



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Genetische Grundlagen der Theory of Mind: Eine Imaging-Genetics-Studie unter besonderer Berücksichtigung des Dopamin- und des Serotoninsystems

Autor: Kyeon Raab
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. P. Kirsch

Die Theory of Mind (ToM) ist die Fähigkeit, eine Annahme über Bewusstseinsvorgänge bzw. mentale Zustände in anderen Personen vorzunehmen, also in Anderen Überzeugungen, Bedürfnisse, Absichten, Erwartungen und Meinungen zu erkennen, die von den eigenen verschieden sind, und darüber das zukünftige Verhalten der anderen Personen vorhersagen zu können. Diese Fähigkeit kann bei einigen psychiatrischen Erkrankungen, z.B. bei der Schizophrenie und dem Autismus, beeinträchtigt sein.

Mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), lassen sich Hirnareale identifizieren, die während der Bearbeitung einer ToM-Aufgabe aktiviert sind. Da eine Reihe von Arealen immer wieder bei derartigen ToM-Untersuchungen in Erscheinung tritt, bezeichnet man diese als neuronale Korrelate der ToM. Dazu zählen der mediale Präfrontalkortex, der anteriore zinguläre Kortex, der orbito-frontale Kortex, der Gyrus frontalis inferior, der Temporalpol, der posteriore Sulcus temporalis superior, die temporo-parietale Junktion, die Amygdala sowie der Praecuneus.

In der Literatur findet sich die Hypothese, dass an der ToM das dopaminerge und serotoninerge Neurotransmittersystem beteiligt sind. Die Annahme basiert auf der Tatsache, dass diese Systeme mit der Schizophrenie und dem Autismus in Verbindung gebracht werden. Der Einfluss von Transmittersystemen auf Hirnaktivierungsmuster kann in gesunden Populationen mit dem sog. Imaging-Genetics-Ansatz untersucht werden. Grundannahme dieses Ansatzes ist, dass bestimmte Endophänotypen existieren, die mit genetischen Dispositionen auf der einen und klinischen Phänotypen auf der anderen Seite in Zusammenhang stehen. Auf Hirnsystemebene können solche Endophänotypen als Aktivierungsmuster während der Bearbeitung einer spezifischen Aufgabe interpretiert werden. Der Imaging-Genetics-Ansatz untersucht nun mit Hilfe der funktionellen Bildgebung inwieweit die Allel-Verteilung genetischer Polymorphismen einen Einfluss auf diese Hirnaktivierungsmuster hat und damit einen Endophänotyp für bestimmte psychische Krankheiten, wie Schizophrenie und Autismus, darstellt. In der vorliegenden Studie wurde der Imaging-Genetics-Ansatz gewählt, um den Einfluss genetischer Varianten des Dopamin- und Serotoninsystems auf die Hirnaktivierung während einer ToM-Aufgabe zu untersuchen.

Untersucht wurden folgende genetische Varianten: COMT (rs4680), DAT1-VNTR, DRD2-Taq1A (rs1800497), MAO-A u-VNTR und 5-HTT-LPR. Im Rahmen der Gruppen-Untersuchungen wurden Einzelgen-, sowie additive und epistatische Gen-Effekte von Gen-Paaren untersucht.

Gemessen wurden 114 gesunde Probanden mittels fMRT während der Bearbeitung einer ToM-Cartoon-Aufgabe. Durch Vollblutproben der Probanden wurden die entsprechenden Polymorphismen analysiert.

In den Ergebnissen zeigten sich Unterschiede zwischen den Allel-Trägern in Bezug auf die Hirnaktivität. Jedes der betrachteten Gene zeigte dabei einen Einfluss auf ein oder mehrere ToM-Areale. Es fanden sich genetische Effekte bzgl. der Aktivierung des medialen Präfrontalkortex, des posterioren Sulcus temporalis superior, des Temporalpols, der temporo-parietalen Junktion, der Amygdala sowie des Praecuneus. Die Ergebnisse leiten zu der Annahme, dass vor allem bestimmte der ToM untergeordnete Funktionen durch die betrachteten genetischen Polymorphismen und somit durch dopaminerge bzw. serotoninerge Modulation beeinflusst werden. Die Resultate der Analysen wurden hinsichtlich genetischer Beeinflussung von Exekutivfunktionen, Selbstreflexion, Aggression sowie Salienz- und Emotionsverarbeitung und deren Beziehung zur ToM diskutiert.