

Affektive und kognitive Theory of Mind-Leistungen bei Patienten mit Basalganglien-Erkrankungen

Dissertation zur Erlangung des
Doktorgrades der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Psychologie der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Maren Bodden
aus Aachen

Marburg/Lahn, Dezember 2010

Vom Fachbereich Psychologie der Philipps-Universität Marburg am 09.02.2011 als
Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. R. Schwarting

Erstgutachter: Prof. Dr. W. Rief

Zweitgutachter: Prof. Dr. R. Dodel

Tag der mündlichen Prüfung: 11.02.2011

Ganz herzlich danke ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Richard Dodel, der mir über drei Jahre durch sein mir entgegengebrachtes Vertrauen, seine außerordentlich großzügige Unterstützung und sein breit gefächertes wissenschaftliches Interesse ein sehr freies und selbständiges Arbeiten ermöglicht hat. Größere wissenschaftliche Freiheit kann man sich als Doktorand nicht wünschen!

Bei Frau Prof. Dr. Elke Kalbe möchte ich mich für die Überlassung des Themas zur Bearbeitung sowie die zahlreichen anregenden fachlichen Diskussionen bedanken.

Herrn Prof. Dr. Winfried Rief danke ich ganz herzlich für die unkomplizierte Zusammenarbeit, die Unterstützung und die Übernahme des Erstgutachtens.

Tatkräftige Unterstützung z.B. bei der Datenerhebung habe ich erfahren durch meine Doktoranden, Diplomanden und studentischen Hilfskräfte Monika Krost, Johanna Dörr, Vanessa Dempsey und Dorothee Kübler, auch an euch an dieser Stelle ein herzliches Dankeschön!

Mein Dank gilt auch den zahlreichen Probanden und Patienten, die im Rahmen der Studien an den Untersuchungen teilnahmen. Ebenso danke ich den ärztlichen Kollegen Dr. Nicole Cabanel, Prof. Dr. Karla Eggert, Dr. Barbara Leinweber, Prof. Dr. Geert Mayer, PD Dr. Brit Mollenhauer, Prof. Dr. Dr. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. Karin Stiasny-Kolster, Prof. Dr. Claudia Trenkwalder für die gute Zusammenarbeit und die Unterstützung bei der Rekrutierung der Patienten. Besonders danke ich meinem Kollegen Dr. Marcus Unger für die kompetente nimmermüde Beantwortung sämtlicher fachlicher Fragen. Dr. Monika Balzer-Geldsetzer und Dr. Jens-Peter Reese aus der Arbeitsgruppe *Neurologische Therapie-forschung* sowie Dr. Sören Krach, Dr. Jens Sommer, Frieder Paulus und Prof. Dr. Andreas Jansen aus der Arbeitsgruppe *BrainImaging* danke ich für anregende Diskussionen und die gute kollegiale Zusammenarbeit.

Meiner Familie und ganz besonders meinen Eltern danke ich für den beständigen Rückhalt, der mir ermöglicht hat, meinem Weg trotz mancher Hindernisse unbeirrt zu folgen. Meinen Freunden Carla Schraml, Katharina Kloß und Dr. Martin Franz danke ich für unsere gemeinsame Zeit in Marburg. Auch bei Anke Terörde möchte ich mich für den bisherigen gemeinsamen Weg bedanken. Ohne deine aufbauenden Worte hätte ich sicher manches Mal aufgegeben!

Ein ganz herzliches Dankeschön an Nicolai Wiebelhaus; ich danke dir für deine Unterstützung und die Fokussierung auf das Wesentliche!

Zusammenfassung.....	1
Abstract.....	3
1 Einführung.....	4
1.1 Definition und Konzepte.....	4
1.1.1 Differenzierung affektiver und kognitiver Komponenten der Theory of Mind	5
1.1.2 Differenzierung der Theory of Mind hinsichtlich Komplexität	8
1.2 Theorien zur Entwicklung der Theory of Mind	9
1.2.1 Modultheorie	10
1.2.2 Simulationstheorie.....	11
1.2.3 Theorie Theorie.....	12
1.2.4 Exekutive Funktionen Theorie.....	14
1.3 Theory of Mind und assoziierte neuropsychologische Funktionen	15
1.3.1 Exekutive Funktionen.....	15
1.3.2 Sprache.....	16
1.4 Anatomische und physiologische Grundlagen der Theory of Mind-Fähigkeiten.....	17
1.4.1 Neuroanatomische Grundlagen der Theory of Mind-Fähigkeiten	17
1.4.2 Neurophysiologische Grundlagen der Theory of Mind-Fähigkeiten	21
1.5 Basalganglien-Erkrankungen: Eingeschlossene Patientengruppen	23
1.5.1 Parkinson-Erkrankung.....	23
1.5.2 Neuropsychologie der Parkinson-Erkrankung.....	25
1.5.3 Restless Legs Syndrom	26
1.5.4 Neuropsychologie des Restless Legs Syndroms	27
1.6 Beeinträchtigungen der Theory of Mind im Rahmen verschiedener Erkrankungen	27
1.6.1 Theory of Mind-Defizite bei Parkinson: Stand der Forschung.....	27
1.6.2 Restless Legs Syndrom und Theory of Mind	29
2 Eigene Arbeiten.....	31
2.1 Manuskript 1: Übersichtsartikel über die Beeinträchtigungen der Theory of Mind bei verschiedenen Basalganglien-Erkrankungen	31
2.1.1 Theoretischer Hintergrund und Fragestellung.....	31
2.1.2 Methoden	31
2.1.3 Ergebnisse	32
2.1.4 Diskussion und Schlussfolgerungen	34
2.2 Manuskript 2: Affektive und kognitive Theory of Mind-Leistungen bei Parkinson.....	35
2.2.1 Theoretischer Hintergrund und Fragestellung.....	35
2.2.2 Methoden	35

2.2.3 Ergebnisse	36
2.2.4 Diskussion und Schlussfolgerungen	37
2.3 Manuskript 3: Affektive und kognitive Theory of Mind Leistungen bei Patienten mit Restless Legs Syndrom - ein Vergleich behandelter und unbehandelter Patienten.....	38
2.3.1 Theoretischer Hintergrund und Fragestellung.....	38
2.3.2 Methode	38
2.3.3 Ergebnisse	39
2.3.4 Diskussion und Schlussfolgerungen	39
2.4 Manuskript 4: Neurale Korrelate affektiver und kognitiver Theory of Mind: Beteiligung der Basalganglien an affektiven Theory of Mind-Leistungen.....	40
2.4.1 Theoretischer Hintergrund und Fragestellung.....	40
2.4.2 Methode	40
2.4.3 Ergebnisse	41
2.4.4 Diskussion und Schlussfolgerungen	41
3 Diskussion	42
3.1 Differenzierung affektiver und kognitiver Theory of Mind-Leistungen.....	42
3.2 Dopamin und Theory of Mind	44
3.3 Basalganglien und Theory of Mind	46
3.4 Limitationen	47
3.5 Zusammenfassung und Ausblick.....	49
4 Literatur	52
5 Anhang	60
Anhang A: Manuskript 1	60
Anhang B: Manuskript 2	76
Anhang C: Manuskript 3	81
Anhang D: Manuskript 4	104
Anhang E: Tabellarischer Lebenslauf.....	128
Anhang F: Publikationsverzeichnis.....	130
Anhang G: Eidesstattliche Erklärung	134

Abkürzungen

EDD Eye-Direction-Detector

fMRI funktionelle Magnetresonanztomographie

ID Intentionality Detector

KG Kontrollgruppe

PD Parkinson-Erkrankung

RLS Restless Legs Syndrom

RLSmM Patienten mit Restless Legs Syndrom, die dopaminerge Medikation erhalten

RLSoM Patienten mit Restless Legs Syndrom, die keine dopaminerge Medikation erhalten

SAM Shared attention mechanism

ST Simulationstheorie

STS Sulcus temporalis Superior

ToM Theory of Mind

ToMM Theory of Mind Modul

TT Theorie Theorie

Theory of Mind-Leistungen bei Patienten mit Basalganglien-Erkrankungen

Zusammenfassung

Ziel dieser publikationsbasierten Arbeit ist die Untersuchung der Theory of Mind (ToM)-Leistungen bei Patienten mit verschiedenen Basalganglien-Erkrankungen. ToM bezeichnet die Fähigkeit, sich in das Gegenüber hineinzusetzen, d.h. seinen mentalen Zustand zu erfassen (Frith & Frith, 1999). Die Fähigkeit zur ToM stellt eine wesentliche Voraussetzung der erfolgreichen sozialen Interaktion dar und ist somit als eine zentrale sozial-kognitive Fähigkeit zu bezeichnen (Adolphs, 1999). Neben der kognitiven Perspektivenübernahme sind ebenso emotionale Prozesse, wie das emotionale Nachempfinden, das häufig auch als Empathie bezeichnet wird, unter diesen „umbrella term“ zu fassen (Hynes, Baird et al., 2006). Es lassen sich affektive sowie kognitive Teilleistungen des ToM-Konstrukts differenzieren. Während affektive ToM-Prozesse vor allem das emotionale Nachempfinden der Gefühle des Gegenübers bezeichnen, beschreiben kognitive ToM-Teilleistungen das eher rationale Erschließen seiner mentalen Zustände (Decety & Jackson, 2004, Shamay-Tsoory, Aharon-Peretz et al., 2009).

Zunächst werden in einer Übersichtsarbeit die aktuellen Befunde zu ToM-Leistungen bei Patienten mit verschiedenen Basalganglien-Erkrankungen zusammengetragen und mit Argumenten auf neuropsychologischer, neuroanatomischer sowie neurophysiologischer Ebene in Verbindung gebracht. In den folgenden Studien werden zwei Patientengruppen untersucht. Studie 2 untersucht affektive und kognitive ToM-Leistungen bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung; die Patienten zeigen sich in beiden ToM-Teilleistungen beeinträchtigt. Es lässt sich vermuten, dass Patienten im Rahmen der Parkinson-Erkrankung zunächst kognitive und im weiteren Verlauf affektive ToM-Defizite entwickeln. In der Studie 3 werden Patienten mit Restless Legs Syndrom (RLS) eingeschlossen. Hierbei wird zwischen Patienten, die eine dopaminerge Medikation erhalten und denen, die (bisher) nicht medikamentös behandelt sind, differenziert. Hierbei zeigt die Patientengruppe, die dopaminerge Substitutionstherapie erhält, im Vergleich reduzierte affektive ToM-Leistungen. In der 4. Studie werden mittels funktioneller Magnetresonanztomographie neurale Korrelate affektiver und kognitiver ToM-Leistungen dargestellt sowie differenziert. Ebenso zeigt sich in dieser Studie neurale Aktivierung der Basalganglien während der Bearbeitung der ToM-Aufgaben.

Insgesamt legen die Ergebnisse der hier vorgelegten Studien nahe, dass die Basalganglien zu ToM-Prozessen beitragen. Zunächst stellen Beeinträchtigungen der ToM-Leistungen ein oftmals auftretendes Symptom im Rahmen von Basalganglien-Erkrankungen dar. Dies zeigt sich auch bei Patienten mit Parkinson-Erkrankungen, die sowohl in affektiven als auch kognitiven ToM-Teilleistungen Beeinträchtigungen zeigen. Ebenso zeigen Patienten mit RLS

reduzierte affektive ToM-Leistungen, wobei dieses Ergebnis in Zusammenhang mit der dopaminergen Substitutionstherapie der Patienten zu sehen ist. Schließlich wird die Hypothese der Beteiligung der Basalganglien an sozial-kognitiven Prozessen wie der Fähigkeit zur ToM durch die Ergebnisse der fMRI-Studie gestützt, die neurale Aktivierung in Strukturen der Basalganglien während der Bearbeitung der ToM-Aufgabe zeigt.

Abstract

This publication-based thesis aims at investigating Theory of Mind (ToM) abilities in patients with basal ganglia disorders. The ToM concept refers to the ability to infer other people's mental states such as desires, intentions or emotions (Frith & Frith, 1999). Therefore, ToM is a sophisticated human ability forming an essential requirement in human social interaction (Adolphs, 1999). ToM is conceptualized as an „umbrella term“ (Hynes, Baird et al., 2006). On the one hand, it entails affective, emotional processes, often referred to by the term empathy, which signify the emotional appreciation of the other's emotional state. On the other hand, ToM entails cognitive processes (mental perspective taking) which comprise a more rational and explicit inferring of the speaker's mental states (Decety & Jackson, 2004, Shamay-Tsoory, Aharon-Peretz et al., 2009).

