

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Campus Benjamin Franklin

DISSERTATION

**Elektrophysiologische Untersuchung
zur Spiegelneuronenfunktion bei Schizophrenie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nicole Möhring

aus Potsdam

Datum der Promotion: 10.03.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Abstrakt	3
2. Abstract	5
3. Eidesstattliche Versicherung mit Anteilserklärung.....	6
4. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge SM).....	7
5. Druckexemplar der ausgewählten Publikation.....	8
6. Lebenslauf	14
7. Publikationsliste	15
8. Danksagungen	16

1. Abstrakt

Hintergrund: Das Spiegelneuronensystem gilt als wichtige neuronale Grundlage für sozial-kognitive Fähigkeiten. Insbesondere den Spiegelneuronen im inferioren Parietalläppchen (IPL) wird eine entscheidende Rolle bei der Verarbeitung von Handgesten als sozial relevanter non-verbaler Signale zugeschrieben. Bei psychiatrischen Erkrankungen weisen vor allem Schizophrenie-Patienten Defizite der sozialen Kognition auf, wobei am Beispiel der Handgesten noch nicht geklärt ist, ob die reine Wahrnehmung dieser Stimuli oder deren Verknüpfung mit der eigenen motorischen Repräsentation gestört ist. Letzteres beschreibt einen automatischen Prozess, der durch Spiegelneurone vermittelt wird und das Interpretieren der Gesten als soziale Signale ermöglicht. Da bisherige elektrophysiologische Untersuchungsergebnisse zur Funktionalität des Spiegelneuronensystems bei Schizophrenie widersprüchlich sind, war Ziel dieser Studie, Spiegelneuronenaktivität und deren zeitliches Aktivierungsmuster mit einem neuen methodischen Ansatz zu untersuchen.

Methodik: Bei 15 Schizophrenie-Patienten und 15 Kontrollpersonen wurden Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) beim Beobachten und Ausführen von Handgesten mittels Elektroenzephalografie registriert. Um hierbei Spiegelneuronenaktivität erfassen zu können, bedienten wir uns der Methodik der repetition suppression. Bei der wiederholten Präsentation zweier Stimuli wurde die Abnahme der neuronalen Antwort, d.h. die Adaptation des EKP, auf den zweiten Stimulus gemessen, der systematisch hinsichtlich Handgestik (Stein vs. Papier vs. Schere) und Modalität (beobachten vs. ausführen) manipuliert wurde. Während intra-modale Adaptationseffekte (beobachten/beobachten oder ausführen/ausführen) auf rein sensorische bzw. motorische Neuronen deuten, liefern cross-modale Adaptationseffekte (beobachten/ausführen und ausführen/beobachten) den entscheidenden Hinweis auf Spiegelneuronenaktivität aufgrund ihrer genuin sensori-motorischen Eigenschaften.

Ergebnisse: Wir konnten bei beiden Gruppen zwei EKP identifizieren, die speziell mit der kortikalen Verarbeitung von Handgesten assoziiert waren. Insbesondere bei der Analyse der P2 Komponente, die mit einer durchschnittlichen Latenz von 260 ms nach Stimulusbeginn über dem parietalen Kortex isoliert wurde, wurden spezifische Adaptationseffekte bei intra-modaler Wiederholung derselben Handgeste bei beiden Gruppen gefunden, cross-modale Adaptationseffekte als Indikator für Spiegelneuronenaktivität konnten wir jedoch nur bei Kontrollpersonen nachweisen, nicht bei Schizophrenie-Patienten.

Schlussfolgerung: Unsere elektrophysiologischen Ergebnisse zur Verarbeitung von Handgesten als Bestandteil erfolgreicher non-verbaler Kommunikation tragen zu einem besseren Verständnis der neuronalen Grundlage gestörter sozialer Interaktion bei Schizophrenie bei. Vergleichbare intra-modale Adaptationseffekte bei beiden Gruppen sprechen dafür, dass die reine Wahrnehmung non-verbaler sozialer Signale bei Schizophrenie intakt ist. Im Gegensatz dazu weisen fehlende cross-modale Adaptationseffekte auf Spiegelneuronendefizite bei Schizophrenie hin, sodass also vielmehr die Interpretation non-verbaler Signale im sozialen Kontext gestört zu sein scheint. Zudem lässt das zeitliche Aktivierungsmuster auf einen automatischen Prozess schließen, was möglicherweise einen größeren Nutzen von konsequentem Training sozialer Kompetenzen gegenüber anderen therapeutischen Strategien impliziert.

