

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

DISSERTATION

„Theory of Mind –
Neurogenetische Grundlagen und klinische Relevanz“

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sebastian Mohnke

aus Potsdam

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

Abstract	2
Einführung.....	5
<i>Theory of Mind bei Schizophrenie</i>	5
<i>Theory of Mind – Auffälligkeiten als intermediärer Phänotyp</i>	6
<i>Theory of Mind bei bipolar affektiver Störung</i>	7
<i>Fragestellungen</i>	8
Methodik	9
<i>Studie 1: Replikation der Effekte vom Schizophrenie-Risiko-SNP rs1344706 im Gen ZNF804A auf die hirnfunktionelle Verarbeitung der ToM</i>	9
<i>Studie 2: Auffälligkeiten im ToM-Netzwerk bei erstgradig Verwandten von Patienten mit Schizophrenie</i>	12
<i>Studie 3: Auffälligkeiten im ToM-Netzwerk bei Patienten mit bipolarer Störung und erstgradig Verwandten von Patienten mit bipolarer Störung</i>	13
Ergebnisse	15
<i>Studie 1: Replikation der Effekte vom Schizophrenie-Risiko-SNP rs1344706 im Gen ZNF804A auf die hirnfunktionelle Verarbeitung der ToM</i>	15
<i>Studie 2: Auffälligkeiten im ToM-Netzwerk bei erstgradig Verwandten von Patienten mit Schizophrenie</i>	16
<i>Studie 3: Auffälligkeiten im ToM-Netzwerk bei Patienten mit bipolarer Störung und erstgradig Verwandten von Patienten mit bipolarer Störung</i>	17
Diskussion	18
<i>Effekte des Risiko-SNPs rs1344706 in ZNF804A</i>	19
<i>Effekte bei erstgradig Verwandten von Patienten mit Schizophrenie</i>	20
<i>Effekte bei Patienten mit bipolar affektiver Störung und erstgradig Verwandten</i>	21
<i>Limitierungen</i>	22
<i>Zusammenfassung</i>	22
Literaturverzeichnis.....	23
Eidesstattliche Versicherung	27
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	28
Ausgewählte Publikationen.....	30
<i>Studie 1: "Further evidence for the impact of a genome-wide supported risk variant in ZNF804A on the Theory of Mind network" (Mohnke et al., 2014)</i>	31
<i>Studie 2: "Theory of Mind network activity is altered in subjects with familial liability for schizophrenia" (Mohnke, Erk et al. 2015)</i>	48
<i>Studie 3: "Alterations in neural Theory of Mind processing in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives" (Willert, Mohnke et al., 2015)</i>	69
Lebenslauf	87
Komplette Publikationsliste	90
Danksagung.....	95

Abstract

Deutsch

Eine Vielzahl von Studien zeigte übereinstimmend, dass die Theory of Mind (ToM), die Fähigkeit, mentale Zustände verstehen zu können, bei Patienten mit Schizophrenie und bipolar affektiver Störung beeinträchtigt ist. Damit übereinstimmend verweisen bildgebende Studien an diesen Patientengruppen auf veränderte Hirnaktivierungen in Regionen des ToM-Netzwerks: Dem medialen präfrontalen Kortex (MPFC), der temporo-parietalen Übergangsregion (TPJ) und dem Precuneus / posterioren Gyrus cinguli (Pcu/PCC). Da beide Störungen eine hohe Heritabilität besitzen und auch die Fähigkeit zur ToM eine Erblichkeitskomponente hat, könnten ToM-Veränderungen und ihre hirnfunktionellen Korrelate einen intermediären Phänotyp beider Störungen darstellen. Diese Hypothese wird auch dadurch gestützt, dass entsprechende Auffälligkeiten zuvor bei nicht erkrankten Verwandten von Patienten gefunden wurden, State-unabhängig zu sein scheinen und durch genetische Risikovarianten für Schizophrenie und bipolare Störungen beeinflusst werden. Ziel der vorliegenden Arbeit war es weitergehend zu untersuchen, ob Veränderungen in der hirnfunktionellen ToM-Verarbeitung bei beiden Störungen Kriterien für intermediäre Phänotypen erfüllen. Dabei sollte die vorliegende Datenlage um Studien zu zwei Kriterien für intermediäre Phänotypen erweitert werden: Die Assoziation mit den Störungen und das erhöhte Vorkommen bei nicht erkrankten Verwandten. Anliegen von Studie 1 war die Replikation einer zuvor berichteten Assoziation einer Risikovariante im Gen ZNF804A für Schizophrenie und bipolare Störungen mit der Aktivität des ToM-Netzwerks bei psychisch nicht erkrankten Probanden. In Studie 2 wurden Veränderungen im ToM-Netzwerk bei nicht erkrankten erstgradigen Verwandten von Patienten mit Schizophrenie untersucht und in Studie 3 wurden hirnfunktionelle Auffälligkeiten sowohl bei Patienten mit bipolarer Störung als auch bei nicht erkrankten Verwandten untersucht. Dabei konnte repliziert werden, dass mit zunehmender Risikoallelzahl in einem Einzelnukleotidpolymorphismus in ZNF804A Hirnaktivität in Kernregionen des ToM-Netzwerks abnimmt (Studie 1). Überlappend mit diesen Effekten wiesen Verwandte von Patienten mit Schizophrenie eine verminderte Aktivierung des MPFC auf (Studie 2). Darüber hinaus beobachtete Hyperaktivierungen in posterioren ToM-Regionen waren in dieser Gruppe ferner mit subklinischer paranoider Symptomatik assoziiert. Bei Patienten mit bipolarer Störung fand sich verminderte Aktivität der bilateralen TPJ sowie reduzierte funktionelle Konnektivität zwischen der TPJ und dem MPFC (Studie 3). Zwar wiesen Verwandte von Patienten dieser Störungsgruppe intermediäre Aktivierungs- und Konnektivitätsmuster auf, doch waren

diese Effekte nicht statistisch signifikant. Die Gruppe der Verwandten zeigte jedoch eine erhöhte rechts-temporale Aktivierung im Vergleich zu Patienten sowie eine erhöhte Konnektivität zwischen dieser Region und dem MPFC. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass Veränderungen in der hirnfunktionellen ToM-Verarbeitung einen intermediären Phänotyp der Schizophrenie darstellen könnten. In Bezug auf die bipolare Störung ergaben sich hingegen uneinheitliche Befunde, die weiterer Erforschung bedürfen.

English

A multitude of studies consistently showed that Theory of Mind (ToM), the ability to understand mental states, is compromised in patients with schizophrenia and bipolar disorder. Congruently, functional imaging studies in these patient populations demonstrated altered activity in core regions of the ToM network, i.e. the medial prefrontal cortex (MPFC), temporo-parietal junction (TPJ), and precuneus / posterior cingulate cortex (Pcu/PCC). Since both disorders are highly heritable and ToM abilities have a heritable component as well, ToM alterations and its functional brain correlates might qualify for an intermediate phenotype of both disorders. This hypothesis is supported by findings that abnormalities were also found in unaffected relatives of patients. Furthermore, they seem to be state-independent, and they were shown to be affected by genetic risk variants for schizophrenia and bipolar disorder. Aim of the present study was to further explore whether alterations in functional ToM processing would fulfill criteria for intermediate phenotypes in both disorders. The current state of research was to be expanded by studies on two criteria for intermediate phenotypes: the association with the disorders and the higher prevalence in unaffected relatives. Study 1 was conducted in order to investigate whether a previously shown association of a risk variant for schizophrenia and bipolar disorders in the gene ZNF804A with activity of the ToM network could be replicated in healthy controls. Study 2 focused on ToM network alterations in unaffected first-degree relatives of patients with schizophrenia and study 3 explored aberrations in patients with bipolar disorder as well as unaffected relatives. Decreasing activation of core ToM regions with increasing risk allele dosage of a single nucleotide polymorphism within ZNF804A was successfully replicated (study 1). Overlapping with these effects, relatives of patients with schizophrenia exhibited diminished MPFC recruitment (study 2). In addition, relatives also showed hyperactivity in posterior ToM regions, which correlated with subclinical paranoid symptomatology. In patients with bipolar disorder reduced bilateral TPJ activity as well as diminished functional connectivity between the TPJ and the MPFC was observable (study 3).

Though relatives of patients with bipolar disorder demonstrated intermediate brain activation and connectivity patterns, these effects were not statistically significant. Still, relatives showed increased right middle temporal activation and enhanced connectivity between this area and the MPFC when compared to patients. These results support the notion that alterations in functional ToM processing might represent an intermediate phenotype of schizophrenia. However, findings for bipolar disorder were equivocal and warrant further investigation.

Einführung

Theory of Mind bei Schizophrenie

Der Begriff *Theory of Mind (ToM)* bezeichnet die Fähigkeit, mentale Zustände wie z.B. Gedanken, Absichten, Wissen oder Emotionen bei anderen Personen und bei sich selbst verstehen zu können.¹ Diese Fähigkeit ist von zentraler Bedeutung für soziale Interaktionen, stellt sie doch u.a. die Voraussetzung für das Empfinden von Empathie und Mitgefühl, prosoziales Verhalten sowie die Vorhersage von Erleben und Verhalten dar.² Frith³ nahm an, dass typische schizophrene Symptomatik Resultat von ToM-Defiziten sein könnte. Desorganisation sei etwa Konsequenz der vollständigen Unfähigkeit mentale Zustände zu repräsentieren. Da folglich auch eigene Intentionen nicht nachvollzogen würden, könnten diese auch nicht in Verhalten umgesetzt werden. Bei Wahnvorstellungen sei eine Repräsentation der Absichten anderer zwar vorhanden, doch erfolgte das Erschließen dieser Absichten fehlerhaft. Die Ergebnisse mehrerer Metaanalysen weisen konsistent auf starke Beeinträchtigungen der ToM bei Patienten mit Schizophrenie (Psz) hin.⁴⁻⁷ Eingeschränkte ToM-Performanz ist darüber hinaus nicht nur während akuter schizophrener Episoden beobachtet worden, sondern auch während derer Remission^{4,8,9} sowie bei nicht erkrankten Personen mit erhöhtem familiärem oder klinischem Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie (SZ).⁹ Letztere Befunde legen nahe, dass ToM-Defizite bei der SZ Trait-Charakter besitzen könnten. Ferner konnte mehrfach gezeigt werden, dass ToM-Fähigkeiten ein bedeutsamer Prädiktor für das psychosoziale Funktionsniveau bei Psz sind^{10,11} und einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage der Konversion zur manifesten Erkrankung bei Personen mit erhöhtem Risiko leisten.¹²

In einer Reihe von Studien wurden zudem die neuronalen Korrelate der ToM bei der SZ untersucht. Während in der Mehrzahl der Untersuchungen verminderte Aktivierungen in Regionen gefunden wurden, die typischerweise durch ToM-Aufgaben aktiviert werden^{z.B.13-18} (medialer präfrontaler Kortex, MPFC; Region um den temporo-parietalen Übergang, TPJ; Precuneus / posteriorer Gyrus cinguli, Pcu/PCC^a),¹⁹⁻²³ wurden, womöglich untersuchungsdesign- und

^a Die Aufgaben, die die Regionen bei der ToM übernehmen, sind nicht hinreichend geklärt. Dem MPFC wird z.B. eine Rolle im Erschließen von sozialen, kognitiven und emotionalen Informationen über andere zugeschrieben, möglicherweise v.a. bzgl. zeitlich überdauernder Merkmale.^{19,21} Für die TPJ wird eine Rolle in der Vorhersage mentaler Zustände basierend auf vielfältigen Informationen angenommen.¹⁹ Für eine ausführliche Diskussion sei auf die Arbeiten von Schurz et al.¹⁹ und van Overwalle²¹ verwiesen. Es ist unklar ob den Regionen spezifische ToM-Funktionen oder domänenübergreifende Aufgaben zukommen. Diskutiert werden für den MPFC u.a. Rollen in der Inhibition und Konflikterkennung;^{21,66} für die TPJ in der Aufmerksamkeitsreorientierung, dem Abgleich von Verhaltensvorhersagen mit sensorischer Information sowie dem Wechsel zwischen internaler und externaler Perspektive.⁶⁷⁻⁶⁹ Bzgl. des Pcu/PCC sprechen eine Vielzahl von Befunden für eine Rolle in der Verarbeitung bildlicher Vorstellungen, doch auch eine Differenzierung zwischen verschiedenen kognitiven Zuständen wird diskutiert.^{19,70}

stichprobenabhängig, in manchen Studien auch Mehraktivierungen bei P_{SZ} in verschiedenen ToM-relevanten Regionen im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG) beobachtet.^{z.B.15,24,18} In der bisher einzigen Metaanalyse zu diesem Thema fanden Sugranyes und Kollegen²⁵ verminderte Aktivierungen bei P_{SZ} im Vergleich zur KG innerhalb des MPFC, des rechten PCC, des linken Gyrus temporalis medius (MTG) und des Thalamus sowie erhöhte Aktivierungen innerhalb des rechten PCC und des rechten Lobus paracentralis.