First, the data of ToM deficits in various basal ganglia disorders is reviewed and linked to neuropsychological, neuroanatomical and neurophysiological arguments accounting for the basal ganglia's involvement in ToM processes (study 1). Furthermore, two studies investigate affective and cognitive ToM abilities in patients suffering from basal ganglia disorders. In study 2, the examination of patients suffering from Parkinson's disease (PD) shows patients' impairments in affective as well as cognitive ToM. PD patients possibly first develop deficits in cognitive ToM which are followed by reduced affective ToM abilities in the course of the disease. Study 3 investigates ToM abilities in patients suffering from Restless Legs Syndrome (RLS). This study differentiates between patients who receive dopaminergic medication and those who do not. Only those patients receiving dopaminergic substitution therapy score lower than healthy controls in affective ToM tasks. Study 4 examines neural correlates of affective as well as cognitive ToM using fMRI. Additionally, it shows neural activation in basal ganglia structures during the ToM task.

In summary, these results lead to the conclusion of basal ganglia involvement in ToM processes. ToM deficits seem to be common in basal ganglia disorders. Similar results were found in study 2, which reports difficulties of PD patients in affective as well as cognitive ToM tasks. In addition, patients suffering from RLS scored lower in affective ToM tasks, although this is only true for those patients receiving dopaminergic substitution therapy. Finally, the assumption of basal ganglia contribution to social cognitive processes like ToM is further supported by the results of the fMRI study which shows neural activation in basal ganglia structures during processing of the ToM task.

1 Einführung

Die Fähigkeit, mentale Zustände anderer Personen, die oftmals von der eigenen mentalen Perspektive abweichen, repräsentieren zu können, wird als „*Theory of Mind*“ (ToM) bezeichnet (Frith & Frith, 1999). Können wir die mentalen Zustände wie z.B. Wünsche, Intentionen oder Überzeugungen des Gegenübers erfassen, ermöglicht uns dies oftmals die Erklärung seines Verhaltens und erleichtert uns ebenso die Vorhersage des (wahrscheinlichen) Verhaltens. So können wir ebenfalls eigenes Verhalten anpassen und uns der jeweiligen sozialen Situation angemessen verhalten. Auch kann die ToM-Fähigkeit zur Vertiefung zwischenmenschlicher Beziehungen beitragen. Indem wir die mentalen Zustände des anderen akkurat erfassen, können wir z.B. besser auf ihn eingehen. Der Mensch als hoch sozial motiviertes Lebewesen ist auf ein gutes Gelingen bzw. erfolgreiche Gestaltung sozialer Beziehungen angewiesen, auch hinsichtlich des Zusammenlebens in Gruppen (Amodio & Frith, 2006). Somit stellt die ToM-Fähigkeit eine wesentliche Voraussetzung erfolgreicher sozialer Interaktion dar (Adolphs, 1999). Auch das Verständnis von Humor und Sarkasmus involviert anteilig ToM-Fähigkeit. Sowohl Humor als auch Sarkasmus können als hoch entwickelte menschliche Kulturleistungen, d.h. sozial-kognitive Fähigkeiten, die sich verhältnismäßig spät in der menschlichen Evolution entwickelt haben, bezeichnet werden. Darüber hinaus stellt ToM eine wesentliche Voraussetzung für das Erleben sozialer Emotionen wie Scham, Peinlichkeit oder Mitleid dar. Diese Emotionen können nur auf Basis der Interferenz mentaler Zustände anderer Personen wahrgenommen werden. Somit wird erkennbar, in welchem Ausmaß ToM-Dysfunktionen Einfluss auf das alltägliche Leben von Patienten nehmen können.

1.1 Definition und Konzepte

Die Fähigkeit sich in andere Personen hineinzusetzen wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich bezeichnet. Der Begriff der „*Theory of Mind*“ (ToM) wurde geprägt von Premack und Woodruff (Premack & Woodruff, 1978) als diese fragten „Does the chimpanzee have a Theory of Mind“? Von Frith und Frith (Frith & Frith, 1999, Frith & Frith, 2003) wird die Fähigkeit zur Perspektivübernahme als „*mentalizing*“ bezeichnet und als die Fähigkeit beschrieben, die mentalen Zustände eines anderen Menschen zu erfassen, auch wenn die mentale Perspektive des anderen von der eigenen abweicht. Der Prozess des Erfassens mentaler Zustände wird auch als „*mind reading*“ benannt (Baron-Cohen, Leslie et al., 1985). In diesem Zusammenhang wird teilweise auch synonym der Begriff Empathie verwendet. Wird die Fähigkeit, sich in andere Personen hineinzusetzen als Empathie bezeichnet, stehen zumeist die emotionalen Aspekte des Konstrukts im Vordergrund. Decety und Jackson beschreiben Empathie als ein sozial organisiertes neuronales System, welches erlaubt die Gefühle des Gegenübers zu teilen. Hierbei wird teilweise ohne bewusste Aufmerksamkeit

das Gegenüber (mimisch) imitiert (Decety & Jackson, 2004). Teilweise werden in den Definitionen auch die beiden Konzepte „ToM“ und „Empathie“ aufeinander bezogen. So beschreiben O'Connor und Kollegen eine funktionierende ToM als Basis bzw. als notwendige Voraussetzung der Empathie (O'Connor, Berry et al., 2007). In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff *Theory of Mind* verwendet.

1.1.1 Differenzierung affektiver und kognitiver Komponenten der Theory of Mind

Die ToM-Fähigkeit lässt sich als komplexes neuropsychologisches Konstrukt beschreiben. Verschiedene Funktionen bzw. Prozesse werden unter diesem „*umbrella term*“ (Hynes, Baird et al., 2006) subsumiert. Hierbei sind zum einen auf funktionaler Ebene integrierbare bzw. eng assoziierte Funktionen wie z.B. Blickfolgebewegungen, Dekodieren emotionaler Gesichtsausdrücke, Prosodieverarbeitung sowie die geteilte Aufmerksamkeit als eine früh in der Entwicklung auftretende Fähigkeit zu nennen (z.B. (Baron-Cohen & Swettenham, 1996)). Zum anderen werden auf prozessualer Ebene verschiedene, möglicherweise nebeneinander bestehende Teilleistungen bzw. Teilprozesse innerhalb des Konstrukts differenziert. In wie weit diese Teilkomponenten nebeneinander stehen oder interaktiv ablaufen, ist derzeit Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion (Carrington & Bailey, 2009, van Overwalle & Baetens, 2009). In der Literatur finden unterschiedliche Begrifflichkeiten Verwendung, so unterscheiden z.B. Brothers und Ring zwischen „*hot und cold social cognition*“, wobei emotionale Prozesse als „*hot social cognition*“ bezeichnet werden (Brothers & Ring, 1992). Im Gegensatz dazu werden mit dem Begriff „*cold social cognition*“ die eher rationalen sozial-kognitiven Prozesse bezeichnet. In den frühen Arbeiten von Shamay-Tsoory und Kollegen werden unterschiedliche Teilaspekte als „*affektive und kognitive Empathie*“ eingeführt (Shamay-Tsoory, Tomer et al., 2004), in aktuelleren Arbeiten benennen die Autoren unterschiedliche Aspekte der ToM als „*affektive und kognitive ToM*“ (Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007) bzw. weiterhin als „*emotional*“ und „*cognitive empathy*“ (Shamay-Tsoory, Aharon-Peretz et al., 2009). Auch Völlm und Kollegen unterscheiden in ihrer Studie zwischen Empathie und ToM (Völlm, Taylor et al., 2006), wobei mit Empathie die Fähigkeit emotionale Erfahrungen anderer zu erfassen und zu teilen bezeichnet wird. ToM hingegen bezieht sich auf die Attribution mentaler Zustände wie Wünsche, Intentionen und Überzeugungen. Hynes und Kollegen bezeichnen die unterschiedlichen Teilleistungen als kognitive im Gegensatz zur affektiven Perspektivenübernahme (Hynes, Baird et al., 2006). In der vorliegenden Arbeit wird die Bezeichnung „*affektive versus kognitive ToM*“ verwendet (Kalbe, Grabenhorst et al., 2007, Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007, Shamay-Tsoory, Shur et al., 2007).

Shamay-Tsoory und Kollegen konzipieren den Unterschied zwischen affektiven und kognitiven ToM-Leistungen wie folgt: Während kognitive ToM-Leistungen das (kognitionsbasierte)

Verständnis, dass zwischen den mentalen Zuständen zweier Personen eine Differenz bestehen kann („*knowledge about beliefs*“) erfordern, beinhalten affektive ToM-Leistungen zusätzlich die Einschätzung des emotionalen Zustands des Gegenübers („*knowledge about emotions*“) (Shamay-Tsoory, Shur et al., 2007). Hinsichtlich der Umsetzung in empirisch einsetzbaren Paradigmen werden kognitive ToM-Leistungen zumeist mittels der so genannten „*false belief tasks*“ erfasst. Mit Tests zu dem Verständnis von Ironie bzw. dem Entdecken von Faux-pas werden hingegen affektive ToM-Leistungen untersucht (Shamay-Tsoory, Shur et al., 2007). Baron-Cohen differenziert ebenfalls unterschiedliche Aspekte des Konstrukts. Kognitive ToM-Leistungen umfassen neben der Fähigkeit, die mentale Perspektive des anderen einzunehmen (vgl. „Dezentrieren“ nach Piaget) ebenso ein Verständnis für die Gefühle des anderen (Baron-Cohen & Saxe, 2007). Hingegen bezeichnet er die affektive Komponente als Empathie, diese ermögliche die angemessene emotionale Reaktion auf den emotionalen Zustand des Gegenübers.

Von Blair hingegen werden drei Formen der Empathie differenziert (Blair, 2005). Neben der kognitiven Empathie, d.h. der Fähigkeit mentale Zustände anderer Personen zu erfassen, werden zusätzlich die emotionale Empathie, die die Verarbeitung von bei dem Gegenüber wahrgenommenen Emotionen wie Angst, Freude oder Trauer bezeichnet und die motorische Empathie voneinander unterschieden. Mit dem Begriff der motorischen Empathie bezeichnet Blair den Prozess, dass Menschen oft automatisch zur Imitation des Gesichtsausdrucks, der Intonation sowie der Bewegungen bzw. der Haltung des Gegenübers neigen.

Oft namentlich unterschiedlich bezeichnet lassen sich jedoch zumeist in den Definitionen des ToM-Konzepts affektive und kognitive Anteile differenzieren. Beide ToM-Teilleistungen können selektiv beeinträchtigt sein (Péron, Vicente et al., 2009, Shamay-Tsoory, Shur et al., 2007, Shamay-Tsoory, Tomer et al., 2004). Ebenso lassen sie sich auf neuraler Ebene voneinander abgrenzen (Hynes, Baird et al., 2006, Völlm, Taylor et al., 2006). Zum Teil lassen sich in Abhängigkeit des jeweilig eingesetzten Untersuchungsparadigmas nur affektive oder kognitive Teilleistungen erfassen (vgl. (Sprong, Schothorst et al., 2007). In den Studien der vorliegenden Arbeit wird das *Yoni-Paradigma* von Shamay-Tsoory (Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007) eingesetzt, welches die differenzierte Erfassung affektiver und kognitiver ToM-Teilleistungen ermöglicht. Wie zuvor beschrieben, konzipieren Shamay-Tsoory und Kollegen kognitive ToM-Teilleistungen als kognitionsbasiertes Verständnis, das eine Differenzierung mentaler Perspektiven ermöglicht bzw. voraussetzt. Eine Voraussetzung hierzu sei das „*knowledge about beliefs*“. Affektive ToM-Leistungen umfassen zusätzlich die Einschätzung des emotionalen Zustands des Gegenübers und basierten somit auch auf dem „*knowledge about emotions*“ (Shamay-Tsoory, Shur et al., 2007). Hinsichtlich der Umsetzung

in das Untersuchungsparadigma verwenden die Autoren zur Differenzierung affektiver und kognitiver ToM-Teilleistungen unterschiedliche Verben innerhalb des mentalen Prozesses, der der Hauptfigur namens Yoni von dem Probanden zugeschrieben werden soll. So sollen die Probanden einerseits angeben, welches Item (hier wird ein Item einer semantischen Kategorie, z.B. Blumen, Tiere, Fahrzeuge oder Früchte gezeigt) die Hauptfigur (Yoni) mag bzw. nicht mag (affektive ToM) und andererseits auswählen, an welches Item die Hauptfigur denkt (kognitive ToM). Neben einer differenzierten Erfassung affektiver und kognitiver ToM-Leistungen erlaubt dieses Paradigma ebenso die Differenzierung hinsichtlich Komplexität (vgl. Abschnitt 1.1.2).