2. Abstract

Background: The mirror neuron system (MNS) is thought to form an important neuronal basis for social cognitive skills. Mirror neurons in the inferior parietal lobule (IPL) are supposed to play a crucial role in the processing of hand gestures as socially relevant non-verbal cues. Schizophrenia patients exhibit deficits of social cognition; however, as for hand gestures, it is still not fully understood whether pure perception of these stimuli or visuo-motor transformation processes are disturbed. The latter describes an automatic process mediated by the MNS that facilitates the understanding of hand gestures in social contexts. Since previous electrophysiological findings on the integrity of MNS function in schizophrenia are inconsistent, this study aimed at investigating activity and temporal dynamics of mirror neurons by using a new methodical approach.

Methods: Event-related potentials (ERP) in response to hand gesture observation and execution were recorded in 15 schizophrenia patients and 15 control subjects via electroencephalography. We applied a repetition suppression (RS) paradigm that allows for assessing mirror neuron activity. In a paired stimulus design, we measured the reduction of neuronal activity, i.e. ERP adaptation, in response to the second stimulus that was systematically modified along the dimension “gesture” (rock vs. paper vs. scissors) and “modality” (observe vs. execute) Whereas intra-modal RS effects (observe/observe or execute/execute) indicate sensory or motor properties, respectively, cross-modal RS effects (observe/execute and execute/observe) provide decisive evidence for the unique sensori-motor properties of mirror neurons and were used as indicators of MNS function.

Results: We identified two ERP components associated with cortical gesture processing in both groups. The P2 component with a mean latency of 260 ms after stimulus onset at parietal sites showed specific intra-modal RS effects to identical hand gestures that were found in both groups. Crucially, corresponding cross-modal RS effects indicating mirror neuron activity was only observed in controls, but not in schizophrenia patients

Conclusion: Our electrophysiological findings on gesture processing contribute to a better understanding of the neuronal basis of impaired social interaction in schizophrenia. Similar intra-modal RS effects in both groups suggest that pure perception of non-verbal social signals is intact in schizophrenia. In contrast, absent cross-modal RS effects indicate a MNS deficit in schizophrenia so that interpretation of non-verbal signals in social contexts seems specifically disturbed instead. Furthermore temporal dynamics are indicative of an automatic process, which implies effectiveness of social skills training rather than other therapeutic strategies.

3. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nicole Möhring, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Elektrophysiologische Untersuchung zur Spiegelneuronenfunktion bei Schizophrenie**“ 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.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

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

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: **Möhring N**, Shen C, Hahn E, Ta TMT, Dettling M, Neuhaus AH. Mirror neuron deficit in schizophrenia: Evidence from repetition suppression. Schizophr Res 2015;168:174-179.

Beitrag im Einzelnen:

Möhring N: Datenerhebung; Analyse der Ereigniskorrelierten Potentiale; Statistische Analyse und Interpretation der Daten; Erstellung und Revision des Manuskripts.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

4. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Stand 13.04.2016

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]

WELCOME ? HELP

2014 JCR Science Edition

Journal Summary List [Journal Title Changes](#)

Journals from: subject categories **PSYCHIATRY** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: **Impact Factor** [SORT AGAIN](#)

Journals 21 - 40 (of 140) [MARK ALL](#) [UPDATE MARKED LIST](#) [Ranking is based on your journal and sort selections.](#) Page 2 of 7

