

Aus dem CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Mitte  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. Andreas Heinz

## **Habilitationsschrift**

### **Die Bedeutung von Mentalisierungsfähigkeit und empathischem Erleben für die Manifestation und Behandlung schizophrener Erkrankungen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Christiane Montag

Eingereicht: Dezember 2015

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Peter Falkai

2. Gutachterin: Prof. Dr. med. Alexandra Philipsen

# Inhaltsverzeichnis

<b>Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen</b>	<b>4</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1. Begriffsbestimmung	6
1.2. Mentalisieren und Theory of Mind bei Patienten mit Schizophrenie	8
1.2.1. Untermentalisieren und Übermentalisieren	9
1.2.2. Kognitives und emotionales Mentalisieren	10
1.3. Empathie bei Patienten mit Schizophrenie	11
1.4. Theory of Mind und Empathie als Vulnerabilitätsmarker für Schizophrenie	12
1.5. Biologische Grundlagen sozialer Kognition bei Schizophrenie	13
1.5.1. Neuroanatomische Korrelate von Theory of Mind und Empathie	13
1.5.2. Die Bedeutung des Oxytocin-Systems für soziale Kognition und prosoziales Verhalten	15
1.6. Behandlung von Mentalisierungsstörungen bei Patienten mit Psychosen	16
<b>2. Untersuchungsziele</b>	<b>18</b>
<b>3. Eigene Arbeiten</b>	<b>19</b>
3.1. Aspekte veränderter Theory of Mind bei Patienten mit paranoider Schizophrenie	19
Montag C, Dziobek I, Richter IS, Neuhaus K, Lehmann A, Sylla R, Heekeren HR, Heinz A, Gallinat J (2011). Different aspects of theory of mind in paranoid schizophrenia: evidence from a video-based assessment. <i>Psychiatry Res.</i> 186(2-3):203-9. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2010.09.006">http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2010.09.006</a>	
3.2. Empathie und subjektives Erleben von Emotionen bei Patienten mit Schizophrenie	27
Montag C, Heinz A, Kunz D, Gallinat J (2007). Self-reported empathic abilities in schizophrenia. <i>Schizophr Res.</i> 92(1-3):85-9. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2007.01.024">http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2007.01.024</a>	
Lehmann A, Brockmann E-M, Biederbick S-E, Dziobek I, Heinz A, Gallinat J, Montag C. (2014). Emotional empathy and experience of emotions in paranoid schizophrenia. <i>Psychiatry Res.</i> 220(3):825-33. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.09.009">http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.09.009</a>	
3.3. Theory of Mind und Empathie als Vulnerabilitätsmarker für Schizophrenie	43
Montag C, Neuhaus K, Lehmann A, Krüger K, Dziobek I, Heekeren HR, Heinz A, Gallinat J (2012). Subtle deficits of cognitive theory of mind in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. <i>Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.</i> 262(3):217-26. <a href="http://dx.doi.org/10.1007/s00406-011-0250-2">http://dx.doi.org/10.1007/s00406-011-0250-2</a>	

3.4.	Der Einfluss genetischer Polymorphismen des Oxytocin-Rezeptors auf die empathische Reaktionsbereitschaft von Patienten mit Schizophrenie.	54
	Montag C, Brockmann E-M, Lehmann A, Müller D J, Rujescu D, Gallinat J (2012). Association between Oxytocin Receptor Gene Polymorphisms and Self-Rated 'Empathic concern' in Schizophrenia. PLOS one 7(12):e51882. <a href="http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0051882">http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0051882</a>	
3.5.	Kunsttherapie bei der Behandlung von Mentalisierungsstörungen bei Patienten mit Schizophrenie	65
	Montag C, Haase L, Seidel D, Bayerl M, Gallinat J, Herrmann U, Dannecker K (2014). A pilot RCT of psychodynamic group art therapy for patients in acute psychotic episodes: feasibility, impact on symptoms and mentalising capacity. PLoS One 9(11):e112348. <a href="http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0112348">http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0112348</a>	
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>77</b>
4.1.	Theory of Mind bei Patienten mit paranoider Schizophrenie	77
4.2.	Kognitive Empathie und Perspektivwechsel	79
4.3.	Emotionale Empathie, empathischer Distress, Affektansteckung, und Emotionserleben	80
4.4.	Einfluss von Empathie und emotionalem Erleben auf die psychosoziale Funktion	82
4.5.	Limitationen von Verhaltensuntersuchungen und Selbstbeurteilungsverfahren	83
4.6.	Theory of Mind und Empathie bei Angehörigen von Patienten mit Schizophrenie	84
4.7.	Polymorphismen des Oxytocin-Rezeptor-Gens und empathische Reaktionsbereitschaft	85
4.8.	Mentalisierungsvermögen und psychodynamische Kunsttherapie	87
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>89</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturangaben</b>	<b>91</b>
<b>7.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>101</b>
<b>8.</b>	<b>Erklärung</b>	<b>102</b>

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ACC	Anterior cingulate cortex
AI	Anteriore Insula
BA	Brodmann-Areal
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenia
(dm/ m/ M) PFC	(dorsomedial/ ventromedial/ medial) Prefrontal cortex
ECS	Emotional Contagion Scale
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
IFG	Inferior frontal gyrus
IQ	Intelligenzquotient
IRI	Interpersonal Reactivity Index
ITT	Intention-to-treat
GAF	Global Assessment of Functioning
LEAS	Levels of Emotional Awareness Scale
MASC	Movie for the Assessment of Social Cognition
MCC	Medial cingulate cortex
MET	Multifaceted Empathy Test
MKT	Metakognitives Training
MTG	Medial temporal gyrus
OXT	Oxytocin
OXTR	Oxytocin-Rezeptor
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PC	Precuneus
PCC	Posterior cingulate cortex
PDI	Peters Delusion Inventory
RCT	Randomized controlled trial
SEE	Skalen zum Erleben von Emotionen
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SPQ	Schizotypal personality Questionnaire
STS	Superior temporal sulcus
ToM	Theory of Mind
TPJ	Temporo-parietal junction
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

## 1. Einleitung

„...Während beim Gesunden dieses (hier gemeinte) Sichversetzen apriorischen Charakter trägt, d. h. mehr oder weniger immer schon geschehen ist und die unerläßliche Basis darstellt für jedes konkrete hier und jetzt geschehende Sichversetzen in den anderen Menschen, muß es von solchen Patienten wie A. Tag für Tag unter größten Anstrengungen je neu geleistet werden; so sehr, daß sie darüber zu einer eigentlichen Zuwendung zu den Mitmenschen und Dingen, der diese Basis dienen sollte, gar nicht kommt. ...“ Blankenburg (2012/1971, S.141).

Spätestens seit der Erstbeschreibung der Gruppe der Schizophrenien durch Eugen Bleuler werden Störungen der Intersubjektivität als fundamentale Kennzeichen schizophrener Erkrankungen angesehen. Neben dem „Defekt des gemüthlichen Rapportes“ als Zeichen einer veränderten affektiven Resonanz prägte Bleuler den Begriff des schizophrenen „Autismus“ als eines der Grundsymptome schizophrener Psychopathologie, konzipierte diesen jedoch im Sinne des Rückzugs in eine reiche Phantasietätigkeit, in eine „Welt von allerlei Wunscherfüllungen und Verfolgungsideen“ (Bleuler, 1983, S.414f.), wenngleich er eine auffällige Ignoranz gegenüber den Gedanken und Gefühlen anderer Menschen beinhalte. Kraepelin (1913) hingegen sah die „Ablehnung jeder seelischen Berührung“ (ibid., S.720ff) als eine Erscheinungsform des Negativismus bzw. als Folge gestörter Intentionalität und einer Unterproduktion von Phantasien an. Im Gegensatz zu Bleuler, der die Assoziationsstörung für grundlegend hielt, konzipierte Minkowski (1953/1927, S.65ff.) den Autismus als den primären Vulnerabilitätsfaktor („trouble générateur“) für die Entstehung einer Schizophrenie. Analog zur Kontroverse zwischen Bleuler und Kraepelin unterschied er „reiche“, traumähnliche Formen des Autismus im Sinne Bleulers vom „Autisme pauvre“: Nur letzterer sei als Grundstörung anzusehen und manifestiere sich als Defizit des „vitalen Kontakt(es) mit der Welt“ (ibid., S.62ff.) einschließlich der gefühlsmäßigen Resonanz mit anderen, während die Dominanz eines „Autisme riche“ eine weniger tiefgreifende Störung darstelle (ibid., S.128f.).

Conrad (1958) spricht von einem Unmöglichwerden des „Überstiegs“, des Perspektivwechsels, das den Menschen in der beginnenden Psychose zu „einem Gefangenen im Ich“ mache (ibid., S.45, 158). Er hielt eine „tiefgreifende(n) Störung des Wechsels von Bezugssystemen“ für einen „Kernpunkt schizophrenen Erlebens“ (ibid., S.157). Wahn wird dann möglich, wenn das Oszillieren zwischen egozentrischer und allozentrischer Perspektive, zwischen den „Polen der Selbstbehauptung und Selbsthingabe“ (Blankenburg, 2012/1971, S.136) und damit die intersubjektive Konstruktion von Bedeutung nicht mehr gelingen (Fuchs, 2015). Blankenburg (2012/1971) spricht von einer Krise des „common sense“, der mangelnden intersubjektiven Konstitution der Lebenswelt, des Verlustes der Kenntnis selbstverständlicher intersubjektiver „Spielregeln“ (ibid., S.149). Nach Stanghellini (2000) beruhe „common sense“ als Ergebnis sozialer Prägung auf der vereinfachenden Tendenz, ungewöhnliche Erfahrungen den Gewohnheitsschemata einer sozialen Gruppe unterzuordnen, um psychologische Kausalzusammenhänge möglichst effektiv erfassen zu können. Sein Verlust könne

durch Störungen des „intuitiven Attunement“, nämlich der intuitiven Fähigkeit, mentale Bedeutungen und Intentionen zuzuschreiben, durch Verlust von sozialem Wissen oder durch generelles Misstrauen gegenüber Konventionen und Intuition bedingt sein, wobei Kompensationsversuche jeweils hyperreflexive oder hyporeflexive Strategien umfassen könnten.

Evolutionspsychologische Hypothesen betrachten die Entstehung und Konservierung der Vulnerabilität für psychotische Störungen als eine Folge der massiven Zunahme von Größe und Konnektivität frontaler Hirnareale sowie der Auflösung einer phylogenetisch älteren kognitiven Modularisierung im Zuge der Entwicklung des Homo sapiens und seiner Anpassung an das Leben in sozialen Gruppen. Schizophrenie wurde daher als eine Erkrankung des „sozialen Gehirns“ (Brothers, 1990) bezeichnet (Burns, 2004).

Innerhalb der sozialen Neurowissenschaften konzentrierte sich die Betrachtung der intersubjektiven Problematik bei psychotischen Erkrankungen auf kognitiv-psychologische Konstrukte wie das der sozialen Kognition. Die in den letzten Jahrzehnten stark angewachsene Forschungsaktivität auf diesem Gebiet wurde insbesondere durch Überlegungen zur pathogenetischen Bedeutung einer veränderten Zuschreibung mentaler Zustände für die Vermittlung von Vulnerabilität (Bora et al., 2009b) und die Entwicklung von Wahn- oder Negativsymptomen (Frith, 1992; Frith, 2004), deren substantielle Auswirkungen auf die psychosoziale Prognose (Fett et al., 2011), sowie die durch Suche nach biologischen Korrelaten (Meyer-Lindenberg, 2010; Brunet-Gouet et al., 2011) und gezielten Behandlungsstrategien (Fiszdon u. Reddy, 2012) motiviert. Dabei stand insbesondere die Funktion des kognitiven Mentalisierens bzw. der Theory of Mind im Mittelpunkt (Brüne, 2005), während emotionale Aspekte wie die Fähigkeit zur Empathie und zur gefühlsmäßigen Resonanz mit anderen bei psychotischen Erkrankungen viel seltener untersucht wurden (Derntl et al., 2009).

### **1.1. Begriffsbestimmung**

Der Begriff „Soziale Kognition“ wird als Überbegriff für alle mentalen Prozesse verwendet, welche der Wahrnehmung sozialer Stimuli, der kognitiven, emotionalen und vegetativen Verarbeitung sozialer Informationen sowie der Selektion von Interaktionsverhalten dienen (Adolphs, 2003). Aus kognitiv-neurowissenschaftlicher Sicht definierte ein Workshop des National Institute of Mental Health (NIMH) den Begriff der sozialen Kognition für den Bereich der Schizophrenieforschung als ein multidimensionales Konstrukt mit den Kerndomänen Theory of Mind, soziale Wahrnehmung, soziales Wissen, Attributionsstil, sowie Emotionserkennung und -verarbeitung (Green et al., 2008).

Zu mentalisieren oder eine Theory of Mind (ToM) zu haben bedeutet, in propositionalen Kategorien (wie z.B. jene, etwas zu glauben, zu wissen oder zu intendieren) über eigene und fremde mentale Zustände reflektieren zu können (Wimmer u. Perner, 1983). Ein Kernprozeß der ToM ist somit die „Entkopplung“ mentaler Zustände von der objektiven Realität (Gallagher u. Frith, 2003). ToM beschreibt die Fähigkeit, mentale (Meta-)Repräsentationen über eigene und fremde psychische Zustände zu bilden, und auf Basis dieser angenommenen mentalen Zustände Verhalten zu verstehen

und vorherzusagen (Premack u. Woodruff, 1978). Ihr Nachweis wird oft an das Vermögen gebunden, falsche Überzeugungen bei anderen zu erkennen (Dennett, 1978); als paradigmatisch gelten daher die von Wimmer und Perner entwickelten „false belief“-Testaufgaben (Wimmer u. Perner, 1983). ToM ist allerdings kein einheitliches Konstrukt, so dass kognitive und affektive ToM (Shamay-Tsoory et al., 2007a), explizites und implizites Mentalisieren (Frith u. Frith, 2008), „offline“- und „online“-Mentalisieren (Schilbach, 2014), das Erkennen basaler sozialer Stimuli („mental state recognition“) und Schlussfolgern mentaler Zustände („mental state reasoning“) (Tager-Flusberg u. Sullivan, 2000), aber auch die metakognitive Reflektion eigener und fremder mentaler Zustände (Carruthers, 2009) zu unterschiedlichen Anteilen erforderlich sind und bei der Interpretation von Studienergebnissen berücksichtigt werden müssen.

Aus bindungstheoretischer und psychoanalytischer Perspektive wird Mentalisierung als dynamischer, teilweise „vorbewusster“ Repräsentations- und Abstraktionsprozess („Reflexive Funktion“) verstanden, der die Entstehung „mentalisierte[r] Affektivität“ und damit des Vermögens zur Emotions- und Selbstregulation durch subjektive Zuschreibung von Bedeutung erlaubt und nicht vom emotionalen Erleben zu trennen ist (Fonagy et al., 2002, S.436ff.).

Die Fähigkeit, emotionale Zustände anderer Menschen zu verstehen, indem man diese teilt, unterscheidet sich nach Singer (2006) grundsätzlich von der Fähigkeit zu mentalisieren. Trotz einer Reihe von Versuchen, Empathie als ein multidimensionales Konstrukt zu fassen (Davis, 1983; Blair, 2005; Batson, 2011), existiert gegenwärtig keine allgemein akzeptierte Definition. Der Empathiebegriff im engeren Sinne beschreibt das „isomorphe“, auf den Anderen bezogene Miterleben eines fremden Gefühlszustandes auf Basis gemeinsamer Repräsentationen und bewusster Unterscheidung zwischen Selbst und Anderem (De Vignemont u. Singer, 2006; Singer u. Lamm, 2009; Walter, 2012). Decety u. Jackson (2004) unterscheiden dabei 1). die Fähigkeit, den emotionalen Zustand einer anderen Person zu teilen und eine emotionale Reaktion zu generieren (emotionale Empathie), 2). die kognitive Fähigkeit, diesen Zustand zu erkennen und zu verstehen (kognitive Empathie<sup>1</sup>), und 3). das Vermögen zu mentaler Flexibilität und Selbstregulation: Hierzu gehören z. B. die Unterscheidung zwischen Selbst und Anderem als Urheber der Emotion, die Fähigkeiten zum Perspektivwechsel, zur Einbeziehung des situativen Kontexts sowie zur Emotionsregulation.

Mitgefühl („sympathy“), Mitleid („compassion“) bzw. altruistische Sorge stellen damit keine Kernaspekte der Empathie dar (Gonzalez-Liencrez et al., 2013). Breitere, spezieübergreifende Konzepte von Empathie umfassen allerdings jede Form von affektiver Resonanz zwischen Individuen auf Basis gemeinsamer Repräsentationen (Preston u. de Waal, 2002) und schließen somit auch behaviorales Mimikry (Chartrand u. Bargh, 1999), motorische Empathie (Blair, 2005) oder Affektansteckung (Hatfield et al., 1994) ein. Affektansteckung bedeutet die automatische Übernahme

---

<sup>1</sup> Der Begriff der kognitiven Empathie wird häufig synonym zu dem der affektiven ToM verwendet. Übliche Tests kognitiver Empathie berücksichtigen meist weder die für das Erleben von Empathie geforderte subjektive emotionale Komponente noch die mögliche Interferenz emotionalen Erlebens mit der Untersuchung der ToM (De Vignemont u. Singer, 2006).

einer fremden Emotion, wobei im Gegensatz zur Empathie im engeren Sinne keine Unterscheidung zwischen Selbst und Anderem erforderlich ist (Hatfield et al., 1994; Gonzalez-Liencre et al., 2013).

Die Vielzahl sozio-emotionaler Prozesse beruht auf einem breitem Spektrum an mentalen Operationen, welche einerseits auf der Basis metarepräsentationaler Vorgänge inferentiell („Theory Theory“; Morton, 1980; Gopnik u. Wellman, 2012) oder projektiv (Simulationstheorie; Gordon, 1986), bzw. andererseits im Rahmen „interaktionistischer“ oder „enaktiver“ Ansätze (Gallagher, 2001; Hutto et al., 2014) auch ohne (bewusste) Repräsentation durch direkte soziale Wahrnehmung (Gallagher, 2008) oder „Embodied Simulation“ (Gallese, 2003) zum Verständnis fremder mentaler Zustände führen können. Diese werden in ihrem Zusammenspiel häufig als Dual-Prozeß-Theorien (Evans u. Stanovich, 2013) konzipiert, welchen zumeist die Unterscheidung impliziter, automatischer („low-level“) von expliziten, kontrollierten („high-level“) Mentalisierungsprozessen gemeinsam ist, die aber in ihrer Gewichtung derzeit kontrovers diskutiert werden (Apperly u. Butterfill, 2009; Michael et al., 2014).

## **1.2. Mentalisieren und Theory of Mind bei Patienten mit Schizophrenie**

In seinem einflussreichen Werk konzeptualisierte C. D. Frith die Kernsymptome der Schizophrenie als Ausdruck gestörter Metarepräsentation eigener und fremder mentaler Zustände (Frith, 1992, S.124ff). Hierbei führt er drei kognitive Mechanismen der Entstehung psychotischer Symptome (Störungen des intentionalen Handelns, des Selbst-Monitoring und des Erkennens fremder Intentionen) auf je drei verschiedene Ebenen eines metarepräsentationalen Defizits zurück: Mentale Zustände können entweder gar nicht repräsentiert werden, ihr Inhalt kann falsch oder verzerrt wahrgenommen werden, oder losgelöst von der für eine Metarepräsentation typischen propositionalen Struktur ins Bewusstsein dringen (vgl. Montag 2015). In diesen Fällen könnten Versuche, eigene Ziele, eigene Intentionen oder die Intentionen anderer zu repräsentieren, jeweils zu definierten psychotischen Symptomen führen: Existiert kein Konzept mentaler Zustände („Geistesblindheit“), resultierten beobachtbare Verhaltenssymptome wie Abulie, Stereotypien, psychomotorische und affektive Verarmung sowie autistoider Rückzug („behavioral symptoms“). Eigene Ziele und Intentionen würden in desorganisierter Weise oder gar nicht verfolgt, die soziale Umwelt biete keinen motivationalen Reiz. Ein Verlust der propositionalen Struktur der Metarepräsentation ziehe die Störung der Fähigkeit, eigene und fremde Ziele und Intentionen zu überblicken, nach sich und könnte mit „passivity symptoms“ wie Fremdbeeinflussungserleben, Gedankenlautwerden, -eingung und -ausbreitung, aber auch Halluzinationen assoziiert sein. Ist hingegen der Inhalt einer Metarepräsentation in Bezug auf eigene oder fremde Intentionen gestört, könne dies mit Depersonalisation und Größenwahn bzw. mit Verfolgungs- und Beziehungswahn einhergehen (ibid., S.127). Alternativ schlugen Langdon et al. (2001a) unter Berücksichtigung der Simulationstheorie ein domänen-übergreifendes Defizit des kognitiven, emotionalen und visuellen Perspektivwechsels der Schizophrenie vor. Darüber hinaus wurden ToM-Defizite bei Schizophrenie auf allgemeine neurokognitive und insbesondere exekutive

Funktionsstörungen zurückgeführt. ToM-Defizite wären demnach unspezifisch und überwiegend bei Patienten mit desorganisiertem Syndrom und formalen Denk- und Kommunikationsstörungen nachweisbar (Sarfati u. Hardy-Baylé, 1999; Hardy-Baylé et al., 2003).