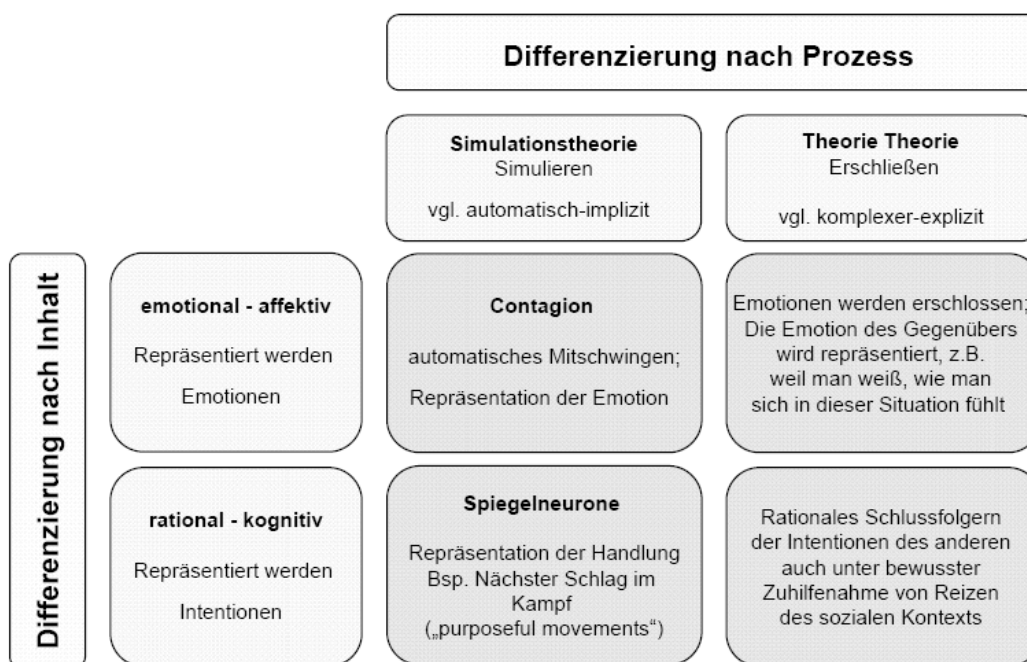
Von Frith und Frith (Frith & Frith, 2008) werden weiterhin implizite, automatische und explizite, d.h. kontrollierte Prozesse sozialer Kognition unterschieden. Während die vermutlich phylogenetisch älteren, implizite Prozesse als schnell und zumeist automatisch ablaufend beschrieben werden, verlaufen die expliziten Prozesse im Vergleich langsamer und erfordern außerdem, zumindest in einem gewissen Ausmaß, kognitive Kontrolle. Bei Übertragung dieses Zwei-Prozess-Modells sozialer Kognition auf die zuvor dargelegte Unterscheidung zwischen affektiven und kognitiven ToM-Teilprozessen ließen sich dann schnelle (implizite) Prozesse bei affektiver ToM und explizite, länger andauernde Prozesse bei kognitiver ToM annehmen. Von Carrington und Bailey (Carrington & Bailey, 2009) wird eine Assoziation der schnelleren automatischen ToM-Prozesse mit der Simulationstheorie nahe gelegt, während die langsameren, kognitiv komplexeren Prozessen möglicherweise, wie von der Theorie-Theorie vorgeschlagen, ablaufen (vgl. Abschnitt 1.2).

Aktuell wird diskutiert, ob sich die jeweils von den beiden unterschiedlichen Theorien vorgeschlagenen Prozesse möglicherweise im Sinne einer umfassenden Theorie verbinden lassen und somit sowohl die Simulationstheorie als auch Theorie Theorie als zutreffend zu bezeichnen sind (Kalbe, Schlegel et al., 2010). Hierbei wird angenommen, dass die affektiven ToM-Leistungen mittels Simulation vermittelt werden, während den kognitiven ToM-Leistungen möglicherweise Prozesse, wie in der Theorie Theorie beschrieben, zugrunde liegen (Carrington & Bailey, 2009, Kalbe, Grabenhorst et al., 2007).

In zahlreichen aktuellen Studien werden mittlerweile affektive und kognitive ToM-Leistungen differenziert erfasst (z.B. (Hynes, Baird et al., 2006, Péron, Vicente et al., 2009, Roca, Torralva et al., 2010, Shamay-Tsoory, Aharon-Peretz et al., 2009, Völlm, Taylor et al., 2006). Teilweise bezieht sich die Differenzierung affektiver und kognitiver ToM-Leistungen jedoch auf unterschiedliche Ebenen. Zum einen kann die Unterscheidung die inhaltliche Ebene betreffen, d.h. differenziert wird das Erfassen „kognitiver“ mentaler Zuständen wie Intentio-

nen oder Überzeugungen sowie „affektiver“ mentaler Zustände wie Emotionen (Shamay-Tsoory, Shur et al., 2007). Zum anderen lassen sich die beiden ToM-Teilleistungen auf prozessualer Ebene unterscheiden. Während die kognitive ToM das eher rationale Erschließen mentaler Zustände bezeichnet, beschreiben affektive ToM-Leistungen das emotionale Nachempfinden bzw. Mitfühlen der bei anderen wahrgenommenen mentalen Zuständen, wie z.B. Emotionen (Baron-Cohen, 1995). Ob hierbei Emotionen oder Überzeugungen erschlossen bzw. geteilt werden, ist dabei zunächst unerheblich. Hier werden die Teilprozesse des ToM-Konstrukts anhand des zugrunde liegenden Prozesses differenziert, während bei der zuvor erläuterten Unterscheidung die verarbeiteten Stimuli den Ausschlag geben. Möglicherweise können auch beide Annahmen nebeneinander bestehen bleiben, wenn sie sich jeweils auf einzelne Teilaspekte beziehen (vgl. Abb.1)

Abb.1: Differenzierung der ToM-Teilleistungen: Inhalte oder Prozesse?



Übersicht über die mögliche systematische Einteilung der verschiedenen Konzepte

1.1.2 Differenzierung der Theory of Mind hinsichtlich Komplexität

Neben der Differenzierung affektiver und kognitiver ToM-Leistungen werden innerhalb des ToM-Konstrukts ebenso ToM-Leistungen unterschiedlicher Komplexität voneinander abgegrenzt. So wird unterschieden zwischen first order sowie second order ToM-Leistungen

(Brothers & Ring, 1992, Perner, 1991). Brothers und Ring beschreiben die Annahme, dass der menschliche Geist charakterisiert ist durch mentale Zustände, wie z.B. Überzeugungen und Wünsche als einfach überprüfbar, in dem man das Verhalten der Person betrachte. Die Autoren beziehen sich auf Dennett, wenn sie beschreiben, dass sich die mentalen Zustände in der Regel auf Dinge beziehen (Person glaubt, dass p, Person will, dass p) (Brothers & Ring, 1992). Second order ToM bezeichnet hingegen die Fähigkeit, einer anderen Person ToM-Leistungen, d.h. mentale Zustände zu zuschreiben, d.h. x repräsentiert einen mentalen Zustand über den mentalen Zustand von y (Brothers & Ring, 1992). ToM wird in diesem Zusammenhang auch als Metarepräsentation bzw. metakognitive Fähigkeit beschrieben, sie enthält einen so genannten „Dekopplungsmechanismus“. Dieser erlaubt den repräsentierten mentalen Zustand (z.B. die Überzeugung des anderen) von der externen Welt abzukoppeln. Perner, der die ToM-Fähigkeit besonders aus einer entwicklungspsychologischen Perspektive untersucht hat, konnte zeigen, dass Kinder zunächst in der Lage sind, first order ToM zu repräsentieren. Später im Entwicklungsverlauf löst der Großteil der Kinder ebenso eine second order ToM Aufgabe korrekt. Nach der Ansicht von Perner liegt dieser metarepräsentativen bzw. metakognitiven Fähigkeit das neu entwickelte Verständnis des Kindes zugrunde, dass die Handlungen der Menschen nicht auf der Realität beruhen, sondern darauf, wie die Menschen die Realität repräsentieren (Frith & Frith, 2003, Perner, 1991).

Während die first order ToM-Leistung das Erfassen von Emotionen, Überzeugungen oder Intentionen des Gegenübers beschreibt, bezeichnet second order ToM das Erfassen eines ToM-Prozesses (bzw. Repräsentation eines mentalen Zustandes über einen mentalen Zustand) bei dem Gegenüber (Brothers & Ring, 1992). So lässt sich hier diskutieren, ob soziale Emotionen, wie z.B. Scham, Mitleid oder Schadenfreude, auf einem second order ToM-Prozess basieren.

1.2 Theorien zur Entwicklung der Theory of Mind

Derzeit stehen verschiedene theoretische Erklärungsansätze zur Entwicklung der Fähigkeit zur ToM in der wissenschaftlichen Diskussion, wobei diese Erklärungsansätze sich nicht unbedingt gegenseitig ausschließen sondern möglicherweise innerhalb einer umfassenden Theorie nebeneinander Bestand haben könnten. Es ist denkbar, dass sie unterschiedliche Teilleistungen des komplexen neuropsychologischen ToM-Konzeptes vermitteln (Carrington & Bailey, 2009, van Overwalle & Baetens, 2009).

1.2.1 Modultheorie

Ob die ToM-Fähigkeit übergreifend oder domänenspezifisch anzusehen ist, ist derzeit noch nicht entschieden (Bird, Castelli et al., 2004, Siegal & Varley, 2002, Stone & Gerrans, 2006). Verschiedene Argumente für eine modulierte ToM wurden vorgebracht (z.B. (Brothers & Ring, 1992). Brothers und Ring nennen als einen Beleg für die Modultheorie die Möglichkeit eines spezifischen selektiven Defizits, z.B. nach Läsionen in den entsprechenden neuroanatomischen Strukturen. Weiterhin führen die Autoren definierte Inputs – genannt werden Gesichter, Bewegungen und Stimme - sowie deren automatische Verarbeitung innerhalb des Moduls an. Diese automatische Verarbeitung sozialer Stimuli sowie die Schnelligkeit, mit der wir mentale Zustände unserer Mitmenschen erfassen, werden ebenfalls als Beleg für die Modultheorie interpretiert.

Als wohl bekanntester Vertreter dieses Ansatzes ist Baron-Cohen zu nennen, der 1985 eine klassische Arbeit zu der Mentalisierungsfähigkeit autistischer Kinder publizierte (Baron-Cohen, Leslie et al., 1985). Seine nativistisch geprägte Theorie basiert auf der Annahme, dass dem kindlichen Verständnis für falsche Überzeugungen des Gegenübers („false beliefs“) ein angeborenes genetisch programmiertes Modulsystem zugrunde liegt (Baron-Cohen, 1995). Außerdem postuliert er verschiedene teils ko-existente „Vorläufer“ der ToM, die sich in einer determinierten Reihenfolge nach einem genetisch festgelegten Code entwickeln. Im Alter von bis zu neun Monaten zeigen sich der „Intentionality Detector“ (ID) und der „Eye-Direction-Detector“ (EDD) (dyadisch). Die Kinder entwickeln ein erstes Verständnis von Urheberschaft im Sinne von Agentenschaft, d.h. sie können nun wahrnehmen, ob sie oder eine andere Person der Urheber einer Handlung sind. Ebenso beginnen sie zu verstehen, dass sich die Perspektive einer Person in Abhängigkeit ihres Blickwinkels unterscheidet. In der Folge, im Alter von neun bis 18 Monaten, entwickelt sich der Shared attention mechanism (SAM) (triadisch), dieser verbindet EDD mit dem ToM-Modul. Im Alter von 18-48 Monaten entwickelt sich aus dem SAM das Theory of Mind Modul (ToMM), nun verfügt das Kind ebenso über die Fähigkeit, falsche Repräsentationen (i.S. von *false beliefs*) abzubilden (Baron-Cohen & Swettenham, 1996).