Theory of Mind – Auffälligkeiten als intermediärer Phänotyp

Da ToM-Auffälligkeiten bei der SZ Trait-Charakter zu besitzen scheinen,^{4,8,9} die Erkrankung eine hohe Heritabilität von ca. 80% aufweist²⁶ und auch der Fähigkeit der ToM selbst eine erbliche Komponente zugrunde liegt (ca. 26%),²⁷ lässt sich vermuten, dass Veränderungen in der ToM und ihrer neuronalen Korrelate einen intermediären Phänotyp der Störung darstellen könnten. Nach der verbreitet akzeptierten Konzeptualisierung von Gottesman und Gould²⁸ sollte ein intermediärer Phänotyp die folgenden Kriterien erfüllen: (1) Assoziation mit der Erkrankung, (2) Erblichkeit, (3) State-Unabhängigkeit, (4) Ko-Segregation mit der Erkrankung innerhalb von Familien und (5) gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhtes Vorkommen bei nicht erkrankten Familienangehörigen von erkrankten Personen. Während Studien zur Ko-Segregation von ToM-Auffälligkeiten mit SZ bisher fehlen, zeigen die oben aufgeführten Befunde, dass die drei erstgenannten Kriterien weitgehend als gegeben angesehen werden können. Von der Überlegung ausgehend, dass die Assoziation eines intermediären Phänotypen mit einer Erkrankung durch geteilte genetische Grundlagen entstehen sollte,²⁹ konnten bereits Einflüsse mehrerer Kandidatengene für SZ auf behaviorale ToM-Performanz gezeigt werden (darunter COMT und DRD4).^{30–32} Walter und Kollegen³³ untersuchten die Effekte eines Einzelnukleotidpolymorphismus (engl. *Single Nucleotide Polymorphism, SNP*) im Gen ZNF804A (rs1344706), welcher genomweit signifikant mit SZ und bipolar affektiver Störung (BD) assoziiert ist,^{34,35} auf Aktivierungen des neuronalen ToM-Netzwerks bei 109 psychisch nicht erkrankten Probanden ohne familiäre Belastung für SZ und affektive Störungen. Konsistent zu den zumeist gefundenen Hypoaktivierungen bei Patienten mit Schizophrenie und bipolarer Störung (P_{BD}) (siehe unten) fanden sie, dass die Hirnaktivierung in Kernregionen für die ToM-Verarbeitung (darunter MPFC, TPJ und PCC) mit zunehmender Risikoallelzahl abnahm. In einer explorativen Analyse berichteten Walter et al.³³ auch genotypabhängige Veränderungen der fronto-temporo-parietalen funktionellen Konnektivität.

Hinsichtlich des erhöhten Auftretens von ToM-Auffälligkeiten bei nicht erkrankten Verwandten von Patienten mit Schizophrenie (V_{SZ}) liegt metaanalytische Evidenz für kleine Defizite im Vergleich zu familiär nicht belasteten Kontrollen vor.^{9,36} Bisher wurden nur drei Studien zu den neuronalen Korrelaten von ToM-Auffälligkeiten bei V_{SZ} publiziert. Nur in zwei unabhängigen Stichproben wurden Effekte der familiären Belastung für SZ auf neuronale ToM-Aktivierungen gefunden.^{37,38} In einer dritten Studie wurden dagegen Effekte des Vorliegens psychotischer Symptome, nicht aber des familiären Risikostatus per se beobachtet.³⁹ Die Vergleichbarkeit der Studien wird jedoch durch eine Reihe methodischer Faktoren eingeschränkt, darunter geringe Fallzahlen ($N=14-24$ untersuchte V_{SZ}) sowie heterogene Aufgabendesigns (und damit Operationalisierung unterschiedlicher sozial-kognitiver Prozesse).

Theory of Mind bei bipolar affektiver Störung

Da auch die BD mit Wahnvorstellungen einhergehen kann und P_{BD} oftmals ebenfalls ein eingeschränktes psychosoziales Funktionsniveau aufweisen,⁴⁰ wurden ToM-Auffälligkeiten auch bei Patienten mit dieser Diagnose vielfach untersucht. Erste metaanalytische Untersuchungen belegen, dass während manischer Episoden schwergradige Defizite zu verzeichnen sind.^{41,42} Bei remittierten und subsyndromalen P_{BD} waren noch mittelgradige Beeinträchtigungen zu beobachten.⁴¹ Dies legt nahe, dass ToM-Auffälligkeiten auch bei dieser Patientengruppe ein Trait-Merkmal darstellen könnten. Zudem findet sich ersten Daten zufolge auch bei dieser Störungsgruppe ein signifikanter Zusammenhang zwischen ToM-Fähigkeiten und dem psychosozialen Funktionsniveau.⁴³ Es liegen bislang nur zwei Studien zu hirnfunktionellen Korrelaten der ToM-Verarbeitung bei P_{BD} vor, in welchen Auffälligkeiten in Kern-ToM-Regionen gezeigt wurden.^{44,45} Da die Ergebnisse dieser Untersuchungen aufgrund inkonsistenter operationalisierter Konstrukte aber ebenfalls nur eingeschränkt vergleichbar sind, sind unabhängige Replikationen notwendig.

Die angeführte Evidenz lässt vermuten, dass ToM-Auffälligkeiten nicht nur einen intermediären Phänotyp der SZ, sondern auch der BD konstituieren könnte. Diese Hypothese wird ferner durch die, wie bei der SZ, hohe Heritabilität der BD (75%²⁶) sowie die hohe genetische Überlappung beider Störungen gestützt (ca. 60%⁴⁶). Die Datenlage zu Auffälligkeiten bei nicht erkrankten Verwandten von Patienten mit bipolar affektiver Störung (V_{BD}) ist jedoch spärlich. In der bisher einzigen Untersuchung zu diesem Thema wurden aufgabenabhängig schwache bis starke Effektstärken für Defizite bei den untersuchten V_{BD} gefunden.⁴⁷ Studien zu den neuronalen Korrelaten fehlen in dieser Population bisher gänzlich.

Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Forschungsstand zur möglichen Rolle von ToM-Auffälligkeiten als intermediären Phänotyp der SZ und der BD zu erweitern. Dazu sollten die o.g. Kriterien 1 und 5 nach Gottesman und Gould²⁸ anhand hirnfunktioneller Daten weiterführend untersucht werden. Auf den oben skizzierten Forschungsbefunden aufbauend, wurden die folgenden Fragestellungen verfolgt:

Studie 1: Lassen sich Effekte des Risiko-SNPs für Schizophrenie und bipolare Störung rs1344706 im Gen ZNF804A auf die funktionelle Hirnaktivität und –konnektivität in einer unabhängigen Stichprobe bestätigen?

Dies basiert auf der Annahme, dass die Assoziation zwischen Erkrankung und intermediärem Phänotyp durch gemeinsame genetische Grundlagen entstehen sollte (Kriterium 1). Walter et al.³³ berichteten ausgeprägte Effekte dieser genetischen Variante auf die hirnfunktionelle ToM-Verarbeitung bei psychisch nicht erkrankten Probanden (siehe oben). Da Befunde aus sog. „Imaging Genetics“-Studien jedoch vielfach nicht replizierbar sind,⁴⁸ sollten die Ergebnisse von Walter et al.³³ in einer unabhängigen Stichprobe verifiziert werden.

Studie 2: Lässt sich eine veränderte hirnfunktionelle Verarbeitung der ToM bei Verwandten von Patienten mit Schizophrenie bestätigen?

Diese Studie bezieht sich auf Kriterium 5 für intermediäre Phänotypen, das erhöhte Vorkommen bei nicht erkrankten Verwandten von Patienten. Der Forschungsstand zu diesem Thema ist wie oben dargelegt bisher unzureichend und widersprüchlich. Da in bisherigen Studien nur kleine Fallzahlen eingeschlossen wurden, sollte hier eine ausreichend große Stichprobe untersucht werden, um belastbarere Ergebnisse zu erzielen.

Studie 3: Finden sich Auffälligkeiten in der hirnfunktionellen Verarbeitung der ToM bei Patienten mit bipolar affektiver Störung? Finden sich vergleichbare Auffälligkeiten bei Verwandten von Patienten mit bipolar affektiver Störung?

Es existieren bisher nur zwei publizierte Untersuchungen zur hirnfunktionellen Verarbeitung der ToM bei P_{BD}, die aufgrund uneinheitlicher Forschungsdesigns jedoch nur sehr eingeschränkt vergleichbar sind.^{44,45} Untersuchungen zu diesem Thema bei nicht erkrankten Personen mit familiärer Belastung für BD fehlen bisher gänzlich. Auch hier war es daher Ziel, die dürftige verfügbare Datenlage zu erweitern. Durch die Untersuchung von erkrankten Patienten und Verwandten bezieht sich diese Studie somit auf Kriterien 1 und 5 für intermediäre Phänotypen.

Methodik

Studie 1: Replikation der Effekte vom Schizophrenie-Risiko-SNP rs1344706 im Gen ZNF804A auf die hirnfunktionelle Verarbeitung der ToM (Mohnke et al., 2014)⁴⁹

Stichprobe: Im Rahmen des multizentrischen Forschungsprojekts „MooDS“ (Systematic Investigation of the Molecular Causes of Major Mood Disorders and Schizophrenia) wurden in dieser Studie N=188 (n=94 weiblich) Probanden untersucht, die noch nie an einer psychischen Störung erkrankt waren und keine familiäre Belastung für SZ und affektive Störungen aufwiesen. Wie in der Untersuchung von Walter et al.³³ wurde mit dem SKID-I – Interview sichergestellt,⁵⁰ dass die Studienteilnehmer zu keinem Zeitpunkt im Verlauf ihres Lebens eine psychische Störung der Achse I (nach DSM-IV^b)⁵¹ aufgewiesen haben. Gleichsam hatten alle Probanden eine negative Familienanamnese für psychotische und affektive Störungen. Alle Probanden wurden für den SNP rs1344706 genotypisiert (CC: n=38; CA: n=87; AA: n=63; A=Risikoallel; die Genotypfrequenzen lagen im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, HWE: $\chi^2=0.04$; df=1; p=.84). Es fanden sich keine Effekte des Genotyps auf demografische Variablen (siehe Mohnke et al.⁴⁹; Tabelle 1). Zur Erhöhung der statistischen Power wurden die Analysen auch in einer kombinierten Gesamtstichprobe wiederholt, die sich aus der Originalstichprobe von Walter et al.³³ und der für diese Studie rekrutierten Stichprobe zusammensetzte. Diese umfasste N=297 Probanden (n=155 weiblich) (rs1344706: CC: n=56; CA: n=136; AA: n=105; HWE: $\chi^2=0.03$; df=1; p=.85). Auch in der Gesamtstichprobe waren keine Effekte des Genotyps auf demografische Variablen zu verzeichnen (siehe Mohnke et al.⁴⁹; Tabelle 1).

Die Probanden wurden an drei Studienzentren (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Zentralinstitut für seelische Gesundheit, Mannheim, Universitätsklinikum Bonn) anhand von Aushängen, Mailinglisten und Medienanzeigen rekrutiert. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer psychischen Störung (dies umfasste mit Ausnahme von Nikotin auch Abhängigkeit von psychotropen Substanzen), einer neurologischen Erkrankung oder einer anderen schwerwiegenden medizinischen Erkrankung, die Behandlung mit psychotroper Medikation, das Auftreten eines Schädel-Hirn-Traumas im Lebensverlauf sowie das Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung (Metall im/am Körper etc.). Alle Probanden wurden vor der Teilnahme über die Ziele der Studie, die eingesetzten Methoden, die damit verbundenen Risiken sowie über datenschutzrechtliche Aspekte aufgeklärt und stimmten dem

^b Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie war die aktualisierte Fassung des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)⁷¹, in welchem die Aufteilung in Achse I und –II – Störungen aufgegeben wurde, noch nicht veröffentlicht. Daher wird hier noch die nunmehr veraltete Konzeptualisierung verwendet.

schriftlich zu. Der Durchführung der Studie wurde von den Ethikkommissionen der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie der Universitäten Bonn und Heidelberg zugestimmt.

fMRT Theory of Mind – Aufgabe: Die ToM-Aufgabe bestand aus jeweils 8 Trials einer ToM- und einer Kontrollbedingung, die abwechselnd präsentiert wurden. Jeder Trial bestand aus einer kurzen Cartoongeschichte, die sich aus jeweils 3 Bildern zusammensetzte. In der ToM-Bedingung war es Aufgabe, die Perspektive der Hauptperson in diesen Geschichten zu übernehmen und Veränderungen in deren affektiven Zustand (besser/gleich/schlechter) im Vergleich zum zuvor gezeigten Bild einzuschätzen. In der Kontrollbedingung war gefordert, Veränderungen in der Anzahl der auf den Bildern dargestellten Lebewesen (mehr/gleich/weniger) anzugeben. Es wurde mehrfach gezeigt, dass die Aufgabenbearbeitung zu robusten Aktivierungen im ToM-Netzwerk führt.^{52,33,49,53,54} Ferner wird in Studie 1⁴⁹ auch eine hohe Test-Retest-Reliabilität der Hirnaktivierungen über 14 Tage belegt (Intra-Class-Korrelationskoeffizienten lagen für Kern-ToM-Regionen zwischen .76-.82). Die Aufgabe wurde in allen hier beschriebenen Studien als Teil einer größeren MRT-Batterie erhoben. Sie wurde mittels der Software Presentation (Neurobehavioral Systems, Albany, California, USA) ausgeführt und den Probanden via Goggles dargeboten. Antworten konnten die Probanden mit einer Tastbox geben, die während der Untersuchung auf ihrem Oberkörper platziert war.

fMRT-Messparameter: Die Datenerhebungen erfolgten an drei Siemens Trio 3 Tesla Magnetresonanztomographen unter Verwendung von 12-Kanal-Kopfspulen an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, dem Life and Brain Center der Universität Bonn und am Zentralinstitut für seelische Gesundheit, Mannheim. An allen Standorten wurde Echo-Planar-Imaging (EPI) mit identischen Parametern genutzt (240 Aufnahmen, 28 Schichten mit einer Dicke von 4mm und einem Abstand von 1mm, TR: 2s, TE: 30ms, Flipwinkel: 80°, Field of View: 192mm, absteigende sequenzielle Schichterhebung). An jedem Tag der Datenerhebungen fanden an allen Standorten Qualitätskontrollmessungen statt, die nach einem Protokoll zur Sicherung der Datenqualität in Multicenter-Studien durchgeführt wurden.⁵⁵ Diese Messungen ergaben, dass die Hardwareparameter (z.B. Scannerdrift, Signal-Rausch-Verhältnis etc.) über die Zeit stabil waren und sich nicht zwischen den Standorten unterschieden. Das Studienzentrum wurde dennoch als Kovariate in die statistischen Modelle aufgenommen, um Restvarianz zu berücksichtigen, die durch die verschiedenen MR-Tomographen zu erklären ist.

Vorverarbeitung und First Level Modelle: Die Verarbeitung der hirnfunktionellen Daten erfolgte mittels des in Matlab (Mathworks Inc., Natick, Massachusetts, USA) implementierten Softwarepakets SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging). Die Aufnahmen wurden für

Akquisitionsverzögerungen adjustiert, für Kopfbewegungen korrigiert (maximal tolerierte Bewegungsparameter betragen $<3\text{mm}$ Translation und $<3^\circ$ Rotation zwischen Aufnahmen), mittels einer standardisierten EPI-Vorlage des Montreal Neurological Institute (MNI) normalisiert und schließlich mit einem Gauß'schen Kernel von 9mm (Full Width at Half Maximum, FWHM) geglättet. Die vorverarbeiteten Daten wurden anschließend in individuellen First Level Modellen ausgewertet. Diese beinhalteten jeweils einen Regressor für die (1) ToM- und die (2) Kontrollbedingung, Instruktionen zur (3) ToM- und (4) Kontrollbedingung sowie (5) Tastendrücke. Zusätzlich modellierten sechs Regressoren die Kopfbewegungen der Probanden. Alle Regressoren wurden mit der standardisierten hämodynamischen Response Funktion (HRF) verrechnet.