Mittlerweile belegen mehrere Übersichtsarbeiten (Brüne, 2005; Harrington et al., 2005b) und Metaanalysen (Sprong et al., 2007; Bora et al., 2009a; Savla et al., 2013) relevante Defizite der ToM bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Gesunden. So ermittelten Sprong et al. (2007) z. B. aus 29 Studien (n=831 Patienten, n=687 Gesunde) eine globale Effektstärke von  $d=-1.25$  für den Gruppenunterschied. In Übereinstimmung mit den Annahmen von Frith (1992) wie auch Hardy-Baylé et al. (2003) wurden die schwersten ToM-Defizite, vergleichbar mit jenen bei autistischen Patienten, bei Vorliegen desorganisierter Symptome gefunden (Sprong et al., 2007). Im Gegensatz zur Vermutung von Hardy-Baylé et al. (2003) zeigten aber auch Patienten mit paranoiden oder remittierten Symptomen signifikant schlechtere Leistungen als Gesunde, und dies bei großen bzw. moderaten Effektstärken (Sprong et al., 2007). Eine Metaanalyse von Ventura et al. (2013) mit 7175 Patienten konnte wiederum zwar moderate Zusammenhänge der desorganisierten und negativen Symptomcluster, aber nicht von Positivsymptomatik, mit vier sozial-kognitiven Domänen feststellen. Problematisch beim Vergleich der Symptomgruppen blieben allerdings deren unterschiedliche Symptomschwere (Bora et al., 2009a), die Zusammenfassung „positiver oder negativer behavioraler“ Symptome (Pickup u. Frith, 2001) bzw. Überlappungen zwischen den Symptomclustern innerhalb der verwendeten Symptomratingskalen (Abdel-Hamid et al., 2009) sowie die problematische Validität diagnostischer Subgruppen der Schizophrenie. Zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Arbeit ergab sich daher die Frage, ob die beschriebenen Widersprüche hinsichtlich der postulierten Assoziationen von ToM-Defiziten mit den Symptomclustern der Schizophrenie durch qualitativ verschiedene Mentalisierungsstörungen (Frith, 2004; Sprong et al., 2007) oder durch mögliche differentielle Beeinträchtigungen beim Inferieren kognitiver bzw. emotionaler mentaler Zustände (Shamay-Tsoory et al., 2007a) erklärt werden könnten:

### **1.2.1. Untermentalisieren und Übermentalisieren**

Frith postulierte, dass im Gegensatz zu Personen mit Autismus lediglich eine Subgruppe von schizophrenen Patienten mit „entwicklungsbedingtem“ Ursprung der Erkrankung keine Fähigkeit zur Metarepräsentation entwickle (Pickup u. Frith, 2001) und dass Patienten mit paranoider Schizophrenie ihr vorhandenes konzeptuelles Wissen über mentale Zustände lediglich fehlerhaft anwenden würden (Frith, 1992; Abu-Akel u. Bailey, 2000). Wahnbildung setzt das Vorhandensein einer ToM voraus – z.B. wird einem gewählten Verfolger eine (wenn auch falsche) Intention unterstellt. Kleinere, auch transdiagnostische Studien konnten zwar teilweise Zusammenhänge zwischen Verfolgungs- oder Beziehungswahn und ToM objektivieren (Harrington et al., 2005a; Mehl et al., 2010), verglichen aber nicht immer mit nichtparanoiden Patienten (Craig et al., 2004); andere Studien beschrieben unspezifische Ergebnisse aufgrund allgemeiner kognitiver Defizite (Greig et al.,

2004; Bömmer u. Brüne, 2006) oder fehlende Korrelationen zwischen ToM und Wahn (Abell u. Hare, 2005). Der Vorschlag von Bentall et al. (2001), dass die Unfähigkeit, situationale Informationen unter Einbezug mentaler Zustände, also der ToM, zu verarbeiten, die übermäßige Tendenz zu external-personalen Attributionen im Zuge der Wahnentstehung verstärken könnte, wurde kontrovers diskutiert (Randall et al., 2003; Craig et al., 2004; Langdon et al., 2006b). Aufgrund der unzureichenden Datenlage schränken aktuelle Theorien zur Wahnentstehung die Bedeutung einer gestörten ToM als ätiologischem Faktor stark ein (Garety u. Freeman, 2013).

Diese Widersprüche könnten allerdings auch durch die Insensitivität vieler ToM-Tests erklärt werden, welche ein explizit-dichotomes Antwortformat verwenden und qualitative Abweichungen in der Zuschreibung mentaler Zustände nicht erfassen. Analog zu den erwähnten historischen Vorstellungen zu hypo- bzw. hyperreflexiven Formen gestörter Intersubjektivität bei Schizophrenie könnten Fehler bei der Attribution mentaler Zustände einerseits durch vereinfachtes oder unvollständiges (Untermentalisieren/ „Undermentalizing“), andererseits aber auch durch überinterpretatives Mentalisieren entstehen: Ausschließlich Übermentalisieren/ „Overmentalizing“ (Frith, 2004) bzw. eine „Hyper-Theory of Mind“ (Abu-Akel u. Bailey, 2000) könnte im Zusammenhang mit Verfolgungs- und Beziehungswahn stehen. Zudem könnten paranoide Patienten ihre ToM-Defizite in „Laborexperimenten“ intellektuell kompensieren, während dies in Alltagssituationen misslingt (Pickup u. Frith, 2001), wenn flexibles, implizites Mentalisieren angesichts der Ambiguität multipler kommunikativer Signale notwendig ist (Salvatore et al., 2012b), oder wenn individuelle Wahnhalte berührt werden (Abdel-Hamid et al., 2009). Vor diesem Hintergrund ist es erstaunlich, dass die Möglichkeit des Übermentalisiere ns in nur wenigen Studien methodisch berücksichtigt wurde: So konnte bei Patienten mit Verfolgungswahn eine übermäßige Zuschreibung von Intentionalität bzw. Mentalität angesichts sich zufällig bewegend er geometrischer Formen nachgewiesen werden (Blakemore et al., 2003; Russell et al., 2006).

### **1.2.2. Kognitives und emotionales Mentalisieren**

Zur eingeschränkten Fähigkeit schizophrener Patienten, basale Emotionen anhand von Mimik oder Prosodie zu erkennen und zu unterscheiden, existieren konsistente Befunde (Schneider et al., 2006; Kohler u. Martin, 2006; Savla et al., 2013). Zum Vergleich kognitiver (z. B. Erkennen von „false belief“ höherer Ordnung) und affektiver (z. B. Verständnis von Fauxpas) Komponenten der ToM hingegen liegt kaum Evidenz aus kombinierten Testparadigmen vor, obwohl das Verständnis komplexer emotionaler mentaler Zustände sicherlich eine besondere funktionelle Bedeutung hat. Shamay-Tsoory et al. (2007a) fanden stärkere Beeinträchtigungen der affektiven als der kognitiven ToM bei Patienten mit Schizophrenie in der abstrakten, auf Interpretation von Blickrichtungen und verbalen Cues basierenden „Yoni“-Task. Abu-Akel u. Abushua'leh (2004) untersuchten schizophrene Patienten mit und ohne tätlicher Aggression der Vorgeschichte und fanden bei Ersteren eine selektive Beeinträchtigung der affektiven ToM bei erhaltener Fähigkeit, kognitive mentale Zustände zu

inferieren, was einer Komorbidität mit antisozialen Zügen entsprechen könnte (Blair, 2005). Benedetti et al. (2009) berichteten bei Anwendung eines kombinierten fMRT-Paradigmas keine behavioralen Leistungsunterschiede für das Inferieren von Intentionen oder Gefühlszuständen. Letztlich limitiert die Heterogenität der verwendeten Testaufgaben ohne systematische Variation von emotionalem, perzeptuellem und kognitiv-linguistischem Gehalt die Interpretation der vorhandenen Ergebnisse (Sprong et al., 2007; Bora et al., 2009a; Savla et al., 2013; Chung et al., 2014).

### **1.3. Empathie bei Patienten mit Schizophrenie**

Während die kognitive Fähigkeit, fremde mentale Zustände zu erfassen, zu den häufig untersuchten Phänomenen bei Patienten mit Schizophrenie gehört, gibt es deutlich weniger Erkenntnisse zu deren Empathiefähigkeit im engeren wie auch im weiteren Sinne. Derntl et al. (2009) untersuchten drei Komponenten von Empathie (Emotionserkennung, emotionaler Perspektivwechsel, emotionale Responsivität) in einem gemeinsamen Testparadigma an schizophrenen Patienten und fanden Hinweise auf unabhängige Defizite in allen drei Domänen. Baez et al. (2013) verwendeten eine Testbatterie zur Emotionserkennung und sozialen Perzeption zusammen mit einer videobasierten Aufgabe zur Empathie für Schmerz, bei der eine von einer Person an einer anderen verübte Tat nach Eindruck ihrer Vorsätzlichkeit, Schwere und Schädlichkeit, sowie im Hinblick auf Mitleid, Moral und Strafbedürfnis bewertet werden sollten. Schizophrene Patienten schätzten die Taten als unangenehmer und strafbedürftiger ein als Kontrollen und zeigten auch mehr Mitleid und Sorge den Geschädigten gegenüber. Mathews und Barch (2010) konnten zeigen, dass emotionale Responsivität (in diesem Fall die Häufigkeit selbst eingeschätzter eigener positiver oder negativer Gefühle bei der Konfrontation mit positiven, neutralen oder negativen Stimuli) unabhängig von der sozialen Perzeptionsleistung die psychosoziale Funktion der Patienten prädizierte. Gleichzeitig mag ein zu hohes affektives Arousal das Mentalisierungsvermögen negativ beeinflussen (Rowland et al., 2012) bzw. den Rückgriff auf prämentalistische Verarbeitungsmodi bedingen (Luyten u. Fonagy, 2015). Abhängig von der Stärke des Arousal und der Kapazität zur Selbstregulation (Eisenberg et al., 1994) könnte Empathie somit zu prosozialem Verhaltensweisen oder zu selbstbezogenen, aversiven Reaktionen (empathischer Distress, „Personal distress“) führen, welche möglicherweise mit entgegengesetzten motivationalen Konsequenzen verbunden sind (Davis, 1983). Zum Zeitpunkt der Konzeptualisierung der vorliegenden Arbeit lagen zunächst keine bzw. wenige Befunde zu Ausprägung und Interaktion der kognitiven, emotionalen und breiter gefassten Dimensionen von Empathie bei Menschen mit Schizophrenie vor; und obwohl Studien bereits Veränderungen in Emotionserleben und -regulation in dieser Patientengruppe gezeigt hatten (van der Meer et al., 2009; Kimhy et al., 2012), war deren Einfluss auf empathische und Mentalisierungsfunktionen unklar. Darüber hinaus schienen medizierte Patienten mit Schizophrenie eine verminderte Tendenz zu emotionalem Mimikry (Falkenberg et al., 2008; Varcin et al., 2010) und zur Ansteckbarkeit mit Lachen oder Gähnen (Haker u. Rössler, 2009) aufzuweisen, was allerdings im Widerspruch zu einer selbsteingeschätzt vermehrten Disposition zur

Emotionsansteckung stand (Falkenberg et al., 2008). Da Studien an Gesunden auf einen Zusammenhang von Emotionsansteckung mit empathischen Funktionen wiesen (Manera et al., 2013), sollte auch dieser Aspekt in die Untersuchung kognitiver und emotionaler Empathie bei Personen mit Schizophrenie einbezogen werden.

#### **1.4. Theory of Mind und Empathie als Vulnerabilitätsmarker für Schizophrenie**

Frühe Studien zur ToM bei schizophrenen Patienten postulierten zunächst eine reine Zustandsabhängigkeit sozial-kognitiver Defizite, welche an desorganisierte (Sarfaty u. Hardy-Baylé, 1999) negative oder paranoide Symptome (Corcoran et al., 1995; Frith u. Corcoran, 1996; Pickup u. Frith, 2001) gebunden schienen. Ausgehend vom Nachweis nicht-sozialer kognitiver Endophänotypen einerseits (Gur et al., 2007) und der vermuteten Rolle von Mentalisierungsstörungen für die Ausprägung psychotischer Symptome (Frith, 1992) und die psychosoziale Funktion (Fett et al., 2011) andererseits ergab sich die Frage nach einem sozial-kognitiven Vulnerabilitätsmarker für Schizophrenie. Hierbei könnten subtile genetisch und entwicklungsbedingte sozial-kognitive Defizite in Wechselwirkung mit adversen biographischen Bedingungen (Varese et al., 2012), unsicherem Bindungsstil und reduzierter Stresstoleranz bei Zunahme interpersoneller Herausforderungen zu einem Zusammenbruch des Mentalisierungsvermögens führen (Brent et al., 2014). Obwohl nur wenige longitudinale Studien existieren, welche zum Beispiel Störungen der Perspektivübernahme bei später an Schizophrenie erkrankten Kindern nachweisen konnten (Schiffman et al., 2004), kann spekuliert werden, dass auch prämorbid unauffällige Jugendliche im Vergleich mit Altersgenossen einen gewissen Rückstand hinsichtlich ihrer sozial-kognitiven Entwicklung aufweisen (Hogarty u. Flesher, 1999), und nicht entwicklungsgerechte Fähigkeiten erst mit Ausbruch der Erkrankung verlieren (Frith u. Frith, 1999). Untersuchungen an Patienten mit früher psychotischer Erkrankung (Clemmensen et al., 2014) bzw. Erstmanifestation (Barkl et al., 2014) und der Nachweis vergleichbar schwerer Defizite sozialer Kognition bei prodromalen, erstmalig und rezidivierend psychotischen Patienten (Green et al., 2012) wurden im Sinne einer Trait-Charakteristik von Mentalisierungsstörungen interpretiert. Dies steht im Gegensatz zu Untersuchungen, welche eine Aussparung einiger sozial-kognitiver Fähigkeiten im frühen Erkrankungsstadium belegen (Achim et al., 2011; McCleery et al., 2014). Gleichsinnig weisen Metanalysen eher auf moderate Einschränkungen der ToM bei Hochrisiko-Individuen hin, die das Ausmaß allgemeiner kognitiver Defizite nicht übersteigen (Bora et al., 2009b) oder an das Vorliegen psychotischer Symptome gebunden sind (Marjoram et al., 2006b). Untersuchungen an Menschen mit Schizotypie erbrachten ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse, wobei sowohl Einschränkungen von Ironieverständnis (Langdon u. Coltheart, 2004), ToM (Langdon u. Coltheart, 1999), Emotionserkennung (Morrison et al., 2013) oder interpersoneller Sensitivität (Miller u. Lenzenweger, 2012) als auch fehlende (Jahshan u. Sergi, 2007; Fernyhough et al., 2008) bzw. auf negative Schizotypie beschränkte Defizite (Wang et al., 2013) festgestellt wurden. Zum Zeitpunkt der Planung der vorliegenden Arbeit sprachen Untersuchungen von erstgradigen Angehörigen von

Patienten mit Schizophrenie sowohl für (Janssen et al., 2003; Bediou et al., 2007; Anselmetti et al., 2009; De Achaval et al., 2010), als auch gegen das Vorliegen von sozial-kognitiven Einschränkungen (Kelemen et al., 2004; Pentaraki et al., 2008) in dieser Gruppe. Darüber hinaus gab es keine systematischen Untersuchungen zu möglichen differentiellen Defiziten kognitiver und emotionaler ToM bzw. zur Natur der bei gesunden Personen mit genetischem Risiko vorliegenden Mentalisierungsprobleme im Sinne von Über- und Untermentalisieren, welche zur Erklärung der widersprüchlichen Datenlage hätten beitragen können.

## **1.5. Biologische Grundlagen sozialer Kognition bei Schizophrenie**

### **1.5.1. Neuroanatomische Korrelate von Theory of Mind und Empathie**

Mehrere komplementäre Netzwerke sind als Substrate der sozialen Kognition vorgeschlagen worden: das „Mirroring- oder Spiegelneuronensystem (MNS), das „Mentalizing“- oder ToM- und das Empathie-Netzwerk (Van Overwalle u. Baetens, 2009), wobei auch hier phylogenetisch ältere, wahrnehmungs- und leibnahe (automatische, „low-level“) sowie emotionale Verarbeitungsprozesse von komplexeren, inferentiellen (kontrollierten, „high-level“) Prozessen ergänzt werden (Yoshida et al., 2010; Chiavarino et al., 2012). Das „Mirroring“-System wird bei Observation intentionalen Verhaltens sowie dessen Ausübung aktiviert (Di Pellegrino et al., 1992) und umfasst hauptsächlich Anteile des prämotorischen Cortex (BA6, IFG pars opercularis) und des intraparietalen Sulcus, sowie den posterioren Part des superioren temporalen Sulcus (STS) (Molenberghs et al., 2012). Zu den Kernregionen des Mentalisierungsnetzwerkes gehören temporo-parietaler Übergangsbereich (TPJ) (Saxe u. Kanwisher, 2003), medialer präfrontaler Cortex (MPFC) als Region der „Entkopplung“ von äußerer Realität und innerer Vorstellung (Gallagher u. Frith, 2003; Bzdok et al., 2013), kortikale Mittellinienstrukturen wie posteriorer cingulärer Cortex (PCC) und Precuneus (PC) (Northoff u. Bermpohl, 2004; Cavanna, 2007) sowie die Temporalpole (Schurz et al., 2014). Das Empathienetzwerk beinhaltet die zusätzliche Aktivierung von Regionen der Emotionsverarbeitung (Walter, 2012) wie anteriore Insula (AI) und die Grenzregion zwischen posteriorem anterioren und anteriorem medialen Cingulum (pACC/aMCC) als Teil eines möglichen „shared network“ (Lamm et al., 2011; Fan et al., 2011), sowie die Amygdala.

Insgesamt ist die Zahl der veröffentlichten Bildgebungsstudien mit Patienten mit Schizophrenien gering geblieben, ihre Vergleichbarkeit ist aufgrund der Vielzahl der verwendeten Testparadigmen erschwert und die berichteten Gruppenunterschiede differieren häufig in Lateralität und Direktionalität. Eine bislang einzige Metaanalyse konnte 9 Studien mit ToM-Paradigmen im Vergleich von schizophrenen Patienten und Gesunden einschließen (Sugranyes et al., 2011); hierbei zeigten sich bei Patienten im Vergleich zu Gesunden für die ToM relative Aktivitätsabnahmen im Bereich des MPFC (BA 9,10), des rechtsseitigen PCC (BA23), linksseitigen MTG (BA22) und des Pulvinar thalami; während im rechten Lobulus paracentralis (BA5) und im linken PCC (BA23)

erhöhte Aktivitäten auffielen. Die Autoren interpretieren dieses Muster als reduziertes Engagement des PFC bei der Interpretation mentaler Zustände und der sozialen Angemessenheit von Verhalten, der STS-nahen Regionen im Sinne einer gestörten Repräsentation intentionaler Bewegungen, die gesteigerte Aktivität somato-sensorischer Areale hingegen im Sinne übermäßiger Spiegelung körperbezogener Aspekte mentaler Zustände und den Einbezug höherer Thalamuskern als Ausdruck exekutiver Störungen. Brüne et al. (2008) untersuchten eine homogene Stichprobe von Patienten mit prädominanten Ich-Störungen mit einer cartoon-basierten ToM-Aufgabe: Patienten zeigten signifikant geringere Aktivität in rechtem ACC und Insula, jedoch höhere Aktivitäten in dmPFC, PC, TPJ und rechtstemporalen Arealen, welche als eventuell indikativ für Störungen von Meinhaftigkeitserleben und Selbstreferenz diskutiert wurden. Park et al. (2011) konnten in einer videobasierten Bildgebungsstudie Beziehungserleben experimentell provozieren und bei schizophrenen Patienten eine gesteigerte Aktivität des vmPFC, jedoch ansonsten frontotemporale Hypoaktivierungen, welche mit der Schwere der Wahnsymptomatik korrelierten, nachweisen. Walter et al. (2009) verglichen funktionelle Korrelate des Verständnisses unterschiedlicher Arten von Intentionen (privat, prospektiv-sozial, kommunikativ) bei schizophrenen Patienten und Gesunden. Dabei zeigten Patienten relativ geringere Aktivierungen von Paracingulum und bilateraler TPJ - aber nur, wenn soziale Intentionen beurteilt werden mussten. Gleichzeitig thematisieren die Autoren ein Phänomen, welches die Interpretierbarkeit einer Reihe von früheren Studien einschränkt, nämlich dass scheinbar reduzierte Kontraste durch eine geringere aufgabenbezogene Deaktivierung des ToM- bzw. Default-mode-Netzwerkes in der nicht-sozialen Kontrollbedingung entstehen könnten. Dies könnte klinisch mit der übertriebenen Tendenz, mentale Zustände zu attribuieren, Intentionen in Unbelebtem zu erkennen oder Selbstbezug herzustellen, also mit Übermentalieren und paranoiden Symptomen, einhergehen (Backasch et al., 2013). Eine eigene, bislang unveröffentlichte Untersuchung von Schizophreniepatienten im Vergleich zu Gesunden zur Regulation sozialer Kognition weist auf die eingeschränkte Supprimierbarkeit automatischen Mentalisierens in einer alltagsnahen videobasierten fMRT-Aufgabe hin, welche auf Verhaltensebene allerdings nicht mit Über-, sondern mit Untermentalieren assoziiert war.

Vergleiche zwischen kognitiven und emotionalen Aspekten sozialer Kognition deuten ebenfalls darauf hin, dass perzeptuell basierte Prozesse emotionaler ToM, Empathie oder Emotionserkennung mit einer Hyperaktivität in STS, Amygdala bzw. Insula, z. B. während der Prozessierung neutraler Gesichter (Pinkham et al., 2008; Mier et al., 2010) oder emotionaler Empathie (Lee et al., 2010), einhergehen könnten. Abnorme Aktivierungsmuster der Amygdala (Taylor et al., 2012) könnten auf eine Hyperreagibilität gegenüber neutralen Stimuli zurückzuführen sein (Anticevic et al., 2012). Andererseits fanden Derntl et al. (2012) in einer kombinierten Untersuchung zu Emotionserkennung, emotionalem Perspektivwechsel und emotionaler Responsivität bei schizophrenen Patienten durchgreifende Hypoaktivierungen von Amygdala, IFG, PC und ACC/MCC, welche mit Negativsymptomatik assoziiert waren.