Neben Baron-Cohen wird dieser Ansatz z.B. ebenso von Leslie (Leslie, 1994) sowie von Fodor (Fodor, 1992) vertreten.

Kritisch anzumerken ist hinsichtlich der Modultheorie, dass innerhalb dieses Ansatzes Veränderungen der ToM aufgrund von sozialen Lernerfahrungen bzw. ihre Beeinflussbarkeit nur schwer erklärt werden kann. So unterscheiden sich z.B. gehörlose Kinder in der Entwick-

lung ihrer ToM-Fähigkeit in Abhängigkeit davon, ob ihre Eltern native oder nicht native Sprecher der Gebärdensprache sind (de Villiers, 2005, Peterson & Siegal, 1999).

1.2.2 Simulationstheorie

Die Vertreter der Simulationstheorie postulieren, dass wir mentale Zustände des Gegenüber erfassen, in dem wir diese selbst simulieren. Wir erfassen die Intention des anderen oder können seine Gefühle nachempfinden, in dem wir sozusagen „*in seine Haut schlüpfen*“ (Harris, 1992).

Ähnlich wie die zuvor beschriebene Modultheorie nimmt die Simulationstheorie ebenfalls einen bereits angeborenen Mechanismus der ToM an. Bereits wenige Stunden alte Babys reagieren auf das Weinen anderer Babys, sie werden „angesteckt“ und beginnen ebenso zu weinen („*emotional contagion*“). Im Entwicklungsverlauf wird diese Fähigkeit weiter ausdifferenziert. Unabhängig von der Art des mentalen Zustands (Überzeugung, Emotion, Wunsch oder Intention) soll der Zugriff auf den eigenen mentalen Zustand direkt und auf den des Gegenübers mittels Simulation erfolgen. Somit sollten eigene mentale Zustände schneller, da direkt zu verarbeiten sein. Außerdem sollten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Qualität des mentalen Zustands zeigen, d.h. hinsichtlich des Prozesses sollte sich kein Unterschied zeigen, unabhängig davon, ob es sich bei dem mentalen Zustand um einen Wunsch, eine Intention oder eine Überzeugung handelt. Entgegen dieser Annahme haben Kinder jedoch etwa mehr Schwierigkeiten, die Handlung eines Gegenübers infolge seiner (falschen) Überzeugung vorherzusagen im Vergleich zu der Vorhersage einer Handlung als Folge eines Wunsches (Bartsch & Wellman, 1995). Qualitativ verschiedene mentale Zustände unterscheiden sich demnach in ihrer Zugänglichkeit.

Die aktuellen Ansätze zu dem Konzept der „*Spiegelneurone*“ werden ebenfalls mit der Simulationstheorie in Verbindung gebracht. So wird der Spiegelneuronenmechanismus als mögliches neurales Substrat der Simulationstheorie diskutiert (Gallese, Fadiga et al., 1996, Rizzolatti, Fadiga et al., 1996). Als Spiegelneurone werden jene Nervenzellen bezeichnet, die sowohl bei der Ausführung der eigenen Handlung als auch bei Beobachtung der Handlung bei einem Gegenüber neuronale Aktivität zeigen (Gallese, Fadiga et al., 1996, Rizzolatti, Fadiga et al., 1996). Rizzolatti und Kollegen entdeckten diese von ihnen als „*mirror neurons*“ bezeichneten Nervenzellen im F5 des Makaken zunächst im Tierversuch. Mittels Einzelzelleitung identifizierten sie Neurone, die eine vergleichbare Aktivität bei eigenen sowie fremden Handlungen zeigten. Unabhängig davon, ob das Tier selber nach einer Erdnuss griff oder ob es einen der Mitarbeiter dabei beobachtete, wie dieser die Handlung ausführte, zeigte sich die neuronale Aktivität. Zunächst wurden diese Spiegelneurone vor

allem in Zusammenhang mit motorischen Handlungen untersucht, später wurde ihre Beteiligung ebenfalls im Rahmen emotionaler Verhaltensweisen beschrieben (Iacoboni, Molnar-Szakacs et al., 2005, Iacoboni, Woods et al., 1999). Im menschlichen Gehirn wird die Broca-Area (BA 44/45) als analoge Hirnregion zu dem F5 des Affengehirns angenommen. Kilner und Kollegen finden die inferiore Region des frontalen Gyri involviert (Kilner, Neal et al., 2009). Eine Assoziation zwischen diesem Konzept der ToM und dem der „Agentenschaft“ wird diskutiert. Agentenschaft bezeichnet die Fähigkeit zur Differenzierung der Urheberschaft einer Handlung, d.h. differenzieren zu können, ob das Selbst oder eine andere Person Urheber der Handlung ist (Vogeley & Fink, 2006). Ebenso lassen sich ToM und Agentenschaft auf neuraler Ebene differenzieren. Möglicherweise moduliert ihre Interaktion die Unterscheidung der neuralen Korrelate, die sich auf eigene bzw. fremde mentale Zustände beziehen und somit kommt der Agentenschaft eine wesentliche Rolle bei der Differenzierung eigener und fremder mentaler Zustände (auch im Sinne der Simulationstheorie) zu (Vogeley, Bussfeld et al., 2001).

Kritisch ist bezüglich der Simulationstheorie anzumerken, dass es gemäß den Annahmen ihrer Vertreter Kindern gelingen sollte, die eigenen falschen Überzeugungen bzw. mentalen Zustände zu erfassen im Vergleich zu denen anderer. Jedoch berichten etwa Gopnik und Astington, dass sich das Verständnis für eigene so genannte „False Beliefs“ zeitgleich zu dem Verständnis für False Beliefs der anderen Personen entwickelt (Gopnik & Astington, 1988). Weiterhin ergibt sich die Frage, ob es denn bei der Simulation ebenso gelingt zu erfassen, dass sich ein Gegenüber anders fühlt als man sich selber fühlen würde, weil man z.B. individuelle (eigene sowie fremde) Persönlichkeitseigenschaften oder spezifische Charakteristika der Situation mit in den Prozess einbezieht. Auch bleibt zunächst unklar, ob sich so vorhersagen lässt, dass eine andere Person anders handeln wird, als man selber es tun würde, da etwa ihr Wertesystem von dem eigenen abweicht.

1.2.3 Theorie Theorie

Die Theorie Theorie zur Entwicklung der ToM-Fähigkeit nimmt an, dass analog zu dem Erwerb des Wissenssystems über die physikalische Welt, ein Wissenssystem, welches sich auf die soziale Welt bezieht, entwickelt wird. Im Verlauf der Entwicklung integrieren Kinder zunehmend ihr Wissen über die Welt. Ebenso wird das soziale Wissenssystem mit zunehmender Erfahrung ausdifferenziert. Eigene vorherige Erfahrungen tragen somit zu der Ausdifferenzierung des Wissenssystems wesentlich bei (Gopnik & Wellmann, 1992). Die interne „Theorie des Geistes“ wird somit zunehmend elaborierter. Kinder entwickeln und modifizieren ihre interne Theorie der mentalen Welt analog der über die physikalische Welt, in dem sie ihr vorhandenes Wissen testen, gegebenenfalls modifizieren und reorganisieren

(z.B. (Gopnik & Meltzoff, 1997, Perner, 1991). Auf der Basis dieses internen Wissenssystems werden Aussagen über die (soziale) Welt getroffen. Ebenso treffen wir auf der Basis dieser internen Theorie Vorhersagen über Handlungen anderer und Erschließen auf ihrer Grundlage den mentalen Zustand des Gegenübers. Insgesamt wird hierbei nicht davon ausgegangen, dass es sich bei dieser Theorie um eine explizite Theorie handelt, vielmehr ist diese „Theorie“ als interne, intuitive Theorie konzipiert.

Perner, als einer der bekanntesten Vertreter dieses Erklärungsansatzes, nimmt an, dass Kinder in der Entwicklung ihrer „*Theorie des Geistes*“ eine Veränderung ihres Repräsentationsverständnisses erfahren (Perner, 1991). Zunächst werden primäre sowie sekundäre Repräsentationen gebildet. In einem dritten Stadium ist das Kind dann fähig, Metarepräsentationen zu bilden. Diese drei Entwicklungsstufen konzeptualisiert Perner als hierarchisch-sequenziell. In dem Stadium der primären Repräsentationen sind die mentalen Zustände der Kinder noch abhängig von der direkten Wahrnehmung der gegenwärtigen externen Welt, somit kann lediglich die unmittelbare Realität mental repräsentiert werden. Die Entwicklung der sekundären Repräsentationen beginnt ab dem 18. Lebensmonat. Auf der Grundlage dieses Systems ist nun die Lösung von der unmittelbaren Realität möglich und somit können zukünftige oder vergangene sowie hypothetische Situationen vorgestellt werden. Auch das Zeitverständnis wird in dieser Zeit entwickelt. Ebenso beginnt das Kind mit dem „als-ob“ Spiel (Symbolspiel). Somit kann das Kind nun auch begreifen, dass andere Menschen entsprechend der Befriedigung ihrer Bedürfnisse handeln. Eine Differenzierung zwischen der eigenen Perspektive und der des Gegenübers ist jedoch noch nicht möglich. Die Ausbildung und das Verständnis von Metarepräsentationen beginnen im Alter von etwa vier Jahren. Das Kind ist nun in der Lage Repräsentationen als solche zu verstehen sowie Relationen zwischen diesen zu begreifen. Kinder verstehen nun, dass ein mentales Abbild nicht eins zu eins der Realität entsprechen muss. Die Ausbildung dieser Metarepräsentationen befähigt das Kind, das Konzept falscher Überzeugungen, eine wesentliche Grundlage der ToM-Fähigkeit, zu begreifen. Im Gegensatz zu den Modultheoretikern, die davon ausgehen, dass die Entwicklung der Fähigkeit zur ToM einem angeborenen, genetisch determinierten Programm folgt, geht Perner innerhalb der Theorie-Theorie davon aus, dass Kinder ihre Theorie nur mittels Auseinandersetzung mit der (sozialen) Umwelt entwickeln bzw. weiter ausdifferenzieren können. Somit gilt die soziale Umwelt und darüber hinaus die Auseinandersetzung mit ihr als eine wesentliche Grundlage der Entwicklung von ToM-Fähigkeiten.

Kritisch anzumerken hinsichtlich der Theorie Theorie ist, dass diese postulierten Prozesse verhältnismäßig umfangreiche kognitive Kapazitäten erfordern, ToM-Prozesse jedoch

oftmals sehr rasch und teilweise ohne Beteiligung expliziter Prozesse ablaufen (Frith & Frith, 2008).

1.2.4 Exekutive Funktionen Theorie

Exekutive Funktionen beschreiben frontallhirnassoziierte Funktionen, wie Handlungskontrolle, Flexibilität des Verhaltens sowie seine Adaptation an die Umwelt. Dazu zählt ebenso die Inhibition (teilweise automatischer) unerwünschter Reaktionen. Exekutive Funktionen werden in Zusammenhang mit der ToM-Fähigkeit gebracht. So ist mentale Flexibilität Voraussetzung, wenn sich das Kind von der eigenen (dominanten) mentalen Perspektive lösen muss, um die (möglicherweise abweichende) mentale Perspektive einer anderen Person einnehmen zu können. Auch hinsichtlich der Handlungskontrolle im Sinne von Inhibition automatisch-dominanter Reaktionsmuster kommt exekutiven Funktionen innerhalb des ToM-Prozesses möglicherweise Bedeutung zu.

Theoretiker wie Russell (Russell, 1996) gehen davon aus, dass die Verbesserung der ToM-Fähigkeit der Kinder im Alter von etwa vier Jahren vor allem auf die Entwicklung exekutiver Funktionen zurückzuführen ist. Hierbei nimmt Russell an, dass exekutive Funktionen Voraussetzung für die Entwicklung eines Selbstbewusstseins (i.S. von Erleben eigener Agentenschaft) sind. Erst das Erleben der eigenen Person als Agens ermöglicht es eigene mentale Konzepte sowie die anderer Personen zu verstehen. Die typischerweise zur Erfassung der ToM eingesetzten „*false belief*“-Aufgaben erfordern in hohem Maße ebenso exekutive Fähigkeiten. So muss z.B. in der klassischen „*Anne und Sally Aufgabe*“ das Kind den eigenen mentalen Zustand (das Wissen, die Schokolade ist in dem Korb) hemmen, um die Aufgabe richtig lösen zu können und die falsche Annahme des Charakters (*false belief*) - der Protagonist wird im Schrank nach der Schokolade suchen – nennen zu können (Moore, Jarrold et al., 1995).