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data ^(j)						Eigenfactor [®] Metrics ^(j)	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	21	PSYCHONEUROENDOCRINO	0306-4530	11843	4.944	5.659	0.927	259	5.9	0.02734	1.686
<input type="checkbox"/>	22	ADDICTION	0965-2140	16193	4.829	5.827	2.125	192	7.6	0.03278	2.012
<input type="checkbox"/>	23	DEPRESS ANXIETY	1091-4269	6059	4.407	5.434	1.009	108	5.3	0.01845	1.839
<input type="checkbox"/>	24	EUR NEUROPSYCHOPHARM	0924-977X	5171	4.369	4.754	0.799	189	5.2	0.01259	1.374
<input type="checkbox"/>	25	AM J GERIAT PSYCHIAT	1064-7481	5503	4.235	4.409	0.909	176	6.3	0.01225	1.382
<input type="checkbox"/>	26	WORLD J BIOL PSYCHIA	1562-2975	1872	4.183	3.190	0.778	63	4.3	0.00615	0.889
<input type="checkbox"/>	27	INT J NEUROPSYCHOPH	1461-1457	4959	4.009	4.533	0.977	175	4.6	0.01369	1.273
<input type="checkbox"/>	28	J PSYCHIATR RES	0022-3956	11803	3.957	4.542	0.796	226	7.9	0.02270	1.420
<input type="checkbox"/>	29	CURR OPIN PSYCHIATR	0951-7367	2774	3.942	3.560	0.811	74	5.6	0.00719	1.119
<input checked="" type="checkbox"/>	30	SCHIZOPHR RES	0920-9964	17683	3.923	4.644	0.668	391	6.6	0.03325	1.273
<input type="checkbox"/>	31	EPIDEMIOL PSYCH SCI	2045-7960	339	3.907	3.628	0.742	31	2.5	0.00132	0.970
<input type="checkbox"/>	32	J PSYCHOPHARMACOL	0269-8811	4902	3.898	3.442	0.717	127	5.3	0.01199	0.978
<input type="checkbox"/>	33	PSYCHOPHARMACOLOGY	0033-3158	24703	3.875	3.974	0.952	399	9.5	0.03251	1.127
<input type="checkbox"/>	34	J ATTEN DISORD	1087-0547	1883	3.779	3.327	0.671	70	5.1	0.00533	1.027
<input type="checkbox"/>	35	INT J METH PSYCH RES	1049-8931	2122	3.759	4.022	1.227	44	9.9	0.00328	1.531
<input type="checkbox"/>	36	PROG NEURO-PSYCHOPH	0278-5846	8909	3.689	3.797	1.344	186	5.9	0.01803	1.002
<input type="checkbox"/>	37	DEMENT GERIATR COGN	1420-8008	4315	3.547	3.244	0.412	68	6.7	0.00818	0.911
<input type="checkbox"/>	38	EUR ARCH PSY CLIN N	0940-1334	3504	3.525	3.194	1.108	65	7.6	0.00548	0.859
<input type="checkbox"/>	39	PSYCHOSOM MED	0033-3174	11333	3.473	4.819	0.767	86	>10.0	0.01565	1.711
<input type="checkbox"/>	40	EUR PSYCHIAT	0924-9338	3719	3.439	3.310	0.861	72	6.9	0.00724	1.001

[MARK ALL](#) [UPDATE MARKED LIST](#) [Ranking is based on your journal and sort selections.](#) Page 2 of 7

5. Druckexemplar der ausgewählten Publikation

<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.035>

6. Lebenslauf

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

7. **Komplette Publikationsliste**

1. **Möhring N**, Brandt ESL, Mohr B, Pulvermüller F, Neuhaus AH. ERP adaptation provides direct evidence for early mirror neuron activation in the inferior parietal lobule. *Int J Psychophysiol* 2014;94:76–83.
Impact Factor 2,882
2. **Möhring N**, Shen C, Neuhaus AH. Spatiotemporal dynamics of early cortical gesture processing. *Neuroimage* 2014;99:42–49.
Impact Factor 6,357
3. **Möhring N**, Shen C, Hahn E, Ta TMT, Dettling M, Neuhaus AH. Mirror neuron deficit in schizophrenia: Evidence from repetition suppression. *Schizophr Res* 2015;168:174–179.
Impact Factor 3,923

8. Danksagungen

Ich bedanke mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Andres Neuhaus, für die freundliche Überlassung des Themas und die Einarbeitung in die EEG-Methodik sowie EEG-Analyse. Insbesondere möchte ich mich für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Studie, der Auswertung der Daten sowie beim Erstellen mehrerer wissenschaftlicher Publikationen ganz herzlich bedanken. Ohne die langjährige kollegiale Zusammenarbeit und ohne den gegenseitigen gedanklichen Austausch als fachlicher Mentor und persönlicher Ratgeber auch in schwierigen Phasen, wäre ein Abschluss dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich möchte mich auch bei Emily Brandt für die Einarbeitung in die Programmiersoftware und den technischen Support in den Anfängen der Studie bedanken. Ebenso bedanke ich mich bei den ärztlichen Kollegen vor Ort, Herrn Dr. Eric Hahn und Frau Dr. Thi Minh Tam Ta, für die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und bei der Erhebung der klinischen Daten. Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Christina Shen für die freundschaftliche Zusammenarbeit sowie jederzeit gern gewährten fachlichen und persönlichen Ratschläge.

Ich möchte auch allen Patienten und Probanden für die Teilnahme an der Studie und das uns entgegengebrachte Vertrauen meinen Dank aussprechen.

Abschließend möchte ich ganz besonders meinen Eltern für ihre unermüdliche Unterstützung auf meinem bisherigen Weg danken. Ohne sie wäre ich nicht die Person, die ich heute bin.