### **1.5.2. Die Bedeutung des Oxytocin-Systems für soziale Kognition und prosoziales Verhalten**

Das „soziale“ Neuropeptid Oxytocin (OXT) reguliert speziesübergreifend reproduktives, affiliatives und komplexes sozio-emotionales Verhalten (Lee et al., 2009). Neben dem häufig förderlichen Einfluss von OXT auf sozial-kognitive Funktionen und Prosozialität, wie z. B. soziale Blickbewegungen (Guastella et al., 2008), soziales Gedächtnis (Rimmele et al., 2009), kognitive Empathie (Domes et al., 2007), Wahrnehmung biologischer Bewegung (Kéri u. Benedek, 2009) sowie auf Vertrauen (Kosfeld et al., 2005) und Bindung (Buchheim et al., 2009) wird die OXT-Wirkung von individuellen Unterschieden (Bartz et al., 2010), Bindungserfahrungen (Riem et al., 2013), Kontext (Bartz et al., 2011) und Ethnozentrizität (De Dreu u. Kret, 2016) bestimmt. OXT wirkt anxiolytisch und stressreduzierend; seine experimentelle Gabe scheint in sozialen Stresssituationen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Heinrichs et al., 2003) und Amygdala-Reaktivität zu dämpfen (Kirsch et al., 2005) und die funktionelle Konnektivität emotionsregulierender Hirnregionen zu verändern (Riem et al., 2012; Sripada et al., 2013). Die „empathogene“ Wirkung von OXT könnte demnach durch die Regulation von sozialem Annäherungs- und Vermeidungsverhalten im Sinne einer Reduktion sozialer Angst, der Erhöhung affiliativer Motivation und der Zuschreibung sozialer Salienz vermittelt werden (Bartz et al., 2011; Rosenfeld et al., 2011). Dadurch wird Oxytocin zu einer interessanten Substanz für das Verständnis und die Behandlung von Erkrankungen, welche mit sozialen Interaktionsstörungen einhergehen (Meyer-Lindenberg et al., 2011).

Befunde aus Tiermodellen (Feifel u. Reza, 1999; Übersicht in Macdonald u. Feifel, 2012), insbesondere zur Interaktion von OXT mit glutamatergen und dopaminergen Systemen (Uvnäs-Moberg et al., 1992; Lee et al., 2005; Skuse u. Gallagher, 2009), sowie erste klinische Anwendungen bei Patienten mit Schizophrenie (Bujanow, 1972) gaben Anlass, OXT als antipsychotisch wirksame Substanz zu prüfen (Feifel et al., 2010; Macdonald u. Feifel, 2012). Bezüglich peripherer OXT-Konzentrationen in Plasma (Legros et al., 1992; Walss-Bass et al., 2013) und Liquor (Linkowski et al., 1984; Beckmann et al., 1985) schizophrener Patienten herrscht auch methodisch bedingt Uneinigkeit, wobei aber Hinweise auf deren günstigen Einfluss auf psychotische Symptomatik (Kéri et al., 2009; Rubin et al., 2010; Sasayama et al., 2012; Strauss et al., 2015), Vertrauen (Kéri et al., 2009) und sozial-kognitive Fähigkeiten (Goldman et al., 2008; Walss-Bass et al., 2013) existieren.

Genetische Variationen von OXT und des OXT-Rezeptors (OXTR) wurden mit einer Vielzahl sozialer Phänotypen assoziiert (Ebstein et al., 2010; Meyer-Lindenberg et al., 2011). Rodrigues et al. (2009) beschrieben erstmals den Zusammenhang von Varianten des OXTR-Gens mit selbstbeurteilter Empathie. Bildgebungsstudien an Gesunden legen einen Einfluss von OXTR-Polymorphismen auf strukturelle und funktionelle Korrelate der Emotionsverarbeitung bei Gesunden nahe. So zeigten z. B. Risikoallelträger der Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) von OXTR rs2254298 bzw. rs53576 größere amygdaläre (Inoue et al., 2010; Furman et al., 2011; Marusak et al., 2015) bzw. verminderte hypothalamische Volumina (Tost et al., 2011), sowie eine veränderte limbische Aktivität und

Konnektivität während der Emotionsverarbeitung (Tost et al., 2010; Tost et al., 2011). Gleichzeitig wurden OXT- und OXTR-Polymorphismen als potentielle Kandidatengene für Erkrankungen mit prominenten Störungen der sozialen Interaktion, wie z. B. Autismus-Spektrum-Störungen, untersucht (Wu et al., 2005). Im Gegensatz zur robuster werdenden Evidenz bei dieser Erkrankungsgruppe (LoParo u. Waldman, 2015) existiert keine belastbare Datenbasis zum Zusammenhang zwischen Genen des oxytocinergen Systems und Schizophrenie: Souza et al. (2010b) berichteten erstmals über eine Assoziation dreier OXT-Genvarianten mit Schizophrenie und fanden in einer weiteren Studie Assoziationen zwischen OXT-SNP rs2740204, Negativsymptomatik und Clozapin-Response, sowie von mehreren OXTR-Varianten mit Symptomschwere und Verbesserung von Positivsymptomatik (Souza et al., 2010a). Eine familienbasierte Assoziationsstudie (Telsh et al., 2012) ergab Hinweise auf die Assoziation dreier SNPs aus dem OXT-AVP-Cluster mit Schizophrenie. In einer eigenen Fall-Kontroll-Studie wurden 406 Patienten mit Schizophrenie und 406 gesunde Kontrollprobanden verglichen, wobei 2 OXTR-SNPs (rs53576, rs237885) mit der Diagnose der Schizophrenie, rs53576 mit allgemeiner Psychopathologie und rs237902 mit Negativsymptomatik (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS) assoziiert schienen (Montag et al., 2013). Insgesamt war von einer unzureichenden Datenlage hinsichtlich möglicher Assoziationen von OXTR-Genpolymorphismen mit sozio-emotionalen Traits bei schizophrener Patienten auszugehen.

### **1.6. Behandlung von Mentalisierungsstörungen bei Patienten mit Psychosen**

In den letzten Jahren sind eine Reihe von kognitiven Trainingsverfahren entwickelt worden, die sozial-kognitive Störungen bei Patienten mit Schizophrenie gezielt ausgleichen sollen. Entsprechend der Anzahl der fokussierten sozial-kognitiven Domänen können diese Ansätze gezielt, umfassend oder breitbasig sein (Fiszdon u. Reddy, 2012). Gezielte Therapien (z. B. Training zur Affekterkennung, (Frommann et al., 2003) beeinflussen eine einzige sozial-kognitive Domäne wie Affekterkennung, soziale Wahrnehmung oder ToM. Umfassende Ansätze wie Metakognitives Training (Moritz u. Woodward, 2007) oder Social Cognitive Skill Training (Horan et al., 2009) zielen auf mehrere Domänen, und breitbasige Interventionen wie die Cognitive Enhancement Therapy (Hogarty u. Flesher, 1999) oder das Integrierte psychologische Therapieprogramm (Müller et al., 2007) betten verschiedene sozial-kognitive Interventionen in weitere Behandlungsstrategien ein. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit legen nahe, dass einzelne sozial-kognitive Funktionsbereiche – und hier „basalere“ Funktionen wie die Affekterkennung substantieller als „höhere“ wie die ToM - positiv und teilweise auch nachhaltig beeinflusst werden können (Müller et al., 2007; Kurtz and Richardson, 2012; Fiszdon and Reddy, 2012). Metakognitives Training (MKT) (Moritz u. Woodward, 2007) bei psychotischen Patienten zeigt robuste Effekte auf Attributionsbias, Positiv- und Wahnsymptomatik. Moritz et al. (2014) zeigten in einer größeren randomisiert-kontrollierten Studie noch im 3-Jahres-Follow-up eine Reduktion der Wahnsymptomatik bei den Patienten, die MKT erhalten hatten, im Vergleich zu jenen nach neurokognitivem Training, sowie eine längerfristige Generalisierung der

Effekte auf Selbstwertempfinden und Lebensqualität. Insgesamt wurde aber deutlich, dass die Behandlungsergebnisse sozial-kognitiver Trainingsprogramme im Verlauf breitbasiger, längerer und intensiverer Interventionen mit ausreichender Gelegenheit für Übung und Alltagstransfer, sowie bei gleichzeitigem Training nicht-sozialer kognitiver Funktionen (Fiszdon u. Reddy, 2012), Einbeziehung von Familienmitgliedern (Tas et al., 2012) und stärkerer Individualisierung der Behandlung am günstigsten ausfallen (Moritz et al., 2011).

Diese Vorbedingungen werden generell auch von Psychotherapieverfahren erfüllt, welche auf Mentalisierungsvermögen bzw. metakognitive Fähigkeiten fokussieren (Lysaker et al., 2011; Salvatore et al., 2012a). Konzepte und Interventionen der ursprünglich zur Behandlung von Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung entwickelten Mentalisierungsbasierten Psychotherapie (MBT; Fonagy et al., 2002, S.477) werden gegenwärtig für die Behandlung von Patienten mit Psychosen adaptiert (Brent, 2009; Brent et al., 2014). Die Förderung von Mentalisierung und metakognitiven Fähigkeiten scheint ein allgemeiner Wirkfaktor von Psychotherapien zu sein, der allerdings der bewussten Nutzung durch den Therapeuten bedarf. Dennoch ist weithin unklar, ob auch andere verbreitete und etablierte Psychotherapieverfahren, welche Symbolisierungsprozesse gezielt beachten und nutzen, wie z. B. die Kunsttherapie (Dannecker, 2006; Crawford et al., 2012) oder psychodynamische Psychotherapien (Benedetti, 1998; Lempa u. von Haebler, 2012), zur Förderung der Mentalisierungsfähigkeit bei psychotischen Patienten geeignet sind.

## 2. Untersuchungsziele

Zu den Zielen der vorliegenden Forschungsarbeit gehörte zunächst, verschiedene Aspekte der Theory of Mind (ToM) und Empathie bei Patienten mit Schizophrenie mit den Fähigkeiten gesunder Kontrollpersonen zu vergleichen. Im Hinblick auf die zum Untersuchungszeitpunkt bestehenden Inkonsistenzen in der mittlerweile reichhaltigen Datenlage waren von besonderem Interesse:

- eine qualitative und quantitative Analyse der bei einer Theory of Mind-Aufgabe auftretenden Fehler im Hinblick auf Über- und Untermentalisieren und der kognitiven und emotionalen Aspekte der ToM, sowie von deren Zusammenhang mit der Ausprägung positiver und negativer psychotischer Symptome,
- die Untersuchung kognitiver Empathie einschließlich der Fähigkeit zum Perspektivwechsel,
- die Ausprägung von emotionalen Dimensionen der Empathie, von empathischem Distresserleben, Altruismus und Affektansteckung, sowie die Rolle des subjektiven emotionalen Erlebens wie der selbstbeurteilten Fähigkeit zur Emotionsregulation für die kognitive und emotionale Empathie, und
- die Beurteilung des Einflusses von Empathie und emotionalem Erleben auf die psychosoziale Funktion von Patienten mit Schizophrenie.

Ferner sollte eine mögliche Rolle von ToM und Empathie als Vulnerabilitätsfaktoren für schizophrene Psychosen an einer Stichprobe von gesunden erstgradigen Angehörigen von Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden ohne genetisches Risiko objektiviert werden.

Eine weitere Studie hatte die Untersuchung der empathischen Reaktionsbereitschaft von Patienten mit Schizophrenie und Gesunden in Bezug auf ihre Assoziation mit genetischen Variationen (Einzelnukleotid-Polymorphismen, SNPs) des Oxytocin-Rezeptor- (OXTR-) Gens zum Ziel.

Darüber hinaus wurde eine randomisiert-kontrollierte Pilotstudie durchgeführt, welche neben der Beurteilung von Machbarkeitsaspekten eine erste Einschätzung der Wirksamkeit einer verbreiteten psychotherapeutischen Methode wie der psychodynamischen Kunsttherapie auf Symptomatik und Mentalisierungsvermögen von Patienten in akuten psychotischen Episoden einer Schizophrenie im Vergleich zur Standardbehandlung erlauben sollte.

### 3. Eigene Arbeiten

#### 3.1. Aspekte veränderter Theory of Mind bei Patienten mit paranoider Schizophrenie

Montag C, Dziobek I, Richter IS, Neuhaus K, Lehmann A, Sylla R, Heekeren HR, Heinz A, Gallinat J (2011). Different aspects of theory of mind in paranoid schizophrenia: evidence from a video-based assessment. *Psychiatry Res.* 186(2-3):203-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2010.09.006>

Obwohl Theorien zum Vorhandensein verschiedener aberranter Mentalisierungsmodi bei Schizophrenie im Sinne einer „Hyper-Theory of Mind“ (Abu-Akel u. Bailey, 2000) bzw. des Über- oder Untermentalisiertens (Frith, 2004) nicht neu sind, berücksichtigen behaviorale Aufgaben diese Möglichkeiten in der Regel nicht. Diese Thematik sollte daher unter Verwendung des „Movie for the Assessment of Social Cognition“ (MASC; (Dziobek et al., 2006) an einer Stichprobe von 80 Patienten mit paranoider Schizophrenie im Vergleich zu 80 gesunden Kontrollpersonen näher untersucht werden.

Der videobasierte, ökologisch valide MASC besteht aus 45 Szenen einer zusammenhängenden Filmgeschichte. Fragen zu den mentalen Zuständen der Protagonisten müssen nach jeder Sequenz mit Hilfe von 4 Antwortalternativen im Multiple-Choice-Format beantwortet werden. Der Test erlaubt einerseits eine Differenzierung fehlerhafter Antworten in solche, die 1) durch fehlende Fähigkeit zur Metarepräsentation bzw. Fehlen eines Konzeptes mentaler Zustände (Untermentalisieren), 2) durch inhaltlich fehlerhafte Metarepräsentation im Sinne einer vereinfachenden Attribution mentaler Gehalte (Untermentalisieren) und drittens 3) durch übermäßige Zuschreibung von Intentionalität (Übermentalisieren) entstehen. Darüber hinaus ermöglicht der Test eine Differenzierung von kognitiver und affektiver ToM, also der Fähigkeit, Schlüsse über fremde Gedanken oder Intentionen bzw. Emotionen zu ziehen. Der Test unterscheidet ferner zwischen perzeptiv, inferentiell oder linguistisch erschließbaren Items und enthält Kontrollfragen zur Beurteilung der nicht-sozialen kognitiven Funktion im Sinne abstrakten Denkvermögens. Die Ergebnisse wurden mit der Ausprägung positiver und negativer psychotischer Symptome, gemessen mit der PANSS, in Beziehung gesetzt.

Patienten mit einer paranoiden Schizophrenie zeigten signifikant verminderte MASC-Scores sowohl für kognitives als auch affektives Mentalisieren und machten in allen Kategorien signifikant mehr Fehler als gesunde Kontrollpersonen. Der Gruppenunterschied für die Tendenz zum Übermentalisieren wurde allerdings durch die verbale Gedächtnisleistung erklärt. Signifikante Assoziationen zeigten sich einerseits zwischen Positivsymptomatik bzw. Wahn und Übermentalisieren, andererseits zwischen Negativsymptomatik und Untermentalisieren. Signifikante Zusammenhänge bestanden ferner zwischen Positiv- bzw. Negativsymptomatik und kognitiver bzw. emotionaler ToM.

### **3.2. Empathie und subjektives Erleben von Emotionen bei Patienten mit Schizophrenie**

Montag C, Heinz A, Kunz D, Gallinat J (2007). Self-reported empathic abilities in schizophrenia. *Schizophr Res.* 92(1-3):85-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2007.01.024>

Lehmann A, Brockmann E-M, Biederbick S-E, Dziobek I, Heinz A, Gallinat J, Montag C. (2014). Emotional empathy and experience of emotions in paranoid schizophrenia. *Psychiatry Res.* 220(3):825-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.09.009>

In einer orientierenden Studie (Montag et al, 2007) sollten zunächst Dimensionen der empathischen Reaktionsbereitschaft an einer Stichprobe von 45 Patienten mit Schizophrenie untersucht werden. Hierfür wurde erstmals der „Interpersonal Reactivity Index“ (IRI; Davis, 1983; deutsche Übersetzung: Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen, Paulus, 1992) eingesetzt, welcher empathische Reaktionen bei einer breiten Definition von Empathie erfragt. Vier Subskalen erfassen die persönliche Disposition zur empathischen Perspektivübernahme („Perspective taking“), zu altruistischer Fürsorge („Empathic concern“), zur Identifikation mit fiktionalen Charakteren („Fantasy“) und zu selbstbezogenen, aversiven Gefühlen angesichts notleidender Anderer („Personal distress“).

Im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollpersonen zeigten schizophrene Patienten signifikant niedrigere Scores für „Perspective taking“, also Schwierigkeiten, sich in die emotionale Situation eines anderen Menschen hineinzuzusetzen, und ein vermehrtes Distresserleben in empathiefordernden sozialen Situationen („Personal distress“), während ihre altruistische Reaktionstendenz der von Gesunden gleichkam. „Perspective taking“ wurde durch die Erkrankungsdauer negativ prädiiziert.

In einer weiteren Untersuchung (Lehmann et al., 2014) sollten neben kognitiver auch emotionale Empathie im engeren Sinne sowie verwandte Konstrukte wie Emotionsansteckung und Aspekte des subjektiven Erlebens von Emotionen einschließlich der Emotionsregulation untersucht werden. Dazu wurde eine adaptierte Version des „Multifaceted Empathy Test“ (MET; Dziobek et al., 2008) verwendet.

Der MET besteht aus 40 empathie-induzierenden Bildstimuli positiver und negativer affektiver Valenz, welche Protagonisten mit komplexen Emotionsausdrücken und entsprechendem Kontext abbilden. Die Probanden wurden gebeten, sich möglichst gut in die gezeigte Person einzufühlen und dann Fragen zur Qualität der gezeigten Emotionen aus 4 Multiple-Choice-Alternativen zu beantworten (kognitive Empathie). In einem weiteren Durchgang wurde die Intensität der vom Probanden mitgefühlten, „isomorphen“ Emotion auf einer 9-stufigen visuellen Analogskala erfragt (emotionale Empathie). Neben dem MET wurden die „Emotional Contagion Scale“ (ECS; Doherty, 1997), „Skalen zum Erleben von Emotionen“ (SEE; Behr u. Becker, 2004), sowie erneut der IRI und neurokognitive

Tests an einer Stichprobe von 55 remittierten Patienten mit paranoider Schizophrenie und 55 gesunden Kontrollpersonen eingesetzt.

Die Patienten zeigten Defizite der kognitiven Empathie, jedoch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu gesunden Personen in Bezug auf ihre emotionale Empathie im MET. Sie berichteten signifikant häufiger als Gesunde über eine Anfälligkeit hinsichtlich einer Ansteckung mit negativen Emotionen sowie in den „Skalen zum Erleben von Emotionen“ (SEE) über Emotionsüberflutung, Emotionsmangel, die Tendenz, Emotionen imaginativ zu symbolisieren und einen Mangel an Selbstkontrolle ihres Emotionsausdruckes. Patienten und Gesunde wiesen divergierende Muster hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen empathischen und emotionalen Prozessen auf.

Das psychosoziale Funktionsniveau schizophrener Patienten, gemessen mit der Global Assessment of Functioning Scale (GAF; Saß et al., 2003), wurde durch höhere Werte an kognitiver Empathie und subjektiver Emotionsüberflutung, sowie ein geringeres Ausmaß an „Personal distress“ und Psychopathologie in der PANSS prädiziert.

### **3.3. Theory of Mind und Empathie als Vulnerabilitätsmarker für Schizophrenie**

Montag C, Neuhaus K, Lehmann A, Krüger K, Dziobek I, Heekeren HR, Heinz A, Gallinat J (2012). Subtle deficits of cognitive theory of mind in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 262(3):217-26. <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-011-0250-2>

Die oben beschriebenen Widersprüche in der Studienlage im Hinblick auf die Existenz eines möglichen sozial-kognitiven Vulnerabilitätsmarkers für Schizophrenie könnten durch eine bislang unzureichende Differenzierung qualitativer Aspekte der ToM erklärbar sein. Darüber hinaus wird nur die Untersuchung unbeeinträchtigter Personen mit genetischen Risiko nicht durch symptom-, medikations- oder indirekt erkrankungsbedingte Faktoren konfundiert.

Daher sollte eine Stichprobe gesunder erstgradiger Angehöriger von Patienten mit Schizophrenie im Hinblick auf soziale Kognition und Empathie untersucht und mit Kontrollprobanden ohne Angehörige mit einer psychotischen Störung verglichen werden. Vierunddreißig Angehörige und n=34 Kontrollpersonen wurden mithilfe des „Movie for the Assessment of Social Cognition“ (MASC) und des „Interpersonal Reactivity Index“ (IRI) untersucht. In der Gruppe der Angehörigen im Vergleich zu nicht betroffenen Personen wurden zumindest leichtgradige Defizite in jenen Dimensionen der ToM und Empathie vermutet, die bei Patienten mit Schizophrenie Auffälligkeiten gezeigt hatten. Ferner sollte korrelativ der Zusammenhang zwischen ToM bzw. Empathie und Maßen für Schizotypie („Schizotypal Personality Questionnaire“, SPQ; Raine, 1991) bzw. für unterschwellige Wahnsymptome („Peters Delusion Inventory“, PDI; Peters et al., 1999) bestimmt werden.

Tatsächlich zeigte die Gruppe der Angehörigen eine signifikant reduzierte kognitive ToM im MASC, welche auf die Tendenz zum Untermentalalisieren zurückzuführen war. Die emotionale ToM zeigte keinen Gruppenunterschied, wenn für Geschlecht, Alter, verbales Lernvermögen und kristalline Intelligenz kontrolliert wurde. Beide Gruppen unterschieden sich ebenfalls nicht in den Dimensionen des IRI; es zeigte sich kein Zusammenhang von sozialer Kognition mit Schizotypie-Scores und aktuellen oder in der Vorgeschichte erlebten Wahnsymptomen.