Analyse der funktionellen Konnektivität: Seed-basierte funktionelle Konnektivität wurde für jene Regionen analysiert, in welchen Walter et al.³³ zuvor Genotypeffekte mit dieser Methode berichtet haben (linke TPJ, rechter dorsolateral-präfrontaler Kortex (DLPFC)) und für weitere Areale, in welchen Genotypeffekte auf Hirnaktivierungen repliziert werden konnten (MPFC, PCC; siehe Ergebnisse). Die Zeitreihen dieser Regionen wurden aus kugelförmigen Bereichen (engl. *spheres*) mit einem Radius von 6mm extrahiert, die auf den jeweiligen Koordinaten der Gruppenmaxima im Kontrast ToM>Kontrollbedingung zentriert wurden (im Fall des DLPFC wurde aufgrund theoretischer Überlegungen eine anatomisch definierte Maske für die Extraktion der Zeitreihen genutzt; siehe Mohnke et al.⁴⁹ für Details). Die jeweiligen Zeitreihen wurden daraufhin als Prädiktoren in neue individuelle First Level Modelle aufgenommen. Die Modelle enthielten darüber hinaus die folgenden Regressoren: Die oben benannten fünf aufgabenrelatierten Regressoren (zum Ausschluss von Regionen, die aufgrund zeitlicher Korrelation mit den experimentellen Bedingungen detektiert würden), die sechs Kopfbewegungsregressoren, sowie jeweils eine Zeitreihe für die Berücksichtigung von Rauschen aus weißer Substanz und der Zerebrospinalflüssigkeit (diese wurden anhand entsprechender anatomischer Masken extrahiert).

Second Level Modelle: Die für jeden Probanden auf dem First Level berechneten Kontrastbilder (ToM > Kontrollbedingung für Hirnaktivierungen; Effekt der jeweilig extrahierten Zeitreihe für funktionelle Konnektivität) wurden schließlich mittels multipler Regressionsanalysen auf Gruppenebene ausgewertet. Der interessierende Prädiktor (unabhängige Variable, UV) war die Anzahl der Risikoallele je Proband, sowohl bei der Analyse der funktionellen Hirnaktivierungen als auch der –konnektivität (abhängige Variablen, AV). Als weitere Kovariate wurde das Studienzentrum in die Modelle aufgenommen. Das statistische Signifikanzniveau betrug $p<.05$, korrigiert für multiple Vergleiche anhand familywise error correction (FWE) über das gesamte

Gehirn. In der Replikationsstichprobe wurden darüber hinaus mit Hilfe des WFU Pickatlas (ANSIR Laboratory, Winston-Salem, North Carolina, USA) Region of Interest (ROI) Analysen für die Hirnareale angestellt, in welchen Walter et al.³³ Effekte des Genotyps berichteten (siehe Tabelle S2 in Mohnke et al.⁴⁹ für Details). Zusätzliche explorative Analysen zur funktionellen Konnektivität in der Replikationsstichprobe wurden bei einem unkorrigierten Signifikanzniveau von $p < .001$ auf Voxel Ebene und $p < .05$ auf Clusterebene ausgeführt.

Analyse von Genotypen auf demografische und Performanzdaten: Behaviorale Daten wurden mittels IBM SPSS Statistics (Version 22.0; IBM Corp., Armonk, New York, USA) ausgewertet. Gruppenunterschiede in kategorialen Variablen wurden anhand von χ^2 -Tests untersucht, während Effekte auf kontinuierliche Variablen mittels Varianzanalysen und t-Tests ausgewertet wurden. Auch hier wurde ein Signifikanzniveau von $p < .05$ angelegt.

Studie 2: Auffälligkeiten im ToM-Netzwerk bei erstgradig Verwandten von Patienten mit Schizophrenie (Mohnke, Erk et al., 2015)⁵³

Stichprobe: Insgesamt 63 erstgradig nicht erkrankte V_{SZ} ($n=39$ weiblich) wurden, ebenfalls im Rahmen der o.g. „MooDS“-Studie, über stationäre psychiatrische Einrichtungen, ambulante Gruppentherapien und niedergelassene Ärzte und Psychotherapeuten in Berlin, Bonn und Mannheim sowie anhand von Anzeigen rekrutiert. Es galten die für Studie 1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Diagnose bei den erkrankten Angehörigen wurde von einem klinisch erfahrenen Psychologen oder Arzt anhand des SKID-I – Interviews⁵⁰ gestellt. Alternativ wurde auch die Bestätigung der Diagnose in einem Arztbrief akzeptiert. Die P_{SZ} litten neben der SZ an keiner anderen psychotischen oder affektiven Störung. Auch in der Verwandtschaft der Probanden traten außer der SZ keine weiteren psychotischen oder affektiven Störungen auf.

Die Daten der V_{SZ} wurden mit jenen der in Studie 1 beschriebenen Gesamtkontrollstichprobe ($N=297$) verglichen. Zwischen den Gruppen fanden sich keine Unterschiede in demografischen Variablen. Hinsichtlich der psychopathologischen Belastungen berichteten die V_{SZ} stärkere Ängstlichkeit und Depressivität sowie erhöhten Psychotizismus (siehe Mohnke, Erk et al.⁵³; Tabelle 1). Alle Probanden bearbeiteten die oben beschriebene ToM-Aufgabe, die bei allen Probanden mit den gleichen fMRT-Parametern erhoben wurde.

Second Level Modelle: Die Vorverarbeitung und die Berechnung der First Level Modelle zur Analyse der Hirnaktivierungen erfolgte wie für Studie 1 beschrieben. Effekte des familiären Risikos (UV) auf die Hirnaktivierungen während der ToM-Verarbeitung (AV) wurden anhand von t-Tests für unabhängige Stichproben auf dem Second Level analysiert, in welche die auf dem First

Level erstellten Kontrastbilder ToM>Kontrollbedingung eingingen. Neben dem Studienstandort gingen auch das Alter, das Geschlecht sowie Unterschiede zwischen den Aufgabenbedingungen in den Reaktionszeiten und die Anzahl korrekter Antworten als Kovariaten in die Modellierung ein. Die Aufgabenparameter wurden hier zusätzlich modelliert, um unterschiedliche Aufmerksamkeitsanforderungen der ToM- und der Kontrollbedingungen zu berücksichtigen.⁵² Es wurde ein FWE-korrigiertes Signifikanzniveau von $p < .05$ über vier literaturbasiert erstellte funktionelle ROIs angelegt, die die ToM-Kernregionen umfassten (MPFC, bilaterale TPJ, Pcu/PCC; siehe Mohnke, Erk et al.⁵³ für Details zur ROI-Erstellung). In diesen Regionen wurden zuvor Unterschiede zwischen P_{SZ} und Kontrollprobanden gefunden²⁵ und auch Effekte der Risikovariante rs1344706 ZNF804A waren in diesen lokalisiert.^{33,49}

Neuropsychologische und psychopathologische Maße: Die Probanden absolvierten neuropsychologische Testverfahren zur Approximation der verbalen (MWT-B)⁵⁶ und sprachfreien fluiden Intelligenz (WAIS-MR)⁵⁷ sowie psychologische Fragebögen zu psychotischer (SCL-90-R, Subskalen „Paranoides Denken“ und „Psychotizismus“),⁵⁸ depressiver (BDI)⁵⁹ und ängstlicher Symptomatik (STAI-T)⁶⁰ an einem zweiten Untersuchungstag. Diese und auch die Performanzdaten der ToM-Aufgabe wurden wie die behavioralen Daten in Studie 1 ausgewertet (siehe oben). Darüber hinaus wurden Korrelationen zwischen Hirnaktivierungen während der ToM-Prozessierung und psychologischen Maßen berechnet. Zu diesem Zweck wurden zunächst die ersten Eigenvariante der Peak Voxel aus dem Between-Group-Kontrast extrahiert. Diese wurden daraufhin in SPSS mit den behavioralen Daten korreliert. Das Signifikanzniveau für diese Analysen betrug ebenfalls $p < .05$ und wurde anhand der Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche adjustiert.

Studie 3: Auffälligkeiten im ToM-Netzwerk bei Patienten mit bipolarer Störung und erstgradig Verwandten von Patienten mit bipolarer Störung (Willert, Mohnke et al., 2015)⁵⁴

Stichprobe: Es wurden 24 P_{BD} (n=12 weiblich) über psychiatrische Institutsambulanzen der Charité – Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Alle P_{BD} befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung seit mindestens fünf Monaten in einer euthymen Phase. Die Diagnosestellung erfolgte anhand des SKID-I.⁵⁰ Zur Symptomquantifizierung wurden zusätzlich die Hamilton Depression Scale (HAM-D)⁶¹ sowie die Young Mania Rating Scale (YMRS)⁶² eingesetzt. Alle P_{BD} erhielten stimmungsstabilisierende Medikation. Sechs P_{BD} wurden zusätzlich mit einem Antidepressivum behandelt (siehe Willert, Mohnke et al.⁵⁴ für Details). Die P_{BD} litten an keiner weiteren Störung der Achse I nach DSM-IV.

Zudem wurden 21 erstgradig nicht erkrankte V_{BD} ($n=14$ weiblich) sowie insgesamt 81 Kontrollprobanden ohne familiäre Belastung für psychotische oder affektive Störungen ($n=41$ weiblich) im Rahmen der „MooDS“-Studie wie oben beschrieben rekrutiert. Da P_{BD} ausschließlich in Berlin rekrutiert wurden, wurden in dieser Studie auch nur Daten von in Berlin rekrutierten V_{BD} und Kontrollen analysiert, um eine Konfundierung von Gruppeneffekten mit dem Studienstandort auszuschließen. Für die V_{BD} und die KG galten die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie für die Studien 1 und 2 beschrieben. Die P_{BD} waren signifikant älter und wiesen mehr Bildungsjahre auf als Probanden der anderen beiden Gruppen (für weitere demografische Variablen und klinische Parameter siehe Willert, Mohnke et al.⁵⁴; Tabelle 1). Darüber hinaus fanden sich keine Gruppeneffekte auf demografische Charakteristika. Alle Probanden bearbeiteten die oben beschriebene ToM-Aufgabe, die bei allen Probanden mit den gleichen fMRT-Parametern am selben MR-Tomographen erhoben wurde.

Aufgabenabhängige funktionelle Konnektivität: Funktionelle Konnektivität wurde in dieser Studie mit der generalisierten Form der psychophysiologischen Interaktionsanalyse (Generalized Psychophysiological Interaction, gPPI)⁶³ untersucht. Die Ausgangsregionen (engl. *seed regions*) wurden anhand der in der ANCOVA detektierten Gruppenunterschiede in den Hirnaktivierungen während der ToM-Verarbeitung definiert (linke und rechte TPJ, rechter MTG). Die Zeitreihen wurden mittels der ersten Eigenvariante der Voxel innerhalb kugelförmiger Bereiche mit einem Radius von 6mm extrahiert, die auf den Peak Voxeln der Ausgangsregionen zentriert wurden (physiologische Variable) und daraufhin als Prädiktoren in neuen First Level Modellen verwendet. Diese Modelle beinhalteten außerdem die oben benannten fünf Aufgabenregressoren (psychologische Variablen), die Interaktion zwischen jedem Aufgabenregressor und der Zeitreihe der jeweiligen Ausgangsregion (psychophysiologische Interaktion) sowie Bewegungsparameter.

Second Level Modelle: Die Vorverarbeitung und die Berechnung der First Level Modelle zur Analyse der Hirnaktivierungen erfolgte wie in den Studien 1 und 2. Gruppenunterschiede in den Hirnaktivierungen während der ToM-Prozessierung (analysiert mittels des Kontrasts ToM>Kontrollbedingung) sowie der aufgabenabhängigen funktionellen Konnektivität (Kontrast ToM*Ausgangsregion>Kontrollbedingung*Ausgangsregion) wurden zunächst anhand von ANCOVAs ausgewertet. Interessierende unabhängige Variable war die Gruppenzugehörigkeit. Zudem enthielten die Modelle die folgenden Kovariaten: Alter, Geschlecht, Bildungsjahre und Anzahl der korrekten Antworten in der ToM-Aufgabe. Die beiden letzteren Variablen wurden aufgrund von Gruppenunterschieden in diesen Parametern berücksichtigt. Um weiterhin auszuschließen, dass Gruppeneffekte in den interessierenden Variablen nicht mit a priori

Unterschieden in Alter oder Bildungsjahren konfundiert waren, wurden die Between-Group-Kontraste mit den Effekten dieser Variablen maskiert (exklusiv). Um der trotz dieser Maßnahmen bestehenden Restwahrscheinlichkeit Rechnung zu tragen, dass Gruppeneffekte auf a priori Unterschiede in Alter und Bildungsgrad zurückzuführen sind, wurden aus der Gesamtgruppe der Kontrollprobanden auch zwei unabhängige, mit der Patienten- bzw. Angehörigengruppe nach Alter, Geschlecht, Bildungsjahren, Intelligenz und Händigkeit parallelisierte KGs gezogen. Die P_{BD}- bzw. V_{BD}-Daten wurden dann in einer zusätzlichen Analyse anhand von t-Tests für unabhängige Stichproben mit den entsprechenden für Demografie parallelisierten KGs verglichen. Diese Modelle enthielten lediglich das Alter und das Geschlecht als Kovariaten. Wie in Studie 2 wurde ein FWE-korrigiertes Signifikanzniveau von $p < .05$ über vier literaturbasiert erstellte funktionelle ROIs der ToM-Kernregionen angelegt (siehe Willert, Mohnke et al.⁵⁴ für Details).