Während Russell (Russell, 1996) annimmt, exekutive Funktionen gehen der Entwicklung der ToM Fähigkeiten voraus, beurteilen Perner und Lang (Perner & Lang, 1999) die ToM-Fähigkeit als eine wesentliche Voraussetzung zur Entwicklung exekutiver Funktionen. Die Autoren nehmen an, erst die metarepräsentationale Kontrolle erlaube die Unterdrückung konkurrierender Handlungsalternativen. Auch sei der Aufschiebung einer Belohnung bzw. einer aktuellen Handlungstendenz besser möglich, wenn das Kind diese nur als aufgeschoben und zu einem späteren Zeitpunkt durchaus realisierbar vorstelle (Bischof-Köhler, 2000).

1.3 Theory of Mind und assoziierte neuropsychologische Funktionen

Wie in dem vorherigen Abschnitt beschrieben werden verschiedene neuropsychologische Funktionen mit der Fähigkeit zur ToM in Zusammenhang gebracht. Neben den exekutiven Funktionen ist hier ebenso Sprache zu nennen. Unterschiedliche Konzeptualisierungen der Zusammenhänge stehen derzeit zur Diskussion. Von Siegal und Varley werden beispielsweise sowohl exekutive Funktionen als auch Sprache als „*co-opted-Systems*“, die mit der ToM-Fähigkeit assoziiert sind, angesehen. Diese *co-opted Systems* sind jeweils an einer bestimmten Art von ToM-Leistungen beteiligt. So stellt beispielsweise die Grammatik nach Meinung der Autoren einen Code bereit, mittels dessen eine (falsche) Prämisse in eine andere eingebettet werden kann. (Beispiel der Autoren: John denkt (fälschlicherweise), dass die Kekse im Küchenschrank sind). Im Gegensatz dazu sind die „*core-Systems*“ der ToM zu nennen, mit denen die *co-opted Systems* in Verbindung stehen und die von den Autoren als domänen-spezifisch konzeptualisiert werden (Siegal & Varley, 2002).

1.3.1 Exekutive Funktionen

Die Beziehung zwischen exekutiven Funktionen und ToM wird derzeit kritisch diskutiert (Bird, Castelli et al., 2004, Rowe, Bullock et al., 2001, Siegal & Varley, 2002, Stone & Gerrans, 2006). Exekutive Funktionen und ToM können distinkt beeinträchtigt sein (Bird, Castelli et al., 2004). Dennoch werden in zahlreichen Studien Zusammenhänge berichtet (z.B. (McNamara & Durso, 2003, Pickup, 2008, Saltzman, Strauss et al., 2000). Zumeist sind es Studien mit entwicklungspsychologischem Hintergrund, die eine enge Assoziation der beiden Konzepte exekutiven Funktionen und ToM vorschlagen bzw. berichten (Perner, Lang et al., 2002). Wie zuvor beschrieben, beziehen sich verschiedene Entwicklungsansätze der ToM auf den entwicklungspsychologischen Zusammenhang beider Konzepte. Wie zuvor dargelegt, nimmt Russell (Russell, 1996) an, dass die exekutiven Funktionen notwendige Voraussetzung zur Ausbildung der ToM darstellen. Perner und Lang (Perner & Lang, 1999) hingegen gehen von einem umgekehrten Zusammenhang aus. Die Fähigkeit zur ToM, insbesondere die Fähigkeit zur metarepräsentationalen Kontrolle, erlaube die Unterdrückung konkurrierender Handlungsalternativen und ermögliche somit die Ausbildung exekutiver Funktionen.

Da es sich sowohl bei der ToM-Fähigkeit als auch bei den exekutiven Funktionen um frontal-hirnassoziierte Konzepte handelt, lässt sich ihr etwa zeitgleiches Auftreten im Verlauf der kindlichen Entwicklung schwer von Reifungsprozessen trennen. Zumeist sind es Studien mit entwicklungspsychologischem Hintergrund, die einen Zusammenhang zwischen beiden Fähigkeiten berichten. Im Gegensatz dazu zeigen Studien, in denen die eingeschlossenen Probanden aus der Population der Erwachsenen rekrutiert werden, oft dissoziierte Beeinträchtigungen beider Fähigkeiten (Bird, Castelli et al., 2004, Pickup, 2008). Somit ließe sich

spekulieren, ob die berichteten Zusammenhänge zwischen exekutiven Funktionen und der Fähigkeit zur ToM möglicherweise vor allem auf Reifungsprozessen basieren, sich aber ein genereller Zusammenhang beider Fähigkeiten eher nicht belegen lässt.

In diesem Zusammenhang ist die Differenzierung affektiver und kognitiver ToM Leistungen erneut aufzugreifen, da auch eine enge Assoziation exekutiver Funktionen besonders mit den kognitiven ToM-Teilleistungen vorgeschlagen wird (Kalbe, Schlegel et al., 2010). Wenn kognitive ToM-Teilleistungen das rationale Erschließen mentaler Zustände des Gegenübers bezeichnen, können hierbei Abstraktionsfähigkeit sowie mentale Flexibilität als Voraussetzung angesehen werden (Moore, Jarrod et al., 1995). Ebenso zählt die Inhibitionsfähigkeit der dominanten Handlungsimpulse besonders beim Erschließen falscher Überzeugungen dazu. Der mit exekutiven Funktionen assoziierte dorsolaterale präfrontale Kortex wird von diesen Autoren ebenfalls als neurales Korrelat kognitiver ToM-Leistungen vorgeschlagen (Kalbe, Schlegel et al., 2010, Montag, Schubert et al., 2008).

1.3.2 Sprache

Derzeit besteht kein Konsens hinsichtlich der Konzeptualisierung des Zusammenhangs zwischen ToM-Fähigkeit und Sprache, welche z.B. auch als co-opted System der ToM bezeichnet wurde (Baron-Cohen, Baldwin et al., 1997, Siegal & Varley, 2002, Siegal & Varley, 2006). Der Sprache kommt in mehrfacher Hinsicht eine Bedeutung in Hinblick auf die ToM zu. Zum einen werden bei sprachlichen Äußerungen z.B. mittels Prosodie auch emotionale Inhalte bzw. Aspekte vermittelt (Monetta, Cheang et al., 2008, Pell & Leonard, 2003). Zum anderen erfordert das Verständnis verschiedener sprachlich-stilistischer Mittel wie Ironie, Metaphern oder auch Sarkasmus ebenfalls ToM-Leistungen (Monetta, Grindrod et al., 2009). Darüber hinaus wird der ToM unterschiedliche Bedeutung hinsichtlich des Spracherwerbs zugeschrieben (Baron-Cohen, Baldwin et al., 1997, Siegal & Varley, 2006), wobei Baron-Cohen und Mitarbeiter (Baron-Cohen, Baldwin et al., 1997) einen positiven Einfluss der ToM-Fähigkeit auf den Spracherwerb annehmen. So erleichtern die Verfolgung der Blickbewegungen sowie der Mechanismus geteilter Aufmerksamkeit dem Kind der Intention des Sprechers zu folgen und so neue Worte zu erfassen. Hierzu passt auch der Befund, dass autistische Kinder, denen mangelnde ToM-Fähigkeit als ein Kerndefizit zugeschrieben wird (Baron-Cohen, Leslie et al., 1985) und die Beeinträchtigungen der geteilten Aufmerksamkeit zeigen (Baron-Cohen, Baldwin et al., 1997), in ihrer Sprachentwicklung deutlich verzögert sind. Ebenso zeigen taubstumme Kinder, deren Eltern nicht native Sprecher der Gebärdensprache sind, eine verzögerte Entwicklung der ToM (Peterson & Siegal, 1999) und schneiden auch in non-verbale ToM-Aufgaben schlechter ab

(Figueras-Costa & Harris, 2001). Sind hingegen die Eltern „*native signers*“, zeigen taubstumme Kinder keinerlei Entwicklungsverzögerung (de Villiers, 2005).

Im Erwachsenenalter scheinen ToM und Sprache distinkt voneinander störbar zu sein (Siegal & Varley, 2006). Auch Apperly und Kollegen berichten über erhaltene ToM-Fähigkeiten eines Patienten, der nach linkshemisphärischem Schlaganfall eine Aphasie entwickelte und deutliche Beeinträchtigungen sprachlicher Funktionen wie Syntax und Grammatik zeigte (Apperly, Samson et al., 2006).

Die Beziehung zwischen ToM und Sprache lässt sich am ehesten als bidirektional beschreiben. Zum einen erlauben uns elaborierte sprachliche Fähigkeiten einen differenzierteren und umfangreicheren Zugang zu den Gefühlen und Gedanken anderer Personen („since language is a ‚print out‘ of some one else’s mind“ (Baron-Cohen & Saxe, 2007)). Zum anderen erleichtert ToM-Fähigkeit vermutlich den Spracherwerb, so kann die Blickbewegung des Sprechers dem Kind helfen, neue Wörter bzw. ihre Bedeutung zu dekodieren. Sprache erleichtert außerdem während der Entwicklung die Konstruktion des Konzepts mentaler Zustände (Baron-Cohen & Saxe, 2007).

Dekodieren emotionaler Prosodie kann als eine Facette des ToM-Prozesses konzeptualisiert werden. Des Weiteren kann das Verständnis von Humor oder Sarkasmus das Erfassen mentaler Zustände erfordern. Ebenso basiert das Verständnis von Ironie als komplexe sozial-kognitive Leistung, die mittels Sprache transportiert wird, oftmals auf ToM-Prozessen (Monetta, Grindrod et al., 2009).

1.4 Anatomische und physiologische Grundlagen der Theory of Mind-Fähigkeiten

Im Folgenden werden in der gebotenen Kürze sowohl neuroanatomische als auch physiologische Grundlagen der ToM-Leistungen dargestellt.

1.4.1 Neuroanatomische Grundlagen der Theory of Mind-Fähigkeiten

Auf der neuroanatomischen Ebene werden verschiedene Hirnareale mit ToM in Verbindung gebracht, so wird in verschiedenen Metaanalysen ein komplexes neuroanatomisches Netzwerk beschrieben, welches den ToM-Leistungen zugrunde liegen soll (Carrington & Bailey, 2009, Frith & Frith, 1999, van Overwalle & Baetens, 2009). Frith und Frith beschreiben ein neuroanatomisches ToM-Netzwerk bestehend aus dem Sulcus temporalis superior (STS), der temporoparietalen Übergangsregion, den Temporalpolen sowie Teilen des ventromedialen präfrontalen Kortex (Frith & Frith, 1999). Darüber hinaus wird teilweise ebenso die

Amygdala als Bestandteil dieses Netzwerkes vorgeschlagen (Adolphs, 2003, Adolphs, 2010), ebenso wie der somatosensorische Kortex (Adolphs, 1999). Brothers beschreibt den orbitofrontalen Kortex, den STS sowie die Amygdala als das „soziale Gehirn“, wobei sie ebenso annimmt, dass inferotemporalen kortikalen Regionen einschließlich der Temporalpole sowie dem zingulären Gyrus eine wesentliche Rolle zukommt (Brothers, 1990). Die besondere Bedeutung des medialen präfrontalen Kortex - einschließlich des anterioren zingulären Kortex (ACC) - hinsichtlich sozialer Kognition wird von Amodio und Frith (Amodio & Frith, 2006) herausgestellt. Anderen Regionen des Netzwerks schreiben diese Autoren eine eher generelle Rolle bei sozial-kognitiven Prozessen zu.