### **3.4. Der Einfluss genetischer Polymorphismen des Oxytocin-Rezeptors auf die empathische Reaktionsbereitschaft von Patienten mit Schizophrenie**

Montag C, Brockmann E-M, Lehmann A, Müller D J, Rujescu D, Gallinat J (2012). Association between Oxytocin Receptor Gene Polymorphisms and Self-Rated 'Empathic concern' in Schizophrenia. PLOS one 7(12):e51882. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0051882>

Nach einer eigenen Fall-Kontroll-Studie, welche Hinweise auf die Assoziation von OXTR-SNP rs53576 mit dem Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, erbracht hatte (Montag et al., 2013), sollte nun eine mögliche Assoziation von Oxytocin-Rezeptorgen-Polymorphismen mit den Dimensionen von Empathie des „Interpersonal Reactivity Index“ (IRI) untersucht werden. Dazu wurden zwei im dritten Intron des OXTR-Gens lokalisierte SNPs, nämlich OXTR rs53576 und OXTR rs2254298, ausgewählt und an 145 Patienten mit Schizophrenie und 145 hinsichtlich Alter und Geschlecht passenden Gesunden genotypisiert. Die Auswahl der SNPs orientierte sich an weiteren, in der Literatur berichteten Befunden (Meyer-Lindenberg et al., 2011): Für beide SNPs waren im Vorfeld Assoziationen mit dem Risiko für Autismus (Wu et al., 2005; Jacob et al., 2007), aber auch mit Bindungsstil (Costa et al., 2009) und elterlicher Sensitivität (Bakermans-Kranenburg u. van Ijzendoorn, 2008; Feldman et al., 2012) beschrieben worden. Für OXTR rs53576 lagen ferner Hinweise auf einen Zusammenhang mit Empathie, Stressreaktivität (Rodrigues et al., 2009) und Prosozialität (Kogan et al., 2011) vor; OXTR rs2254298 war bereits mit kognitiver Empathie (Wu et al., 2012) in Verbindung gebracht worden. Aus translationalen Bildgebungsstudien gab es für beide SNPs Hinweise auf eine Modulation struktureller und funktioneller Parameter innerhalb des emotionsverarbeitenden Systems (Tost et al., 2010; Inoue et al., 2010; Tost et al., 2011; Furman et al., 2011).

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen OXTR-SNP rs2254298 und Diagnose. Dabei wiesen Träger eines AA- oder AG- Genotyps mit Schizophrenie die höchsten Werte für IRI „Empathic concern“ auf. Innerhalb der Patientengruppe war OXTR-SNP rs2254298 signifikant mit dem Ausmaß an „allgemeiner Psychopathologie“ in der PANSS assoziiert.

### **3.5. Kunsttherapie bei der Behandlung von Mentalisierungsstörungen bei Patienten mit Schizophrenie**

Montag C, Haase L, Seidel D, Bayerl M, Gallinat J, Herrmann U, Dannecker K (2014). A pilot RCT of psychodynamic group art therapy for patients in acute psychotic episodes: feasibility, impact on symptoms and mentalising capacity. PLoS One 9(11):e112348.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0112348>

Mit Hilfe der vorliegenden Pilotstudie sollten einerseits die Machbarkeit eines randomisiert-kontrollierten Studienvorhabens unter den Bedingungen der Routineversorgung beurteilt, andererseits aber erste Daten zur Effektivität psychodynamisch orientierter Kunsttherapie in der stationären Behandlung von Patienten mit akuten Episoden einer Schizophrenie gewonnen werden.

Die Intervention bestand aus 12 Sitzungen Kunsttherapie über 6 Wochen zusätzlich zur Standardbehandlung. Die Kontrollgruppe erhielt die alleinige Standardtherapie, welche alle leitliniengerechten stationären Therapieangebote außer Kunsttherapie, ausdrucksorientierte Ergotherapie und Kunstrezeption umfasste. Primäre Outcome-Parameter waren die psychotische Positiv- und Negativsymptomatik (PANSS), depressive Symptome (Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CDSS; Müller et al., 1999) und das globale psychosoziale Funktionsniveau (GAF). Explorative Endpunkte beinhalteten u. a. kognitive Empathie, gemessen mit dem „Reading the Mind in the Eyes Test“ (Baron-Cohen et al., 2001; Boelte, 2009) und das Mentalisierungsvermögen eigener und fremder Emotionen im Sinne „mentalasierter Affektivität“, welches mit den zwei Parallelversionen der „Levels of Emotional Awareness Scale“ (LEAS; Lane u. Schwartz, 1987) eingeschätzt wurde. Die Auswertung erfolgte nach Behandlungsende (6 Wochen) und nach 12 Wochen als Follow-up.

Patienten in der Interventionsgruppe zeigten zu Interventionsende und im Follow-up signifikant weniger Positivsymptomatik und eine bessere psychosoziale Funktion sowie eine stärkere Reduktion von Negativsymptomatik nach 12 Wochen als jene in der Kontrollgruppe. Die signifikante Reduktion der Positivsymptomatik zu Behandlungsende blieb auch in einer Intention-to-treat-Analyse nachweisbar. Hinsichtlich der sekundären Endpunkte zeigten sich keine Unterschiede im „Reading the Mind in the Eyes-Test“, aber signifikante Verbesserungen der Kunsttherapiegruppe bezüglich der Reflexion eigener und fremder Emotionen, gemessen mit der LEAS, zum Interventionsende. Auch nach Kontrolle für Geschlecht, kristalline Intelligenz und verbales Lernvermögen blieb die Überlegenheit der Kunsttherapiegruppe im Vergleich zu den Kontrollpatienten hinsichtlich der Reflexion fremder Emotionen in der LEAS signifikant.

## 4. Diskussion

### 4.1. Theory of Mind bei Patienten mit paranoider Schizophrenie

Die Untersuchung mit dem MASC bestätigte ausgeprägte Defizite der ToM bei Patienten mit paranoider Schizophrenie. Dies entspricht der mittlerweile metaanalytisch abgesicherten Evidenz (Sprong et al., 2007; Bora et al., 2009a; Savla et al., 2013; Chung et al., 2014). Darüber hinaus erlaubte der MASC die Unterscheidung verschiedener Fehlertypen und der Fähigkeiten, komplexe kognitive und emotionale mentale Zustände zuzuschreiben, in einem homogenen Setting. Patienten mit paranoider Schizophrenie unterschieden sich im Hinblick auf alle betrachteten Aspekte signifikant von gesunden Kontrollpersonen. Dabei zeigten Patienten mit Schizophrenie überwiegend fehlerhafte Antworten, die entweder auf vereinfachtes oder unvollständiges Schlussfolgern bei erhaltener ToM, oder aber auf das völlige Fehlen einer solchen "Theorie" über mentale Zustände - also eine möglicherweise aufgehobene Fähigkeit zur Metarepräsentation - zurückzuführen waren. Obwohl beide Aspekte einer Tendenz zum Untermentalisieren entsprachen, war nur die Zahl konkretistischer Antworten bei augenscheinlich fehlender ToM mit der Schwere von Negativsymptomatik assoziiert. Obwohl der Zusammenhang globaler ToM-Defizite mit Negativsymptomatik zunehmend besser belegt ist (Ventura et al., 2013), erschien dieser Befund überraschend, da in Übereinstimmung mit Andreou et al. (2015) dem Hauptanteil fehlerhafter Antworten von Patienten mit Schizophrenie im MASC eine inkorrekte Anwendung einer vorhandenen ToM zugrunde lag und sich hier keine Assoziationen mit der Symptomatik nachweisen ließen. Das Ergebnis könnte in Übereinstimmung mit Frith (1992) auf den tatsächlichen Verlust sozial-metarepräsentationaler Fähigkeiten bei der am stärksten in ihrer Entwicklung beeinträchtigten Patientengruppe mit ausgeprägter Negativsymptomatik hinweisen, während das Gros der Patienten eventuell ein weniger stark symptomabhängiges, basales ToM-Defizit zeigte. Alternativ könnte die Tendenz zu konkretistischen bzw. nicht-mentalistischen Antworten auch durch Defizite exekutiver oder inhibitorischer Funktionen bedingt sein (Landon et al., 2001b; Champagne-Lavau et al., 2012), welche die Selektion einer komplexeren Antwortalternative unter Berücksichtigung mentaler Zustände erschwerten (Leslie et al., 2004). Die Erhaltung der Signifikanz des Gruppenunterschiedes nach Kontrolle des Einflusses von verbalem Gedächtnis und abstraktem Denkvermögen spricht allerdings gegen diese Option und für ein zumindest teilweise selektives ToM-Defizit durch Untermentalisieren bei paranoider Schizophrenie (Langdon et al., 2001b; Pickup, 2008). Dennoch kann ein größerer Einfluss exekutiver Funktionen bei stärker desorganisierten Patienten (Abdel-Hamid et al., 2009) durch die vorliegende Untersuchung nicht ausgeschlossen werden. Das Forced-Choice-Format des MASC stellt diesbezüglich einen Nachteil dar, der durch ein freies Antwortsetting umgangen werden könnte. Weitere Limitationen bei der Interpretation dieses Ergebnisses betreffen die Sprachabhängigkeit des MASC und die fehlende Erfassung komorbider autistischer Züge in der Patientengruppe.

Der Nachweis vermehrten Übermentalisiereus bei Patienten mit florider Positivsymptomatik steht im Einklang mit entsprechenden Theorien zur Genese von Verfolgungs- bzw. Beziehungswahn (Frith, 2004). Die Ergebnisse der Studie sind mittlerweile sowohl im Hinblick auf die Zusammenhänge zwischen Übermentalisieren und Positivsymptomatik (Fretland et al., 2015) als auch auf den größeren Einfluss kognitiver Funktionen auf Übermentalisieren (Andreou et al., 2015) repliziert worden. Clemmensen et al. (2014) beobachteten Übermentalisieren bereits bei Kindern mit paranoiden Symptomen. Eigene unveröffentlichte Daten unter Einbeziehung der Beck Cognitive Insight Scale (Beck et al., 2004) sowie die Ergebnisse von Andreou et al. (2015) verweisen zudem auf einen Zusammenhang zwischen Übermentalisieren und erhöhter Urteilssicherheit bei wahnhaften Patienten. Weitere Studien belegen hingegen Assoziationen von Übermentalisieren mit Störungen der Emotionsregulation (Sharp et al., 2011) oder sozialer Angst (Hezel u. McNally, 2014). Diese Befunde deuten auf eine mögliche Wechselwirkung von Übermentalisieren mit anderen Komponenten der Wahnentwicklung, wie Attributionsstil, gestörtem probabilistischen Denken oder problematischen Selbstschemata (Garety u. Freeman, 2013). Bildgebungsstudien belegen Hyperaktivierungen in einigen Kernregionen des Mentalisierungsnetzwerkes bei Patienten mit Schizophrenie während der jeweils nicht-intentionalen bzw. nicht-kooperativen Kontrollbedingungen von ToM-Aufgaben, welche mit Positiv- bzw. Wahnsymptomen korreliert waren (Walter et al., 2009; Backasch et al., 2013; Ciaramidaro et al., 2015). Entsprechend der Hypothese zur Hypo- bzw. Hyperintentionalität bei autistischen bzw. schizophrenen Patienten (Bara et al., 2011; Ciaramidaro et al., 2015) könnten sich paranoide Personen in einem Zustand permanenter „Intentionsdetektion“ befinden. Ein solcher übermentalisierender bzw. hyperintentionaler kognitiver Modus könnte so zur wahnhaften Interpretation abnorm salienter Wahrnehmungsinhalte (Kapur et al., 2005) beitragen, während kognitive Urteilsverzerrungen und ein gestörter Perspektivwechsel die selektive Informationsverarbeitung im Sinne einer Bedrohung fördern und die Reevaluation von paranoiden Einstellungen verhindern (Salvatore et al., 2012b).

Die relativ kleine Gruppendifferenz im Hinblick auf Übermentalisieren in der vorliegenden Studie könnte eventuell mit der Nichtbeachtung individueller Wahninhalte durch den MASC erklärt werden; möglicherweise ist die übermäßige Zuschreibung mentaler Inhalte selektiv an jene gebunden. Auch waren hochakut paranoide Patienten nicht in der Lage, an der Untersuchung teilzunehmen. Darüber hinaus war Übermentalisieren die häufigste Fehlerquelle in der Kontrollgruppe, was im Sinne eines hyperassoziativen kognitiven Stiles (Fyfe et al., 2008), subklinischer sozialer Angst (Hezel u. McNally, 2014) oder Persönlichkeitsakzentuierungen (Andreou et al., 2015) bei Gesunden gedeutet werden könnte. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse Annahmen über ein Vorliegen qualitativ verschiedener, differentiell mit der Symptomausprägung assoziierter Formen von Mentalisierungsstörungen bei Patienten mit Schizophrenie. In zukünftigen Studien sollte zudem die Interaktion dieser hypo- und hyperintentionalen Mentalisierungsstile und deren Einfluss auf

Symptomatik und Funktionsniveau von Patienten mit Psychosen gezielter untersucht werden (Abu-Akel et al., 2015).

Im Gegensatz zu Shamay-Tsoory et al. (2007a) legte unsere Studie Beeinträchtigungen sowohl der kognitiven und als auch der affektiven ToM nahe, welche beide leicht bis mäßig mit Positiv- und Negativsymptomatik korrelierten, wenngleich der Zusammenhang zwischen Positivsymptomatik und der kognitiven ToM etwas deutlicher erschien. Entgegen der Spekulation von Shamay-Tsoory et al. (2007a) über einen Zusammenhang von affektiver ToM mit Untermentalisieren, und von kognitiver ToM mit Übermentalisieren waren in unserer Studie keine differentiellen Assoziationen nachweisbar. Diese Diskrepanz könnte durch den hohen kognitiven Anspruch der emotionalen MASC-Items, welche meist die Inferenz komplexer Emotionen unter Einbezug von Kontext erfordern, erklärt werden.

#### **4.2. Kognitive Empathie und Perspektivwechsel**

In den Studien von Montag et al. (2007) und Lehmann et al. (2014) standen einerseits kognitive Empathie bzw. die Fähigkeit zum kognitiv-empathischen Perspektivwechsel, andererseits verschiedene emotionale Aspekte der Empathie im weiteren Sinne und damit verwandte Konstrukte im Fokus.

Im Hinblick auf kognitive Empathie im MET zeigten remittierte, wenig symptomatische Patienten der Stichprobe von Lehmann et al. (2014) moderate, aber signifikante Auffälligkeiten im Vergleich zu Gesunden, auch wenn konsequent für Verbal-IQ, exekutive Funktionen und Ausbildungsjahre kontrolliert wurde. Dies befindet sich in Übereinstimmung mit dem Nachweis von Defiziten der Emotionsattribution und des emotionalen Perspektivwechsels (Langdon et al., 2006a; Derntl et al., 2009), der affektiven ToM (Shamay-Tsoory et al., 2007a) oder der Emotionserkennung bei schizophrenen Patienten (Savla et al., 2013), wobei die im MET präsentierten Emotionen zum Teil komplexer waren, aber die Provision von situativem Kontext ausgeprägtere sozial-perzeptive Defizite sogar gelindert haben könnte (Lee et al., 2013). Im Gegensatz zu Auffassungen zu einer Unspezifität sozial-kognitiver Defizite in der Phase der Remission (Bora et al., 2008a), könnte in der hier untersuchten Patientengruppe von einer selektiven, residualen Einschränkung der kognitiven Empathie ausgegangen werden. Kognitive Empathie war bei remittierten Patienten allerdings negativ mit Depressivität, nicht aber mit Positiv- oder Negativsymptomatik assoziiert, so dass alternativ dazu ein Einfluss affektiver Symptome nicht ausgeschlossen werden kann (Bora u. Berk, 2016).

In der Untersuchung von Montag et al. (2007) wurde erstmals der IRI an einer Stichprobe von Patienten mit Schizophrenie eingesetzt. Diese schätzten ihre Fähigkeit zum Perspektivwechsel (IRI „Perspective taking“) signifikant schlechter ein als Gesunde. In der nachfolgenden Studie an remittierten und geringer symptomatischen Patienten war das nicht der Fall (Lehmann et al., 2014). Einschränkungen der Perspektivübernahmefähigkeit wie auch der von Montag et al. (2007) gefundene negative Zusammenhang zwischen IRI „Perspective taking“ und Erkrankungsdauer werden durch die Studie und Metaanalyse von Achim et al. (2011) bestätigt, welche reduziertes „Perspective taking“ bei

länger erkrankten und unauffällige Werte bei erstmanifestierten Patienten beschreibt. Eine erste longitudinale Studie mit dem IRI belegt im Gegensatz dazu stabile Werte bei schizophrenen und gesunden Individuen zumindest über 3 Jahre (Haker et al., 2012). Die Metaanalysen von Bora et al. (2009a) Bora und Pantelis (2013) und Savla et al. (2013) legen nahe, dass Defizite der ToM und sozialer Kognition mit Beginn der ersten Erkrankungsepisode ähnlich hohe Effektstärken aufweisen wie jene chronischer Patienten, aber dennoch im Erkrankungsverlauf zunehmen. Allerdings könnte die Fähigkeit zum Perspektivwechsel auch bei Gesunden im Alter abnehmen (Bailey u. Henry, 2008), so dass Alters-, Erkrankungs- und auch Medikationsfolgen in künftigen Studien gezielter differenziert werden sollten.

In der Stichprobe von Montag et al. (2007) wurde die Fähigkeit zum Perspektivwechsel weder durch verbales Gedächtnis noch durch IQ prädictiert. Shamay-Tsoory et al. (2007b) berichteten hingegen über signifikante Zusammenhänge zwischen der Fähigkeit zum Perspektivwechsel im IRI und der Leistung in einer Umkehrlernaufgabe bei Schizophreniepatienten. In der Studie von Lehmann et al (2014) wurden daher auch exekutive Funktionen mit Hilfe des WCST untersucht, wobei Patienten und Probanden keine signifikanten Gruppenunterschiede aufwiesen. Der fehlende statistischen Einfluss exekutiver Funktionen auf IRI „Perspective taking“ mag auf einen Deckeneffekt zurückzuführen sein und schließt deren Rolle bei der Perspektivübernahme keineswegs aus. Neben der generellen Unfähigkeit des Einnehmens einer allozentrischen Perspektive (Langdon et al., 2001a; Bailey u. Henry, 2010; Eack et al., 2013) wurden inhibitorische Dysfunktion (Wang et al., 2015) bzw. mangelnde Inhibition der Selbst-Perspektive (van der Meer et al., 2013) als Grundlage des ToM-Defizits bei Schizophrenie diskutiert. Wie in der vorliegenden Untersuchung zeigt die selbstbeurteilte Fähigkeit zum Perspektivwechsel bei schizophrenen Patienten aber meist keine Korrelation mit der behavioralen ToM (Achim et al., 2011), und nur ein Teil sozial-kognitiver Leistungen hängt von der bewussten allozentrischen Simulation ab (Gallese, 2003; Gallagher, 2008). Nachfolgende Untersuchungen der Fähigkeit zum Perspektivwechsel sollten daher die Anforderungen an Simulation, Inhibition und visuell-räumliche Operationen systematisch variieren.

#### **4.3. Emotionale Empathie, empathischer Distress, Affektansteckung und Emotionserleben**

Im Hinblick auf die emotionalen Skalen des IRI berichteten die Patienten in beiden hier vorgestellten Studien über ein gesteigertes unspezifisches Distresserleben in interpersonellen Notsituationen (IRI „Personal distress“), jedoch keine Unterschiede zur Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer altruistischen Einstellung (IRI „Empathic concern“). Das Muster der im IRI selbstbeurteilten Einschränkungen entspricht somit im Wesentlichen dem einer späteren Metanalyse von 6 Studien an länger erkrankten Patienten (Achim et al., 2011), welche bei einer Reduktion kognitiv-empathischer Fähigkeiten erhöhte Werte für empathischen Distress dokumentiert und weiteren Studien, welche für den Erhalt altruistischer Einstellungen sprechen (Baez et al., 2013; Corbera et al., 2013).

Allerdings bilden die emotionalen Subskalen des IRI keineswegs "isomorphe" emotionale Empathie ab (Davis, 1983). Daher sollte in einer weiteren Stichprobe auch emotionale Empathie im engeren

Sinne beurteilt werden (Lehmann et al., 2014). Bei der Selbsteinschätzung der Stärke „isomorpher“, in einer empathie-induzierenden Situation erlebter Gefühle im MET („Wie sehr fühlen Sie mit...?“) zeigten Patienten mit Schizophrenie keine Gruppenunterschiede im Vergleich zu Gesunden. Dies spricht für eine erhaltene emotionale Empathie und steht im Einklang mit Studien, welche trotz des klinischen Eindrucks einer reduzierten emotionalen Bandbreite bei schizophrenen Patienten ein ungestörtes Emotionserleben (Kring u. Neale, 1996) und m. E. erhaltene Hedonie in Reaktion auf emotional evokative Reize nachweisen (Cohen u. Minor, 2010). Allerdings haben Untersuchungen zur emotionalen Responsivität auch Beeinträchtigungen emotionaler Komponenten von Empathie bei schizophrenen Patienten nahegelegt (Derntl et al., 2009; Mathews u. Barch, 2010). Möglicherweise sind die Bildstimuli des MET aufgrund der Provision von Mimik und Kontext, ihres moderaten Arousals und des Verzichts auf verbale Instruktionen zum Perspektivwechsel leichter einfühlbar. Dennoch könnte die experimentelle Induktion von Emotionen qualitativ von alltäglichen emotionalen Erfahrungen abweichen, zumal „Experience-sampling“-Methoden eine gesteigerte negative Emotionalität bei Schizophrenie-Patienten berichten (Myin-Germeys et al., 2000). Die Selbsteinschätzung der Stärke des subjektiven Mitfühlens im MET erlaubt zudem keine Aussage über die absolute Breite des Spektrums emotionaler Reaktionen bei Schizophreniepatienten und Gesunden. Daher sollten Experimente zum Emotionserleben durch psychophysiologische (Kring u. Neale, 1996) oder hirnfunktionelle Parameter (Derntl et al., 2012) komplettiert werden.