Ergebnisse

Studie 1: Replikation der Effekte vom Schizophrenie-Risiko-SNP rs1344706 im Gen ZNF804A auf die hirnfunktionelle Verarbeitung der ToM (Mohnke et al., 2014)⁴⁹

Aufgabenperformanz: Wie in der Arbeit von Walter et al.³³ fanden sich in der Replikationsstichprobe zwar statistisch bedeutsame Effekte der Aufgabenbedingung auf die Performanz (höhere Antwortlatenzen und eine geringere Zahl korrekter Antworten in der ToM-Bedingung), jedoch wirkte sich der Genotyp nicht signifikant auf diese behavioralen Maße aus.

Funktionelle Hirnaktivität: Auf hirnfunktioneller Ebene fand sich in dieser Stichprobe bei Korrektur für multiple Vergleiche (FWE) auf whole brain - Ebene ein signifikanter inverser Effekt der Risikoallelzahl auf die Aktivierung der linken TPJ, d.h. mit zunehmender Anzahl von Risikoallelen des SNPs rs1344706 wiesen die Probanden eine geringer werdende Aktivität in dieser Region auf. Bei FWE-Korrektur innerhalb von a priori ROIs waren zudem mit zunehmender Risikoallelzahl abnehmende Aktivierungen im MPFC und im PCC zu beobachten. Letztere Ergebnisse würden einer Bonferroni-Korrektur für die Anzahl der ROIs jedoch nicht standhalten. Die Wiederholung dieser Analyse in der Gesamtstichprobe zeigte bei FWE-Korrektur über das gesamte Gehirn signifikante inverse Effekte der rs1344706-Risikoallelzahl auf die linke TPJ, den MPFC, den linken Lobulus parietalis inferior, den linken Gyrus supramarginalis, den PCC sowie die linken Gyri temporalis medius und inferior (siehe Abb. 1). Es fanden sich keine positiven Assoziationen zwischen der Risikoallelzahl und den funktionellen Hirnaktivierungen.

Funktionelle Konnektivität: Es fand sich eine positive Assoziation zwischen der rs1344706 Risikoallelzahl und der funktionellen Konnektivität zwischen linker TPJ und linkem Gyrus frontalis inferior bei FWE-Korrektur für die entsprechende ROI in der Replikationsstichprobe. Dies ließ sich jedoch nicht auf whole brain – Ebene bei Kombination beider Stichproben finden. Weitere Effekte des Genotyps wurden in den untersuchten ROIs nicht detektiert.

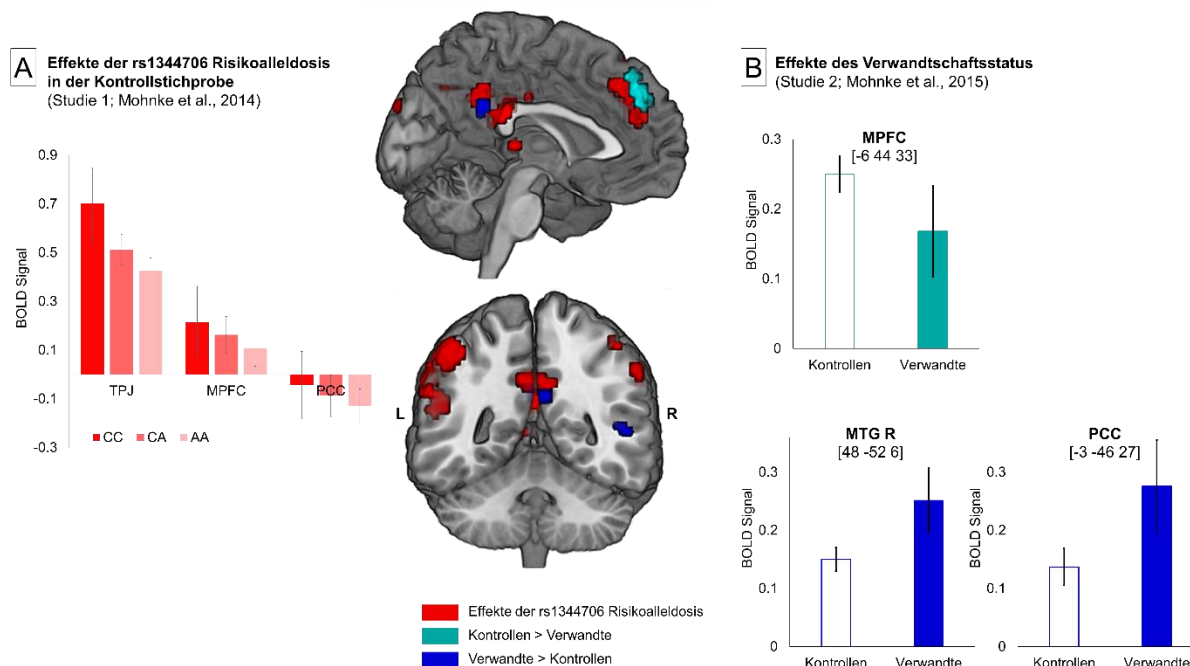


Abb. 1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien 1 und 2; Überlagerte Darstellung der (A) Effekte der rs1344706 Risikoallelzahl (rot) in der Kontrollstichprobe (N=297) und der (B) Effekte des Verwandtschaftsstatus auf Aktivierungen (Hypoaktivierungen der Verwandten (N=63) in Türkis, Hyperaktivierungen der Verwandten in Blau) von Regionen des ToM-Netzwerks. Effekte der rs1344706 Risikoallelzahl sind dargestellt bei FWE-Korrektur über das gesamte Gehirn ($p < .05$); Effekte des Verwandtschaftsstatus sind dargestellt bei FWE-Korrektur für a priori ROIs ($p < .05$). A Adenin (Risikoallel); C Cytosin; MPFC medialer präfrontaler Kortex; PCC posteriorer Gyrus cinguli; TPJ temporo-parietale Übergangsregion; MTG Gyrus temporalis medius; L links; R rechts; FWE familywise error correction; ToM Theory of Mind; ROI Region of interest; BOLD (Blood oxygenation level dependent) Blutsauerstoffabhängiges Signal.

Studie 2: Auffälligkeiten im ToM-Netzwerk bei erstgradig Verwandten von Patienten mit Schizophrenie (Mohnke, Erk et al., 2015⁵³)

Aufgabenperformanz: Es ergab sich eine signifikante Interaktion zwischen den Reaktionszeiten in der ToM-Aufgabe und der Gruppenzugehörigkeit. Post-hoc-Tests zeigten, dass die V_{SZ} während der ToM-Bedingung höhere Antwortlatenzen aufwies als die KG, nicht jedoch während der Kontrollbedingung. Es zeigte sich keine signifikante Interaktion zwischen der Gruppenzugehörigkeit und der Anzahl der korrekten Antworten in der ToM-Aufgabe.

Funktionelle Hirnaktivität: Im Vergleich zur KG zeigten die V_{SZ} signifikant verminderte Aktivierungen des MPFC, aber erhöhte Aktivierungen des rechten MTG und des PCC (alle Effekte

FWE-korrigiert für a priori ROIs; siehe Abb. 1). Die Aktivität in den beiden letzteren Regionen war spezifisch in der Gruppe der V_{SZ} positiv mit selbst berichteten paranoiden Gedanken korreliert (SCL-90-R: Subskala „Paranoides Denken“). Diese Assoziationen wären nach Bonferroni-Korrektur für multiples Vergleichen allerdings nicht statistisch bedeutsam. Weitere Korrelationen zwischen Hirnaktivierungen im MPFC, dem rechten MTG oder des PCC mit psychopathologischen oder kognitiven Variablen wurden nicht beobachtet.

Studie 3: Auffälligkeiten im ToM-Netzwerk bei Patienten mit bipolarer Störung und erstgradig Verwandten von Patienten mit bipolarer Störung (Willert, Mohnke et al., 2015⁵⁴)

Aufgabenperformanz: In der Varianzanalyse mit Messwiederholung fand sich für die abhängige Variable der Anzahl korrekter Antworten ein signifikanter Haupteffekt des Faktors Gruppe. Post-hoc-Tests zeigten, dass dies auf eine bessere Leistung in der Gruppe der V_{BD} gegenüber der Gruppe der P_{BD} zurückzuführen war. Nach Wiederholung dieser Analyse mit dem Alter der Probanden (welches signifikant mit der Akkuratess der Aufgabenbearbeitung korreliert war) als zusätzlicher Kovariate, fand sich kein signifikanter Gruppeneffekt mehr. Es wurden keine Interaktionseffekte der Gruppenzugehörigkeit und der Aufgabenbedingungen auf Performanzvariablen gefunden.

Funktionelle Hirnaktivität: P_{BD} wiesen eine verminderte Aktivierung der bilateralen TPJ im Vergleich zur KG auf (für die rechte TPJ war dies im Vergleich zur Gesamtkontrollgruppe (N=81) nur marginal signifikant). In der Patientengruppe erhöhte Hirnaktivierungen im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen wurden nicht beobachtet. In der Gruppe der V_{BD} war auf deskriptiver Ebene ein intermediärer Grad der Aktivierung der bilateralen TPJ zu beobachten (siehe Abb. 2), der sich aber statistisch nicht bedeutsam von den beiden anderen Untersuchungsgruppen unterschied. Die V_{BD} zeigten aber im Vergleich zu den P_{BD} erhöhte Aktivierungen des rechten MTG. V_{BD} und KG unterschieden sich in keiner Hirnregion signifikant im Grad der Aktivierung.

Funktionelle Konnektivität: Im Vergleich zur vollständigen KG (nicht aber im Vergleich zur parallelisierten KG) zeigte sich in der Patientengruppe verminderte aufgabenabhängige funktionelle Konnektivität zwischen der bilateralen TPJ (für die rechte TPJ nur im Trend) bzw. dem rechten MTG und dem linken MPFC (siehe Abb. 2). Ähnlich wie bei der Analyse der funktionellen Hirnaktivität zeigten die V_{BD} hier einen intermediären Grad der funktionellen Kopplung zwischen den o.g. temporo-parietalen Regionen und dem linken MPFC, der sich aber nicht signifikant von den beiden anderen Gruppen unterschied. Die V_{BD} wiesen jedoch eine im Vergleich zu den P_{BD} signifikant erhöhte Konnektivität zwischen dem rechten MTG und dem

rechtshemisphärischen Anteil des MPFC auf. Statistisch bedeutsame Unterschiede zwischen V_{BD} und der KG wurden nicht gefunden.

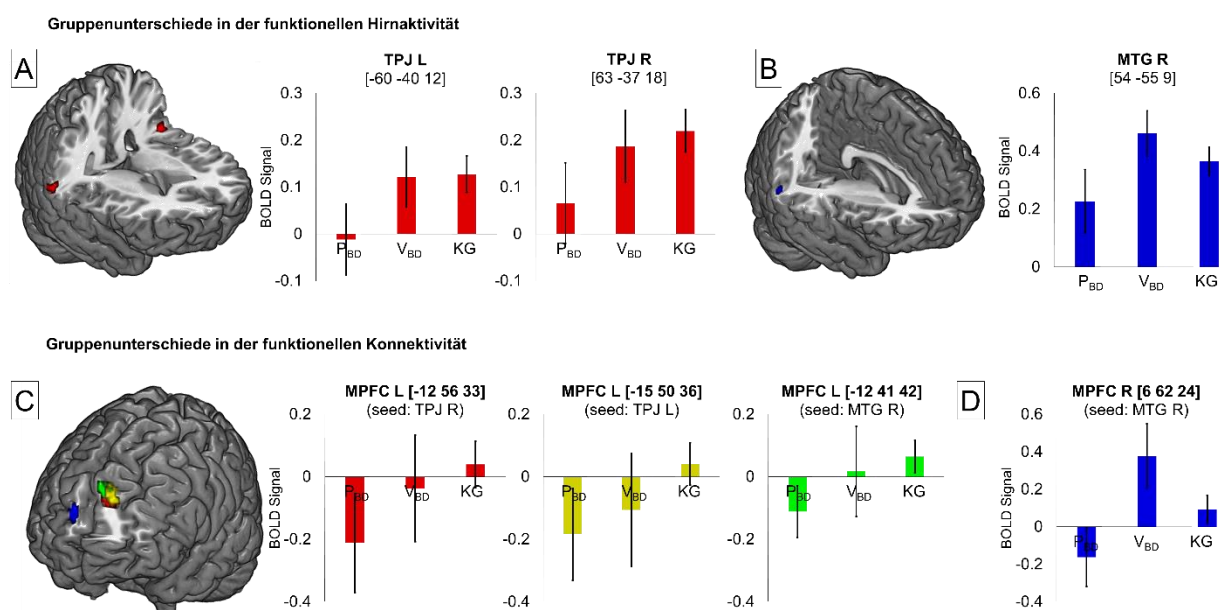


Abb. 2 Zusammenfassung der Ergebnisse von Studie 3. Patienten mit bipolarer Störung wiesen (A) Hypoaktivierungen in der bilateralen TPJ im Vergleich zur Kontrollgruppe und (B) Hypoaktivierungen im rechten MTG im Vergleich zu nicht erkrankten Verwandten auf. (C) Patienten mit bipolarer Störung wiesen verminderte funktionelle Konnektivität zwischen temporo-parietalen Arealen und dem MPFC im Vergleich zu Kontrollen und (D) Verwandten auf. Dargestellte Gruppenunterschiede sind signifikant bei FWE-Korrektur über a priori ROIs ($p < .05$); TPJ temporo-parietale Übergangsregion; MTG Gyrus temporalis medius; MPFC medialer präfrontaler Kortex; L links; R rechts; P_{BD} Patienten mit bipolar affektiver Störung; V_{BD} Nicht erkrankte erstgradig Verwandte von Patienten mit bipolarer Störung; KG Kontrollgruppe ohne familiäres Risiko für bipolare Störungen; FWE familywise error correction; BOLD (Blood oxygenation level dependent) Blutsauerstoffabhängiges Signal. (modifiziert aus Willert, Mohnke et al.⁵⁴).

