedoch keine Verbesserung des allgemeinen Funktionsniveaus. Als eine mögliche Erklärung nennen die Autoren, dass bei der bipolaren Störung erst mit höherer Beanspruchung eine Dysfunktion der ToM mit negativem Einfluss auf das Funktionsniveau vorliegt und entsprechend die Trainingsprogramme für Patienten mit bipolarer Störung angepasst werden sollten (Lahera et al., 2013).

Als letzten Punkt möchte ich auf die klinische Relevanz in der Prävention eingehen.

Unsere Ergebnisse einer Hyperaktivierung des MTG in der Angehörigenkohorte sind unter Anwendung des gleichen Paradigmas vergleichbar mit den Befunden von Mohnke et al., welche bei Angehörigen von Patienten mit Schizophrenie ebenfalls eine verstärkte Aktivierung des MTG nachweisen konnten (Mohnke et al., 2016).

Es ergibt sich die Frage, ob die verstärkte Aktivierung des MTG einen Resilienzfaktor darstellt und ob dieser eine rein genetische Grundlage hat, oder aber durch, zum Beispiel, Lebensstilfaktoren positiv beeinflusst werden kann, was eine Krankheitsmanifestation verhindern könnte. Diese Faktoren könnten dann ihrerseits präventiv bei Personen mit genetischem Risikoprofil gefördert werden (Post et al., 2020).

Nachfolgend möchte ich nun einen Ausblick auf mögliche weiterführende Studien geben.

Ausblick

In der vorliegenden Studie untersuchten wir anhand eines Cartoon-Paradigma die neuronale Basis einer affektiven ToM bei bipolarer Störung. Unsere Befunde konnten die bisherigen Ergebnisse zwar zum Teil bestätigen, es zeigten sich jedoch auch

abweichende Ergebnisse der neuronalen Aktivierung. Unter dem Aspekt verschiedener Facetten der ToM erscheinen weiterführende Studien mit möglichst spezifischem Aufgabendesign dringlich notwendig, wobei hier insbesondere ein Fokus auf mögliche Unterschiede in der neuronalen Aktivierung und funktionellen Konnektivität in Abhängigkeit vom jeweiligen Aufgabendesign (affektiv versus kognitiv und implizit versus explizit) gelegt werden sollte.

Weiterhin sehen wir die Notwendigkeit weiterführender Studien zur Untersuchung des Einflusses genetischer Varianten auf die ToM. Hierbei erscheinen sowohl weiterführende Studien zu neuronalen Veränderungen in Angehörigenkohorten als auch Studien zur bildgebenden Genetik zielführend. Zudem könnten Längsschnittstudien mit Angehörigenkohorten Aufschluss darüber geben, welche epigenetischen Faktoren eine Krankheitsmanifestation begünstigen oder aber verhindern.

Abschließend sehen wir die dringliche Notwendigkeit weiterführender Studien zur neuronalen Dysfunktion der ToM bei bipolarer Störung, um durch eine Erhöhung der Fallzahl auch zu hinterfragen, inwieweit die bisherigen Befunde vergleichbar sind mit den breiten Befunden zu Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis. Hierbei wäre insbesondere interessant zu erörtern, inwieweit sich Unterschiede in der neuronalen Dysfunktion auf die klinische Symptomatik und den Krankheitsverlauf auswirken und ob eine klare diagnostische Trennung vollzogen werden kann.

6. Literaturverzeichnis

- Abell, F., Happé, F., Frith, U., 2000. Do triangles play tricks? Attribution of mental states to animated shapes in normal and abnormal development. *Cogn. Dev.* 15, 1–16.
- Aguirre, G.K., D'Esposito, M., 1999. Experimental design for brain fMRI., in: Bandettini, P.A., Moonen, C.T.W. (Eds.), *Functional MRI*. Springer-Verlag, Berlin, pp. 369–380.
- Allison, T., Puce, A., McCarthy, G., 2000. Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn. Sci.* 4, 267–278.
- Alonso-Lana, S., Valentí, M., Romaguera, A., Sarri, C., Sarró, S., Rodríguez-Martínez, A., Goikolea, J.M., Amann, B.L., Maristany, T., Salvador, R., Vieta, E., McKenna, P.J., Pomarol-Clotet, E., 2016. Brain functional changes in first-degree relatives of patients with bipolar disorder: evidence for default mode network dysfunction. *Psychol. Med.* 46, 2513–2521.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., van Os, J., 2008. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol. Med.* 38, 771–785.
- Atique, B., Erb, M., Gharabaghi, A., Grodd, W., Anders, S., 2011. Task-specific activity and connectivity within the mentalizing network during emotion and intention mentalizing. *NeuroImage* 55, 1899–1911.
- Baek, J.H., Ha, K., Kim, Y., Yang, S.Y., Cho, E.-Y., Choi, Y., Ryu, S., Lee, Y.-S., Park, T., Hong, K.S., 2017. Association between the zinc finger protein 804A (*ZNF804A*) gene and the risk of schizophrenia and bipolar I disorder across diagnostic boundaries. *Bipolar Disord.* 19, 305–313.
- Baron-Cohen, S., Jolliffe, T., Mortimore, C., Robertson, M., 1997. Another Advanced Test of Theory of Mind: Evidence from Very High Functioning Adults with Autism or Asperger Syndrome. *J. Child Psychol. Psychiatry* 38, 813–822.
- 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., O’Riordan, M., Stone, V., Jones, R., Plaisted, K., 1999. Recognition of Faux Pas by Normally Developing Children and Children with Asperger Syndrome or High-Functioning Autism. *J. Autism Dev. Disord.* 29, 407–418.
- 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.
- Baune, B.T., Malhi, G.S., 2015. A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 17, 41–55.
- Ben-Haim, M.S., Williams, P., Howard, Z., Mama, Y., Eidels, A., Algom, D., 2016. The Emotional Stroop Task: Assessing Cognitive Performance under Exposure to Emotional Content. *J. Vis. Exp.* 112, 53720.
- Berk, M., Dodd, S., Callaly, P., Berk, L., Fitzgerald, P., de Castella, A.R., Filia, S., Filia, K., Tahtalian, S., Biffin, F., Kelin, K., Smith, M., Montgomery, W., Kulkarni, J., 2007. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *J. Affect. Disord.* 103, 181–186.
- Bodnar, A., Rybakowski, J.K., 2017. Mentalization deficit in bipolar patients during an acute depressive and manic episode: association with cognitive functions. *Int. J. Bipolar Disord.* 5, 38.