Carrington und Bailey (Carrington & Bailey, 2009) führen die teils heterogenen Ergebnisse der zahlreichen Studien auf die unterschiedlichen zum Einsatz kommenden Untersuchungsparadigmen zurück. So werden ToM-Leistungen mittels (Bilder-) Geschichten (Happe, Brownell et al., 1999, Völlm, Taylor et al., 2006), Cartoons (Gallagher, Happe et al., 2000) oder auch animierten geometrischen Figuren (Castelli, Happe et al., 2000) sowie ebenfalls interaktiven ToM-Paradigmen erfasst (Kircher, Blümel et al., 2009, Krach, Hegel et al., 2008). Zum Teil basieren die Paradigmen auf schematischem, zum Teil auf naturalistischem Material. In Abhängigkeit des eingesetzten Untersuchungsparadigmas unterscheiden sich die sprachlichen Anforderungen. Ebenso können die Instruktionen explizit oder implizit ToM erfordern. Des Weiteren wird unterschieden zwischen „online“- (z.B. Stein-Schere-Papier oder Gefangenendilemma) sowie „offline“-Paradigmen (z.B. Cartoons oder Faux-pas Geschichten).

In ihrer Übersichtsarbeit unterscheiden Carrington und Bailey zwischen „core“ Regionen der ToM, wie Teilen des präfrontalen Kortex sowie des anterioren und parazingulären Kortex, dem STS und der temporoparietalen Übergangsregion im Gegensatz zu anderen, als ‚peripher‘ bezeichneten Regionen. Damit folgen die Autoren der Annahme von Brothers (Brothers, 1990), dass der sozialen Kognition ein Netzwerk interkonnektiv verbundener Hirnareale zugrunde liegt.

Ebenso wird das Konzept der Spiegelneurone (Gallese, Fadiga et al., 1996, Rizzolatti, Fadiga et al., 1996) in Zusammenhang mit den neuroanatomischen Grundlagen der ToM diskutiert. Diese zunächst bei Affen beschriebenen neuronalen Netzwerke zeigten sich in fMRI-Studien auch im menschlichen Gehirn aktiviert, wobei die Lokalisation und Bedeutung innerhalb der ToM-Prozesse diskutiert wird (Iacoboni, Molnar-Szakacs et al., 2005, Kilner, Neal et al., 2009, van Overwalle & Baetens, 2009). Teilweise werden die Spiegelneurone als neurales Korrelat speziell der Simulation innerhalb des ToM-Prozesses diskutiert (Blair,

2005, Gallese, 2007, Gallese & Goldmann, 1998). In einer aktuellen Übersicht wird zwischen einem „*mirror*“ und „*mentalizing*“ System unterschieden, die Spiegelneurone werden als neurales Korrelat des ToM-Prozesses innerhalb des „*mirror*“ Systems konzeptualisiert (van Overwalle & Baetens, 2009).

Verschiedene Teilprozesse des ToM Konstrukts und ihr neuroanatomisches Korrelat

Innerhalb des komplexen ToM-Prozesses lassen sich einzelne Teilkomponenten differenzieren, diese Teilprozesse werden teilweise den einzelnen, in den ToM-Prozess involvierten Hirnregionen zugeschrieben (z.B. (Frith & Frith, 2003).

Dem ventromedialen präfrontalen Kortex wird besonders hinsichtlich der Überwachung möglicher Konsequenzen, insbesondere in Abhängigkeit von Belohnung und Bestrafung, eine wesentliche Rolle zugeschrieben (Amodio & Frith, 2006). Shamay-Tsoory hebt besonders den orbitofrontalen Kortex hervor (Shamay-Tsoory, Tomer et al., 2004). Dieser Struktur wurde ebenso bezüglich der Evaluation von Konsequenzen eine wesentliche Rolle zugeschrieben (z.B. (Rolls & Grabenhorst, 2008). Der anteriore zinguläre Kortex ist ebenfalls in das Monitoring komplexer Handlungen involviert, dieser Struktur wird besonders hinsichtlich sozial-kognitiver Prozesse wie z.B. der Selbstreflexion, Bedeutung zugemessen (Amodio & Frith, 2006).

Frith und Frith (2003) verorten im STS einen „*Agency Detection Mechanismus*“, der besonders biologische Bewegungen (d.h. Bewegungen, die von Akteuren (zumeist Lebewesen), denen Urheberschaft zugeschrieben werden kann, ausgeführt werden) sowie Augenbewegungen registriert. Weiterhin schreiben die Autoren den Neuronen innerhalb dieser Struktur eine Präferenz für soziale Stimuli zu. Diese Präferenz wird ebenso für den fusiformen Gyrus beschrieben. Der temporoparietalen Übergangsregion hingegen wird für die Repräsentation der Ziele und Intentionen als wichtig erachtet (Saxe & Kanwisher, 2003, van Overwalle & Baetens, 2009). Den Temporalpolen kommt besonders hinsichtlich des Zugangs zu sozialem Wissen in Form „*sozialer Skripts*“ Bedeutung zu (Frith & Frith, 2003). Der Amygdala, als wesentliche Struktur an der Verarbeitung von Emotionen beteiligt (LeDoux, 2003), wird auch hinsichtlich der ToM eine integrative Funktion zugeschrieben (Adolphs, 1999), wobei ihre Beteiligung kritisch diskutiert wird (Adolphs, 2010, Carrington & Bailey, 2009). In einigen Studien zeigt sich der Precuneus während ToM-Prozessen aktiviert. Hier wird vermutet, dass dieser für den Abruf der im Gedächtnis enkodierten Situationen sowie deren Abgleich mit dem gegenwärtigen Kontext relevant ist und somit eine Auswahl der angemessenen Handlung bzw. des Ziels ermöglicht (van Overwalle & Baetens, 2009).

Wie in Abschnitt 1.1.1 dargelegt, werden in aktuellen Arbeiten zunehmend affektive und kognitive ToM-Teilleistungen unterschieden. Diese Differenzierung betrifft ebenso neurale Strukturen (Hynes, Baird et al., 2006, Völlm, Taylor et al., 2006). Affektive ToM-Teilleistungen werden insbesondere mit dem ventromedialen präfrontalen Kortex in Verbindung gebracht. Evidenz zur Unterstützung dieser Annahme findet sich sowohl in funktionell-bildgebenden (Hynes, Baird et al., 2006, Völlm, Taylor et al., 2006) als auch in Läsionsstudien (Shamay-Tsoory, Tomer et al., 2003, Shamay-Tsoory, Tomer et al., 2004). Hingegen wird der dorsolaterale präfrontale Kortex als neurales Korrelat speziell der kognitiven ToM-Teilleistungen beschrieben (Kalbe, Schlegel et al., 2010, Montag, Schubert et al., 2008). Interessanterweise sind die Basalganglien, deren Beteiligung an ToM-Prozessen aktuell diskutiert wird (Alegre, Rodríguez-Oroz et al., 2010), über parallel organisierte frontostriatale Schaltkreise mit diesen Regionen des präfrontalen Kortex verbunden (Alexander, DeLong et al., 1986). Unterschieden werden insgesamt fünf Schaltkreise. In diesem Kontext sind besonders der frontostriatal limbische sowie der dorsolaterale striatale Schaltkreis relevant, da diese als Korrelat der ToM-Prozesse diskutiert werden und somit eine Beteiligung der Basalganglien an ToM-Prozessen nahe legen würden. Möglicherweise lässt sich ersterer besonders mit affektiven ToM-Teilleistungen in Verbindung bringen, während letzterer eher mit kognitiven ToM-Teilleistungen assoziiert zu sein scheint (Kalbe, Grabenhorst et al., 2007, Kalbe, Schlegel et al., 2010).

Eine weitere Differenzierung, welche sich auch auf die neuroanatomische Ebene bezieht, wird von van Overwalle und Baetens vorgenommen. Die Autoren unterscheiden ein „*Mirror System*“ von einem „*Mentalizing System*“. Das *Mirror System*, bestehend aus dem anterioren intraparietalen Sulcus und dem prämotorischen Kortex, vermittelt die Wahrnehmung von Bewegungen einzelner Körperteile, unabhängig von weiterer z.B. sprachlicher (oder visueller) Information. Ebenso ist es aktiviert, wenn diese Bewegungen selbst ausgeführt werden. Weiterhin ist der posteriore STS in das System involviert, wenn Bewegungen des ganzen Körpers bzw. Blickbewegungen analysiert werden. Daher wird das *Mirror System* von den Autoren auch als „*action understanding system*“ bezeichnet. Das *Mentalizing System* hingegen umfasst die temporoparietale Übergangsregion, den Precuneus sowie den medialen präfrontalen Kortex. Dieses neurale Netzwerk wird rekrutiert wenn Personen versuchen, die mentalen Zustände anderer zu erschließen, wobei keine detaillierten Informationen zu den Bewegungen bzw. Handlungssequenzen (*biological motions*) oder den sozialen Akteuren vorliegen. Die Autoren diskutieren eine Interaktion beider Systeme, postulieren aufgrund der von ihnen durchgeführten Metaanalyse von ca. 180 fMRI-Studien jedoch distinkte neurale Korrelate (van Overwalle & Baetens, 2009).

Des Weiteren schlägt Abu-Akel eine frontal-temporale Differenzierung neuroanatomischer Strukturen, die hinsichtlich der ToM-Leistungen relevant sind, vor. Hierbei schreibt er den temporalen Strukturen eine zentrale Rolle bei der Verarbeitung ToM relevanter Stimuli (z.B. Gesichtsausdrücke oder Blickbewegungen) zu. Sie tragen daher zur ToM-Kompetenz bei. Präfrontalen Strukturen hingegen kommt seiner Ansicht nach besonders in Bezug auf die Anwendung der ToM-Fähigkeit in spezifischen Situationen Bedeutung zu. Diese sind somit für die ToM-Performanz relevant (Abu-Akel, 2003a).

1.4.2 Neurophysiologische Grundlagen der Theory of Mind-Fähigkeiten

Neben den neuroanatomischen lassen sich ebenso neurophysiologische Grundlagen der ToM beschreiben. Eine zentrale Rolle wird hierbei dem Neuropeptid Oxytocin, welches auch als „Bindungshormon“ bezeichnet wird, zugeschrieben (Domes, Heinrichs et al., 2007). Oxytocin ist an komplexen sozialen Prozessen wie z.B. dem Affiliationsverhalten (bzw. „social bonding“) beteiligt (Bartz & Hollander, 2006, Insel, 1997). Ebenso wurde eine Steigerung des Vertrauens zu den Mitspielern nach nasaler Oxytocingabe bei Versuchspersonen in einem ökonomischen Vertrauensspiel berichtet (Kosfeld, Heinrichs et al., 2005). Darüber hinaus beschreiben Domes und Kollegen (Domes, Heinrichs et al., 2007) eine verbesserte Mentalisierungsfähigkeit der Versuchspersonen in Abhängigkeit von Oxytocingabe. Hammock und Young (Hammock & Young, 2006) diskutieren die Relevanz von Oxytocin bei Patienten, die eine Autismus-Spektrum-Störung aufweisen. Diese Patienten, deren ToM-Defizite als charakteristisch für das Störungsbild angesehen werden, weisen geringere Levels des Neuropeptids im Blutplasma auf. Daher wird Oxytocin als Mittel zur Behandlung dieser Patientengruppe diskutiert, um deren soziale sowie kommunikative Fähigkeiten zu verbessern (Bartz & Hollander, 2008). Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass dem Neuropeptid Oxytocin vermutlich eine modulierende Wirkung innerhalb der ToM-Prozesse zukommt.

Die mögliche Beteiligung des Neurotransmitters Dopamin an ToM-Prozessen wurde erstmals in der „*neurochemischen Hypothese der ToM*“ beschrieben (Abu-Akel, 2003b). Der Autor beschreibt Veränderungen der ToM-Fähigkeit bei Patienten, die an Schizophrenie erkrankt sind, und erklärt diese in Abhängigkeit der bei dieser Patientengruppe vorliegenden Veränderungen im dopaminergen System. Er postuliert, dass serotonerge und dopaminerge Dysfunktionen zu dem Auftreten der ToM-Defizite führen. Zum einen seien (1) neuroanatomische Regionen, die zentral an den ToM-Prozessen beteiligt sind, wie speziell der präfrontale Kortex, der temporoparietale Übergang sowie der anteriore zinguläre Kortex, dopaminerg sowie serotonerg innerviert. Weiterhin seien (2) mit ToM assoziierte kognitive Fähigkeiten wie exekutive Funktionen und Sprache oftmals in Folge einer gestörten Transmission

innerhalb dieser Transmittersystemen beeinträchtigt. Zum anderen sei (3) das dopaminerge System für die Vorhersage von Konsequenzen sehr relevant, eine Fähigkeit, die ebenfalls eng mit ToM assoziiert zu sein scheint. Des Weiteren sind (4) Dysfunktionen beider Transmittersysteme bei Patienten, die an Schizophrenie oder an Autismus erkrankt sind, beschrieben. Für beide Patientengruppen sind bereits ToM-Defizite beschrieben (Baron-Cohen, Leslie et al., 1985, Brüne, 2005).