Diskussion

Diese Arbeit befasste sich mit der Frage, ob sich auf hirnfunktioneller Ebene Auffälligkeiten in der Verarbeitung der ToM bei SZ und BD finden lassen, die die Hypothese stützen würden, dass diese einen intermediären Phänotyp beider Störungen darstellen könnten. Von der Annahme ausgehend, dass die Assoziation eines intermediären Phänotypen mit einer Erkrankung (Kriterium 1 nach Gottesman & Gould²⁸) durch geteilte genetische Grundlagen vermittelt werden sollte, wurde zunächst die Assoziation von einem Risiko-SNP für SZ und BD im Gen ZNF804A mit dem ToM-Netzwerk untersucht (rs1344706). Hier konnten Vorbefunde repliziert werden,³³ welche zeigten, dass bei psychiatrisch familiär nicht belasteten Personen Hirnaktivität in ToM-Kernregionen mit zunehmender Risikoallelzahl abnimmt. Ein weiteres Kriterium für intermediäre Phänotypen, dass des erhöhten Vorkommens bei Verwandten (Kriterium 5), wurde in Studie 2 in Bezug auf SZ und in Studie 3 in Bezug auf BD untersucht. V_{SZ} wiesen während der ToM-

Verarbeitung verminderte Aktivierungen des MPFC auf. Dies überlappte mit der Region, in welcher zuvor Effekte des ZNF804A-SNPs rs1344706 gefunden wurden. Inkonsistent zu Effekten des Risiko-SNPs waren bei V_{SZ} auch erhöhte Aktivierungen im MTG und PCC zu finden. Über die Bedeutung dieser erhöhten Aktivierungen kann hier nur spekuliert werden, die Daten legen aber einen Zusammenhang mit subklinischer schizophrener Symptomatik nahe (siehe unten). In Studie 3 wurde die hirnfunktionelle ToM-Verarbeitung von V_{BD} nicht nur mit einer KG, sondern erstmals auch direkt mit den Daten betroffener P_{BD} kontrastiert. Hier zeigten sich deutliche Effekte des Krankheitsstatus, also die Assoziation mit der Störung (Kriterium 1 für intermediäre Phänotypen), auf die bilaterale TPJ-Aktivierung und deren funktionelle Kopplung mit dem MPFC. Die Evidenz für Kriterium 5 war hingegen weniger eindeutig. V_{BD} wiesen zwar ein intermediäres Muster der TPJ-Aktivierung und der Konnektivität mit dem MPFC auf (stärker als P_{BD} , schwächer als die KG), diese Effekte waren aber nicht signifikant. Es fand sich jedoch auch hier für diese Gruppe eine erhöhte Aktivierung des rechten MTG (wie bei V_{SZ}) sowie eine verstärkte funktionelle Konnektivität mit dem MPFC. Diese Befunde waren allerdings nur im Vergleich zu P_{BD} , nicht im Vergleich zur KG, statistisch signifikant.

Effekte des Risiko-SNPs rs1344706 in ZNF804A

Die Tatsache, dass die Befunde von Walter et al.³³ repliziert werden konnten, somit also in zwei unabhängigen Stichproben gefunden wurden, macht dieses Ergebnis verlässlicher als die Resultate einer Vielzahl weiterer Imaging Genetics Studien. In der kombinierten Stichprobe, die alle Probanden aus der Studie von Walter et al.³³ und jener aus der Replikationsstichprobe⁴⁹ umfasste, waren die Effekte noch stärker, was die Notwendigkeit ausreichender statistischer Power für diesen Typ von Studien unterstreicht. Im Einklang mit den theoretischen Überlegungen bedeuten die Befunde, dass mit zunehmendem genetischen Risiko für SZ in rs1344706, Hirnaktivität im ToM-Netzwerk, hier u.a. dem MPFC, TPJ und dem PCC, abnimmt. Dies ist konsistent zu Vorbefunden, nach denen P_{SZ} Hypoaktivierungen in diesen Regionen und verminderte ToM-Fähigkeiten aufweisen. Darüber hinaus konnte auch eine mit steigender Risikoallelzahl zunehmende Konnektivität zwischen der linken TPJ und dem rechten Gyrus frontalis inferior repliziert werden. Dieser Effekt war in der Gesamtstichprobe nicht detektierbar, vermutlich weil die identifizierte inferior frontale Subregion eine andere war als zuvor von Walter et al.³³ berichtet. Dieses Resultat bedarf daher unabhängiger Bestätigung und ist nur mit Vorsicht zu interpretieren. Die verstärkte Konnektivität könnte auf einen Kompensationsmechanismus hinweisen (siehe unten). Weitere Befunde der (explorativen und nicht für multiples Testen korrigierten) Konnektivitätsanalyse von Walter et al.³³ konnten nicht repliziert werden. Dies könnte bedeuten,

dass es sich dabei um Zufallsfunde handelte oder aber, dass diese so subtil sind, dass eine größere Stichprobe zu deren Replikation erforderlich ist.

Effekte bei erstgradig Verwandten von Patienten mit Schizophrenie

Konsistent mit der Literatur, nach welcher v.a. milde ToM-Beeinträchtigungen bei V_{SZ} auftraten,^{9,36} wurden leichtgradige Performanzdefizite in dieser Gruppe gefunden. Die V_{SZ} gaben zwar ebenso viele korrekte Antworten wie die Kontrollen, benötigten aber mehr Zeit um diese zu finden. Übereinstimmend mit den Effekten des Risiko-SNPs in ZNF804A wurde in dieser bisher größten Stichprobe von nicht erkrankten V_{SZ} darüber hinaus eine Hypoaktivierung des MPFC beobachtet. Ein ähnliches Ergebnis wurde zuvor auch von Dodell-Feder und Kollegen³⁸ berichtet. Die Autoren zeigten darüber hinaus, dass der Aktivierungsgrad des MPFC prädiktiv für Marker des psychosozialen Funktionsniveaus war (z.B. Perspektivübernahme- und Empathiefähigkeit in Konfliktsituationen, Freudeerleben in sozialen Situationen), übereinstimmend mit Vorbefunden wonach auch behaviorale ToM-Performanz das psychosoziale Funktionsniveau vorhersagt.^{10,11} In den beiden anderen fMRT-Untersuchungen an dieser Kohorte wurde verminderte Aktivität des MPFC hingegen nicht berichtet.^{37,39} Einmalig wurde ein Zusammenhang mit frontaler Hypoaktivität nicht mit dem familiären Risikostatus, sondern mit dem Auftreten limitierter psychotischer Symptome in dieser Gruppe hergestellt.³⁹ Angesichts untersuchter Fallzahlen von $n=12$ besaß diese Untersuchung jedoch nicht ausreichende statistische Power und kann demnach nicht als sonderlich belastbar gelten.

In der vorliegenden Untersuchung wurden auch Hyperaktivierungen von posterioren ToM-Regionen, dem rechten MTG und dem PCC, bei V_{SZ} gefunden. Dies ist inkonsistent zu den Effekten von rs1344706, wurde teilweise aber auch ähnlich bei P_{SZ} beschrieben.²⁵ Bei V_{SZ} ist die Befundlage dagegen deutlich dünner und uneinheitlich (in den vorliegenden Studien werden sowohl Hyper- als auch Hypoaktivierungen beschrieben)³⁷⁻³⁹. Neben der Hyperaktivierung des rechten MTG und des PCC fanden wir ferner, dass diese beiden Regionen positiv mit subklinischer psychotischer Symptomatik assoziiert waren. Möglicherweise handelt es sich hier um ineffiziente Reaktions- oder Kompensationsmechanismen, die Symptomatik nach sich ziehen. Schon früher ist postuliert worden, dass SZ mit einer sog. „Hyper-ToM“ einhergehen könne, da z.B. ständig Vermutungen über Absichten anderer angestellt würden, auch wenn dies gar nicht angebracht sei.¹⁶ Die beschriebenen Assoziationen erfordern jedoch Replikation, da diese nach Korrektur für multiples Testen nicht mehr statistisch signifikant waren. Ferner ist zu beachten, dass es sich hier um Querschnittsbefunde handelt, die keine sichere Kausalitätsaussage gestatten. ToM-Auffälligkeiten müssen nicht zwangsläufig Vorläufer schizophrener Symptomatik sein. Alternativ

erscheint es ebenso denkbar, dass Symptome der Erkrankung oder psychosoziale Folgen (z.B. sozialer Rückzug) im Verlauf zu Defiziten in der ToM führen (oder diese verstärken oder aufrechterhalten). Diese Überlegungen sollten in künftigen Studien stärker Berücksichtigung finden, vorzugsweise durch die Nutzung longitudinaler Studiendesigns.

Effekte bei Patienten mit bipolar affektiver Störung und erstgradig Verwandten

Studie 3 untersuchte als erst zweite Studie fMRT-Auffälligkeiten der ToM bei P_{BD} und war die erste überhaupt, die dies auch bei nicht erkrankten V_{BD} tat. Es fand sich eine Reduktion der bilateralen TPJ-Aktivierung bei den P_{BD}, übereinstimmend zu den Vorergebnissen von Malhi⁴⁴ und konsistent zu Effekten von rs1344706.^{33,49} Weiterhin wies diese Gruppe eine verminderte funktionelle Konnektivität zwischen der TPJ und dem MPFC auf. Die V_{BD} zeigten zumeist ein intermediäres Muster, d.h. einen Grad der Aktivierung der TPJ und einen Grad der funktionellen TPJ-MPFC-Kopplung, der stärker war als bei P_{BD} aber schwächer als in der KG. Obgleich das Befundmuster hypothesenkonform ist, können diese Effekte aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz nur als vorläufiger Beleg für die Hypothese eines intermediären Phänotyps in dieser Kohorte gelten. Wahrscheinlich besaß diese Studie mit Gruppengrößen von n=24 P_{BD} bzw. n=21 V_{BD} zu wenig statistische Power. Die Aktivierung des rechten MTG und dessen funktionelle Konnektivität mit dem MPFC war bei V_{BD} im Vergleich zu P_{BD} erhöht. Dies spricht zum einen für einen kompensatorischen Mechanismus (siehe oben) und legt zum zweiten, aufgrund der unterschiedlichen Konnektivitätsprofile der rechten TPJ und des rechten MTG bei V_{BD}, temporoparietale Subregionen mit distinkten funktionellen Aufgaben nahe.⁶⁴

Erhöhte Aktivierung des rechten MTG wurde zuvor auch bei V_{SZ} beobachtet.⁵³ Während diese vergleichbaren Befundmuster auch ähnliche störungsassoziierte Mechanismen vermuten lassen, sprechen verschiedene Hinweise gegen diese These: Zum einen war erhöhte MTG-Aktivierung bei V_{BD} nur im Vergleich zu P_{BD}, nicht im Vergleich zur KG, signifikant. Des Weiteren war für V_{BD}, anders als für V_{SZ}, keine Assoziation mit psychotischer Symptomatik detektierbar.^c Es ist jedoch auch denkbar, dass diese Inkonsistenzen abermals auf fehlende Power bzw. für bipolare Symptomatik unspezifische behaviorale Maße zurückzuführen sind. In jedem Fall bedürfen diese Befunde weiterer Erforschung.

Doch auch darüber hinaus fand sich wenig Evidenz für vergleichbare Befundmuster bei V_{SZ} und V_{BD}. MPFC-Hypoaktivierungen sowie PCC-Hyperaktivierungen waren bei familiärer Belastung

^c Spearman-Korrelationen bei V_{BD}: SCL-90-R Subskala „Paranoides Denken“: $\rho=-.32$, $p=.19$; Subskala „Psychotizismus“: $\rho=.11$, $p=.67$; in der KG: Subskala „Paranoides Denken“: $\rho=-.00$, $p=.99$; Subskala „Psychotizismus“: $\rho=.16$, $p=.17$; Daten für P_{BD} wurden nicht erhoben; unveröffentlichte Daten

für eine BD nicht zu beobachten. Zwar mag dies ebenfalls auf unzureichende Stichprobengrößen zurückzuführen sein, da jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen V_{BD} und der KG gefunden wurden, ist die Evidenz für hirnfunktionelle ToM-Auffälligkeiten als intermediärer Phänotyp in den hier vorliegenden Studien für die BD insgesamt schwächer als für SZ.

Einschränkend ist ferner zu erwähnen, dass Konnektivitätseffekte ausschließlich im Vergleich zur Berliner Gesamtkontrollgruppe ($n=81$), nicht im Vergleich zu parallelisierten KGs gefunden wurden. Sie müssen aus diesem Grund mit Vorsicht betrachtet werden und bedürfen der Replikation. Darüber hinaus sind Studien zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der genannten hirnfunktionellen Auffälligkeiten nötig.

Limitierungen

Die Schlussfolgerungen aus dieser Arbeit sind durch eine Reihe von Faktoren limitiert. Zum einen basieren alle drei Studien auf Analysen mit der gleichen KG (in Studie 3 ist die Berliner Substichprobe der Berliner KG eingegangen) und erfordern somit unabhängige Replikationen. Weiterhin gestattet die Untersuchung von nicht erkrankten Verwandten zwar die Analyse störungsrelevanter Prozesse bei weitgehender Freiheit von konfundierten Variablen, die durch das Vorliegen einer manifesten Erkrankung entstünden (z.B. psychosoziale Probleme, Medikamenteneinnahme etc.), doch ist für eine verlässlichere Interpretation der Befunde an V_{SZ} ein direkter Vergleich mit P_{SZ} wünschenswert. Nur auf diese Weise kann überprüft werden, welche Mechanismen sich auch bei manifestem Krankheitsstatus finden lassen und welchen ggf. eine protektive Funktion zukommt.

Auch sei darauf hingewiesen, dass soziale Kognition als solche wie auch ToM aus verschiedenen Subkomponenten bestehende Konstrukte sind.⁶⁵ Die in den dargestellten Studien eingesetzte fMRT Aufgabe erfasste, wie die meisten anderen ToM Tests ebenso, nur einen Teilbereich der ToM. Da verschiedene ToM-Facetten distinkte hirnfunktionelle Korrelate haben,¹⁹ ist die Generalisierbarkeit der vorliegenden Untersuchung auf andere Komponenten eingeschränkt. Schließlich sei erwähnt, dass die ToM-Aufgabe für die Untersuchung hirnfunktioneller Verarbeitung optimiert wurde, nicht für die Auswertung behavioraler Performanz. Sie mag daher nur begrenzte Sensitivität für die Detektion von letzterem in den untersuchten Gruppen besitzen.

Zusammenfassung

Die vorliegenden Studien bestätigen das erste Kriterium intermediärer Phänotypen nach Gottesman und Gould²⁸ für hirnfunktionelle ToM-Auffälligkeiten, die Assoziation mit SZ und BD.