- Bora, E., 2018. Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: A meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 229, 125–134.
- Bora, E., Bartholomeusz, C., Pantelis, C., 2016. Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder. *Psychol. Med.* 46, 253–264.
- Bora, E., Fornito, A., Yücel, M., Pantelis, C., 2010. Voxelwise Meta-Analysis of Gray Matter Abnormalities in Bipolar Disorder. *Biol. Psychiatry* 67, 1097–1105.
- Bora, E., Gökçen, S., Kayahan, B., Veznedaroglu, B., 2008. Deficits of Social-Cognitive and Social-Perceptual Aspects of Theory of Mind in Remitted Patients With Schizophrenia: Effect of Residual Symptoms. *J. Nerv. Ment. Dis.* 196, 95–99.
- Bora, E., Özerdem, A., 2017. Social cognition in first-degree relatives of patients with bipolar disorder: A meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 27, 293–300.
- Bora, E., Pantelis, C., 2013. Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 144, 31–36.
- Bora, E., Vahip, S., Gonul, A., 2005. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 112, 110–116.
- Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C., 2009a. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J. Affect. Disord.* 113, 1–20.
- Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C., 2009b. Theory of mind impairment in schizophrenia: Meta-analysis. *Schizophr. Res.* 109, 1–9.
- Brodmann, K., 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde: in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues, 1. Auflage. ed. J. A. Barth, Leipzig.
- Brune, M., 2005. “Theory of Mind” in Schizophrenia: A Review of the Literature. *Schizophr. Bull.* 31, 21–42.
- Brüne, M., Lissek, S., Fuchs, N., Witthaus, H., Peters, S., Nicolas, V., Juckel, G., Tegenthoff, M., 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.G., Peters, S., Nicolas, V., Tegenthoff, M., Juckel, G., Lissek, S., 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.
- Burnett, S., Blakemore, S.-J., 2009. Functional connectivity during a social emotion task in adolescents and in adults. *Eur. J. Neurosci.* 29, 1294–1301.
- Bzdok, D., Langner, R., Schilbach, L., Jakobs, O., Roski, C., Caspers, S., Laird, A.R., Fox, P.T., Zilles, K., Eickhoff, S.B., 2013. Characterization of the temporo-parietal junction by combining data-driven parcellation, complementary connectivity analyses, and functional decoding. *NeuroImage* 81, 381–392.
- Calarge, C., Andreasen, N.C., O’Leary, D.S., 2003. Visualizing How One Brain Understands Another: A PET Study of Theory of Mind. *Am. J. Psychiatry* 160, 1954–1964.
- Cattarinussi, G., Di Giorgio, A., Wolf, R.C., Balestrieri, M., Sambataro, F., 2019. Neural signatures of the risk for bipolar disorder: A meta-analysis of structural and functional neuroimaging studies. *Bipolar Disord.* 21, 215–227.
- Choe, E., Lee, T.Y., Kim, M., Hur, J.-W., Yoon, Y.B., Cho, K.-I.K., Kwon, J.S., 2018. Aberrant within- and between-network connectivity of the mirror neuron system network and the mentalizing network in first episode psychosis. *Schizophr. Res.* 199, 243–249.