Im Kontrast zur unauffälligen momentanen emotionalen Resonanz bei Präsentation emotionaler Stimuli (emotionale Empathie im MET) für positive und negative Emotionen stehen die erhöhte selbstbeurteilte Ansteckbarkeit der Patientengruppe mit negativen Emotionen in der „Emotional Contagion Scale“ im Vergleich zu Gesunden. Diese Diskrepanz lässt sich am ehesten mit dem aus anderen Emotionsexperimenten bekannten Widerspruch zwischen „Trait“- und „State“-Emotionalität bei Schizophrenie erklären (Cohen et al., 2011). In anderen Studien war erhöhte selbstbeurteilte Affektansteckbarkeit bei Patienten (Falkenberg et al., 2008; Horan et al., 2015) nicht mit einer behavioral oder elektromyographisch bestimmten verminderten emotionalen Mimicry assoziiert (Falkenberg et al., 2008; Varcin et al., 2010). Medizierte Patienten mit Schizophrenie zeigten zudem auf Verhaltensebene eine verminderte Resonanz hinsichtlich der Ansteckung mit Gähnen oder mimischen Affektausdrücken (Haker u. Rössler, 2009). Mimische Affektansteckung bei Gesunden wurde mit der Funktion des Spiegelneuronensystems in Verbindung gebracht (Haker et al., 2013). Befunde zur Funktionalität des MNS bei Patienten mit Schizophrenie sind allerdings noch widersprüchlich (McCormick et al., 2012; Horan et al., 2014), wenngleich Hinweise auf eine Dysfunktion (Möhring et al., 2015) und deren Zusammenhang mit sozial-kognitiven Funktionen (Mehta et al., 2014) zunehmen. Ein Zusammenhang zwischen Affektansteckbarkeit und kognitiver Empathie (Falkenberg, et al., 2008; Manera et al., 2013) ließ sich bei den von Lehmann et al. (2014) untersuchten Patienten und Gesunden nicht nachweisen. Die selbsteingeschätzte vermehrte

Affektansteckbarkeit schizophrener Patienten in der ECS bezieht sich allerdings auf emotionsgeladene Situationen, nicht auf deren mimischen Ausdruck.

Die Assoziationen von emotionaler Empathie mit Affektansteckung durch negative Gefühle in der Patienten- und mit positiver Affektansteckung in der Kontrollgruppe könnten die Dominanz aversiver Gefühle im interpersonellen Austausch schizophrener Erkrankter in Gegensatz zu Gesunden widerspiegeln. Die verstärkte Neigung zur Emotionsansteckung wie auch zu unspezifischem aversiven Arousal im sozialen Kontext (IRI „Personal distress“) könnte allerdings auch auf Schwierigkeiten bei der Differenzierung von Selbst und Anderem oder Störungen der Emotionsregulation zurückzuführen sein (Decety u. Jackson, 2004; Anticevic et al., 2012; Kimhy et al., 2012), wobei ein erhöhtes Arousal möglicherweise auch bei Schizophrenie eine Hemmung kontrollierter zugunsten automatischer Mentalisierungsprozesse bedingt (Luyten u. Fonagy, 2015). Daher sollte die Fähigkeit zur kognitiven und emotionalen Empathie mit weiteren subjektiven Aspekten des emotionalen Erlebens verglichen werden. Die Patienten der Stichprobe in Lehmann et al. (2014) gaben im Vergleich zu Gesunden keine Veränderungen ihres Vermögens zur Emotionsregulation, aber das Gefühl von Emotionsüberflutung bei gleichzeitiger Emotionsarmut, mangelnde Kontrolle über ihren Affektausdruck und eine vermehrte Tendenz zur imaginativen Symbolisierung von Emotionen an. In Übereinstimmung mit Rowland et al. (2012) war der erwartete Zusammenhang zwischen Emotionsregulation und kognitiver Empathie in der Kontrollgruppe nachweisbar, in der Patientengruppe jedoch nicht. Nach Kontrolle von Depressivität ergaben sich in der Patientengruppe auch keine Zusammenhänge zwischen kognitiver Empathie und anderen Parametern emotionaler Übererregbarkeit wie Affektüberflutung, -ansteckung oder IRI „Personal distress“. Dieses Ergebnis könnte für einen wichtigen Einfluss affektiver Symptome auf die Mentalisierungsfähigkeit von schizophrenen Patienten sprechen (Abdel-Hamid et al., 2009; Achim et al., 2013), welcher möglicherweise den Effekt individueller Strategien zur Emotionsregulation übersteigt. Gleichzeitig neigten Patienten mit hoher kognitiver Empathie vermehrt zur imaginativen Verarbeitung von Emotionen, was, wie in Kapitel 4.8. ausgeführt, wiederum auf einen potentiellen Nutzen imaginationsfördernder therapeutischer Interventionen hinweisen könnte.

#### **4.4. Einfluss von Empathie und emotionalem Erleben auf die psychosoziale Funktion**

In der dargelegten Studie (Lehmann et al., 2014) wurde die psychosoziale Funktion der Patienten - über die Effekte von Neurokognition und Symptombelastung hinaus – signifikant positiv von kognitiver Empathie und subjektiv empfundener Emotionsüberflutung, sowie negativ durch das Erleben von Distress in interpersonellen Situationen prädiziert. Dies steht einerseits in Übereinstimmung mit Arbeiten, die den entscheidenden Einfluss sozialer Kognition auf die Alltagsfunktion schizophrener Menschen belegen (Brüne et al., 2007; Fett et al., 2011); andererseits ergeben sich Parallelen zu Studien, welche affektive Faktoren wie emotionale Empathie (Shamay-Tsoory et al., 2007b), die Intensität des Emotionserlebens (Tso et al., 2010; Mathews u. Barch, 2010) und die Fähigkeit, Emotionen und interpersonelles Distresserleben zu regulieren (Sparks et al., 2010;

Kimhy et al., 2012; Abramowitz et al., 2014) als Einflussfaktoren auf das psychosoziale Funktionsniveau vorschlagen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studien zur Empathie bei schizophrenen Patienten stimmen mit vorbeschriebenen Auffassungen zu deren Faktorstruktur mit Unterscheidung kognitiver und emotionaler Aspekte (Walter, 2012) sowie mit der Vermutung eines charakteristischen Störungsprofils mit Reduktion kognitiv-empathischer Fähigkeiten und Erhalt der emotionalen Empathie sowie altruistischer Reaktionstendenzen überein (Achim et al., 2011; Baez et al., 2013). Die Fähigkeit zur emotionalen Empathie stellt also möglicherweise eine sozial-kognitive Stärke schizophrener Patienten dar (Horan et al., 2015), deren Kehrseite in einer erschwerten Regulierbarkeit von emotionalen Zuständen mit dysfunktionalen Lösungsversuchen besteht. Die vorgelegten Untersuchungen unterstreichen die Wichtigkeit der Einbeziehung emotionaler Prozesse in die Behandlung sozial-kognitiver und interaktioneller Probleme bei Patienten mit psychotischen Störungen.

#### **4.5. Limitationen von Verhaltensuntersuchungen und Selbstbeurteilungsverfahren**

Die Verwendung von Selbstbeurteilungsinstrumenten und die Selbsteinschätzung im emotionalen Teil des MET limitiert die Aussagekraft der Studien an Patienten mit Schizophrenie, zumal die postulierte allgemeine Einschränkung metarepräsentationaler Fähigkeiten die Beurteilung eigener mentaler Prozesse einschließt. Eine Reihe von Studien konnte keine relevanten Zusammenhänge zwischen „objektiven“ Tests und Selbstbeurteilungsinstrumenten nachweisen (Shamay-Tsoory et al., 2007a; Derntl et al., 2009; Achim et al., 2011). Bora et al. (2008b) berichteten deutliche Abweichungen in der Einschätzung empathischer Fähigkeiten durch Patienten selbst und ihre Angehörigen. Für die Brauchbarkeit des IRI sprechen allerdings die Konvergenz von Replikationsstudien und die Plausibilität der Zusammenhänge mit den sonstigen verwendeten Skalen. Dennoch bleibt die valide Erhebung von emotionaler Empathie und Arousal letztlich auf die Erfassung physiologischer und neuronaler Korrelate angewiesen.

Die Verwendung eines videobasierte Tests wie des MASC spiegelt eine alltägliche Lebenssituation wieder und erfordert entsprechend die Attribution komplexer und mehrdeutiger mentaler Zustände, wobei alle verfügbaren perzeptiven, kognitiv-kontextuellen oder indirekt-sprachlichen Lösungsstrategien zu deren Erkennung beitragen. Sarfati et al. (2000) konnten zeigen, dass Verbalisierung die mit einer bildbasierten Aufgabe ermittelten Defizite zumindest bei Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer kompensieren kann. Der MASC bietet daher hinsichtlich einer sinnvollen Beurteilung der psychosozialen Beeinträchtigung von Patienten sicherlich einen Vorteil gegenüber abstrakten oder unimodalen Stimuli, hat aber die Nachteile fehlender Standardisierbarkeit und erschwelter Charakterisierung von sozial-kognitiven Einzelfunktionen (Sprong et al., 2007; Savla et al., 2013). Alle üblichen ToM-Tests beziehen sich auf explizites Mentalisieren. Auch sogenannte „ökologisch valide“ Tests wie der MASC erfordern explizite, „off-line“ Zuschreibungen mentaler Zustände aus der 3.-Person-Perspektive, also aus der Position des passiven Beobachters (Schilbach et al., 2013). Bereits McCabe et al. (2004) berichteten aus Konversationsanalysen klinischer Gespräche

mit schizophrenen Patienten, dass diese in der direkten Interaktion durchaus in der Lage waren, mentale Zustände und kommunikative Intentionen korrekt zu erkennen. Durch das Multiple-Choice-Format der hier verwendeten Tests konnten implizite Mentalisierungsvorgänge nicht erfasst werden, auch wenn sie eventuell zuvor beim freien Betrachten der Stimuli eine Rolle gespielt hatten. Damit ergäbe sich eine Überbewertung expliziter, durch sprachliche und allgemeine kognitive Defizite geprägter Prozesse, obwohl der interpersonellen Kernproblematik schizophrener Menschen möglicherweise basalere, implizite Störungen des „intentionalen Attunement“ zugrunde liegen (Stanghellini 2000; Gallese, 2003). Zukünftige Untersuchungen sollten unbedingt die Dynamik realer sozialer Interaktionen oder zumindest die Verwendung von Paradigmen, welche Interaktionen der 2.-Person-Perspektive ermöglichen, berücksichtigen (Schilbach et al., 2013).

#### **4.6. Theory of Mind und Empathie bei Angehörigen von Patienten mit Schizophrenie**

Die Ergebnisse der Studie zu ToM und Empathie bei erstgradigen Angehörigen von Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Kontrollpersonen ohne Angehörigenstatus (Montag et al., 2012) könnten im Sinne einer subklinischen Beeinträchtigung der kognitiven ToM, aber nicht der affektiven ToM und der Empathie, im Zusammenhang mit einem genetischen Risiko für Schizophrenie interpretiert werden. Dies steht mittlerweile in Übereinstimmung mit Metanalysen, welche bei erstgradigen Angehörigen sozial-kognitive Defizite im intermediären Bereich zwischen Erkrankten und Gesunden belegen, die bei bereits symptomatischen Personen ausgeprägter sind (Bora u. Pantelis, 2013; Lavoie et al., 2013).

Im Hinblick auf differentielle Defizite kognitiven und affektiven Mentalisierens zeigen auch jüngere Studien an erstgradigen Angehörigen schizophrener Patienten noch immer gemischte Ergebnisse: Ruocco et al. (2014) berichteten bei gesunden Verwandten von Patienten mit Schizophrenie eine im Vergleich zu Kontrollen signifikant verminderte Emotionserkennung und –diskrimination; Lavoie et al. (2014) untersuchten eine Stichprobe von Eltern, welche bei einer Mentalisierungsaufgabe schlechter, hinsichtlich ihres sozialen Wissens jedoch besser als Kontrollpersonen abschnitt. Wie in der vorliegenden Studie ergaben sich im Gegensatz dazu keine Gruppenunterschiede hinsichtlich Emotionserkennung sowie Empathie im IRI (Lavoie et al., 2014). Defizite der Emotionserkennung bei klinischen Hochrisiko-Personen prädizierten hingegen den Übergang in eine Schizophrenie (Corcoran et al., 2015). Prodromale Patienten mit wahrscheinlicher Transition in die Psychose tragen sicherlich eine höhere „Risikogendosis“ als gesunde Personen mit genetischem Risiko, und es kann spekuliert werden, dass Emotionserkennung und sozial-perzeptive Vulnerabilitätsmarker möglicherweise ein höheres Risiko bergen als sozial-kognitive Traits. Hiermit übereinstimmend deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass zumindest bei klinisch asymptomatischen erstgradigen Angehörigen die Einschränkungen der sozialen Kognition auf den kognitiv-linguistischen Bereich beschränkt und bei emotional-perzeptiver Anreicherung sozialer Stimuli wie auch im Bereich selbsteingeschätzter Empathie weniger deutlich sind. Dies bildet sich bei insgesamt noch

unzureichender Datenlage auch in den Metaanalysen von Bora und Pantelis (2013) sowie Lavoie et al. (2013) ab.

Gleichzeitig verweist eine Reihe von Studien auf die Abhängigkeit von Mentalisierungsstörungen bzw. deren neuronaler Korrelate bei Angehörigen vom Vorliegen manifester (Marjoram et al., 2006a; Marjoram et al., 2006b) oder subklinischer psychotischer Symptome (Mohnke et al., 2015). In der vorliegenden Studie zeigte sich kein Zusammenhang zu Schizotypie-Scores oder aktuellen und in der Vorgeschichte erlebten Wahnsymptomen, was aber an deren geringer Spannweite in einer gesunden Stichprobe liegen mag. Im gleichen Zusammenhang spricht das Fehlen erhöhter Scores für Übermentalisieren in der Angehörigenstichprobe für dessen Zustandsabhängigkeit, während kognitives Untermentalisieren eher den Charakter eines Vulnerabilitätsmarkers tragen könnte.

Gleichzeitig zeigte sich in den von uns untersuchten Stichproben ein signifikanter Zusammenhang der ToM mit verbalem Gedächtnis, Intelligenz und Alter. Auch Lavoie et al. (2013) weisen signifikante Korrelationen zwischen den Effektstärken der Gruppenunterschiede für soziale Kognition, Alter bzw. IQ nach. Dies könnte vorsichtig im Sinne einer geringeren Spezifität sozial-kognitiver Störungen bei Individuen mit genetischen Risiko interpretiert werden (Bora et al., 2009b; Lavoie et al., 2013). Eine Stärke der vorliegenden Studie bestand in der guten Passung der Gruppen hinsichtlich Alter und nicht-sozialer Kognition. Defizite der kognitiven ToM und vermehrtes Untermentalisieren ließen sich auch nach statistischer Kontrolle der genannten Einflussfaktoren nachweisen. Gleichzeitig erschien bei relativ hohem Durchschnittsalter der untersuchten Angehörigen eine spätere Transition in eine Psychose wenig wahrscheinlich. Zusammen mit der mittlerweile reicher werdenden Evidenz aus Bildgebungsstudien (Marjoram et al., 2006a; De Achaval et al., 2012; Dodel-Feder et al., 2014; Mohnke et al., 2015) sprechen die derzeit verfügbaren Befunde aus Verhaltensstudien dafür, dass es sich bei Störungen der Mentalisierungsfähigkeit bei Psychosen um einen „Trait-Marker“ handelt, welcher zustandsabhängig zusätzliche Verschlechterungen erfährt (Brüne, 2005).

#### **4.7. Polymorphismen des Oxytocin-Rezeptor-Gens und empathische Reaktionsbereitschaft**

Aus einer weiteren hier vorgestellten Studie (Montag et al., 2012) ergaben sich vorläufige Hinweise auf eine Assoziation von altruistisch-empathischer Reaktionsbereitschaft mit einer Variation im OXTR-Gen (SNP rs2254298), wobei schizophrene Träger des A-Allels die höchsten Werte für IRI „Empathic concern“ aufwiesen. Dieses Ergebnis steht im Prinzip im Einklang mit dem vorherbeschriebenen Einfluss von OXTR-Polymorphismen auf soziale Kognition und Verhalten, welcher möglicherweise durch die strukturelle und funktionelle Modulation sozio-emotionaler Hirnareale vermittelt wird (Meyer-Lindenberg et al., 2011; Tost et al., 2011). Allerdings ergeben sich nur partielle Übereinstimmungen zu Studien zum IRI an Gesunden, welche Assoziationen von OXTR rs53576(A), nicht aber von rs2254298, mit geringerer allgemeiner (Rodrigues et al., 2009) wie auch emotionaler Empathie (Uzefovsky et al., 2015) und -in einer chinesischen Stichprobe- von rs2254298

mit kognitiver Empathie (Wu et al., 2012) berichteten. Auch konnte eine rezente Metaanalyse für die am häufigsten untersuchten OXTR-SNPs rs53576 und rs2254298 keine signifikanten Zusammenhänge mit Psychopathologie oder Sozialverhalten belegen (Bakermans-Kranenburg u. van Ijzendoorn, 2014).

Studien zu OXTR-Polymorphismen und sozialer Kognition bei Schizophrenie sind bis heute sehr selten. Eine einzige Untersuchung an 74 schizophrenen Patienten beschrieb eine Assoziationen von OXTR-SNP rs2268493, aber nicht rs2254298, mit behavioralen sozial-kognitiven Leistungen (Davis et al., 2014). Gleichzeitig konnten die Forschungsaktivitäten der letzten Jahre den vermuteten Zusammenhang zwischen OXT- und OXTR-Genpolymorphismen und Schizophrenie (Watanabe et al., 2012; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium., 2014; Haram et al., 2015) wie auch das therapeutische Potenzial von intranasal verabreichtem OXT zur Behandlung psychotischer Symptome noch nicht ausreichend objektivieren (Bakermans-Kranenburg u. van Ijzendoorn, 2013; Gumley et al., 2014).

Andererseits steht unser Ergebnis im Einklang mit Studien, welche einen Zusammenhang von OXTR rs2254298(A) mit Emotionsverarbeitung und -regulation belegen (Kawamura et al., 2010). In unserer Stichprobe zeigten Träger von OXTR rs2254298(A) mit Schizophreniediagnose eine höhere Ausprägung affektiver, ängstlicher und psychomotorischer Symptome, gemessen als „allgemeine Psychopathologie“ mit der PANSS, sowie von IRI „Empathic concern“. Obwohl Altruismus als Ausdruck eines prosozialen Bewältigungsversuchs oder gar Abwehrmechanismus von Depressivität und Angst interpretiert werden könnte, spricht die fehlende Assoziation mit IRI „Personal distress“ gegen eine solche Annahme. Dies wird durch berichtete Assoziationen von rs2254298(A) mit höheren OXT-Plasmaspiegeln (Apter-Levy et al., 2013) und sensitiverem Elternverhalten unterstützt (Feldman et al., 2012). Träger des GG-Genotyps zeigten dagegen eher vermeidende Bindungsstile (Costa et al., 2009), und bei Kaukasiern ein erhöhtes Risiko für Autismus (Jacob et al., 2007).

Die fehlende Berücksichtigung von Gen-Umwelt-Interaktionen stellt eine der Limitationen unserer Studie dar. Hypothesen zu einer differentiellen Suszeptibilität entsprechend könnte OXTR rs2254298(A) einerseits eine erhöhte Sensitivität für Kindheitserfahrungen bzw. eine größere Umweltabhängigkeit mit sich bringen, sich andererseits aber unter günstigen Bedingungen als protektiv hinsichtlich psychischer Erkrankungen und Soziabilität erweisen (Brüne, 2012). Bei Mädchen mit A-Allel von rs2254298 traten affektive Symptome nur dann vermehrt auf, wenn sie zuvor mütterlichen Depressionen ausgesetzt gewesen waren (Thompson et al., 2011), und Marusak et al. (2015) konnten bei A-Allel-tragenden Adoleszenten ein erhöhtes amygdaläres Grey-Matter-Volumen und deren verstärkte Reaktion auf neutrale Gesichter feststellen, welche durch frühkindliche Stresserfahrungen moderiert wurde. Bei Psychoseerkrankten könnten genetische Risikokonstellationen innerhalb des oxytocinergen Systems daher die individuelle Vulnerabilität in Abhängigkeit von adversen Kindheitserfahrungen (Varese et al., 2012) zusätzlich zu anderen genetischen Risikofaktoren moderieren. Es kann an dieser Stelle spekuliert werden, ob Patienten mit einer solchen erhöhten Umweltabhängigkeit ein geringeres genetisches Risiko für die schizophrene Kernsymptomatik tragen

und so eine weniger beeinträchtigte Subgruppe darstellen. Träger von rs2254298(A) könnten bei erhöhten Werten für „allgemeine Psychopathologie“, aber nicht für schizophrene Kernsymptome, den sozio-emotional weniger beeinträchtigten, „affektiven“ Pol des Erkrankungsspektrums widerspiegeln. Differentielle Suszeptibilität könnte auch zur Erklärung der Heterogenität der Effekte von intranasalem OXT beitragen, so dass Wirksamkeitsstudien neben kontextuellen Faktoren und sozial-kognitivem Ausgangsniveau (Bartz et al., 2011) auch adverse Kindheitserfahrungen (Heim et al., 2009; Bakermans-Kranenburg u. van Ijzendoorn, 2013), endogene OXT-Spiegel (Bakermans-Kranenburg u. van Ijzendoorn, 2014), OXTR-Genpolymorphismen (Chen et al., 2015), epistatische und epigenetische Einflüsse (Puglia et al., 2015) berücksichtigen sollten.