Dies zeigte sich durch Veränderungen der hirnfunktionellen Verarbeitung bei P_{BD} und die Assoziation mit einer genetischen Risikovariante für beide Störungen im Gen ZNF804A. Evidenz für das zweite hier untersuchte Kriterium für intermediäre Phänotypen, das erhöhte Vorkommen bei Verwandten (Kriterium 5²⁸), ließ sich insbesondere für nicht erkrankte V_{SZ} finden. Für V_{BD} ergab sich ein mit dieser Vermutung übereinstimmendes Befundmuster, welches jedoch noch wenig statistisch belastbar war. Dennoch machen diese Ergebnisse deutlich, dass die weitere Erforschung der ToM-Veränderungen bei diesen Störungen von großer Bedeutung ist, nicht nur für ein tiefergehendes Verständnis der relevanten biopsychosozialen Pathomechanismen, sondern auch weil sich ToM-Fähigkeiten mehrfach als bedeutender Prädiktor für Outcome-Variablen wie das psychosoziale Funktionsniveau und die Konversion zur manifesten Erkrankung erwiesen haben.¹⁰⁻¹² Ein differenzierteres Verständnis ihrer Rolle im Krankheitsgeschehen könnte perspektivisch demnach zur Entwicklung und Präzisierung von neurobiologischen und psychosozialen Präventions- und Therapieansätzen beitragen.

Literaturverzeichnis

1. Brüne M, Brüne-Cohrs U. Theory of mind--evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:437-455.
2. Eggum ND, Eisenberg N, Kao K, Spinrad, TL, Bolnick, R, Hofer, C, Kupfer, AS, Fabricius, WV. Emotion understanding, theory of mind, and prosocial orientation: Relations over time in early childhood. *J Posit Psychol* 2011;6:4-16.
3. Frith CD. *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hove: Lawrence Erlbaum Associates, 1992.
4. Sprong M, Schothorst P, Vos E, Hox J, van Engeland H. Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2007;191:5-13.
5. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;109:1-9.
6. Savla GN, Vella L, Armstrong CC, Penn DL, Twamley EW. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr Bull* 2013;39:979-992.
7. Chung YS, Barch D, Strube M. A meta-analysis of mentalizing impairments in adults with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophr Bull* 2014;40:602-616.
8. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:253-264.
9. Bora E, Pantelis C. 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* 2013;144:31-36.
10. Fett A-KJ, Viechtbauer W, Dominguez M-G, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:573-588.
11. Couture SM, Penn DL, Roberts DL. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 2006;32:S44-S63.
12. Kim HS, Shin NY, Jang JH, Kim E, Shim G, Park HY, Hong KS, Kwon JS. Social cognition and neurocognition as predictors of conversion to psychosis in individuals at ultra-high risk. *Schizophr Res* 2011;130:170-175.

13. Russell TA, Rubia K, Bullmore ET, Soni W, Suckling J, Brammer MJ, Simmons A, Williams SC, Sharma T. Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal underactivation during mental state attribution. *Am J Psychiatry* 2000;157:2040-2042.
14. Lee KH, Brown WH, Egleston PN, Green RD, Farrow TF, Hunter MD, Parks RW, Wilkinson ID, Spence SA, Woodruff PW. A functional magnetic resonance imaging study of social cognition in schizophrenia during an acute episode and after recovery. *Am J Psychiatry* 2006;163:1926-1933.
15. Brüne M, Lissek S, Fuchs N, Witthaus H, Peters S, Nicolas V, Juckel G, Tegenthoff M. An fMRI study of theory of mind in schizophrenic patients with “passivity” symptoms. *Neuropsychologia* 2008;46:1992-2001.
16. Walter H, Ciaramidaro A, Adenzato M, Vasic N, Ardito RB, Erk S, Bara BG. Dysfunction of the social brain in schizophrenia is modulated by intention type: an fMRI study. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2009;4:166-176.
17. Brüne M, Ozgürdal S, Ansorge N, von Reventlow HG, Peters S, Nicolas V, Tegenthoff M, Juckel G, Lissek S. An fMRI study of “theory of mind” in at-risk states of psychosis: Comparison with manifest schizophrenia and healthy controls. *Neuroimage* 2010;55:329-337.
18. Benedetti F, Bernasconi A, Bosia M, Cavallaro R, Dallspezia S, Falini A, Poletti S, Radaelli D, Riccaboni R, Scotti G, Smeraldi E. Functional and structural brain correlates of theory of mind and empathy deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;114:154-160.
19. Schurz M, Radua J, Aichhorn M, Richlan F, Perner J. Fractionating theory of mind: A meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;42:9-34.
20. Van Overwalle F, Baetens K. Understanding others’ actions and goals by mirror and mentalizing systems: a meta-analysis. *Neuroimage* 2009;48:564-584.
21. Van Overwalle F. Social cognition and the brain: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp* 2009;30:829-858.
22. Carrington SJ, Bailey AJ. Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Hum Brain Mapp* 2009;30:2313-2335.
23. Bzdok D, Schilbach L, Vogeley K, Schneider K, Laird AR, Langner R, Eickhoff SB. Parsing the neural correlates of moral cognition: ALE meta-analysis on morality, theory of mind, and empathy. *Brain Struct Funct* 2012;217:783-796.
24. Mier D, Sauer C, Lis S, Esslinger C, Wilhelm J, Gallhofer B, Kirsch P. Neuronal correlates of affective theory of mind in schizophrenia out-patients: evidence for a baseline deficit. *Psychol Med* 2010;40:1607-1617.
25. Sugranyes G, Kyriakopoulos M, Corrigall R, Taylor E, Frangou S. Autism spectrum disorders and schizophrenia: meta-analysis of the neural correlates of social cognition. *PLoS One* 2011;6:e25322.
26. Sullivan PF, Daly MJ, O’Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012;13:537-551.
27. Knafo A, Uzefovsky F. Variation in Empathy: The interplay of genetic and environmental factors. In: Legerstee M, Haley DW, Bornstein MH, eds. *The developing infant mind: integrating biology and experience*. New York: Guilford Press, 2012:97-121.
28. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636-645.
29. Walters JTR, Owen MJ. Endophenotypes in psychiatric genetics. *Mol Psychiatry* 2007;12:886-890.
30. Bassett AS, Caluseriu O, Weksberg R, Young DA, Chow EWC. Catechol-O-methyl transferase and expression of schizophrenia in 73 adults with 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry* 2007;61:1135-1140.
31. Lackner C, Sabbagh MA, Hallinan E, Liu X, Holden JJA. Dopamine receptor D4 gene variation predicts preschoolers’ developing theory of mind. *Dev Sci* 2012;15:272-280.
32. Uzefovsky F, Shalev I, Israel S, Edelman S, Raz Y, Perach-Barzilay N, Mankuta D, Shamay-Tsoory SG, Knafo A, Ebstein RP. The dopamine D4 receptor gene shows a gender-sensitive association with cognitive empathy: evidence from two independent samples. *Emotion* 2014;14:712-721.
33. Walter H, Schnell K, Erk S, Arnold C, Kirsch P, Esslinger C, Mier D, Schmitgen MM, Rietschel M, Witt SH, Nöthen MM, Cichon S, Meyer-Lindenberg A. Effects of a genome-wide supported

- psychosis risk variant on neural activation during a theory-of-mind task. *Mol Psychiatry* 2011;16:462-470.
34. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini JL, Spencer CC, Howie B, Leung HT, Hartmann AM, Möller HJ, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Maier W, Rietschel M, Zammit S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Williams NM, Giegling I, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Duan J, Sanders AR, Levinson DF, Gejman PV, Cichon S, Nöthen MM, Gill M, Corvin A, Rujescu D, Kirov G, Owen MJ, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Cloninger CR, Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet* 2008;40:1053-1055.
 35. Williams HJ, Norton N, Dwyer S, Moskvina V, Nikolov I, Carroll L, Georgieva L, Williams NM, Morris DW, Quinn EM, Giegling I, Ikeda M, Wood J, Lencz T, Hultman C, Lichtenstein P, Thiselton D, Maher BS, Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration (MGS) International Schizophrenia Consortium (ISC), SGENE-plus, GROUP, Malhotra AK, Riley B, Kendler KS, Gill M, Sullivan P, Sklar P, Purcell S, Nimgaonkar VL, Kirov G, Holmans P, Corvin A, Rujescu D, Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC. Fine mapping of ZNF804A and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2011;16:429-441.
 36. Lavoie M-A, Plana I, Bédard Lacroix J, Godmaire-Duhaime F, Jackson PL, Achim AM. Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2013;209:129-135.
 37. de Achával D, Villarreal MF, Costanzo EY, Douer J, Castro MN, Mora MC, Nemeroff CB, Chu E, Bär KJ, Guinjoan SM. Decreased activity in right-hemisphere structures involved in social cognition in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;134:171-179.
 38. Dodell-Feder D, Delisi LE, Hooker CI. Neural disruption to theory of mind predicts daily social functioning in individuals at familial high-risk for schizophrenia. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014;9:1914-1925.
 39. Marjoram D, Job DE, Whalley HC, Gountouna VE, McIntosh AM, Simonotto E, Cunningham-Owens D, Johnstone EC, Lawrie S. A visual joke fMRI investigation into Theory of Mind and enhanced risk of schizophrenia. *Neuroimage* 2006;31:1850-1858.
 40. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom* 2009;78:285-297.
 41. Bora E, Bartholomeusz C, Pantelis C. Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder. *Psychol Med* 2016;46:253-264.
 42. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:266-280.
 43. Purcell AL, Phillips M, Gruber J. In your eyes: does theory of mind predict impaired life functioning in bipolar disorder? *J Affect Disord* 2013;151:1113-1119.
 44. Malhi GS, Lagopoulos J, Das P, Moss K, Berk M, Coulston CM. A functional MRI study of Theory of Mind in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2008;10:943-956.
 45. Kim E, Jung YC, Ku J, Kim JJ, Lee H, Kim SY, Kim SI, Cho HS. Reduced activation in the mirror neuron system during a virtual social cognition task in euthymic bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1409-1416.
 46. Cardno AG, Owen MJ. Genetic relationships between schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. *Schizophr Bull* 2014;40:504-515.
 47. Reynolds MT, Van Rheenen TE, Rossell SL. Theory of mind in first degree relatives of individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2014;219:400-402.
 48. Hashimoto R, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Watanabe Y, Fukunaga M, Takeda M. Imaging genetics and psychiatric disorders. *Curr Mol Med* 2015;15:168-175.
 49. Mohnke S, Erk S, Schnell K, Schütz C, Romanczuk-Seiferth N, Grimm O, Haddad L, Pöhland L, Garbusow M, Schmitgen MM, Kirsch P, Esslinger C, Rietschel M, Witt SH, Nöthen MM, Cichon S, Mattheisen M, Mühleisen T, Jensen J, Schott BH, Maier W, Heinz A, Meyer-Lindenberg A, Walter

- H. Further evidence for the impact of a genome-wide supported psychosis risk variant in ZNF804A on the Theory of Mind network. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1196-1205.
50. Wittchen H-U, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M. SKID-I. Strukturiertes Klinisches Interview Für DSM-IV. Göttingen: Hogrefe, 1997.
 51. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-IV-TR. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2000.
 52. Schnell K, Bluschke S, Konradt B, Walter H. Functional relations of empathy and mentalizing: an fMRI study on the neural basis of cognitive empathy. *Neuroimage* 2011;54:1743-1754.
 53. Mohnke S, Erk S, Schnell K, Romanczuk-Seiferth N, Schmierer P, Romund L, Garbusow M, Wackerhagen C, Ripke S, Grimm O, Haller L, Witt SH, Degenhardt F, Tost H, Heinz 2, Meyer-Lindenberg A, Walter H. Theory of mind network activity is altered in subjects with familial liability for schizophrenia. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2015; doi:10.1093/scan/nsv111.
 54. Willert A, Mohnke S, Erk S, Schnell K, Romanczuk-Seiferth N, Quinlivan E, Schreiter S, Spengler S, Herold D, Wackerhagen C, Romund L, Garbusow M, Lett T, Stamm T, Adli M, Heinz A, Birmphohl F, Walter H. Alterations in neural Theory of Mind processing in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives. *Bipolar Disord* 2015;17:880-891.
 55. Friedman L, Glover GH. Report on a multicenter fMRI quality assurance protocol. *J Magn Reson Imaging* 2006;23:827-839.
 56. Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest: MWT-B. Balingen: Spitta, 2005.
 57. Petermann F. WAIS-IV. Wechsler Adult Intelligence Scale–Fourth Edition. Deutschsprachige Version nach David Wechsler. Frankfurt/Main: Pearson Assessment, 2012.
 58. Franke GH. SCL-90-R - Die Symptom-Checkliste von L. R. Derogatis (2. vollständig überarbeitete und normierte Auflage). Göttingen: Beltz Test, 2002.
 59. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. BDI. Beck-Depressions-Inventar. Bern: Hans Huber, 1995.
 60. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD. Das State-Trait-Angstinventar. STAI. Weinheim: Beltz, 1981.
 61. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
 62. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-435.
 63. McLaren DG, Ries ML, Xu G, Johnson SC. A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): a comparison to standard approaches. *Neuroimage* 2012;61:1277-1286.
 64. Mars RB, Sallet J, Schüffelgen U, Jbabdi S, Toni I, Rushworth MFS. Connectivity-based subdivisions of the human right “temporoparietal junction area”: evidence for different areas participating in different cortical networks. *Cereb Cortex* 2012;22:1894-1903.
 65. Schaafsma SM, Pfaff DW, Spunt RP, Adolphs R. Deconstructing and reconstructing theory of mind. *Trends Cogn Sci* 2015;19:65-72.
 66. Rothmayr C, Sodian B, Hajak G, Döhnell K, Meinhardt J, Sommer M. Common and distinct neural networks for false-belief reasoning and inhibitory control. *Neuroimage* 2011;56:1705-1713.
 67. Decety J, Lamm C. The role of the right temporoparietal junction in social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *Neuroscientist* 2007;13:580-593.
 68. Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron* 2008;58:306-324.
 69. Mitchell JP. Activity in right temporo-parietal junction is not selective for theory-of-mind. *Cereb Cortex* 2008;18:262-271.
 70. Utevsky A V, Smith D V, Huettel SA. Precuneus is a functional core of the default-mode network. *J Neurosci* 2014;34:932-940.
 71. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sebastian Mohnke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Theory of Mind – Neurogenetische Grundlagen und klinische Relevanz“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Sebastian Mohnke hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1

Mohnke, S., Erk, S., Schnell, K., Schütz, C., Romanczuk-Seiferth, N., Grimm, O., Haddad, L., Pöhlend, L., Garbusow, M., Schmitgen, M.M., Kirsch, P., Esslinger, C., Rietschel, M., Witt, S.H., Nöthen, M.M., Cichon, S., Mattheisen, M., Mühleisen, T., Jensen, J., Schott, B.H., Maier, W., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A., Walter, H. Further evidence for the impact of a genome-wide supported risk variant in ZNF804A on the Theory of Mind network. *Neuropsychopharmacology*. 2014.