- 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.
- Craddock, N., Sklar, P., 2013. Genetics of bipolar disorder. *Lancet.* 381, 1654-1662.
- Cusi, A.M., Nazarov, A., Holshausen, K., Macqueen, G.M., McKinnon, M.C., 2012. Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders. *J. Psychiatry Neurosci.* 37, 154–169.
- d’Arma, A., Isernia, S., Di Tella, S., Rovaris, M., Valle, A., Baglio, F., Marchetti, A., 2021. Social Cognition Training for Enhancing Affective and Cognitive Theory of Mind in Schizophrenia: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *J. Psychol.* 155, 26–58.
- de Reus, M.A., van den Heuvel, M.P., 2013. The parcellation-based connectome: Limitations and extensions. *NeuroImage* 80, 397–404.
- de Siqueira Rotenberg, L., Beraldi, G.H., Okawa Belizario, G., Lafer, B., 2020. Impaired social cognition in bipolar disorder: A meta-analysis of Theory of Mind in euthymic patients. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 54, 783–796.
- Dean, O.M., Gliddon, E., Van Rheenen, T.E., Giorlando, F., Davidson, S.K., Kaur, M., Ngo, T.T., Williams, L.J., 2018. An update on adjunctive treatment options for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 20, 87–96.
- 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.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Eds.), 2015. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Leitlinienreport [Internet]. 2. Auflage. 2015. Version 4. [zitiert am 01.01.2021]. URL:<http://www.depression.versorgungsleitlinien.de/>.
- Dodell-Feder, D., Ressler, K.J., Germine, L.T., 2020. Social cognition or social class and culture? On the interpretation of differences in social cognitive performance. *Psychol. Med.* 50, 133–145.
- Dolan, R.J., Lane, R., Chua, P., Fletcher, P., 2000. Dissociable Temporal Lobe Activations during Emotional Episodic Memory Retrieval. *NeuroImage* 11, 203–209.
- Donders, F.C., 1969. On the speed of mental processes. *Acta Psychol.* 30, 412–431.
- Duffy, A., Alda, M., Crawford, L., Milin, R., The, G.P., 2007. The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord.* 9, 828–838.
- Earley, W., Durgam, S., Lu, K., Ruth, A., Németh, G., Laszlovszky, I., Yatham, L.N., 2018. Clinically relevant response and remission outcomes in cariprazine-treated patients with bipolar I disorder. *J. Affect. Disord.* 226, 239–244.
- Engel, G.L., 1977. The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. *Science* 196, 129–136.
- Farrow, T.F.D., Whitford, T.J., Williams, L.M., Gomes, L., Harris, A.W.F., 2005. Diagnosis-Related Regional Gray Matter Loss Over Two Years in First Episode Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biol. Psychiatry* 58, 713–723.
- Ferrari, A.J., Stockings, E., Khoo, J.-P., Erskine, H.E., Degenhardt, L., Vos, T., Whiteford, H.A., 2016. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord.* 18, 440–450.
- Fink, G.R., Markowitsch, H.J., Reinkemeier, M., Bruckbauer, T., Kessler, J., Heiss, W.-D., 1996. Cerebral Representation of One’s Own Past: Neural Networks Involved in Autobiographical Memory. *J. Neurosci.* 16, 4275–4282.

- Forstner, A.J., Hecker, J., Hofmann, A., Maaser, A., Reinbold, C.S., Mühleisen, T.W., Leber, M., Strohmaier, J., Degenhardt, F., Treutlein, J., Mattheisen, M., Schumacher, J., Streit, F., Meier, S., Herms, S., Hoffmann, P., Lacour, A., Witt, S.H., Reif, A., Müller-Myhsok, B., Lucae, S., Maier, W., Schwarz, M., Vedder, H., Kammerer-Ciernioch, J., Pfennig, A., Bauer, M., Hautzinger, M., Moebus, S., Schenk, L.M., Fischer, S.B., Sivalingam, S., Czerski, P.M., Hauser, J., Lissowska, J., Szeszenia-Dabrowska, N., Brennan, P., McKay, J.D., Wright, A., Mitchell, P.B., Fullerton, J.M., Schofield, P.R., Montgomery, G.W., Medland, S.E., Gordon, S.D., Martin, N.G., Krasnov, V., Chuchalin, A., Babadjanova, G., Pantelejeva, G., Abramova, L.I., Tiganov, A.S., Polonikov, A., Khusnutdinova, E., Alda, M., Cruceanu, C., Rouleau, G.A., Turecki, G., Laprise, C., Rivas, F., Mayoral, F., Kogevinas, M., Grigoriu-Serbanescu, M., Becker, T., Schulze, T.G., Rietschel, M., Cichon, S., Fier, H., Nöthen, M.M., 2017. Identification of shared risk loci and pathways for bipolar disorder and schizophrenia. *PLOS ONE* 12, e0171595.
- Fountoulakis, K.N., 2015. *Bipolar Disorder: An Evidence-Based Guide to Manic Depression*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Friston, K.J., 2011. Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connect.* 1, 13–36.
- Friston, K.J., Buechel, C., Fink, G.R., Morris, J., Rolls, E., Dolan, R.J., 1997. Psychophysiological and Modulatory Interactions in Neuroimaging. *NeuroImage* 6, 218–229.
- Frith, C.D., 1994. Theory of Mind in Schizophrenia., in: David, A.S., Cutting, J.C. (Eds.), *The Neuropsychology of Schizophrenia*. Lawrence Erlbaum Assoc. Ltd., Hove, UK, pp. 147–162.
- Frith, C.D., 1992. *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Lawrence Erlbaum Assoc. Ltd., Hove, UK.
- Frith, C.D., Frith, U., 2006. The Neural Basis of Mentalizing. *Neuron* 50, 531–534.
- Frith, U., Frith, C.D., 2003. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 358, 459–473.
- Fritz, K., Russell, A.M.T., Allwang, C., Kuiper, S., Lampe, L., Malhi, G.S., 2017. Is a delay in the diagnosis of bipolar disorder inevitable? *Bipolar Disord.* 19, 396–400.
- 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.
- Gall, F.J., 1791. *Philosophisch-Medicinische Untersuchungen über Natur und Kunst im kranken und gesunden Zustande des Menschen*, 1. Auflage. ed. Gräffer, Wien.
- Gallagher, H., Frith, C., 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.
- 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.
- Goodwin, G., Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology, 2009. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacol.* 23, 346–388.
- Gottesman, I.I., Gould, T.D., 2003. The Endophenotype Concept in Psychiatry:

- Etymology and Strategic Intentions. *Am. J. Psychiatry* 160, 636–645.
- Grant, K., Hassel, S., Boby, J.A., Hall, G.B.C., MacQueen, G.M., 2018. A novel task for examining the neural basis of Theory of Mind deficits in bipolar disorder. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 282, 143–150.
- Green, M.F., Horan, W.P., Lee, J., 2015. Social cognition in schizophrenia. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 620–631.
- Green, M.F., Penn, D.L., Bentall, R., Carpenter, W.T., Gaebel, W., Gur, R.C., Kring, A.M., Park, S., Silverstein, S.M., Heinssen, R., 2008. Social Cognition in Schizophrenia: An NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities. *Schizophr. Bull.* 34, 1211–1220.
- Grossman, E.D., Blake, R., 2001. Brain activity evoked by inverted and imagined biological motion. *Vision Res.* 41, 1475–1482.
- Grossman, E.D., Blake, R., 2002. Brain Areas Active during Visual Perception of Biological Motion. *Neuron* 35, 1167–1175.
- Haag, S., Haffner, P., Quinlivan, E., Brüne, M., Stamm, T., 2016. No differences in visual theory of mind abilities between euthymic bipolar patients and healthy controls. *Int. J. Bipolar Disord.* 4, 20.
- Hajek, T., Carrey, N., Alda, M., 2005. Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 7, 393–403.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23, 56–62.
- Han, K.-M., De Berardis, D., Fornaro, M., Kim, Y.-K., 2019. Differentiating between bipolar and unipolar depression in functional and structural MRI studies. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 91, 20–27.
- Hargreaves, A., Morris, D.W., Rose, E., Fahey, C., Moore, S., Cummings, E., Tropea, D., Gill, M., Corvin, A., Donohoe, G., 2012. ZNF804A and social cognition in patients with schizophrenia and healthy controls. *Mol. Psychiatry* 17, 118–119.
- Heider, F., Simmel, M., 1944. An experimental study of apparent behavior. *Am. J. Psychol.* 57, 243–259.
- Henry, J.D., Phillips, L.H., Ruffman, T., Bailey, P.E., 2013. A meta-analytic review of age differences in theory of mind. *Psychol. Aging* 28, 826–839.
- Herold, R., Tényi, T., Lénárd, K., Tixler, M., 2002. Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychol. Med.* 32, 1125–1129.
- Hirschfeld, R.M.A., 2014. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 169 Suppl 1, S12–S16.
- Hirschfeld, R.M.A., Cass, A.R., Holt, D.C.L., Carlson, C.A., 2005. Screening for Bipolar Disorder in Patients Treated for Depression in a Family Medicine Clinic. *J. Am. Board Fam. Med.* 18, 233–239.
- Ioannidi, N., Konstantakopoulos, G., Sakkas, D., Oulis, P., 2015. The relationship of Theory of Mind with symptoms and cognitive impairment in bipolar disorder: a prospective study. *Psychiatriki* 26, 17–27.
- Joslyn, C., Hawes, D.J., Hunt, C., Mitchell, P.B., 2016. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar Disord.* 18, 389–403.
- Judd, L.L., Schettler, P.J., Solomon, D.A., Maser, J.D., Coryell, W., Endicott, J., Akiskal, H.S., 2008. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J. Affect. Disord.* 108, 49–58.
- Kana, R.K., Libero, L.E., Hu, C.P., Deshpande, H.D., Colburn, J.S., 2014. Functional brain networks and white matter underlying theory-of-mind in autism. *Soc. Cogn.*