Neben der kleinen Fallzahl limitiert natürlich die Verwendung eines einzigen Selbstratings die Aussagekraft der vorliegenden Studie. Insgesamt erscheint die Untersuchung proximaler, hirnfunktioneller oder struktureller intermediärer Phänotypen im Rahmen (neuropharmako-)genetischer Bildgebungsstudien aussichtsreicher zur Detektion genetischer Einflüsse auf sozial-kognitive Funktionen und therapeutische Maßnahmen (Feng et al., 2015). Darüber hinaus sollte ein breiteres Spektrum genetischer Polymorphismen einschließlich der aus genomweiten Assoziationsstudien ermittelten Psychoserisikovarianten untersucht werden und nicht unerwähnt bleiben, dass die derzeit bekannten Assoziationen zwischen Risikogenvarianten und der Funktionalität des Mentalisierungsnetzwerkes (Walter et al., 2011) das Oxytocinsystem nicht betreffen (Gurung u. Prata, 2015).

#### **4.8. Mentalisierungsvermögen und psychodynamische Kunsttherapie**

In der hier berichteten klinischen Studie (Montag et al., 2014) erwies sich eine adjuvante Behandlung mit psychodynamischer Kunsttherapie hinsichtlich der Effekte auf Positiv-, aber auch Negativsymptomatik und psychosoziale Funktion der Standardbehandlung überlegen. Dies steht im Einklang mit weiteren kleineren randomisiert-kontrollierten Studien zur stationären (Meng et al., 2005) und ambulanten Kunsttherapie bei Schizophrenie (Richardson et al., 2007), während ein größerer dreiarmer RCT keine Vorteile der kunsttherapeutischen Intervention belegen konnte, jedoch bei mangelhafter Adhärenz nur eingeschränkt aussagekräftig erscheint (Crawford et al., 2012). In der vorliegenden Studie zeigten die Patienten, die Kunsttherapie erhalten hatte, im Vergleich zu Patienten nach Standardbehandlung eine signifikante Verbesserung ihres Vermögens, insbesondere fremde emotionale mentale Zustände zu reflektieren, also der „mentalisierten Affektivität“. Dieses Ergebnis bestätigt die Auffassung, dass die Veränderung des Mentalisierungsvermögens Zielfunktion und Wirkfaktor von Psychotherapie im Allgemeinen darstellt (Fonagy et al., 2002, S.477ff.). Dabei könnten insbesondere Patienten mit akuten psychotischen Episoden, welche ausgeprägte Störungen der primären Repräsentation von Erfahrung und Metarepräsentation aufweisen, von einem Verfahren profitieren, welches in einer entängstigenden, triangulären therapeutischen Situation Symbolisierungsprozesse durch Ausdruck von Emotionen und interpersonellen Austausch anregt. Interessant erscheint an dieser Stelle, dass bereits die Beschäftigung mit Belletristik die affektive und

kognitive ToM bei Gesunden verbessern kann (Kidd u. Castano, 2013). Bei Patienten mit Schizophrenie führte das gemeinsame Diskutieren mentaler Zustände anhand von Kinofilmen zu signifikanten Verbesserungen der ToM (Bechi et al., 2012). Allerdings könnten der höhere Individualisierungsgrad einer kunsttherapeutischen Intervention und der Bezug zu persönlichen, emotional bedeutsamen Themen im Vergleich zu einem sozial-kognitiven Trainingsprogramm weitere positive Wirkaspekte beinhalten. Der robuste, auch in der ITT-Analyse nachweisbare Effekt der Kunsttherapie auf Positivsymptomatik legt zudem nahe, dass die Aktualisierung von Emotionen und deren Fokussierung in der psychodynamischen Therapie keineswegs einen die Psychose verstärkenden Stressor darstellt (Mueser u. Berenbaum, 1990), sondern reguliert werden kann und möglicherweise zur Rekonstituierung des gestörten Mentalisierungsvermögens beiträgt.

Insgesamt konnte die Pilotstudie die Machbarkeit einer randomisiert-kontrollierten, psychotherapeutischen Effektivitätsstudie an einem Versorgungskrankenhaus belegen, wobei die Interpretation der Ergebnisse durch die geringe Fallzahl limitiert ist. Neben der Anwendung metakognitiver Trainingsverfahren mit etabliertem Wirknachweis (Moritz et al., 2014) sollten auch andere verbreitete Therapieformen wie Kunsttherapie oder psychodynamische Psychotherapien im Hinblick auf ihre mentalisierungsfördernden Eigenschaften untersucht bzw. hierfür notwendige Modifikationen (Lempa u. von Haebler, 2012) konkretisiert und ihre Wirksamkeit sowohl in randomisiert-kontrollierten als auch naturalistischen Settings nachgewiesen werden, um ein vorhandenes Potential gezielter im Sinne der Patienten zu nutzen.

## 5. Zusammenfassung

Störungen des Mentalisierungsvermögens als psychopathologische Kerndomäne psychotischer Störungen wie der Schizophrenie haben in den letzten Jahrzehnten große Aufmerksamkeit erfahren. Dabei standen unter anderem die Bedeutung metarepräsentationaler Defizite für die Manifestation von Symptomen, deren entscheidender Einfluss auf interpersonelle Funktionen, aber auch die Suche nach Vulnerabilitätsmarkern und Therapiemöglichkeiten im Mittelpunkt.

Ein Gegenstand der hier vorliegenden Forschungsarbeit war die Untersuchung von Subkomponenten gestörten Mentalisierens bzw. der Theory of Mind (ToM) und deren Zusammenhang mit verschiedenen Symptomdimensionen der Schizophrenie. Hierbei konnte eine hyperintentionale Zuschreibung mentaler Zustände (Übermentalisieren) bei Patienten mit florider paranoider Symptomatik bestätigt werden, während Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik eher eine Tendenz zu hypointentionalen bzw. konkretistischen Attributionen (Untermentalisieren) aufwiesen.

Darüber hinaus sollten emotionale Funktionen wie Empathie und die benachbarten Konstrukte Altruismus, empathischer Distress und Affektansteckung, sowie Dimensionen des emotionalen Erlebens bei Patienten mit Schizophrenie untersucht werden. Dabei zeigte sich ein charakteristisches Muster kognitiv-empathischer Einschränkungen bei erhaltener Fähigkeit zu emotionaler Empathie und Altruismus. Gleichzeitig fielen bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden eine erhöhte Ansteckbarkeit mit negativen Emotionen und vermehrter empathischer Distress in sozialen Situationen auf. Letzterer bestimmte gemeinsam mit einer subjektiv erlebten Emotionsüberflutung in höherem Maße die psychosoziale Leistungsfähigkeit der Patienten als deren kognitive Empathie.

Ferner wurden Theory of Mind und Empathie als mögliche Vulnerabilitätsmarker für psychotische Störungen an einer gesunden Stichprobe mit erhöhtem genetischen Risiko, nämlich bei erstgradigen Angehörigen von Schizophreniepatienten, untersucht. Diese wiesen lediglich leichtere Einschränkungen des kognitiven, aber nicht des emotionalen Mentalisierungsvermögens und der Empathie, und keine Hinweise auf hyperintentionales Mentalisieren auf. Dies deutet darauf hin, dass hypointentionales kognitives Mentalisieren Ausdruck einer Vulnerabilität für psychotische Störungen sein könnte, in akuten Erkrankungsphasen jedoch weitere zustandsabhängige Veränderungen der ToM hinzutreten.

Ziel einer weiteren Untersuchung war es, ausgewählte Polymorphismen des OXTR-Gens auf ihre Assoziation mit der Disposition zu Empathie und Prosozialität bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden zu untersuchen. Hierbei ergaben sich Hinweise auf eine Assoziation des A-Allels von OXTR-SNP rs2254298 mit vermehrter altruistischer Fürsorge sowie mit der Ausprägung unspezifischer, insbesondere affektiver Psychopathologie in der Patientengruppe. Dies könnte vorsichtig im Sinne eines modulierenden Einflusses des oxytocinergen Systems auf die klinische Manifestation schizophrener Psychosen interpretiert werden, wobei sich innerhalb der Patientengruppe eine genetische Risikokonstellation für affektive Störungen möglicherweise sogar „protektiv“ auf sozio-emotionale Funktionen auswirkt.

Letztlich sollten mithilfe einer randomisiert-kontrollierten Pilotstudie erste Daten zur Effektivität einer verbreiteten, Symbolisierungs- und Mentalisierungsvermögen fokussierenden Therapieform, nämlich der psychodynamischen Kunsttherapie, gewonnen werden. Neben der Wirksamkeit hinsichtlich der psychotischen Symptomatik einer stationär behandlungsbedürftigen Patientengruppe als primärem Studienziel lag das Hauptaugenmerk auf den Effekten der Kunsttherapie in Bezug auf kognitive Empathie und affektives Mentalisierungsvermögen. Im Ergebnis zeigte die Interventionsgruppe im Vergleich zur Standardbehandlung eine signifikante Reduktion positiver und negativer psychotischer Symptome wie auch ein verbessertes Vermögen zur Reflektion von Emotionen.

Die Aussagekraft der dargestellten Ergebnisse ist aufgrund der Verwendung behavioraler Tests und Selbstbeurteilungsinstrumente wie auch durch moderate Teilnehmerzahlen limitiert. Weiterführende Studien sollten einerseits dysfunktionale Mentalisierungsmodi wie das Übermentalisieren mit gezielten experimentellen Settings untersuchen, andererseits aber ein breiteres Spektrum standardisierter Testverfahren nutzen, um sozial-kognitive Störungen in definierten Patienten- und Risikopopulationen und insbesondere auch longitudinal zu betrachten. Dabei erscheint der multimodale Einbezug von genetischen Risikomarkern, physiologischen, hirnfunktionellen und strukturellen Parametern von hoher Wichtigkeit. Wirksamkeitsstudien für psychotherapeutische Verfahren sollten - über den Nachweis ihrer Spezifität durch Vergleich mit aktiven Kontrollbedingungen hinaus - Mentalisierung und mentalisierungsfördernde Interventionen als Einflussgrößen, Prozess- und Ergebnisparameter erfassen und deren Wechselwirkung mit genetischem Risiko und intermediären Phänotypen berücksichtigen.

Die vorliegende Forschungsarbeit untermauert vorhandene Evidenz zur Bedeutung des Mentalisierungsvermögens wie auch emotionaler Prozesse für die Manifestation und Prognose schizophrener Erkrankungen. Dabei erscheint eine differenzierte Diagnostik von Mentalisierungsstörungen nicht nur im wissenschaftlichen, sondern auch im klinischen Bereich unabdingbar, um therapeutische Interventionen diesbezüglich gezielt modifizieren und einsetzen zu können. Neben der Fokussierung auf sozial-kognitive Fähigkeiten sollte die psychiatrische und psychotherapeutische Behandlung von Patienten mit Schizophrenie das subjektive Emotionserleben berücksichtigen, die Entstehung „mentalisierten Affektivität“ fördern, sowie auf eine Verbesserung des Umgangs mit Emotionen im interpersonellen Kontext abzielen. Emotional-empathisches Erleben und prosoziale Einstellungen, aber auch Imagination und Kreativität können dabei wichtige soziale und emotionale Ressourcen psychotischer Menschen darstellen.

## 6. Literaturangaben

- Abdel-Hamid M, Lehmkämpfer C, Sonntag C, Juckel G, Daum I, Brüne M (2009) Theory of mind in schizophrenia: the role of clinical symptomatology and neurocognition in understanding other people's thoughts and intentions. *Psychiatry Res* 165:19-26.
- Abell F, Hare DJ (2005) An experimental investigation of the phenomenology of delusional beliefs in people with Asperger syndrome. *Autism* 9:515-531.
- Abramowitz AC, Ginger EJ, Gollan JK, Smith MJ (2014) Empathy, depressive symptoms, and social functioning among individuals with schizophrenia. *Psychiatry Res* 216:325-332.
- Abu-Akel A, Abushua'leh K (2004) 'Theory of mind' in violent and nonviolent patients with paranoid schizophrenia. *Schizophr Res* 69:45-53.
- Abu-Akel A, Bailey AL (2000) The possibility of different forms of theory of mind impairment in psychiatric and developmental disorders. *Psychol Med* 30:735-738.
- Abu-Akel A, Wood SJ, Hansen PC, Apperly IA. (2015) Perspective-taking abilities in the balance between autism tendencies and psychosis proneness. *Proc Biol Sci*. 7:282(1808):20150563.
- Achim AM, Ouellet R, Lavoie MA, Vallieres C, Jackson PL, Roy MA (2013) Impact of social anxiety on social cognition and functioning in patients with recent-onset schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 145:75-81.
- Achim AM, Ouellet R, Roy MA, Jackson PL (2011) Assessment of empathy in first-episode psychosis and meta-analytic comparison with previous studies in schizophrenia. *Psychiatry Res* 190:3-8.
- Adolphs R (2003) Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat Rev Neurosci* 4:165-178.
- Andreou C, Kelm L, Bierbrodt J, Braun V, Lipp M, Yassari AH, Moritz S (2015) Factors contributing to social cognition impairment in borderline personality disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 229:872-879.
- Anselmetti S, Bechi M, Bosia M, Quarticelli C, Ermoli E, Smeraldi E, Cavallaro R (2009) 'Theory' of mind impairment in patients affected by schizophrenia and in their parents. *Schizophr Res* 115:278-285.
- Anticevic A, Van Snellenberg JX, Cohen RE, Repovs G, Dowd EC, Barch DM (2012) Amygdala recruitment in schizophrenia in response to aversive emotional material: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Schizophr Bull* 38:608-621.
- Apperly IA, Butterfill SA (2009) Do humans have two systems to track beliefs and belief-like states? *Psychol Rev* 116:953-970.
- Apter-Levy Y, Feldman M, Vakart A, Ebstein RP, Feldman R (2013) Impact of maternal depression across the first 6 years of life on the child's mental health, social engagement, and empathy: The moderating role of oxytocin. *Am J Psychiatry* 170:1161-1168.
- Backasch B, Straube B, Pyka M, Klohn-Saghatolislam F, Muller MJ, Kircher TT, Leube DT (2013) Hyperintentionality during automatic perception of naturalistic cooperative behavior in patients with schizophrenia. *Soc Neurosci* 8:489-504.
- Baez S, Herrera E, Villarin L, Theil D, Gonzalez-Gadea ML, Gomez P, Mosquera M, Huepe D, Strejilevich S, Vigliecca NS, Matthaus F, Decety J, Manes F, Ibanez AM (2013) Contextual social cognition impairments in schizophrenia and bipolar disorder. *PLoS One* 8:e57664.
- Bailey PE, Henry JD (2008) Growing less empathic with age: disinhibition of the self-perspective. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 63:219-226.
- Bailey PE, Henry JD (2010) Separating component processes of theory of mind in schizophrenia. *Br J Clin Psychol* 49:43-52.
- Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH (2008) Oxytocin receptor (OXTR) and serotonin transporter (5-HTT) genes associated with observed parenting. *Soc Cogn Affect Neurosci* 3:128-134.
- Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH (2014) A sociability gene? Meta-analysis of oxytocin receptor genotype effects in humans. *Psychiatr Genet* 24:45-51.
- Bakermans-Kranenburg MJ, van IJM (2013) Sniffing around oxytocin: review and meta-analyses of trials in healthy and clinical groups with implications for pharmacotherapy. *Transl Psychiatry* 3:e258-
- Bara BG, Ciaramidaro A, Walter H, Adenzato M (2011) Intentional Minds: A Philosophical Analysis of Intention Tested through fMRI Experiments Involving People with Schizophrenia, People with Autism, and Healthy Individuals. *Front Hum Neurosci* 5(7):1-11.
- Barkl SJ, Lah S, Harris AW, Williams LM (2014) Facial emotion identification in early-onset and first-episode psychosis: a systematic review with meta-analysis. *Schizophr Res* 159:62-69.
- Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I (2001) The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* 42:241-251.
- Bartz J, Simeon D, Hamilton H, Kim S, Crystal S, Braun A, Vicens V, Hollander E (2010) Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci* 6: 556-563.
- Bartz JA, Zaki J, Bolger N, Ochsner KN (2011) Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends Cogn Sci* 15:301-309.

- Batson CD (2011) These things called empathy: Eight related but distinct phenomena. In: Decety J Ickes W (Hrsg) *The social neuroscience of empathy*, 1. Aufl (Paperback edition). MIT Press, Cambridge, MA, S.3-16.
- Bechi M, Riccaboni R, Ali S, Fresi F, Buonocore M, Bosia M, Cocchi F, Smeraldi E, Cavallaro R (2012) Theory of mind and emotion processing training for patients with schizophrenia: preliminary findings. *Psychiatry Res* 198:371-377.
- Beck AT, Baruch E, Balter JM, Steer RA, Warman DM (2004) A new instrument for measuring insight: the Beck Cognitive Insight Scale. *Schizophr Res* 68:319-329.
- Beckmann H, Lang RE, Gattaz WF (1985) Vasopressin--oxytocin in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients and normal controls. *Psychoneuroendocrinology* 10:187-191.
- Bediou B, Asri F, Brunelin J, Krolak-Salmon P, d'Amato T, Saoud M, Tazi I (2007) Emotion recognition and genetic vulnerability to schizophrenia. *Br J Psychiatry* 191:126-130.
- Behr M, Becker M (2004) *Skalen zum Erleben von Emotionen (SEE)*. Hogrefe, Göttingen.
- Benedetti F, Bernasconi A, Bosia M, Cavallaro R, Dallaspezia S, Falini A, Poletti S, Radaelli D, Riccaboni R, Scotti G, Smeraldi E (2009) Functional and structural brain correlates of theory of mind and empathy deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 114:154-160.
- Benedetti G (1998) *Psychotherapie als existentielle Herausforderung*. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen.
- Bentall RP, Corcoran R, Howard R, Blackwood N, Kinderman P (2001) Persecutory delusions: a review and theoretical integration. *Clin Psychol Rev* 21:1143-1192.
- Blair RJ (2005) Responding to the emotions of others: dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations. *Conscious Cogn* 14:698-718.
- Blakemore SJ, Sarfati Y, Bazin N, Decety J (2003) The detection of intentional contingencies in simple animations in patients with delusions of persecution. *Psychol Med* 33:1433-1441.
- Blankenburg W (2012) *Der Verlust der natürlichen Selbstverständlichkeit* (1971). Parodos, Berlin.
- Bleuler E (1983) *Lehrbuch der Psychiatrie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
- Boelte S (2009) *Reading Mind in the Eyes Test*. Von Simon Baron-Cohen (2001). Deutsche Bearbeitung von Sven Boelte. [http://www.kgu.de/fileadmin/redakteure/Fachkliniken/Kinder-Jugendmedizin/Psychiatrie\\_I/Eyes\\_test\\_erw.pdf](http://www.kgu.de/fileadmin/redakteure/Fachkliniken/Kinder-Jugendmedizin/Psychiatrie_I/Eyes_test_erw.pdf).
- Bömmner I, Brüne M (2006) Social cognition in "pure" delusional disorder. *Cogn Neuropsychiatry* 11:493-503.
- Bora E, Berk M (2016) Theory of mind in major depressive disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 191:49-55.
- Bora E, Gökçen S, Kayahan B, Veznedaroglu B (2008a) 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, Gökçen S, Veznedaroglu B (2008b) Empathic abilities in people with schizophrenia. *Psychiatry Res* 160:23-29.
- 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, Yücel M, Pantelis C (2009a) Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res* 109:1-9.
- Bora E, Yücel M, Pantelis C (2009b) Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatr Scand* 120:253-264.
- Brent B (2009) Mentalization-Based Psychodynamic Psychotherapy for Psychosis. *Journal of Clinical Psychology: In Session* 65:803-814.
- Brent BK, Holt DJ, Keshavan MS, Seidman LJ, Fonagy P (2014) Mentalization-based treatment for psychosis: linking an attachment-based model to the psychotherapy for impaired mental state understanding in people with psychotic disorders. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 51:17-24.
- Brüne M (2005) "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull* 31:21-42.
- Brüne M (2012) Does the oxytocin receptor (OXTR) polymorphism (rs2254298) confer "vulnerability" for psychopathology or "differential susceptibility"? Insights from evolution. *BMC Med* 10:38-
- Brüne M, Abdel-Hamid M, Lehmkamper C, Sonntag C (2007) Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: what predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophr Res* 92:151-159.
- Brüne M, Lissek S, Fuchs N, Witthaus H, Peters S, Nicolas V, Juckel G, Tegenthoff M (2008) An fMRI study of theory of mind in schizophrenic patients with "passivity" symptoms. *Neuropsychologia* 46:1992-2001.
- Brunet-Gouet E, Achim AM, Vistoli D, Passerieux C, Hardy-Baylé MC, Jackson PL (2011) The study of social cognition with neuroimaging methods as a means to explore future directions of deficit evaluation in schizophrenia? *Psychiatry Res* 190:23-31.
- Buchheim A, Heinrichs M, George C, Pokorny D, Koops E, Henningsen P, O'Connor MF, Gundel H (2009) Oxytocin enhances the experience of attachment security. *Psychoneuroendocrinology* 34:1417-1422.
- Bujanow W (1972) Hormones in the treatment of psychoses. *Br Med J* 4:298.
- Bzdok D, Langner R, Schilbach L, Engemann DA, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB (2013) Segregation of the human medial prefrontal cortex in social cognition. *Front Hum Neurosci* 7(232):1-17.
- Carruthers P (2009) How we know our own minds: the relationship between mindreading and metacognition. *Behav Brain Sci* 32:121-138.
- Cavanna AE (2007) The precuneus and consciousness. *CNS Spectr* 12:545-552.