Beitrag im Einzelnen:

Organisation der Datenerhebung, Rekrutierung der Probanden, Durchführung der fMRT- und neuropsychologischen Untersuchungen, Datenpflege, statistische Datenauswertung, Verfassen, Einreichung und Überarbeitung des Manuskripts im Peer Review-Prozess.

Publikation 2

Mohnke, S., Erk, S., Schnell, K., Romanczuk-Seiferth, N., Schmierer, P., Romund, L., Garbusow, M., Wackerhagen, C., Ripke, S., Grimm, O., Haller, L., Witt, S.H., Degenhardt, F., Tost, H., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A., Walter, H. Theory of Mind network activity is altered in subjects with familial liability for schizophrenia. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2015.

Beitrag im Einzelnen:

Organisation der Datenerhebung, Rekrutierung der Probanden, Durchführung der fMRT- und neuropsychologischen Untersuchungen, Datenpflege, statistische Datenauswertung, Verfassen, Einreichung und Überarbeitung des Manuskripts im Peer Review-Prozess.

Publikation 3

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

Beitrag im Einzelnen:

Organisation der Datenerhebung der Gruppen der Kontrollen und Verwandten von Patienten mit bipolar affektiver Störung, Rekrutierung der Kontrollen und Verwandten, Durchführung

der fMRT- und neuropsychologischen Untersuchungen an diesen Gruppen, Datenpflege, statistische Auswertung der behavioralen Daten sowie Durchführung der Konnektivitätsanalysen, Gemeinsam mit Anna Willert: Verfassen, Einreichung und Überarbeitung des Manuskripts im Peer Review-Prozess.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Ausgewählte Publikationen

Publikation 1

Mohnke, S., Erk, S., Schnell, K., Schütz, C., Romanczuk-Seiferth, N., Grimm, O., Haddad, L., Pöhlend, L., Garbusow, M., Schmitgen, M.M., Kirsch, P., Esslinger, C., Rietschel, M., Witt, S.H., Nöthen, M.M., Cichon, S., Mattheisen, M., Mühleisen, T., Jensen, J., Schott, B.H., Maier, W., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A.^{**} & Walter, H.^{**} (2014). Further evidence for the impact of a genome-wide supported risk variant in ZNF804A on the Theory of Mind network. *Neuropsychopharmacology*, 39, 1196-1205.

Impact Factor⁺: 7.05

Publikation 2

Mohnke, S.^{*}, Erk, S.^{*}, Schnell, K., Romanczuk-Seiferth, N., Schmierer, P., Romund, L., Garbusow, M., Wackerhagen, C., Ripke, S., Grimm, O., Haller, L., Witt, S.H., Degenhardt, F., Tost, H., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A.^{**} & Walter, H.^{**} (2015). Theory of Mind network activity is altered in subjects with familial liability for schizophrenia. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, doi: 10.1093/scan/nsv111 (elektronische Vorabpublikation)

Impact Factor⁺: 7.37

Publikation 3

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

Impact Factor⁺: 4.97

* Diese Autoren teilen die Erstautorenschaft.

** Diese Autoren teilten die Letztautorenschaft.

+ Die Angaben beziehen sich auf das Jahr 2014.

Publikation 1

Mohnke, S., Erk, S., Schnell, K., Schütz, C., Romanczuk-Seiferth, N., Grimm, O., Haddad, L., Pöhlend, L., Garbusow, M., Schmitgen, M.M., Kirsch, P., Esslinger, C., Rietschel, M., Witt, S.H., Nöthen, M.M., Cichon, S., Mattheisen, M., Mühleisen, T., Jensen, J., Schott, B.H., Maier, W., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A. ^{**} & Walter, H. ^{**} (2014). Further evidence for the impact of a genome-wide supported risk variant in ZNF804A on the Theory of Mind network. *Neuropsychopharmacology*, 39, 1196-1205.

doi: 10.1038/npp.2013.321

<http://dx.doi.org/10.1038/npp.2013.321>

Publikation 2

Mohnke, S., Erk, S., Schnell, K., Romanczuk-Seiferth, N., Schmierer, P., Romund, L., Garbusow, M., Wackerhagen, C., Ripke, S., Grimm, O., Haller, L., Witt, S.H., Degenhardt, F., Tost, H., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A. & Walter, H. (2015). Theory of Mind network activity is altered in subjects with familial liability for schizophrenia. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *11*, 299-307.

doi: 10.1093/scan/nsv111

<http://dx.doi.org/10.1093/scan/nsv111>

Publikation 3

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

doi: 10.1111/bdi.12352

<http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12352>

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

Komplette Publikationsliste

Wissenschaftliche Artikel in Fachzeitschriften mit Peer Review

- Willert, A., Mohnke, S., Erk, S., Schnell, K., Romanczuk-Seiferth, N., Quinlivan, E., Schreiter, S., Spengler, S., Herold, D., Wackerhagen, C., Romund, L., Garbusow, M., Lett, T., Stamm, T., Adli, M., Heinz, A., Birmphohl, F. & Walter, H. (2015). Alterations in neural Theory of Mind processing in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives. *Bipolar Disorders*, *17*, 880-891.
- Mohnke, S., Erk, S., Schnell, K., Romanczuk-Seiferth, N., Schmierer, P., Romund, L., Garbusow, M., Wackerhagen, C., Ripke, S., Grimm, O., Haller, L., Witt, S.H., Degenhardt, F., Tost, H., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A. & Walter, H. (2015). Theory of Mind network activity is altered in subjects with familial liability for schizophrenia. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, doi: 10.1093/scan/nsv111. (elektronische Vorabpublikation)
- Kruschwitz, J.D., Meyer-Lindenberg, A., Veer, I.M., Wackerhagen, C., Erk, S., Mohnke, S., Pöhländ, L., Haddad, L., Grimm, O., Tost, H., Romanczuk-Seiferth, N., Heinz, A., Walter, M. & Walter, H. (2015). Segregation of face sensitive areas within the fusiform gyrus using global signal regression? A study on amygdala resting-state functional connectivity. *Human Brain Mapping*, *36*, 4089-4103.
- Hibar, D.P., ... Mohnke, S., ... Medland, S.E. (2015). Common genetic variants influence human subcortical brain structures. *Nature*, *520*, 224-229.
- Kruschwitz, J.D., Walter, M., Varikuti, D., Jensen, J., Plichta, M.M., Haddad, L., Grimm, O., Mohnke, S., Schott, B., Erk, S., Seiferth, N., Witt, S., Rietschel, M., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A. & Walter, H. (2015). 5-HTTLPR/rs25531 polymorphism and neuroticism are linked by resting state functional connectivity of amygdala and fusiform gyrus. *Brain Structure and Function*, *220*, 2373-2385.
- Mohnke, S., Müller, S., Amelung, T., Krüger, H.C., Ponseti, J., Schiffer, B., Walter, M., Beier, K.M. & Walter, H. (2014). Neuroimaging in pedophilia: a critical review. *Progress in Neurobiology*, *122*, 1-23.
- Romanczuk-Seiferth, N., Pöhländ, L., Mohnke, S., Garbusow, M., Erk, S., Haddad, L., Grimm, O., Tost, H., Meyer-Lindenberg, A., Walter, H., Wüstenberg, T., & Heinz, A. (2014). Larger amygdala volume in first-degree relatives of patients with major depression. *Neuroimage: Clinical*, *5*, 62-68.
- Erk, S., Meyer-Lindenberg, A., Schmierer, P., Mohnke, S., Grimm, O., Garbusow, M., Haddad, L., Pöhländ, L., Mühleisen, T.W., Witt, S.H., Kirsch, P., Seiferth, N., Schott, B.H., Cichon, S., Nöthen, M.M., Rietschel, M., Heinz, A. & Walter, H. (2014). Hippocampal and frontolimbic function as intermediate phenotype for psychosis: evidence from healthy relatives and a common risk variant in CACNA1C. *Biological Psychiatry*, *76*, 466-475.
- Erk, S., Meyer-Lindenberg, A., Linden, D., Lancaster, T., Mohnke, S., Grimm, O., Degenhardt, F., Holmans, P., Pocklington, A., Schmierer, P., Haddad, L., Mühleisen, T.W., Mattheisen, M., Witt, S.H., Seiferth, N., Tost, H., Schott, B.H., Cichon, S., Nöthen, M.M., Rietschel, M., Heinz, A. & Walter, H. (2014). Replication of brain function effects of a genome-wide supported psychiatric risk variant in the CACNA1C gene and new multi-locus effects. *NeuroImage*, *94*, 147-154.
- Thompson, P.M., ... Mohnke, S., ... Le Hellard, S., (2014). The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. *Brain Imaging and Behavior*, *8*, 153-182.
- Schott, B.H., Assmann, A., Schmierer, P., Soch, J., Erk, S., Garbusow, M., Mohnke, S., Pöhländ, L., Romanczuk-Seiferth, N., Barman, A., Wüstenberg, T., Haddad, L., Grimm, O., Witt, S., Richter,

- R., Klein, M., Schütze, H., Mühleisen, T., Cichon, S., Rietschel, M., Noethen, M.M., Seidenbecher, C.I., Düzel, E., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A., Gundelfinger, E.D. & Walter, H. (2014). Epistatic interaction of genetic depression risk variants in the human subgenual cingulate cortex during memory encoding. *Translational Psychiatry*, 4, e372.
- Grimm, O., Heinz, A., Walter, H., Kirsch, P., Erk, S., Haddad, L., Plichta, M., Romanczuk-Seiferth, N., Pöhland, L., Mohnke, S., Mühleisen, T., Mattheisen, M., Witt, S., Schäfer, A., Cichon, S., Noethen, M., Rietschel, M., Tost, H. & Meyer-Lindenberg, A. (2014). Striatal response to reward anticipation: evidence for a systems-level intermediate phenotype for schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 71, 531-539.
- Mohnke, S., Erk, S., Schnell, K., Schütz, C., Romanczuk-Seiferth, N., Grimm, O., Haddad, L., Pöhland, L., Garbusow, M., Schmitgen, M.M., Kirsch, P., Esslinger, C., Rietschel, M., Witt, S.H., Nöthen, M.M., Cichon, S., Mattheisen, M., Mühleisen, T., Jensen, J., Schott, B.H., Maier, W., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A. & Walter, H. (2014). Further evidence for the impact of a genome-wide supported risk variant in ZNF804A on the Theory of Mind network. *Neuropsychopharmacology*, 39, 1196-1205.
- Stein, J.L., ... Mohnke, S., ... Thompson, P.M. (2012). Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes. *Nature Genetics*, 44, 552-561.
- Braun, U., Plichta, M.M., Esslinger, C., Sauer, C., Haddad, L., Grimm, O., Mier, D., Mohnke, S., Heinz, A., Erk, S., Walter, H., Seiferth, N., Kirsch, P. & Meyer-Lindenberg, A. (2012). Test-retest reliability of resting-state connectivity network characteristics using fMRI and graph theoretical measures. *Neuroimage*, 59, 1404-1412.
- Mohnke, S. & Warschburger, P. (2011). Körperunzufriedenheit bei weiblichen und männlichen Jugendlichen: Eine geschlechtervergleichende Betrachtung von Verbreitung, Prädiktoren und Folgen. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie*, 60, 285-303.

Buchkapitel

- Schuler, M., Mohnke, S. & Walter, H. (in Druck). Empathy. In: U. Hess (Hrsg.), *Facial mimicry in social context*.
- Walter, H. & Mohnke, S. (2015). Mentalizing & Psychopathology (Social anxiety, Depression, Schizophrenia). In: A.W. Toga (Hrsg.), *Brain mapping: an encyclopedic reference*. Academic Press, Elsevier: London.

Vorträge

- Mohnke, S., Erk, S. & Walter, H. (2015). *Polygenic effects on brain activation patterns associated with major psychoses*. Vortrag auf dem DGPPN Kongress vom 25.-28. November 2015 in Berlin.
- Mohnke, S., Erk, S., Romanczuk-Seiferth, N., Wackerhagen, C., Grimm, O., Degenhardt, F., Witt, S., Tost, H., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A. & Walter, H. (2015). *Auffälligkeiten der Theory of Mind: Ein intermediärer Phänotyp der Schizophrenie?* Vortrag auf dem DGPPN Kongress vom 25.-28. November 2015 in Berlin.
- Herold, D., Mohnke, S., Erk, S., Schnell, K., Romanczuk-Seiferth, N., Adli, M., Stamm, T., Heinz, A., BERPohl, F. & Walter, H. (2015). *Einfluss von Aripripazol auf neuronale und behaviorale Korrelate der Inhibitionskontrolle bei euthymen bipolaren Patienten*. Vortrag auf dem DGPPN Kongress vom 25.-28. November 2015 in Berlin.
- Wackerhagen, C., Romanczuk-Seiferth, N., Wüstenberg, T., Kruschwitz, J., Mohnke, S., Erk, S., Meyer-Lindenberg, A., Heinz, A. & Walter, H. (2015). *Funktionelle Konnektivität des Emotionsverarbeitungsnetzwerks als Biomarker für Depressionsrisiko*. Vortrag auf dem DGPPN Kongress vom 25.-28. November 2015 in Berlin.