- Affect. Neurosci. 9, 98–105.
- Kerr, N., Dunbar, R.I.M., Bentall, R.P., 2003. Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *J. Affect. Disord.* 73, 253–259.
- Kim, E., Jung, Y.-C., Ku, J., Kim, J.-J., Lee, H., Kim, S.Y., Kim, S.I., Cho, H.-S., 2009. Reduced activation in the mirror neuron system during a virtual social cognition task in euthymic bipolar disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 1409–1416.
- Kirchner, W.K., 1958. Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *J. Exp. Psychol.* 55, 352–358.
- Köhler, W., 1921. *Intelligenzprüfungen an Menschenaffen*. Springer-Verlag, Berlin, Deutschland.
- Konstantakopoulos, G., Ioannidi, N., Psarros, C., Patrikelis, P., Stefanatou, P., Kravariti, E., 2020. The impact of neurocognition on mentalizing in euthymic bipolar disorder versus schizophrenia. *Cognit. Neuropsychiatry* 25, 405–420.
- Krall, S.C., Volz, L.J., Oberwelland, E., Grefkes, C., Fink, G.R., Konrad, K., 2016. The right temporoparietal junction in attention and social interaction: A transcranial magnetic stimulation study. *Hum. Brain Mapp.* 37, 796–807.
- Kronbichler, L., Tschernegg, M., Martin, A.I., Schurz, M., Kronbichler, M., 2017. Abnormal Brain Activation During Theory of Mind Tasks in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophr. Bull.* 43, 1240–1250.
- Lahera, G., Benito, A., Montes, J.M., Fernández-Liria, A., Olbert, C.M., Penn, D.L., 2013. Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 146, 132–136.
- Lavoie, M.A., Plana, I., Bédard Lacroix, J., Godmaire-Duhaime, F., Jackson, P.L., Achim, A.M., 2013. Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 209, 129–135.
- Lehrl, S., Triebig, G., Fischer, B., 1995. Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol. Scand.* 91, 335–345.
- Lezak, M.D., 1995. *Neuropsychological Assessment*, 3rd ed. ed. Oxford University Press, New York.
- Lindgren, M., Torniainen-Holm, M., Heiskanen, I., Voutilainen, G., Pulkkinen, U., Mehtälä, T., Jokela, M., Kiesepä, T., Suvisaari, J., Therman, S., 2018. Theory of mind in a first-episode psychosis population using the Hinting Task. *Psychiatry Res.* 263, 185–192.
- Lish, J.D., Dime-Meenan, S., Whybrow, P.C., Price, R.A., Hirschfeld, R.M.A., 1994. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J. Affect. Disord.* 31, 281–294.
- Lombardo, M., Chakrabarti, B., 2011. Specialization of right temporo-parietal junction for mentalizing and its relation to social impairments in autism. *Neuroimage* 56, 1832–1838.
- MacQueen, G.M., Young, L.T., Joffe, R.T., 2001. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 103, 163–170.
- Malhi, G.S., Lagopoulos, J., Das, P., Moss, K., Berk, M., Coulston, C.M., 2008. A functional MRI study of Theory of Mind in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 10, 943–56.
- Mann-Wrobel, M.C., Carreno, J.T., Dickinson, D., 2011. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord.* 13, 334–342.
- Matsuo, K., Kopecek, M., Nicoletti, M.A., Hatch, J.P., Watanabe, Y., Nery, F.G., Zunta-

- Soares, G., Soares, J.C., 2012. New structural brain imaging endophenotype in bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 17, 412–420.
- McDonald, C., Bullmore, E.T., Sham, P.C., Chitnis, X., Wickham, H., Bramon, E., Murray, R.M., 2004. Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 974–984.
- McLaren, D.G., Ries, M.L., Xu, G., Johnson, S.C., 2012. A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): A comparison to standard approaches. *NeuroImage* 61, 1277–1286.
- Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D.R., 2006. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 818–827.
- Miskowiak, K.W., Petersen, C.S., 2019. Neuronal underpinnings of cognitive impairment and -improvement in mood disorders. *CNS Spectr.* 24, 30–53.
- Mohnke, S., Erk, S., Schnell, K., Romanczuk-Seiferth, N., Schmierer, P., Romund, L., Garbusow, M., Wackerhagen, C., Ripke, S., Grimm, O., Haller, L., Witt, S.H., Degenhardt, F., Tost, H., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A., Walter, H., 2016. Theory of mind network activity is altered in subjects with familial liability for schizophrenia. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 11, 299–307.
- Mohnke, S., Erk, S., Schnell, K., Schütz, C., Romanczuk-Seiferth, N., Grimm, O., Haddad, L., Pöhlend, L., Garbusow, M., Schmitgen, M.M., Kirsch, P., Esslinger, C., Rietschel, M., Witt, S.H., Nöthen, M.M., Cichon, S., Mattheisen, M., Mühleisen, T., Jensen, J., Schott, B.H., Maier, W., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A., Walter, H., 2014. Further Evidence for the Impact of a Genome-Wide-Supported Psychosis Risk Variant in ZNF804A on the Theory of Mind Network. *Neuropsychopharmacol.* 39, 1196–1205.
- Molenberghs, P., Johnson, H., Henry, J.D., Mattingley, J.B., 2016. Understanding the minds of others: A neuroimaging meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 65, 276–291.
- Montag, C., Ehrlich, A., Neuhaus, K., Dziobek, I., Heekeren, H.R., Heinz, A., Gallinat, J., 2010. Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *J. Affect. Disord.* 123, 264–269.
- Nielsen, F.A., Hansen, L.K., 2002. Modeling of activation data in the BrainMap™ database: Detection of outliers. *Hum. Brain Mapp.* 15, 146–156.
- O'Brien, D., Harvey, K., Howse, J., Reardon, T., Creswell, C., 2016. Barriers to managing child and adolescent mental health problems: a systematic review of primary care practitioners' perceptions. *Br. J. Gen. Pract.* 66, e693–e707.
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87, 9868–9872.
- Olley, A.L., Malhi, G.S., Bachelor, J., Cahill, C.M., Mitchell, P.B., Berk, M., 2005. Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 7, 43–52.
- Overwalle, F.V., 2009. Social cognition and the brain: a meta-analysis. *Hum. Brain Mapp.* 30, 829–858.
- Pelphrey, K.A., Morris, J.P., McCarthy, G., 2004. Grasping the Intentions of Others: The Perceived Intentionality of an Action Influences Activity in the Superior Temporal Sulcus during Social Perception. *J. Cogn. Neurosci.* 16, 1706–1716.
- Perugi, G., Micheli, C., Akiskal, H.S., Madaro, D., Socci, C., Quilici, C., Musetti, L., 2000. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: A systematic retrospective investigation of 320 bipolar I