- Champagne-Lavau M, Charest A, Anselmo K, Rodriguez JP, Blouin G (2012) Theory of mind and context processing in schizophrenia: the role of cognitive flexibility. *Psychiatry Res* 200:184-192.
- Chartrand TL, Bargh JA (1999) The chameleon effect: the perception-behavior link and social interaction. *J Pers Soc Psychol* 76:893-910.
- Chen FS, Kumsta R, Dvorak F, Domes G, Yim OS, Ebstein RP, Heinrichs M (2015) Genetic modulation of oxytocin sensitivity: a pharmacogenetic approach. *Transl Psychiatry* 5:e664.
- Chiavarino C, Apperly IA, Humphreys GW (2012) Understanding Intentions : Distinct Processes for Mirroring, Representing, and Conceptualizing. *Current Directions in Psychological Science* 21:284-289.
- Chung YS, Barch D, Strube M (2014) A meta-analysis of mentalizing impairments in adults with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophr Bull* 40:602-616.
- Ciaramidaro A, Bolte S, Schlitt S, Hainz D, Poustka F, Weber B, Bara BG, Freitag C, Walter H (2015) Schizophrenia and autism as contrasting minds: neural evidence for the hypo-hyper-intentionality hypothesis. *Schizophr Bull* 41:171-179.
- Clemmensen L, van OJ, Skovgaard AM, Vaever M, Blijd-Hoogewys EM, Bartels-Velthuis AA, Jeppesen P (2014) Hyper-theory-of-mind in children with Psychotic Experiences. *PLoS One* 9:e113082.
- Cohen AS, Minor KS (2010) Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: meta-analysis of laboratory studies. *Schizophr Bull* 36:143-150.
- Cohen AS, Najolia GM, Brown LA, Minor KS (2011) The state-trait disjunction of anhedonia in schizophrenia: potential affective, cognitive and social-based mechanisms. *Clin Psychol Rev* 31:440-448.
- Conrad K (1958) Die beginnende Schizophrenie. Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns. Thieme, Stuttgart
- Corbera S, Wexler BE, Ikezawa S, Bell MD (2013) Factor structure of social cognition in schizophrenia: is empathy preserved? *Schizophr Res Treatment* 2013:409205.
- Corcoran CM, Keilp JG, Kayser J, Klim C, Butler PD, Bruder GE, Gur RC, Javitt DC (2015) Emotion recognition deficits as predictors of transition in individuals at clinical high risk for schizophrenia: a neurodevelopmental perspective. *Psychol Med* 45:2959-2973.
- Corcoran R, Mercer G, Frith CD (1995) Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 17:5-13.
- Costa B, Pini S, Gabelloni P, Abelli M, Lari L, Cardini A, Muti M, Gesi C, Landi S, Galderisi S, Mucci A, Lucacchini A, Cassano GB, Martini C (2009) Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression. *Psychoneuroendocrinology* 34:1506-1514.
- Craig JS, Hatton C, Craig FB, Bentall RP (2004) Persecutory beliefs, attributions and theory of mind: comparison of patients with paranoid delusions, Asperger's syndrome and healthy controls. *Schizophr Res* 69:29-33.
- Crawford MJ, Killaspy H, Barnes TR, Barrett B, Byford S, Clayton K, Dinsmore J, Floyd S, Hoadley A, Johnson T, Kalaitzaki E, King M, Leurent B, Maratos A, O'Neill FA, Osborn D, Patterson S, Soteriou T, Tyrer P, Waller D (2012) Group art therapy as an adjunctive treatment for people with schizophrenia: a randomised controlled trial (MATISSE). *Health Technol Assess* 16:iii-76.
- Dannecker K (2006) Psyche und Ästhetik. Die Transformationen der Kunsttherapie. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin.
- Davis MC, Horan WP, Nurmi EL, Rizzo S, Li W, Sugar CA, Green MF (2014) Associations between oxytocin receptor genotypes and social cognitive performance in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 159:353-357.
- Davis MH (1983) Measuring Individual Differences in Empathy: Evidence for a Multidimensional Approach. *Journal of Personality and Social Psychology* 44:113-126.
- De Achaval D, Costanzo EY, Villarreal M, Jauregui IO, Chiodi A, Castro MN, Fahrer RD, Leiguarda RC, Chu EM, Guinjoan SM (2010) Emotion processing and theory of mind in schizophrenia patients and their unaffected first-degree relatives. *Neuropsychologia* 48:1209-1215.
- De Achaval D, Villarreal MF, Costanzo EY, Douer J, Castro MN, Mora MC, Nemeroff CB, Chu E, Bar KJ, Guinjoan SM (2012) Decreased activity in right-hemisphere structures involved in social cognition in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophr Res* 134:171-179.
- De Dreu CK, Kret ME (2016) Oxytocin Conditions Intergroup Relations Through Upregulated In-Group Empathy, Cooperation, Conformity, and Defense. *Biol Psychiatry* 79:165-173.
- De Vignemont F, Singer T (2006) The empathic brain: how, when and why? *Trends Cogn Sci* 10:435-441.
- Decety J, Jackson PL (2004) The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev* 3:71-100.
- Dennett DC (1978) Beliefs about beliefs. *Behav Brain Sci* 1:568-570.
- Derntl B, Finkelmeyer A, Toygar TK, Hulsmann A, Schneider F, Falkenberg DI, Habel U (2009) Generalized deficit in all core components of empathy in schizophrenia. *Schizophr Res* 108:197-206.
- Derntl B, Finkelmeyer A, Voss B, Eickhoff SB, Kellermann T, Schneider F, Habel U (2012) Neural correlates of the core facets of empathy in schizophrenia. *Schizophr Res* 136:70-81.
- Di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G (1992) Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res* 91:176-180.

- Dodell-Feder D, DeLisi LE, Hooker CI (2014) Neural disruption to theory of mind predicts daily social functioning in individuals at familial high-risk for schizophrenia. *Soc Cogn Affect Neurosci* 9:1914-1925.
- Doherty RW (1997) The Emotional Contagion Scale: a measure of individual differences. *Journal of Nonverbal Behavior* 21:131-154.
- Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC (2007) Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biol Psychiatry* 61:731-733.
- Dziobek I, Fleck S, Kalbe E, Rogers K, Hassenstab J, Brand M, Kessler J, Woike JK, Wolf OT, Convit A (2006) Introducing MASC: a movie for the assessment of social cognition. *J Autism Dev Disord* 36:623-636.
- Dziobek I, Rogers K, Fleck S, Bahnemann M, Heekeren HR, Wolf OT, Convit A (2008) Dissociation of cognitive and emotional empathy in adults with Asperger syndrome using the Multifaceted Empathy Test (MET). *J Autism Dev Disord* 38:464-473.
- Eack SM, Wojtalik JA, Newhill CE, Keshavan MS, Phillips ML (2013) Prefrontal cortical dysfunction during visual perspective-taking in schizophrenia. *Schizophr Res* 150:491-497.
- Ebstein RP, Israel S, Chew SH, Zhong S, Knafo A (2010) Genetics of human social behavior. *Neuron* 65:831-844.
- Eisenberg N, Fabes RA, Murphy B, Karbon M, Maszk P, Smith M, O'Boyle C, Suh K (1994) The Relations of Emotionality and Regulation to Dispositional and Situational Empathy-Related Responding. *Journal of Personality and Social Psychology* 66:776-797.
- Evans JS, Stanovich KE (2013) Dual-Process Theories of Higher Cognition: Advancing the Debate. *Perspect Psychol Sci* 8:223-241.
- Falkenberg I, Bartels M, Wild B (2008) Keep smiling! Facial reactions to emotional stimuli and their relationship to emotional contagion in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258:245-253.
- Fan Y, Duncan NW, de GM, Northoff G (2011) Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 35:903-911.
- Feifel D, Macdonald K, Nguyen A, Cobb P, Warlan H, Galangue B, Minassian A, Becker O, Cooper J, Perry W, Lefebvre M, Gonzales J, Hadley A (2010) Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 68:678-680.
- Feifel D, Reza T (1999) Oxytocin modulates psychotomimetic-induced deficits in sensorimotor gating. *Psychopharmacology (Berl)* 141:93-98.
- Feldman R, Zagoory-Sharon O, Weisman O, Schneidman I, Gordon I, Maoz R, Shalev I, Ebstein RP (2012) Sensitive Parenting is Associated with Plasma Oxytocin and Polymorphisms in the OXTR and CD38 Genes. *Biol Psychiatry* 72: 175-181.
- Feng C, Lori A, Waldman ID, Binder EB, Haroon E, Rilling JK (2015) A common oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphism modulates intranasal oxytocin effects on the neural response to social cooperation in humans. *Genes Brain Behav* 14:516-525.
- Fernyhough C, Jones SR, Whittle C, Waterhouse J, Bentall RP (2008) Theory of mind, schizotypy, and persecutory ideation in young adults. *Cogn Neuropsychiatry* 13:233-249.
- Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD, Penn DL, van Os J, Krabbendam L (2011) The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 35:573-588.
- Fiszdon JM, Reddy LF (2012) Review of social cognitive treatments for psychosis. *Clin Psychol Rev* 32:724-740.
- Fonagy P, Gergely G, Jurist E, Target M (2002) *Affektregulierung, Mentalisierung und die Entwicklung des Selbst*. Klett-Cotta, Stuttgart.
- Fretland RA, Andersson S, Sundet K, Andreassen OA, Melle I, Vaskinn A (2015) Theory of mind in schizophrenia: error types and associations with symptoms. *Schizophr Res* 162:42-46.
- Frith CD (1992) *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Lawrence Erlbaum Associates, Hove, UK.
- Frith CD (2004) Schizophrenia and theory of mind. *Psychol Med* 34:385-389.
- Frith CD, Corcoran R (1996) Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Psychol Med* 26:521-530.
- Frith CD, Frith U (1999) Interacting minds--a biological basis. *Science* 286:1692-1695.
- Frith CD, Frith U (2008) Implicit and explicit processes in social cognition. *Neuron* 60:503-510.
- 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.
- Fuchs T (2015) The intersubjectivity of delusions. *World Psychiatry* 14:178-179.
- Furman DJ, Chen MC, Gotlib IH (2011) Variant in oxytocin receptor gene is associated with amygdala volume. *Psychoneuroendocrinology* 36:891-897.
- Fyfe S, Williams C, Mason OJ, Pickup GJ (2008) Apophenia, theory of mind and schizotypy: perceiving meaning and intentionality in randomness. *Cortex* 44:1316-1325.
- Gallagher HL, Frith CD (2003) Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends Cogn Sci* 7:77-83.
- Gallagher S (2001) The practice of mind: Theory, simulation, or primary interaction? *J Conscious Stud* 8:83-108.
- Gallagher S (2008) Direct perception in the intersubjective context. *Conscious Cogn* 535-543.

- Gallese V (2003) The manifold nature of interpersonal relations: the quest for a common mechanism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358:517-528.
- Garety PA, Freeman D (2013) The past and future of delusions research: from the inexplicable to the treatable. *Br J Psychiatry* 203:327-333.
- Goldman M, Marlow-O'Connor M, Torres I, Carter CS (2008) Diminished plasma oxytocin in schizophrenic patients with neuroendocrine dysfunction and emotional deficits. *Schizophr Res* 98:247-255.
- Gonzalez-Lienres C, Shamay-Tsoory SG, Brüne M (2013) Towards a neuroscience of empathy: ontogeny, phylogeny, brain mechanisms, context and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 37:1537-1548.
- Gopnik A, Wellman HM (2012) Reconstructing constructivism: causal models, Bayesian learning mechanisms, and the theory theory. *Psychol Bull* 138:1085-1108.
- Gordon R (1986) Folk psychology as simulation. *Mind and Language* 1:158-171.
- Green MF, Bearden CE, Cannon TD, Fiske AP, Helleman GS, Horan WP, Kee K, Kern RS, Lee J, Sergi MJ, Subotnik KL, Sugar CA, Ventura J, Yee CM, Nuechterlein KH (2012) Social cognition in schizophrenia, Part 1: performance across phase of illness. *Schizophr Bull* 38:854-864.
- Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, Kring AM, Park S, Silverstein SM, Heinsen R (2008) Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull* 34:1211-1220.
- Greig TC, Bryson GJ, Bell MD (2004) Theory of mind performance in schizophrenia: diagnostic, symptom, and neuropsychological correlates. *J Nerv Ment Dis* 192:12-18.
- Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR (2008) Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol Psychiatry* 63:3-5.
- Gumley A, Braehler C, Macbeth A (2014) A meta-analysis and theoretical critique of oxytocin and psychosis: Prospects for attachment and compassion in promoting recovery. *Br J Clin Psychol* 53:42-61.
- Gur RE, Calkins ME, Gur RC, Horan WP, Nuechterlein KH, Seidman LJ, Stone WS (2007) The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull* 33:49-68.
- Gurung R, Prata DP (2015) What is the impact of genome-wide supported risk variants for schizophrenia and bipolar disorder on brain structure and function? A systematic review. *Psychol Med* 45:2461-2480.
- Haker H, Kawohl W, Herwig U, Rössler W (2013) Mirror neuron activity during contagious yawning-an fMRI study. *Brain Imaging Behav* 7:28-34.
- Haker H, Rössler W (2009) Empathy in schizophrenia: impaired resonance. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259:352-361.
- Haker H, Schimansky J, Jann S, Rössler W (2012) Self-reported empathic abilities in schizophrenia: a longitudinal perspective. *Psychiatry Res* 200:1028-1031.
- Haram M, Tesli M, Bettella F, Djurovic S, Andreassen OA, Melle I (2015) Association between Genetic Variation in the Oxytocin Receptor Gene and Emotional Withdrawal, but not between Oxytocin Pathway Genes and Diagnosis in Psychotic Disorders. *Front Hum Neurosci* 9(9):1-7.
- Hardy-Baylé MC, Sarfati Y, Passerieux C (2003) The cognitive basis of disorganization symptomatology in schizophrenia and its clinical correlates: toward a pathogenetic approach to disorganization. *Schizophr Bull* 29:459-471.
- Harrington L, Langdon R, Siegert RJ, McClure J (2005a) Schizophrenia, theory of mind, and persecutory delusions. *Cogn Neuropsychiatry* 10:87-104.
- Harrington L, Siegert RJ, McClure J (2005b) Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cogn Neuropsychiatry* 10:249-286.
- Hatfield E, Cacioppo JL, Rapson RL (1994) *Emotional Contagion*. Cambridge University Press, New York.
- Heim C, Young LJ, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB (2009) Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Mol Psychiatry* 14:954-958.
- Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehlert U (2003) Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry* 54:1389-1398.
- Hezel DM, McNally RJ (2014) Theory of mind impairments in social anxiety disorder. *Behav Ther* 45:530-540.
- Hogarty GE, Flesher S (1999) Developmental theory for a cognitive enhancement therapy of schizophrenia. *Schizophr Bull* 25:677-692.
- Horan WP, Iaconi M, Cross KA, Korb A, Lee J, Nori P, Quintana J, Wynn JK, Green MF (2014) Self-reported empathy and neural activity during action imitation and observation in schizophrenia. *Neuroimage Clin* 5:100-108.
- Horan WP, Kern RS, Shokat-Fadai K, Sergi MJ, Wynn JK, Green MF (2009) Social cognitive skills training in schizophrenia: an initial efficacy study of stabilized outpatients. *Schizophr Res* 107:47-54.
- Horan WP, Reise SP, Kern RS, Lee J, Penn DL, Green MF (2015) Structure and correlates of self-reported empathy in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 66-67:60-66.
- Hutto DD, Kirchhoff MD, Myin E (2014) Extensive enactivism: why keep it all in? *Front Hum Neurosci* 8(706):1-11.
- Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Abe O, Liu X, Kawamura Y, Takei K, Suga M, Yamada H, Rogers MA, Aoki S, Sasaki T, Kasai K (2010) Association between the oxytocin receptor gene and amygdalar volume in healthy adults. *Biol Psychiatry* 68:1066-1072.

- Jacob S, Brune CW, Carter CS, Leventhal BL, Lord C, Cook EH, Jr. (2007) Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. *Neurosci Lett* 417:6-9.
- Jahshan CS, Sergi MJ (2007) Theory of mind, neurocognition, and functional status in schizotypy. *Schizophr Res* 89:278-286.
- Janssen I, Krabbendam L, Jolles J, van Os J (2003) Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatr Scand* 108:110-117.
- Kapur S, Mizrahi R, Li M (2005) From dopamine to salience to psychosis--linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res* 79:59-68.
- Kawamura Y, Liu X, Akiyama T, Shimada T, Otowa T, Sakai Y, Kakiuchi C, Umekage T, Sasaki T, Akiskal HS (2010) The association between oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms and affective temperaments, as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord* 127:31-37.
- Kelemen O, Kéri S, Must A, Benedek G, Janka Z (2004) No evidence for impaired 'theory of mind' in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Acta Psychiatr Scand* 110:146-149.
- Kéri S, Benedek G (2009) Oxytocin enhances the perception of biological motion in humans. *Cogn Affect Behav Neurosci* 9:237-241.
- Kéri S, Kiss I, Kelemen O (2009) Sharing secrets: oxytocin and trust in schizophrenia. *Soc Neurosci* 4:287-293.
- Kidd DC, Castano E (2013) Reading literary fiction improves theory of mind. *Science* 342:377-380.
- Kimhy D, Vakhrusheva J, Jobson-Ahmed L, TARRIER N, Malaspina D, Gross JJ (2012) Emotion awareness and regulation in individuals with schizophrenia: Implications for social functioning. *Psychiatry Res* 200:193-201.
- Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Gruppe H, Mattay VS, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A (2005) Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* 25:11489-11493.
- Kogan A, Saslow LR, Impett EA, Oveis C, Keltner D, Rodrigues SS (2011) Thin-slicing study of the oxytocin receptor (OXTR) gene and the evaluation and expression of the prosocial disposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:19189-19192.
- Kohler CG, Martin EA (2006) Emotional processing in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry* 11:250-271.
- Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E (2005) Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 435:673-676.
- Kraepelin E (1913) *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. III. Band. Klinische Psychiatrie.* Verlag von Johann Ambrosius Barth, Leipzig.
- Kring AM, Neale JM (1996) Do schizophrenic patients show a disjunctive relationship among expressive, experiential, and psychophysiological components of emotion? *J Abnorm Psychol* 105:249-257.
- Lamm C, Decety J, Singer T (2011) Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage* 54:2492-2502.
- Lane RD, Schwartz GE (1987) Levels of emotional awareness: a cognitive-developmental theory and its application to psychopathology. *Am J Psychiatry* 144:133-143.
- Langdon R, Coltheart M (1999) Mentalising, schizotypy, and schizophrenia. *Cognition* 71:43-71.
- Langdon R, Coltheart M (2004) Recognition of metaphor and irony in young adults: the impact of schizotypal personality traits. *Psychiatry Res* 125:9-20.
- Langdon R, Coltheart M, Ward P, Catts S (2001a) Visual and cognitive perspective-taking deficits in schizophrenia: a failure of allocentric simulation? *Cognitive Neuropsychiatry* 6:241-269.
- Langdon R, Coltheart M, Ward P, Catts S (2001b) Mentalising, executive planning and disengagement in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry* 6; 81-108.
- Langdon R, Coltheart M, Ward PB (2006a) Empathetic perspective-taking is impaired in schizophrenia: evidence from a study of emotion attribution and theory of mind. *Cogn Neuropsychiatry* 11:133-155.
- Langdon R, Corner T, McLaren J, Ward PB, Coltheart M (2006b) Externalizing and personalizing biases in persecutory delusions: the relationship with poor insight and theory-of-mind. *Behav Res Ther* 44:699-713.
- Lavoie MA, Plana I, Bedard LJ, Godmaire-Duhaime F, Jackson PL, Achim AM (2013) Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 209:129-135.
- Lavoie MA, Plana I, Jackson PL, Godmaire-Duhaime F, Bedard LJ, Achim AM (2014) Performance in multiple domains of social cognition in parents of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 220:118-124.
- Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS, III (2009) Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol* 88:127-151.
- Lee J, Kern RS, Harvey PO, Horan WP, Kee KS, Ochsner K, Penn DL, Green MF (2013) An Intact Social Cognitive Process in Schizophrenia: Situational Context Effects on Perception of Facial Affect. *Schizophr Bull* 39:640-7.
- Lee PR, Brady DL, Shapiro RA, Dorsa DM, Koenig JI (2005) Social interaction deficits caused by chronic phencyclidine administration are reversed by oxytocin. *Neuropsychopharmacology* 30:1883-1894.
- Lee SJ, Kang DH, Kim CW, Gu BM, Park JY, Choi CH, Shin NY, Lee JM, Kwon JS (2010) Multi-level comparison of empathy in schizophrenia: An fMRI study of a cartoon task. *Psychiatry Res* 181:121-9.
- Legros JJ, Gazzotti C, Carvelli T, Franchimont P, Timsit-Berthier M, von Frenckell R, Ansseau M (1992) Apomorphine stimulation of vasopressin- and oxytocin-neurophysins. Evidence for increased oxytocinergic and decreased vasopressinergic function in schizophrenics. *Psychoneuroendocrinology* 17:611-617.