- Födisch, C., Lord, A., Demenescu, R., Marr, V., Ristow, I., Mohnke, S., Krüger, T., Walter, H., Schiffer, B., Ponseti, J. & Walter, M. (2015). *Neuronale Netzwerke kindlicher Traumatisierung bei Gesunden – eine fMRI-Studie*. Vortrag auf dem DGPPN Kongress vom 25.-28. November 2015 in Berlin.
- Mohnke, S., Erk, S., Ripke, S., Romanczuk-Seiferth, N., Wackerhagen, C., Degenhardt, F., Witt, S., Tost, H., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A. & Walter, H. (2015). *Altered theory of mind network activity as an intermediate phenotype of schizophrenia: evidence from healthy relatives and genome-wide supported candidate genes*. Vortrag auf der 5th European Conference on Schizophrenia Research vom 24.-26. September 2015 in Berlin.
- Mohnke, S. & Walter, H. (2015). *Theory of Mind alterations: An intermediate phenotype of psychosis?* Vortrag auf der 41. Tagung „Psychologie und Gehirn“ der Fachgruppen Biologische Psychologie und Neuropsychologie der Deutschen Gesellschaft für Psychologie und der Deutschen Gesellschaft für Psychophysiologie und ihre Anwendung vom 4.-6. Juni in Frankfurt/Main.
- Walter, H., Ripke, S., Mohnke, S., Bogler, C., Haynes, J.D., Rietschel, M., Degenhardt, F., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A. & Erk, S. (2014). *Genetic risk for schizophrenia: intermediate imaging phenotypes identified by multiple system mapping*. Vortrag auf dem DGPPN Kongress vom 26.-29. November 2014 in Berlin.
- Walter, H., Ripke, S., Mohnke, S., Haynes, J.D., Rietschel, M., Degenhardt, F., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A. & Erk, S. (2014). *Polygenic effects on brain activation patterns associated with major psychoses*. Vortrag auf dem DGPPN Kongress vom 26.-29. November 2014 in Berlin.
- Walter, H., Mohnke, S., Müller, S., Amelung, T., Krüger, T.H.C., Ponseti, J., Schiffer, B., Walter, M. & Beier, K.M. (2014). *Die Neurobiologie von Pädophilie und sexuellem Kindesmissbrauch (NeMUP): Was bieten uns die Neurowissenschaften für Diagnostik, Prävention und Behandlung?* Vortrag auf dem DGPPN Kongress vom 26.-29. November 2014 in Berlin.
- Walter, H., Mohnke, S., Erk, S., Seiferth, N., Grimm, O., Haddad, L., Schnell, K., Nöthen, M.M., Heinz, A. & Meyer-Lindenberg, A. (2013). *Alterations in the Theory of Mind network in unaffected first-degree relatives of patients with schizophrenia*. Vortrag auf der 4th European Conference on Schizophrenia Research vom 26.-28. September 2013 in Berlin.
- Mohnke, S., Amelung, T. & Walter, H. (2013). *Untersuchung hirnstruktureller und hirnfunktioneller Korrelate der Pädophilie*. Vortrag auf dem 2nd German health research meeting on behavioural disorders related to violence, neglect, maltreatment, and abuse in childhood and adolescence vom 23.-24. September 2013 in Hamburg.
- Mohnke, S. & Walter, H. (2013). *Neuronale Korrelate und genetische Grundlagen von Empathie*. Vortrag auf der 14. Tagung der Fachgruppe Sozialpsychologie vom 01.-04. September 2013 in Hagen.
- Mohnke, S., Erk, S., Seiferth, N.Y., Pöhlend, L., Garbusow, M., Schmierer, P., Schott, B.H., Schütz, C., Grimm, O., Haddad, L., Schnell, K., Meyer-Lindenberg, A., Heinz, A. & Walter, H. (2012). *Hirnfunktionelle Auffälligkeiten der Theory of Mind bei nicht erkrankten Verwandten von Patienten mit Schizophrenie*. Vortrag auf dem DGPPN-Kongress vom 21.-24. November 2012 in Berlin.
- Pöhlend, L., Seiferth, N., Mohnke, S., Garbusow, M., Schütz, C., Erk, S., Haddad, L., Grimm, O., Tost, H., Meyer-Lindenberg, A., Walter, H., Wüstenberg, T. & Heinz, A. (2012). *Increased thalamus and amygdala volume in healthy first-degree relatives of patients with major depressive disorder*. Vortrag auf dem DGPPN-Kongress vom 21.-24. November 2012 in Berlin.
- Kuhle, L.F., Mohnke, S., Nitschke, J., Amelung, T. & Beier, K.M. (2012). *Facets of empathy and psychopathy in undetected sadistic pedophiles: preliminary comparisons with non-sadistic pedophiles and normal controls*. Vortrag auf der 12th International Association of the Treatment of Sexual Offenders Conference vom 05.-08. September 2012 in Berlin.
- Seiferth, N.Y., Köhler, S., Hasselmann, E., Dreesen, C., Mörsen, C.P., Mohnke, S., Wüstenberg, T. & Heinz, A. (2011). *Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der mesolimbischen Belohnungsverarbeitung bei pathologischem Glücksspiel und Alkoholabhängigkeit*. Vortrag auf dem DGPPN-Kongress vom 21.-24. November 2011 in Berlin.

Poster

- Mohnke, S., Meyer-Lindenberg, A., Erk, S., Linden, D., Schnell, K., Lancaster, T., Romanczuk-Seiferth, N., Grimm, O., Haddad, L., Pöhland, L., Garbusow, M., Schott, B., Holmans, P., Pocklington, A., Rietschel, M., Witt, S., Degenhardt, F., Nöthen, M., Cichon, S., Mattheisen, M., Mühleisen, T., Heinz, A. & Walter, H. (2014). *Impact of ZNF804A on the Theory of Mind network: expanding the evidence*. Poster auf dem 20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping vom 8.-12. Juni 2014 in Hamburg, Deutschland.
- Mohnke, S., Willert, A., Erk, S., Schnell, K., Romanczuk-Seiferth, N., Krusche, E., Schreiter, S., Spengler, S., Herold, D., Pöhland, L., Garbusow, M., Stamm, T., Adli, M., Nöthen, M., Heinz, A., Walter, H. & Birmopohl, F. (2014). *Altered Theory of Mind network processing in bipolar disorder*. Poster auf dem 20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping vom 8.-12. Juni 2014 in Hamburg, Deutschland.
- Erk, S., Meyer-Lindenberg, A., Linden, D., Lancaster, T., Mohnke, S., Grimm, O., Degenhardt, F., Holmans, P., Pocklington, A., Schmierer, P., Haddad, L., Mühleisen, T., Mattheisen, M., Witt, S., Romanczuk-Seiferth, N., Tost, H., Schott, B., Cichon, S., Nöthen, M., Rietschel, M., Heinz, A. & Walter, H. (2014). *Gene-wide multi-locus effects of risk variants in CACNA1C in a hippocampal-frontolimbic network*. Poster auf dem 20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping vom 8.-12. Juni 2014 in Hamburg, Deutschland.
- Schuler, M., Mohnke, S., Amelung, T., Scheel, M., Beier, K. & Walter, H. (2014). *Are there Theory of Mind deficits in Pedophilia? A neural and behavioral investigation*. Poster auf dem 20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping vom 8.-12. Juni 2014 in Hamburg, Deutschland.
- Amelung, T., Mohnke, S., Scheel, M., Walter, H. & Beier, K. (2014). *Structural brain irregularities in self identifying non-incarcerated pedophiles – a pilot VBM study*. Poster auf dem 20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping vom 8.-12. Juni 2014 in Hamburg, Deutschland.
- Grimm, O., Haller, L., Heinz, A., Walter, H., Kirsch, P., Erk, S., Plichta, M., Seiferth, N., Pöhland, L., Mohnke, S., Mühleisen, T., Mattheisen, M., Witt, S., Schäfer, A., Cichon, S., Nöthen, M., Rietschel, M., Tost, H. & Meyer-Lindenberg, A. (2014). *Effects of a genome-wide supported psychosis risk variant in ITIH3/H4 on striatal reward anticipation*. Poster auf dem 20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping vom 8.-12. Juni 2014 in Hamburg, Deutschland.
- Mohnke, S., Meyer-Lindenberg, A., Erk, S., Seiferth, N.Y., Pöhland, L., Garbusow, M., Schmierer, P., Schott, B.H., Grimm, O., Haddad, L., Schnell, K., Veer, I.M., Cichon, S., Rietschel, M., Nothen, M.M., Heinz, A. & Walter, H. (2013). *Impact of ZNF804A on frontal brain function during mentalizing in unaffected relatives of schizophrenic patients*. Poster auf dem 19th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping vom 16.-20. Juni 2013 in Seattle, WA, USA.
- Kruschwitz, J.D., Braun, U., Jensen, J., Plichta, M.M., Esslinger, C., Sauer, C., Haddad, L., Grimm, O., Mier, D., Mohnke, S., Schott, B., Heinz, A., Erk, S., Seiferth, N., Kirsch, P., Meyer-Lindenberg, A. & Walter, H. (2012). *Personality relates to differences in small-world properties of intrinsic functional brain connectivity networks*. Poster auf der 3rd Biennial Conference on Resting State Brain Connectivity vom 05.-07. September 2012 in Magdeburg.
- Kruschwitz, J.D., Varikuti, D., Jensen, J., Plichta, M.M., Esslinger, C., Sauer, C., Haddad, L., Grimm, O., Mier, D., Mohnke, S., Schott, B., Heinz, A., Erk, S., Seiferth, N., Kirsch, P., Meyer-Lindenberg, A., Walter, M. & Walter, H. (2012). *Neuroticism predicts resting-state functional connectivity between amygdala and fusiform gyrus*. Poster auf der 3rd Biennial Conference on Resting State Brain Connectivity vom 05.-07. September 2012 in Magdeburg.
- Mohnke, S., Schnell, K., Erk, S., Seiferth, N.Y., Schütz, C., Haddad, L., Pöhland, L., Garbusow, M., Schott, B.H., Kirsch, P., Esslinger, C., Rietschel, M., Witt, S., Nöthen, M.M., Cichon, S., Mattheisen, M., Mühleisen, T.W., Nieratschker, V., Heinz, A., Meyer-Lindenberg, A. (2012). *Replication of the impact of the psychosis risk variant in ZNF804A on the Theory of Mind network*. Poster auf dem 18th

- Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping vom 10.-14. Juni 2012 in Peking, China.
- Grimm, O., Hammer, C., Haddad, L., Rietschel, M., Esslinger, C., Rappold, G., Erk, S., Schutz, C., Seiferth, N., Heinz, A., Walter, H., Mohnke, S., Tost, H., Niesler, B., Meyer-Lindenberg, A. & Kirsch, P. (2011). *A polymorphism in the serotonin type 3 receptor subunit E modulates the response of the anterior insula*. Poster auf der 37. Tagung Psychologie und Gehirn vom 23.-25. Juni 2011 in Heidelberg.
- Hasselmann, E., Köhler, S., Dreesen, C., Mörsen, C.P., Wüstenberg, T., Mohnke, S., Heinz, A. & Seiferth, N.Y. (2011). *Hirnstrukturelle Veränderungen bei pathologischem Glücksspiel*. Poster auf dem DGPPN-Kongress vom 21.-24. November 2011 in Berlin.
- Köhler, S., Dreesen, C., Mörsen, C.P., Wüstenberg, T., Mohnke, S., Hasselmann, E., Heinz, A. & Seiferth, N.Y. (2011). *Neuronale Korrelate von Belohnungssensitivität bei pathologischem Glücksspiel: Eine fMRT-Studie*. Poster auf dem DGPPN-Kongress vom 21.-24. November 2011 in Berlin.
- Köhler, S., Dreesen, C., Mörsen, C.P., Mohnke, S., Walter, H., Heinz, A. & Seiferth, N.Y. (2010). *Overcoming temptation in patients with an impaired impulse control*. Poster auf der Mind and Brain Poster Presentation vom 06. Mai 2010 in Berlin.
- Seiferth, N.Y., Wüstenberg, T., Pöhlend, L., Mohnke, S., Klaemdt, J., Wrase, J., Beck, A., Esslinger, C., Kirsch, P., Schnell, K., Erk, S., Walter, H., Meyer-Lindenberg, A. & Heinz, A. (2009). *Reliability of functional imaging paradigms for multicenter studies*. Poster auf der NGFN-Tagung vom 26.-27. November 2009 in Berlin.
- Mohnke, S., Helfert, S., Bonekamp, E. & Warschburger, P. (2008). *Die geschlechtsspezifische Erfassung von Körperunzufriedenheit*. Poster auf dem 26. Symposium der Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie der Deutschen Gesellschaft für Psychologie vom 1.-3. Mai in Potsdam.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen Personen, die an der Realisierung dieser Arbeit beteiligt waren. Henrik und Susanne, für die überaus kompetente und zuverlässige Betreuung, ihre uneingeschränkte Unterstützung sowie die immer optimal auf meine gegenwärtigen Fähigkeiten und Kenntnisse abgestimmte Förderung. Allen Mitgliedern des „Ur-Berliner“ „MooDS“-Teams, insbesondere Nina, Lydia, Maria, Josi und Caro, für die immer angenehme, immer perfekt organisierte, immer reibungslos klappende und lustige Zusammenarbeit, die selbst MRT-Messungen bis spät in den Abend erträglich machte. Dem „Abilify“-Team, Dorrit, Steffi, Anna und Prof. Felix BERPohl, für die tolle, unkomplizierte und sehr kooperative Zusammenarbeit beim Datenerheben. Anna insbesondere auch für die Arbeitsteilung bei der Datenauswertung und dem Schreiben, die, wie ich finde, großartig funktioniert hat. Dem Forschungsbereich „Mind & Brain“, einschließlich der mitunter antisozial akzentuierten Bürokollegen, der Praktikanten und studentischen Hilfskräfte, für die wunderbare Arbeitsatmosphäre, die kompetente Hilfe bei unzähligen Tätigkeiten und die verlässliche Versorgung mit Kuchen, Keksen und Schokolade. Dank Euch vergisst man auch die widrigsten räumlichen Umstände. Meiner Familie, für ihr Vertrauen in mich und ihre Unterstützung, auf die ich mich nicht nur während dieser Promotion, sondern schon viele Jahre vorher immer verlassen konnte. Meinen lieben Freunden, allen voran Carsten und Judith, nicht nur wegen ihrer steten Motivation, sondern auch wegen der offenbar unerschöpflichen Geduld mit mir, dem klaglosen Ertragen meiner Gewissenhaftigkeit, und bisweilen Verbissenheit, sowie der wohlthuenden Erinnerung daran, dass man Prioritäten auch verschieben kann.