- patients. *Compr. Psychiatry* 41, 13–18.
- Pickup, G.J., Frith, C.D., 2001. Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychol. Med.* 31, 207–220.
- Pomarol-Clotet, E., Alonso-Lana, S., Moro, N., Sarró, S., Bonnin, M.C., Goikolea, J.M., Fernández-Corcuera, P., Amann, B.L., Romaguera, A., Vieta, E., Blanch, J., McKenna, P.J., Salvador, R., 2015. Brain functional changes across the different phases of bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry* 206, 136–144.
- Popolo, R., Dimaggio, G., Luther, L., Vinci, G., Salvatore, G., Lysaker, P.H., 2016. Theory of Mind in Schizophrenia: Associations With Clinical and Cognitive Insight Controlling for Levels of Psychopathology. *J. Nerv. Ment. Dis.* 204, 240–243.
- Post, R.M., Goldstein, B.I., Birmaher, B., Findling, R.L., Frey, B.N., DelBello, M.P., Miklowitz, D.J., 2020. Toward prevention of bipolar disorder in at-risk children: Potential strategies ahead of the data. *J. Affect. Disord.* 272, 508–520.
- Premack, D., Woodruff, G., 1978. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav Brain Sci* 4, 515–526.
- Reynolds, M.T., Van Rheenen, T.E., Rossell, S.L., 2014. Theory of mind in first degree relatives of individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 219, 400–402.
- Roberts, D.L., Penn, D.L., 2009. Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with schizophrenia: A preliminary study. *Psychiatry Res.* 166, 141–147.
- Robinson, L.J., Thompson, J.M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A.H., Ferrier, I.N., Moore, P.B., 2006. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 93, 105–115.
- Samamé, C., 2013. Social cognition throughout the three phases of bipolar disorder: A state-of-the-art overview. *Psychiatry Res.* 210, 1275–1286.
- Samamé, C., Martino, D.J., Strejilevich, S.A., 2012. Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach. *Acta Psychiatr. Scand.* 125, 266–280.
- Samamé, C., Martino, D.J., Strejilevich, S.A., 2015. An individual task meta-analysis of social cognition in euthymic bipolar disorders. *J. Affect. Disord.* 173, 146–153.
- Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Tabarés-Seisdedos, R., Torrent, C., Vieta, E., Ayuso-Mateos, J.L., 2009. Functioning and Disability in Bipolar Disorder: An Extensive Review. *Psychother. Psychosom.* 78, 285–297.
- Santos, J.M., Pousa, E., Soto, E., Comes, A., Roura, P., Arrufat, F.X., Obiols, J.E., 2017. Theory of Mind in Euthymic Bipolar Patients and First-Degree Relatives. *J. Nerv. Ment. Dis.* 205, 207–212.
- Saxe, R., Carey, S., Kanwisher, N., 2004. Understanding Other Minds: Linking Developmental Psychology and Functional Neuroimaging. *Annu. Rev. Psychol.* 55, 87–124.
- 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.
- Schaafsma, S.M., Pfaff, D.W., Spunt, R.P., Adolphs, R., 2015. Deconstructing and reconstructing theory of mind. *Trends Cogn. Sci.* 19, 65–72.
- Schiffer, B., Pawliczek, C., Müller, B.W., Wiltfang, J., Brüne, M., Forsting, M., Gizewski, E.R., Leygraf, N., Hodgins, S., 2017. Neural Mechanisms Underlying Affective Theory of Mind in Violent Antisocial Personality Disorder and/or Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 43, 1229–1239.
- Schlaffke, L., Lissek, S., Lenz, M., Juckel, G., Schultz, T., Tegenthoff, M., Schmidt-Wilcke, T., Brüne, M., 2015. Shared and nonshared neural networks of cognitive and affective theory-of-mind: A neuroimaging study using cartoon picture stories.