Auch Insel, der fragt, „*Is social attachment an addictive disorder?*“, vermutet, dass Dopamin in komplexe sozial-kognitive Prozesse involviert ist (Insel, 2003). Weiterhin sei angemerkt, dass einige Ergebnisse aus Tierstudien auf eine dopaminerge Modulation komplexer sozialer Verhaltensweisen wie z.B. des Affiliationsverhaltens hinweisen (Wang & Aragona, 2004). Des Weiteren wird ein erhöhtes Vorkommen dopaminerger Rezeptoren bei Menschen jedoch nicht bei Makkaken, in für ToM relevanten Strukturen beschrieben (Raghanti, Stimpson et al., 2008). Makkaken, die evolutionär verwandt sind, verfügen jedoch nicht über elaborierte ToM-Fähigkeiten. Die Unterschiede hinsichtlich des Vorkommens dopaminerger Rezeptoren zeigten sich z.B. im anterioren zingulären Kortex (BA 32), eine Region, die ebenfalls bei ToM-Prozessen relevant zu sein scheint. Ebenso wird eine dopaminerge Modulation der Amygdala beschrieben (Delaveau, Salgado-Pineda et al., 2007, Tessitore, Hariri et al., 2002), eine Struktur, deren Einfluss innerhalb der ToM-Prozesse diskutiert wird (Adolphs, 2010). Auf Grundlage bisheriger Studien muss allerdings derzeit noch unklar bleiben, ob dem Dopamin neben seiner Beteiligung an kognitiven (Nieoullon, 2002) sowie emotional regulativen Funktionen (Salgado-Pineda, Delaveau et al., 2005) auch hinsichtlich der ToM-Fähigkeit ein modulierender Einfluss zukommt.

Interessanterweise wird von McGregor und Kollegen eine Interaktion zwischen Dopamin und Oxytocin beschrieben, die die Autoren im mesolimbischen Belohnungssystem vermuten und als potenzielle Basis komplexen sozialen Verhaltens in Betracht ziehen (McGregor, Callaghan et al., 2008, Young, Liu et al., 2008).

Neben Strukturen wie den Nucleus caudatus und das Putamen, zusammenfassend auch als Striatum bezeichnet, den externen und internen Globus pallidus sowie ebenfalls den Nucleus subthalamicus umfassen die Basalganglien funktionell ebenso die Substantia nigra. Diese lässt sich weiterhin unterteilen in die Substantia nigra pars compacta sowie die Substantia nigra pars reticulata. Mit der Substantia nigra pars compacta umfassen die Basalganglien eine der Hauptgruppen dopaminerger Neurone des Mittelhirns. Die dopaminerger Neurone der pars compacta bilden die A9 Gruppe, die dopaminerger Neurone des ventralen tegmentalen Areals die A10 Gruppe und die dopaminerger Neuronen im retrorubalen Feld

bilden die A8 Gruppe. In der Substantia nigra pars compacta finden sich zu ca. 80% dopaminerge Neurone. Somit kommt dieser Struktur eine zentrale Bedeutung hinsichtlich des dopaminergen Neurotransmitterhaushaltes zu. Kommt es zu einer neurodegenerativen Veränderung dieser Kernstruktur, wie z.B. im Rahmen der Parkinson-Erkrankung, hat dies weit reichende Implikationen für das dopaminerge Neurotransmittersystem. Ob sich hinsichtlich der Beeinträchtigungen der ToM-Leistungen bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung ein Einfluss des pathophysiologisch veränderten dopaminergen Neurotransmittersystems feststellen lässt, ist derzeit noch nicht ausreichend untersucht.

1.5 Basalganglien-Erkrankungen: Eingeschlossene Patientengruppen

In den Studien dieser publikationsbasierten Dissertation werden zum einen Patienten mit Parkinson-Erkrankung (Manuskripte 1 und 2), zum anderen Patienten, die an einem Restless Legs Syndrom litten (Manuskripte 1 und 3), eingeschlossen. Beide Erkrankungen werden in dem folgenden Abschnitt dargestellt.

1.5.1 Parkinson-Erkrankung

Die Parkinson-Erkrankung zählt zu den degenerativen Erkrankungen des extrapyramidalen Systems und stellt eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen des höheren Erwachsenenalters dar. Die neuronale Degeneration betrifft insbesondere die dopaminergen Neurone in der Substantia nigra. Diese Neurone produzieren einen hohen Anteil des Dopamins, sodass nach ihrem Absterben die Balance des Neurotransmitterhaushalts verändert ist. Dopaminmangel führt unter anderem zu einer Verminderung der aktivierenden Wirkung der Basalganglien auf den Kortex. Die dopaminergen Neurone der Substantia nigra transportieren das Dopamin durch ihre Axone in das Putamen. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind in der Regel bereits 70-80% der dopaminergen Neurone abgestorben, erst nach diesem umfassenden Neuronenverlust zeigen sich die für die Erkrankung typischen motorischen Symptome .

Als Hauptsymptome der Parkinson-Erkrankung sind (Ruhe-)Tremor (Muskelzittern), Rigor (Muskelstarre) und Bradykinese (verlangsamte Bewegungsabläufe) bis hin zur Akinese (Bewegungslosigkeit) sowie eine posturale Instabilität (Haltungsinstabilität) zu nennen. Derzeit erfordert die Diagnosestellung eines Parkinson-Syndroms, die hauptsächlich klinisch erfolgt, das Vorliegen des Kernsymptoms der Bradykinese bzw. Akinese in Kombination mit zumindest einem der Kardinalsymptome Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität (UK PD Brain Bank Criteria, (Hughes, Ben-Shlomo et al., 1992)). Hierbei darf die posturale Instabilität nicht durch vestibuläre, cerebelläre, visuelle oder propriozeptive Dysfunktionen begründet

sein. Neben diesen Symptomen treten im Rahmen des Parkinson-Syndroms zahlreiche weitere Symptome auf. Dabei lassen sich Symptome auf sensibler, vegetativer, psychischer sowie kognitiver Ebene beschreiben (Oertel & Quinn, 1996).

Die Substantia nigra ist als eine Struktur der Basalganglien in die frontostriatalen Schaltkreise involviert. Die subkortikalen Basalganglien sind über Schleifensysteme mit dem Thalamus und präfrontalen Strukturen verbunden. Von Alexander wurden fünf parallel organisierte getrennte Schaltkreise beschrieben (Alexander, DeLong et al., 1986). Die subkortikalen Strukturen der Basalganglien sind über Strukturen des Thalamus mit verschiedenen Arealen des präfrontalen Kortex verbunden. Neben einer motorischen und einer okulomotorischen Schleife beschreibt Alexander drei mit so genannten höheren Funktionen assoziierte Schaltkreise. Diese verbinden Strukturen der Basalganglien mit dem dorsolateralen präfrontalen, dem orbitofrontalen bzw. dem anterioren zingulären Kortex (Alexander, DeLong et al., 1986). Die okulomotorische Schleife ist neben der Steuerung der Blickbewegungen an den Sakkaden beteiligt. Auch für Parkinson-Patienten wurden Veränderungen der Sakkadenbewegungen beschrieben (Crawford, Bennett et al., 2002). Die im Rahmen des idiopathischen Parkinson-Syndroms auftretenden Symptome werden mit den verschiedenen Schleifensystemen in Verbindung gebracht. Deren pathophysiologische Veränderungen ziehen umfangreiche Symptomkomplexe verschiedenster Art nach sich (Zgaljardic, Borod et al., 2006). Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen wie z.B. Störungen des Arbeitsgedächtnis oder der Flexibilität werden am ehesten mit dem dorsolateralen präfrontalen striatalen Schaltkreis assoziiert. Beeinträchtigungen sozial-kognitiver Funktionen hingegen mit dem Schaltkreis, der den orbitofrontalen Kortex umfasst. Die ebenso häufig auftretende Apathie sowie Störungen der Motivation werden Dysfunktionen des Schaltkreises, der die Basalganglien mit dem anterioren zingulären Kortex verbindet, zugeschrieben (Zgaljardic, Borod et al., 2006).

Am häufigsten tritt mit etwa 75-80% der Fälle, das idiopathische Parkinson-Syndrom auf. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit (Studie 2) werden ausschließlich Patienten, die an einem idiopathischen Parkinson-Syndrom leiden, eingeschlossen. Daneben gibt es das familiäre Parkinson-Syndrom, hierbei handelt es sich um eine genetisch-bedingte, vererbte Form, deren Auftreten jedoch relativ selten ist (Gasser 2001; Ramsden et al. 2001). Parkinson-Syndrome können auch symptomatisch auftreten. Diese sekundären Parkinson-Syndrome treten z.B. medikamenteninduziert (z.B. bei Gabe von Neuroleptika), vaskulär bedingt (z.B. bei zerebralen Mikroangiopathien (Morbus Binswanger)), metabolisch (z.B. Morbus Wilson, Hypoparathyreoidismus), posttraumatisch (die so genannte „Boxer Enzephalopathie“), toxininduziert (z.B. durch Kohlenmonoxid oder MPTP) oder auch entzündlich (z.B. bei

diffusen erregerbedingten Hirnerkrankungen wie der fortgeschrittenen HIV-Enzephalopathie) auf. Des Weiteren sind einige Formen spinocerebellärer Atrophien zu nennen, in deren Rahmen Parkinson-Symptome auftreten können.

1.5.2 Neuropsychologie der Parkinson-Erkrankung

Im Verlauf der Erkrankung können Patienten mit Parkinson-Erkrankung kognitive Dysfunktionen entwickeln, die das Ausmaß einer Demenz erreichen. Im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung weist diese Patientengruppe ein bis zu 5-6fach erhöhtes Risiko auf ein demenzielles Syndrom zu entwickeln (Aarsland, Zaccai et al., 2005, Riedel, Klotsche et al., 2008). Doch auch zu Beginn der Erkrankung bzw. zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigen sich bereits bei zahlreichen Patienten kognitive Defizite (Caviness, Driver-Dunckley et al., 2007, Muslimovic, Post et al., 2005). Diese kognitiven Leistungseinbußen bleiben häufig zu Beginn unerkannt, auch da die Patienten diese zunächst nicht berichten, da sie sich im Alltag nicht durch sie eingeschränkt fühlen. Am prominentesten sind bereits zu Beginn der Erkrankung exekutive Dysfunktionen (Caviness, Driver-Dunckley et al., 2007). Sowohl Patienten, die bereits medikamentöse Therapie erhalten, als auch nicht medizierte Patienten zeigen sich beeinträchtigt (Aarsland, Bronnick et al., 2009, Aarsland, Zaccai et al., 2005). Diese Symptome werden ebenfalls mit der Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra pars compacta in Verbindung gebracht, spezifisch ist hier die Assoziation zum dorsolateralen-präfrontalen-striatalen Schaltkreis zu nennen (Zgaljardic, Borod et al., 2006). Auf Verhaltensebene zeigen sich diese Defizite zu Beginn der Erkrankung z.B. in Problemen der Entscheidungsfindung oder einer in besonderem Maße ausgeprägten mentalen Rigidität. Des Weiteren werden Beeinträchtigungen der prospektiven Gedächtnisfähigkeit berichtet (Costa, Peppe et al., 2008). Im Verlauf der Erkrankung zeigen die Patienten zum Teil eine deutliche Verlangsamung der geistigen Prozesse (Bradyphrenie). Wenn die Patienten kognitive Defizite entwickeln, welche das Vollbild eines demenziellen Syndroms erlangen, zeigt sich zumeist ein so genanntes subkortikales Profil, d.h. besonders die instrumentellen Funktionen sind betroffen. So zeigen sich psychomotorische Verlangsamung, reduzierte Informationsgeschwindigkeit und teilweise ist auch die Sprachfähigkeit bzw. das Sprechen verändert.