- Lempa G, von Haebler D (2012) Werkzeugkasten des psychodynamischen Psychotherapeuten. *Psychotherapeut* 57:495-504.
- Leslie AM, Friedman O, German TP (2004) Core mechanisms in "theory of mind". *Trends Cogn Sci* 8:528-533.
- Linkowski P, Geenen V, Kerkhofs M, Mendlewicz J, Legros JJ (1984) Cerebrospinal fluid neurophysins in affective illness and in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 234:162-165.
- LoParo D, Waldman ID (2015) The oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 20:640-646.
- Luyten P, Fonagy P (2015) The neurobiology of mentalizing. *Personal Disord* 6:366-379.
- Lysaker PH, Buck KD, Carcione A, Procacci M, Salvatore G, Nicolo G, Dimaggio G (2011) Addressing metacognitive capacity for self reflection in the psychotherapy for schizophrenia: a conceptual model of the key tasks and processes. *Psychol Psychother* 84:58-69.
- Macdonald K, Feifel D (2012) Oxytocin in schizophrenia: a review of evidence for its therapeutic effects. *Acta Neuropsychiatr* 24:130-146.
- Manera V, Grandi E, Colle L (2013) Susceptibility to emotional contagion for negative emotions improves detection of smile authenticity. *Front Hum Neurosci* 7(6): 1-7.
- Marjoram D, Job DE, Whalley HC, Gountouna VE, McIntosh AM, Simonotto E, Cunningham-Owens D, Johnstone EC, Lawrie S (2006a) A visual joke fMRI investigation into Theory of Mind and enhanced risk of schizophrenia. *Neuroimage* 31:1850-1858.
- Marjoram D, Miller P, McIntosh AM, Cunningham Owens DG, Johnstone EC, Lawrie S (2006b) A neuropsychological investigation into 'Theory of Mind' and enhanced risk of schizophrenia. *Psychiatry Res* 144:29-37.
- Marusak HA, Furman DJ, Kuruvadi N, Shattuck DW, Joshi SH, Joshi AA, Etkin A, Thomason ME (2015) Amygdala responses to salient social cues vary with oxytocin receptor genotype in youth. *Neuropsychologia* 79:1-9.
- Mathews JR, Barch DM (2010) Emotion responsivity, social cognition, and functional outcome in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 119:50-59.
- McCabe R, Leudar I, Antaki C (2004) Do people with schizophrenia display theory of mind deficits in clinical interactions? *Psychol Med* 34:401-412.
- McCleery A, Ventura J, Kern RS, Subotnik KL, Gretchen-Doorly D, Green MF, Helleman GS, Nuechterlein KH (2014) Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment. *Schizophr Res* 157:33-39.
- McCormick LM, Brumm MC, Beadle JN, Paradiso S, Yamada T, Andreasen N (2012) Mirror neuron function, psychosis, and empathy in schizophrenia. *Psychiatry Res* 201:233-239.
- Mehl S, Rief W, Lullmann E, Ziegler M, Kesting ML, Lincoln TM (2010) Are theory of mind deficits in understanding intentions of others associated with persecutory delusions? *J Nerv Ment Dis* 198:516-519.
- Mehta UM, Thirthalli J, Basavaraju R, Gangadhar BN, Pascual-Leone A (2014) Reduced mirror neuron activity in schizophrenia and its association with theory of mind deficits: evidence from a transcranial magnetic stimulation study. *Schizophr Bull* 40:1083-1094.
- Meng P, Zheng R, Cai Z, Cao D, Ma L, Liu Jeal (2005) Group intervention for schizophrenia inpatient with art as medium. *Acta Psychologica Sinica* 37:403-412.
- Meyer-Lindenberg A (2010) From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature* 468:194-202.
- Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M (2011) Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci* 12:524-538.
- Michael J, Christensen W, Overgaard S (2014) Mindreading as social expertise. *Synthese* 191:817-840.
- Mier D, Sauer C, Lis S, Esslinger C, Wilhelm J, Gallhofer B, Kirsch P (2010) Neuronal correlates of affective theory of mind in schizophrenia out-patients: evidence for a baseline deficit. *Psychol Med* 40:1607-1617.
- Miller AB, Lenzenweger MF (2012) Schizotypy, social cognition, and interpersonal sensitivity. *Personal Disord* 3:379-392.
- Minkowski E (1953) Le trouble essentiel de la schizophrénie et la pensée schizophrénique (1927). A. Le contact vital avec la réalité. In: *La schizophrénie, Nouvelle édition. Aufl. Desclée de Brouwer, Paris, S.62-69.*
- Mohnke S, Erk S, Schnell K, Romanczuk-Seiferth N, Schmierer P, Romund L, Garbusow M, Wackerhagen C, Ripke S, Grimm O, Haller L, Witt SH, Degenhardt F, Tost H, Heinz A, Meyer-Lindenberg A, Walter H (2015) Theory of Mind network activity is altered in subjects with familial liability for schizophrenia. *Soc Cogn Affect Neurosci* pii: nsv111.
- Möhring N, Shen C, Hahn E, Ta TM, Dettling M, Neuhaus AH (2015) Mirror neuron deficit in schizophrenia: Evidence from repetition suppression. *Schizophr Res* 168:174-179.
- Molenberghs P, Cunnington R, Mattingley JB (2012) Brain regions with mirror properties: a meta-analysis of 125 human fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 36:341-349.
- Montag C (2015) Zum Konzept der Mentalisierung in Theorie und Behandlungstechnik der Psychosen. *Forum Psychoanal* 31:375-393.
- Montag C, Brockmann EM, Bayerl M, Rujescu D, Muller DJ, Gallinat J (2013) Oxytocin and oxytocin receptor gene polymorphisms and risk for schizophrenia: A case-control study. *World J Biol Psychiatry* 14:500-508.

- Moritz S, Veckenstedt R, Andreou C, Bohn F, Hottenrott B, Leighton L, Köther U, Woodward TS, Treszl A, Menon M, Schneider BC, Pfueller U, Roesch-Ely D (2014) Sustained and "sleeper" effects of group metacognitive training for schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 71:1103-1111.
- Moritz S, Veckenstedt R, Randjbar S, Vitzthum F, Woodward TS (2011) Antipsychotic treatment beyond antipsychotics: metacognitive intervention for schizophrenia patients improves delusional symptoms. *Psychol Med* 41:1823-1832.
- Moritz S, Woodward TS (2007) Metacognitive training in schizophrenia: from basic research to knowledge translation and intervention. *Curr Opin Psychiatry* 20:619-625.
- Morrison SC, Brown LA, Cohen AS (2013) A multidimensional assessment of social cognition in psychometrically defined schizotypy. *Psychiatry Res* 210:1014-1019.
- Morton A (1980) *Frames of Mind. Constraints on the Common-Sense Conception of the Mental*. Clarendon Press, Oxford.
- Mueser KT, Berenbaum H (1990) Psychodynamic treatment of schizophrenia: is there a future? *Psychol Med* 20:253-262.
- Müller MJ, Marx-Dannigkeit P, Schlosser R, Wetzel H, Addington D, Benkert O (1999) The Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia: development and interrater reliability of a German version (CDSS-G). *J Psychiatr Res* 33:433-443.
- Müller DR, Roder V, Brenner HD (2007) [Effectiveness of Integrated Psychological Therapy for schizophrenia patients. A meta-analysis including 28 independent studies]. *Nervenarzt* 78:62-73.
- Myin-Germeys I, Delespaul PA, deVries MW (2000) Schizophrenia patients are more emotionally active than is assumed based on their behavior. *Schizophr Bull* 26:847-854.
- Northoff G, Bermpohl F (2004) Cortical midline structures and the self. *Trends Cogn Sci* 8:102-107.
- Park IH, Ku J, Lee H, Kim SY, Kim SI, Yoon KJ, Kim JJ (2011) Disrupted theory of mind network processing in response to idea of reference evocation in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 123:43-54.
- Paulus C. (1992) *Empathie, Kompetenz und Altruismus*. [www.uni-saarland.de/fak5/ezw/abteil/motiv/paper/empathie.htm](http://www.uni-saarland.de/fak5/ezw/abteil/motiv/paper/empathie.htm).
- Pentarakis AD, Stefanis NK, Stahl D (2008) Theory of mind as a potential endophenotype of schizophrenia: understanding false beliefs in families with schizophrenia. *Schizophr Res* 98(suppl):103.
- Peters ER, Joseph SA, Garety PA (1999) Measurement of delusional ideation in the normal population: introducing the PDI (Peters et al. Delusions Inventory). *Schizophr Bull* 25:553-576.
- Pickup G. (2008) Relationship between Theory of Mind and executive function in schizophrenia: a systematic review. *Psychopathology* 41:206-213.
- Pickup GJ, Frith CD (2001) Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychol Med* 31:207-220.
- Pinkham AE, Hopfinger JB, Pelphrey KA, Piven J, Penn DL (2008) Neural bases for impaired social cognition in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Schizophr Res* 99:164-175.
- Premack D, Woodruff P (1978) Does the chimpanzee have a 'theory of mind'? *Behavioral and Brain Sciences* 1:515-526.
- Preston SD, de Waal FB (2002) Empathy: Its ultimate and proximate bases. *Behav Brain Sci* 25:1-20.
- Puglia MH, Lillard TS, Morris JP, Connelly JJ (2015) Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene influences the perception of anger and fear in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112:3308-3313.
- Raine A (1991) The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophr Bull* 17:555-564.
- Randall F, Corcoran R, Day JC, Bentall RP (2003) Attention, theory of mind, and causal attributions in people with persecutory delusions: A preliminary investigation. *Cogn Neuropsychiatry* 8:287-294.
- Richardson P, Jones K, Evans C, Stevens P, Rowe A (2007) Exploratory RCT of art therapy as an adjunctive treatment in schizophrenia. *Journal of Mental Health* 16:483-491.
- Riem MM, Bakermans-Kranenburg MJ, Huffmeijer R, van Ijzendoorn MH (2013) Does intranasal oxytocin promote prosocial behavior to an excluded fellow player? A randomized-controlled trial with Cyberball. *Psychoneuroendocrinology* 38:1418-1425.
- Riem MM, van Ijzendoorn MH, Tops M, Boksem MA, Rombouts SA, Bakermans-Kranenburg MJ (2012) No Laughing Matter: Intranasal Oxytocin Administration Changes Functional Brain Connectivity during Exposure to Infant Laughter. *Neuropsychopharmacology* 37: 1257-1266.
- Rimmele U, Hediger K, Heinrichs M, Klaver P (2009) Oxytocin makes a face in memory familiar. *J Neurosci* 29:38-42.
- Rodrigues SM, Saslow LR, Garcia N, John OP, Keltner D (2009) Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:21437-21441.
- Rosenfeld AJ, Lieberman JA, Jarskog LF (2011) Oxytocin, Dopamine, and the Amygdala: A Neurofunctional Model of Social Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 37:1077-1087.
- Rowland JE, Hamilton MK, Vella N, Lino BJ, Mitchell PB, Green MJ (2012) Adaptive Associations between Social Cognition and Emotion Regulation are Absent in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Front Psychol* 3:607-
- Rubin LH, Carter CS, Drogos L, Pournajafi-Nazarloo H, Sweeney JA, Maki PM (2010) Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia. *Schizophr Res* 124:13-21.
- Ruocco AC, Reilly JL, Rubin LH, Daros AR, Gershon ES, Tamminga CA, Pearlson GD, Hill SK, Keshavan MS, Gur RC, Sweeney JA (2014) Emotion recognition deficits in schizophrenia-spectrum disorders and psychotic bipolar disorder:

- Findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *Schizophr Res* 158:105-112.
- Russell TA, Reynaud E, Herba C, Morris R, Corcoran R (2006) Do you see what I see? Interpretations of intentional movement in schizophrenia. *Schizophr Res* 81:101-111.
- Salvatore G, Lysaker PH, Gumley A, Popolo R, Mari J, Dimaggio G (2012a) Out of illness experience: metacognition-oriented therapy for promoting self-awareness in individuals with psychosis. *Am J Psychother* 66:85-106.
- Salvatore G, Lysaker PH, Popolo R, Procacci M, Carcione A, Dimaggio G (2012b) Vulnerable self, poor understanding of others' minds, threat anticipation and cognitive biases as triggers for delusional experience in schizophrenia: a theoretical model. *Clin Psychol Psychother* 19:247-259.
- Sarfati Y, Hardy-Baylé MC (1999) How do people with schizophrenia explain the behaviour of others? A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychol Med* 29:613-620.
- Sarfati Y, Passerieux C, Hardy-Baylé M (2000) Can verbalization remedy the theory of mind deficit in schizophrenia? *Psychopathology* 33:246-251.
- Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Hori H, Ota M, Yoshida S, Arima K, Higuchi T, Amano N, Kunugi H (2012) Negative correlation between cerebrospinal fluid oxytocin levels and negative symptoms of male patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 139:201-206.
- Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I (2003) Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. Hogrefe, Göttingen (Textrevision-DSMIV-TR).
- Savla GN, Vella L, Armstrong CC, Penn DL, Twamley EW (2013) Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr Bull* 39:979-992.
- Saxe R, Kanwisher N (2003) People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in "theory of mind". *Neuroimage* 19:1835-1842.
- Schiffman J, Lam CW, Jiwatram T, Ekstrom M, Sorensen H, Mednick S (2004) Perspective-taking deficits in people with schizophrenia spectrum disorders: a prospective investigation. *Psychol Med* 34:1581-1586.
- Schilbach L (2014) On the relationship of online and offline social cognition. *Front Hum Neurosci* 8:278-
- Schilbach L, Timmermans B, Reddy V, Costall A, Bente G, Schlicht T, Vogeley K (2013) Toward a second-person neuroscience. *Behav Brain Sci* 36:393-414.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511:421-427.
- Schneider F, Gur RC, Koch K, Backes V, Amunts K, Shah NJ, Bilker W, Gur RE, Habel U (2006) Impairment in the specificity of emotion processing in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 163:442-447.
- 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.
- Shamay-Tsoory SG, Shur S, Barcai-Goodman L, Medlovich S, Harari H, Levkovitz Y (2007a) Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Res* 149:11-23.
- Shamay-Tsoory SG, Shur S, Harari H, Levkovitz Y (2007b) Neurocognitive basis of impaired empathy in schizophrenia. *Neuropsychology* 21:431-438.
- Sharp C, Pane H, Ha C, Venta A, Patel AB, Sturek J, Fonagy P (2011) Theory of mind and emotion regulation difficulties in adolescents with borderline traits. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50:563-573.
- Singer T (2006) The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: review of literature and implications for future research. *Neurosci Biobehav Rev* 30:855-863.
- Singer T, Lamm C (2009) The social neuroscience of empathy. *Ann N Y Acad Sci* 1156:81-96.
- Skuse DH, Gallagher L (2009) Dopaminergic-neuropeptide interactions in the social brain. *Trends Cogn Sci* 13:27-35.
- Souza RP, de L, V, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL (2010a) Schizophrenia severity and clozapine treatment outcome association with oxytocinergic genes. *Int J Neuropsychopharmacol* 13:793-798.
- Souza RP, Ismail P, Meltzer HY, Kennedy JL (2010b) Variants in the oxytocin gene and risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 121:279-280.
- Sparks A, McDonald S, Lino B, O'Donnell M, Green MJ (2010) Social cognition, empathy and functional outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 122:172-178.
- 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.
- Sripada CS, Phan KL, Labuschagne I, Welsh R, Nathan PJ, Wood AG (2013) Oxytocin enhances resting-state connectivity between amygdala and medial frontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol* 16:255-260.
- Stanghellini G (2000) Vulnerability to schizophrenia and lack of common sense. *Schizophr Bull* 26:775-787.
- Strauss GP, Keller WR, Koenig JI, Gold JM, Ossenfort KL, Buchanan RW (2015b) Plasma oxytocin levels predict olfactory identification and negative symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 162:57-61.
- Sugranyes G, Kyriakopoulos M, Corrigall R, Taylor E, Frangou S (2011) Autism spectrum disorders and schizophrenia: meta-analysis of the neural correlates of social cognition. *PLoS One* 6:e25322.
- Tager-Flusberg H, Sullivan K (2000) A componential view of theory of mind: evidence from Williams syndrome. *Cognition* 76:59-90.

- Tas C, Danaci AE, Cubukcuoglu Z, Brüne M (2012) Impact of family involvement on social cognition training in clinically stable outpatients with schizophrenia -- a randomized pilot study. *Psychiatry Res* 195:32-38.
- Taylor SF, Kang J, Brege IS, Tso IF, Hosanagar A, Johnson TD (2012) Meta-analysis of functional neuroimaging studies of emotion perception and experience in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 71:136-145.
- Teltsh O, Kanyas-Sarner K, Rigbi A, Greenbaum L, Lerer B, Kohn Y (2012) Oxytocin and vasopressin genes are significantly associated with schizophrenia in a large Arab-Israeli pedigree. *Int J Neuropsychopharmacol* 15: 309-319.
- Thompson RJ, Parker KJ, Hallmayer JF, Waugh CE, Gotlib IH (2011) Oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) interacts with familial risk for psychopathology to predict symptoms of depression and anxiety in adolescent girls. *Psychoneuroendocrinology* 36:144-147.
- Tost H, Kolachana B, Hakimi S, Lemaitre H, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A (2010) A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:13936-13941.
- Tost H, Kolachana B, Verchinski BA, Bilek E, Goldman AL, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A (2011) Neurogenetic effects of OXTR rs2254298 in the extended limbic system of healthy Caucasian adults. *Biol Psychiatry* 70:e37-e39.
- Tso IF, Grove TB, Taylor SF (2010) Emotional experience predicts social adjustment independent of neurocognition and social cognition in schizophrenia. *Schizophr Res* 122: 156-163.
- Uvnäs-Moberg K, Alster P, Svensson TH (1992) Amperozide and clozapine but not haloperidol or raclopride increase the secretion of oxytocin in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 109:473-476.
- Uzefovsky F, Shalev I, Israel S, Edelman S, Raz Y, Mankuta D, Knafo-Noam A, Ebstein RP (2015) Oxytocin receptor and vasopressin receptor 1a genes are respectively associated with emotional and cognitive empathy. *Horm Behav* 67:60-65.
- Van der Meer L, Groenewold NA, Pijnenborg M, Aleman A (2013) Psychosis-proneness and neural correlates of self-inhibition in theory of mind. *PLoS One* 8:e67774.
- Van der Meer L, van't Wout M, Aleman A (2009) Emotion regulation strategies in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 170:108-113.
- Van Overwalle F, Baetens K (2009) Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: a meta-analysis. *Neuroimage* 48:564-584.
- Varcin KJ, Bailey PE, Henry JD (2010) Empathic deficits in schizophrenia: the potential role of rapid facial mimicry. *J Int Neuropsychol Soc* 16:621-629.
- Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, Read J, van OJ, Bentall RP (2012) Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull* 38:661-671.
- Ventura J, Wood RC, Helleman GS (2013) Symptom domains and neurocognitive functioning can help differentiate social cognitive processes in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 39:102-111.
- Walss-Bass C, Fernandes JM, Roberts DL, Service H, Velligan D (2013) Differential correlations between plasma oxytocin and social cognitive capacity and bias in schizophrenia. *Schizophr Res* 147:387-392.
- Walter H (2012) Social Cognitive Neuroscience of Empathy: Concepts, Circuits, and Genes. *Emotion Review* 4:9-17.
- Walter H, Ciaramidaro A, Adenzato M, Vasic N, Ardito RB, Erk S, Bara BG (2009) Dysfunction of the social brain in schizophrenia is modulated by intention type: an fMRI study. *Soc Cogn Affect Neurosci* 4:166-176.
- Walter H, Schnell K, Erk S, Arnold C, Kirsch P, Esslinger C, Mier D, Schmitgen MM, Rietschel M, Witt SH, Nothen MM, 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* 16:462-70.
- Wang Y, Neumann DL, Shum DH, Liu WH, Shi HS, Yan C, Lui SS, Zhang Q, Li Z, Cheung EF, Chan RC (2013) Cognitive empathy partially mediates the association between negative schizotypy traits and social functioning. *Psychiatry Res* 210:62-68.
- Wang YG, Shi JF, Roberts DL, Jiang XY, Shen ZH, Wang YQ, Wang K (2015) Theory-of-mind use in remitted schizophrenia patients: The role of inhibition and perspective-switching. *Psychiatry Res* 229:332-339.
- Watanabe Y, Kaneko N, Nunokawa A, Shibuya M, Egawa J, Someya T (2012) Oxytocin receptor (OXTR) gene and risk of schizophrenia: case-control and family-based analyses and meta-analysis in a Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci* 66:622.
- Wimmer H, Perner J (1983) Beliefs about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition* 13:103-128.
- Wu N, Li Z, Su Y (2012) The association between oxytocin receptor gene polymorphism (OXTR) and trait empathy. *J Affect Disord* 138: 468-72.
- Wu S, Jia M, Ruan Y, Liu J, Guo Y, Shuang M, Gong X, Zhang Y, Yang X, Zhang D (2005) Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. *Biol Psychiatry* 58:74-77.
- Yoshida W, Seymour B, Friston KJ, Dolan RJ (2010) Neural mechanisms of belief inference during cooperative games. *J Neurosci* 30:10744-10751.

## 7. Danksagung

Zuallererst möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. Andreas Heinz danken, der es mir ermöglicht hat, an seiner Klinik zu arbeiten und mein wissenschaftliches Interesse zu entfalten. Seine Ermutigung, seine Anregungen und seine Klarheit in ethischen Belangen sind für mich von großer Bedeutung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Jürgen Gallinat, in dessen Arbeitsgruppe ich die ersten wissenschaftlichen Schritte tun durfte, und der mir ein wichtiger Mentor, Förderer und persönlicher Ratgeber war.

Herrn Prof. Dr. Felix BERPohl danke ich für seine Anerkennung, seinen Rat und seine alltägliche Unterstützung meiner Forschungsaktivitäten.

Den Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe, allen Doktoranden, Diplomanden, wissenschaftlichen Mitarbeitern und Kooperationspartnern danke ich für die jahrelange, freudvolle und interessante wissenschaftliche Zusammenarbeit, die Hilfe bei der Durchführung der Untersuchungen und ihr großes Engagement. Insbesondere möchte ich Prof. Dr. Karin Dannecker, Dr. Anja Lehmann, Prof. Dr. Isabel Dziobek, Dr. Torsten Wüstenberg und Dr. Johannes Rentzsch für ihre unersetzliche Unterstützung danken.

Bei meinen Mitarbeitern der Station 36 und des Modellprojektes Psychiatrie möchte ich mich für ihre hervorragende Arbeit, ihre Menschlichkeit, ihre Verlässlichkeit und ihren Humor bedanken, die mich immer wieder Kraft und Motivation schöpfen lassen.

Herrn Jürgen Dümchen danke ich für seine freundschaftliche Beratung auch in schweren Zeiten und die kontinuierliche Supervision.

Der größte Dank gebührt jedoch den Patienten - jenen, die an den Untersuchungen teilgenommen haben, und allen, die mir im Krankenhausalltag durch ihr Vertrauen beständig Freude und Sinngefühl schenken.

Mein innigster Dank geht an meine Eltern und alle Lieben, die mich getragen, ertragen und zu oft vermisst haben.

## 8. Erklärung

nach § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 16.12.2015

Dr. med. Christiane Montag