- Hum. Brain Mapp. 36, 29–39.
- Schmitgen, M.M., Walter, H., Drost, S., Rückl, S., Schnell, K., 2016. Stimulus-dependent amygdala involvement in affective theory of mind generation. *NeuroImage* 129, 450–459.
- Schneider, M.R., DelBello, M.P., McNamara, R.K., Strakowski, S.M., Adler, C.M., 2012. Neuroprogression in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 14, 356–374.
- Schnell, K., Bluschke, S., Konradt, B., Walter, H., 2011. Functional relations of empathy and mentalizing: An fMRI study on the neural basis of cognitive empathy. *NeuroImage* 54, 1743–1754.
- Schubert, R., Ritter, P., Wüstenberg, T., Preuschhof, C., Curio, G., Sommer, W., Villringer, A., 2008. Spatial Attention Related SEP Amplitude Modulations Covary with BOLD Signal in S1—A Simultaneous EEG—fMRI Study. *Cereb. Cortex* 18, 2686–2700.
- Schurz, M., Perner, J., 2015. An evaluation of neurocognitive models of theory of mind. *Front. Psychol.* 6, 1610.
- Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., Perner, J., 2014. Fractionating theory of mind: A meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 42, 9–34.
- Schurz, M., Tholen, M.G., Perner, J., Mars, R.B., Sallet, J., 2017. Specifying the brain anatomy underlying temporo-parietal junction activations for theory of mind: A review using probabilistic atlases from different imaging modalities. *Hum. Brain Mapp.* 38, 4788–4805.
- Scott, E.M., Hermens, D.F., Naismith, S.L., Guastella, A.J., De, T., White, D., Lagopoulos, J., Hickie, I.B., 2013. Distinguishing young people with emerging bipolar disorders from those with unipolar depression. *J. Affect. Disord.* 144, 208–215.
- Shallice, T., 1982. Specific impairments of planning. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 298, 199–209.
- Shamay-Tsoory, S.G., Harari, H., Aharon-Peretz, J., Levkovitz, Y., 2010. The role of the orbitofrontal cortex in affective theory of mind deficits in criminal offenders with psychopathic tendencies. *Cortex* 46, 668–677.
- Shur, S., Shamay-Tsoory, S.G., Levkovitz, Y., 2008. Integration of emotional and cognitive aspects of theory of mind in schizophrenia and its relation to prefrontal neurocognitive performance. *Cognit. Neuropsychiatry* 13, 472–490.
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., Van Engeland, H., 2007. Theory of mind in schizophrenia: Meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 191, 5–13.
- Sternberg, S., 1966. High-Speed Scanning in Human Memory. *Science* 153, 652–654.
- Stroop, J.R., 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 18, 643–662.
- Thirion, B., Pinel, P., Mériaux, S., Roche, A., Dehaene, S., Poline, J.-B., 2007. Analysis of a large fMRI cohort: Statistical and methodological issues for group analyses. *NeuroImage* 35, 105–120.
- Townsend, J., Altshuler, L.L., 2012. Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. *Bipolar Disord.* 14, 326–339.
- Turkeltaub, P.E., Eden, G.F., Jones, K.M., Zeffiro, T.A., 2002. Meta-Analysis of the Functional Neuroanatomy of Single-Word Reading: Method and Validation. *NeuroImage* 16, 765–780.
- Vellante, M., Baron-Cohen, S., Melis, M., Marrone, M., Petretto, D.R., Masala, C., Preti, A., 2013. The “Reading the Mind in the Eyes” test: Systematic review of psychometric properties and a validation study in Italy. *Cognit. Neuropsychiatry*

18, 326–354.

- Vita, A., De Peri, L., Sacchetti, E., 2009. Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Bipolar Disord.* 11, 807–814.
- Vlad, M., Raucher-Chéné, D., Henry, A., Kaladjian, A., 2018. Functional outcome and social cognition in bipolar disorder: Is there a connection? *Eur. Psychiatry* 52, 116–125.
- Vogele, K., Bussfeld, P., Newen, A., 2001. Mind reading: neural mechanisms of theory of mind and self-perspective. *Neuroimage* 14, 170–181.
- Völlm, B., Taylor, A., Richardson, P., 2006. Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage* 29, 90–98.
- Walter, H., Adenzato, M., Ciaramidaro, A., Enrici, I., Pia, L., Bara, B.G., 2004. Understanding intentions in social interaction: the role of the anterior paracingulate cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 16, 1854–1863.
- Walter, H., Schnell, K., Erk, S., Arnold, C., Kirsch, P., Esslinger, C., Mier, D., Schmitgen, M.M., Rietschel, M., Witt, S.H., Nöthen, M.M., Cichon, S., Meyer-Lindenberg, A., 2011. Effects of a genome-wide supported psychosis risk variant on neural activation during a theory-of-mind task. *Mol. Psychiatry* 16, 462–470.
- Wang, Y., Roberts, D.L., Liang, Y., Shi, J., Wang, K., 2015. Theory-of-mind understanding and theory-of-mind use in unaffected first-degree relatives of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 230, 735–737. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.10.026>
- Williams, H.J., Norton, N., Dwyer, S., Moskvina, V., Nikolov, I., Carroll, L., Georgieva, L., Williams, N.M., Morris, D.W., Quinn, E.M., Giegling, I., Ikeda, M., Wood, J., Lencz, T., Hultman, C., Lichtenstein, P., Thiselton, D., Maher, B.S., Malhotra, A.K., Riley, B., Kendler, K.S., Gill, M., Sullivan, P., Sklar, P., Purcell, S., Nimgaonkar, V.L., Kirov, G., Holmans, P., Corvin, A., Rujescu, D., Craddock, N., Owen, M.J., O'Donovan, M.C., 2011. Fine mapping of ZNF804A and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 16, 429–441.
- Wimmer, H., Perner, J., 1983. Beliefs about beliefs: representation and the containing function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition* 13, 103–128.
- Wingo, A.P., Harvey, P.D., Baldessarini, R.J., 2009. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disord.* 11, 113–125.
- Wise, T., Radua, J., Via, E., Cardoner, N., Abe, O., Adams, T.M., Amico, F., Cheng, Y., Cole, J.H., de Azevedo Marques Périco, C., Dickstein, D.P., Farrow, T.F.D., Frodl, T., Wagner, G., Gotlib, I.H., Gruber, O., Ham, B.J., Job, D.E., Kempton, M.J., Kim, M.J., Koolschijn, P.C.M.P., Malhi, G.S., Mataix-Cols, D., McIntosh, A.M., Nugent, A.C., O'Brien, J.T., Pezzoli, S., Phillips, M.L., Sachdev, P.S., Salvatore, G., Selvaraj, S., Stanfield, A.C., Thomas, A.J., van Tol, M.J., van der Wee, N.J.A., Veltman, D.J., Young, A.H., Fu, C.H., Cleare, A.J., Arnone, D., 2017. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. *Mol. Psychiatry* 22, 1455–1463.
- Wittchen, H.-U., 1997. SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung. Hogrefe, Göttingen.
- Wolf, F., Brüne, M., Assion, H.-J., 2010. Theory of mind and neurocognitive functioning in patients with bipolar disorder: ToM and neurocognitive functioning. *Bipolar*

- Disord. 12, 657–666.
- Wood, J.N., Grafman, J., 2003. Human Prefrontal Cortex: Processing and Representational Perspectives. *Nat Rev Neurosci* 4, 139–147.
- Young, R.C., Biggs, J., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133, 429–435.
- Zalla, T., Sav, A.-M., Stopin, A., Ahade, S., Leboyer, M., 2009. Faux Pas Detection and Intentional Action in Asperger Syndrome. A Replication on a French Sample. *J. Autism Dev. Disord.* 39, 373–382.
- Zhang, T., Xu, L., Cui, H., Tang, Y., Wei, Y., Tang, X., Liu, X., Cao, X., Li, C., Wang, J., 2018. Changes in correlation characteristics of time consumption and mind-reading performance in pre-onset and post-onset psychosis. *Psychiatry Res.* 262, 168–174.
- Zhang, T., Yi, Z., Li, H., Cui, H., Tang, Y., Lu, X., Xu, L., Qian, Z., Zhu, Y., Jiang, L., Chow, A., Li, C., Jiang, K., Xiao, Z., Wang, J., 2016. Faux pas recognition performance in a help-seeking population at clinical high risk of psychosis. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 266, 71–78.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anna Willert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Die neuronale Dysfunktion der Theory of Mind als Endophänotyp bei bipolar affektiver Störung (engl.: A neural dysfunction in Theory of Mind processing as a possible endophenotype in bipolar disorder)

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Anna Willert hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Willert, A., Mohnke, S., Erk, S., Schnell, K., Romanczuk-Seiferth, N., Quinlivan, E., Schreiter, S., Spengler, S., Herold, D., Wackerhagen, C., Romund, L., Garbusow, M., Lett, T., Stamm, T., Adli, M., Heinz, A., Birmpohl, F., Walter, H. Alterations in neural Theory of Mind processing in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives. *Bipolar Disorders*. 2015

Beitrag im Einzelnen:

Organisation der Datenerhebung der Gruppe der Patienten mit bipolar affektiver Störung, Rekrutierung der Patientenkohorte, Durchführung der fMRT Untersuchungen bei Patienten, Datenpflege, Analyse der Aktivierungsunterschiede (Vorverarbeitung, First Level Analysen, Second Level Analysen), Verfassen der Publikation (Introduction, Discussion).

Gemeinsam mit Sebastian Mohnke:

Verfassen, Einreichen und Überarbeiten des Manuskripts im Peer Review Prozess.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Willert, A., Mohnke, S., Erk, S., Schnell, K., Romanczuk-Seiferth, N., Quinlivan, E., Schreiter, S., Spengler, S., Herold, D., Wackerhagen, C., Romund, L., Garbusow, M., Lett, T., Stamm, T., Adli, M., Heinz, A., Birmaher, B. & Walter, H. (2015). Alterations in neural Theory of Mind processing in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives. *Bipolar Disorders*, 17, 880-891.

Schreiter, S., Spengler, S., Willert, A., Mohnke, S., Herold, D., Erk, S., Romanczuk-Seiferth, N., Quinlivan, E., Hindi-Attar, C., Banzhaf, C., Wackerhagen, C., Romund, L., Garbusow, M., Stamm, T., Heinz, A., Walter, H. & Birmaher, B. (2016). Neural alterations of fronto-striatal circuitry during reward anticipation in euthymic bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 46(15), 3187-3198.

Danksagung

Mein großer Dank geht an alle Personen, die die Realisierung dieser Arbeit möglich gemacht haben. Zuallererst möchte ich mich bei Steffi für die tolle Zusammenarbeit, insbesondere bei den abendlichen MRT Messungen mit einem unvergesslichen Geburtstag, bedanken. Weiterhin bedanke ich mich bei allen Beteiligten der *Moods-* und *Abilify-*Teams. Prof. Felix Bempohl danke ich für die durchweg zuverlässige, hilfsbereite und kompetente Betreuung und Förderung. Prof. Henrik Walter und Prof. Susanne Erk für die Möglichkeit mit Sebastian zusammen arbeiten zu dürfen.

Dir Sebastian gilt mein herzlichster Dank. Du hast zu jedem Zeitpunkt Nerven und Humor bewahrt und größte Geduld bei der Beantwortung meiner Fragen gezeigt.

Die gemeinsame Arbeit an der Publikation und Deine Leidenschaft für die klinische Arbeit und Forschung waren und sind eine Inspiration für mich.

Ich danke meinen Eltern, Eva und meinen Freunden, dass Ihr mich an den entscheidenden Punkten vorangetrieben oder aber in die Realität zurückgeholt und meine Zweifel wieder und wieder aus dem Weg geräumt habt.