Insgesamt werden die verschiedenen nicht-motorischen Symptome, die eine Veränderungen der Kognition, Motivation und Emotion bezeichnen und oftmals im Rahmen der Parkinson-Erkrankung auftreten, mit Veränderungen innerhalb der frontostriatalen Schaltkreise in Verbindung gebracht (Zgaljardic, Borod et al., 2006). Auch wird vermutet, dass ebenfalls die Beeinträchtigungen der Fähigkeit zur ToM mit den Veränderungen innerhalb der frontostriatalen Schaltkreise assoziiert sein könnten (Roca, Torralva et al., 2010, Yoshimura,

Yokochia et al., 2007). Des Weiteren sind exekutive Dysfunktionen als die prominentesten neuropsychologischen Defizite dieser Patientengruppe hervorzuheben (Caviness, Driver-Dunckley et al., 2007, Muslimovic, Post et al., 2005). Der Zusammenhang zwischen exekutiven Funktionen und der Fähigkeit zur ToM wird derzeit kritisch diskutiert (z.B. (Siegal & Varley, 2002). Zum einen wird ein Zusammenhang vermutet (Perner & Lang, 1999, Saltzman, Strauss et al., 2000), zum anderen können beide Funktionen dissoziiert beeinträchtigt sein (Pickup, 2008). Möglicherweise stehen exekutive Funktionen besonders mit kognitiven ToM-Teilleistungen in Zusammenhang (Kalbe, Grabenhorst et al., 2007, Kalbe, Schlegel et al., 2010). Daneben zeigen Parkinson-Patienten ebenso bei vermutlich eng mit ToM assoziierten Funktionen, wie z.B. der Fähigkeit, emotionale Gesichtsausdrücke zu dekodieren, Schwierigkeiten (Pell & Leonard, 2005).

1.5.3 Restless Legs Syndrom

Auch das Restless Legs Syndrom (RLS) ist mit einer Prävalenz zwischen 5-10% in der Allgemeinbevölkerung zu den häufigen neurologischen Störungen zu zählen (Trenkwalder, Paulus et al., 2005, Winkelmann, Finn et al., 2006). Patienten mit RLS leiden an Missempfindungen in den Beinen, diese können zum Teil auch schmerzhafter Natur sein. Weniger häufig sind ebenfalls die Arme betroffen. Die Beschwerden erfahren Verstärkung unter Ruhebedingungen und treten insbesondere in den Abendstunden auf. Unter Bewegung kommt es oftmals zu einer Besserung des Beschwerdebildes. Die idiopathische Form des RLS wird von sekundären Formen, z.B. RLS bedingt durch Eisenmangel und / oder Auftreten während der Schwangerschaft, abgegrenzt. In der vorliegenden Arbeit (Studie 3) werden ausschließlich Patienten mit idiopathischem RLS eingeschlossen. Die Diagnose wird hierbei von RLS-erfahrenen neurologischen Fachärzten gemäß den IRLS-SG Kriterien gestellt (Allen, Picchietti et al., 2003, Walters, LeBrocq et al., 2003).

Da RLS Symptome besonders während der Nacht bzw. in den Abendstunden auftreten und die Patienten oftmals aufgrund der RLS-Symptome Störungen der Nachtruhe erfahren, ist RLS zu den Schlafstörungen zu zählen. Letztlich ist die Pathophysiologie des RLS Symptoms derzeit noch nicht vollständig verstanden, eine Dysfunktion des dopaminergen Systems wird jedoch diskutiert (Paulus, Dowling et al., 2007, Wetter, Eisensehr et al., 2004, Zucconi, Manconi et al., 2007). Die Patienten profitieren oftmals von einer dopaminergen Substitutionstherapie (Trenkwalder, Hening et al., 2008). Die Ausprägung der RLS-Symptome ist assoziiert mit dem circadianen Rhythmus des dopaminergen Systems (Poceta, Parsons et al., 2009). Auch dieser Befund stützt die Annahme einer Dysfunktion innerhalb des dopaminergen Systems.

1.5.4 Neuropsychologie des Restless Legs Syndroms

Bisher haben nur wenige Studien die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit RLS untersucht. Hierbei zeigen sich insgesamt heterogene Resultate (Driver-Dunckley, Connor et al., 2009, Gamaldo, Benbrook et al., 2008, Pearson, Allen et al., 2006). Während Pearson und Kollegen vor allem über exekutive Dysfunktionen bei den untersuchten Patienten berichten (Pearson, Allen et al., 2006), zeigen sich die Patienten in einer anderen Stichprobe unbeeinträchtigt (Driver-Dunckley, Connor et al., 2009). Gamaldo und Kollegen vergleichen die Leistungen der RLS-Patienten mit denen schlafdeprivierter, neurologisch gesunder Kontrollprobanden. Hierbei schneiden die Patienten im Mittel besser ab (Gamaldo, Benbrook et al., 2008). Diese Befunde veranlassen die Autoren zu der Annahme eines Adaptionsmechanismus, d.h. dass sich die RLS-Patienten an den Schlafmangel anpassen und somit kognitive Defizite, zumindest teilweise, ausgleichen können. Kognitive Defizite, insbesondere exekutive Dysfunktionen, zeigen sich generell oftmals in Folge von Schlafdeprivation (Couyoumdjian, Sdoia et al., 2009). Auch weitere Funktionen, wie z.B. die Fähigkeit Emotionen zu erkennen, scheinen aufgrund von Schlafdeprivation Beeinträchtigung zu erfahren (van der Helm, Gujar et al., 2010).

1.6 Beeinträchtigungen der Theory of Mind im Rahmen verschiedener Erkrankungen

Zahlreiche aktuelle Publikationen berichten über Dysfunktionen der ToM-Fähigkeiten, wobei in den verschiedenen Studien bereits ein breites Spektrum unterschiedlichster neurologischer sowie psychiatrischer Erkrankungen abgedeckt wird.

1.6.1 Theory of Mind-Defizite bei Parkinson: Stand der Forschung

Bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung werden ToM-Defizite zum ersten Mal von Saltzman und Kollegen beschrieben (Saltzman, Strauss et al., 2000). Verglichen mit der Kontrollgruppe zeigt die Patientengruppe schlechtere Leistungen in zwei von vier ToM Aufgaben, darunter eine False belief Aufgabe sowie eine „online“ ToM Aufgabe („Spy Model“). Mengelberg und Mitarbeiter konnten diese Ergebnisse replizieren, die Autoren setzen neben einer non-verbalen Card Sorting Aufgabe ebenso eine False belief Aufgabe sowie first und second order ToM Geschichten ein (Mengelberg & Siegert, 2003). Péron und Kollegen arbeiten ebenfalls mit verbalem Material, spezifischer gesagt mit Faux-pas Geschichten (Péron, Vicente et al., 2009). Die Autoren differenzieren erstmals zwischen affektiven und kognitiven ToM-Leistungen bei Parkinson-Patienten und vergleichen die ToM-Leistungen von zwei Patientengruppen in unterschiedlichen Erkrankungsstadien. Hierbei berichten sie über Beeinträchtigungen in den kognitiven ToM-Fähigkeiten der Patienten, die im Krankheitsverlauf etwas weiter fortgeschritten sind. Außerdem untersuchen die Autoren den

Einfluss dopaminergener Medikation, finden jedoch keinen Unterschied in den ToM-Leistungen behandelter und nicht behandelter Patienten. Auch in einer anderen Studie wird kein Unterschied zwischen den ToM-Leistungen dopaminerg behandelter und unbehandelter Patienten berichtet (Roca, Torralva et al., 2010). Neben den Faux-pas Geschichten setzen ebenso wie auch Péron und Kollegen die Autoren in dieser Studie den *Reading the Mind in the Eyes-Test* ein (RMET, (Baron-Cohen, Jolliffe et al., 1997). Hier berichten die Autoren keine Unterschiede, in einer anderen Studie wird jedoch über ein schlechteres Abschneiden der Parkinson-Patienten im RMET berichtet (Mimura, Oeda et al., 2006). Yoshimura und Mitarbeiter beschreiben unbeeinträchtigte soziale Kognition bei einer Patientengruppe mit juvenilem Parkinsonismus und diskutieren diese Ergebnisse als Hinweis auf eine Abhängigkeit der ToM-Dysfunktionen von spezifischen Pathologien, die sich zwischen den einzelnen Subtypen des Parkinson-Syndroms unterscheiden (Yoshimura, Yokochia et al., 2007). So spekulieren die Autoren, deren untersuchte Patienten stärkere dopaminerge Degeneration in der nigrostriatalen Bahn im Vergleich zu der mesokortikalen Bahn aufweisen, dass beide Bahnsysteme in unterschiedlichem Ausmaß zur ToM-Performanz beitragen und betonen hier besonders den Beitrag des mesokortikolimbischen Systems innerhalb der ToM-Prozesse. Diese Strukturen sind ebenso eng mit dem ventromedialen präfrontalen Kortex assoziiert.

Auch die eng mit dem ToM-Konzept assoziierten Funktionen scheinen im Rahmen des Parkinson-Syndroms beeinträchtigt. So zeigen Parkinson-Patienten ebenso Schwierigkeiten bei der Verarbeitung emotionaler Aspekte der Prosodie (Breitenstein, Van Lancker et al., 2001, Pell & Leonard, 2003, Schröder, Möbes et al., 2006). Beeinträchtigungen der Fähigkeit, emotionale Prosodie zu dekodieren führen weiterhin zu Schwierigkeiten, die Intention des Sprecher in verbaler Kommunikation zu erfassen (Monetta, Cheang et al., 2008). Darüber hinaus zeigen Parkinson-Patienten Schwierigkeiten bei der Dekodierung emotionaler Gesichtsausdrücke (Pell & Leonard, 2005, Yip, Lee et al., 2003). Berg und Mitarbeiter, die sprachliche Defizite bei Parkinson-Patienten untersuchen, berichten über Schwierigkeiten bei dem Erschließen der Intention der Charaktere in der Gruppe der Parkinson-Patienten. Für eine Untergruppe der Patienten mit kognitiven Dysfunktionen berichten die Autoren, dass diese Patienten neben dem schlechteren Abschneiden in dem Untertest „Schlussfolgerungen ziehen“ z.B. auch in den Untertests „Metaphern verstehen“ sowie „Ambiguitäten verstehen“ schlechter abschneiden (Berg, Bjornram et al., 2003). Auch Benke und Mitarbeiter beschreiben Beeinträchtigungen der untersuchten Parkinson-Patienten hinsichtlich Rezeption und Produktion emotionaler Prosodie. Ebenso zeigen diese Patienten Schwierigkeiten bei der Verarbeitung humorvoller Cartoons (Benke, Bosch et al., 1998). McNamara und Durso untersuchen verbales, paralinguistisches und nonverbales

Verhalten bei Parkinson-Patienten und beschreiben reduzierte pragmatische Kommunikationsfähigkeiten, welche sich wie z.B. Rollenübernahme in der Kommunikation als ToM-Defizite konzeptualisieren lassen (McNamara & Durso, 2003). Des Weiteren werden Defizite der Patienten bei dem Verständnis ironischer Äußerungen in Zusammenhang mit ToM-Dysfunktionen berichtet (Monetta, Grindrod et al., 2009).

Verschiedene Studien berichten bereits über ToM-Defizite bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung (Mengelberg & Siegert, 2003, Saltzman, Strauss et al., 2000). Die systematische und differenzierte Untersuchung affektiver und kognitiver ToM-Leistungen hat erst begonnen und erste Studien untersuchen ebenso den Einfluss des Dopamins hinsichtlich der ToM-Leistungen dieser Patientengruppe (Péron, Vicente et al., 2009, Roca, Torralva et al., 2010).

1.6.2 Restless Legs Syndrom und Theory of Mind

Hinsichtlich der in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Patientengruppe mit RLS lassen sich bisher keine Studien zur Untersuchung der ToM-Fähigkeiten benennen. Auch assoziierte neuropsychologische Konzepte, wie z.B. die Fähigkeit, emotionale Gesichtsausdrücke zu dekodieren, wurden bisher nicht untersucht. Somit stellt die hier vorgelegte Studie (Manuskript 3) die erste Studie dar, die die ToM-Leistungen bei RLS-Patienten untersucht.

Insgesamt untersuchen bisher nur wenige Studien neuropsychologische Funktionen bzw. deren Veränderung in Assoziation mit dem RLS. Wie in Abschnitt 1.5.4 bereits dargelegt, werden bisher in der Literatur in Zusammenhang mit dem RLS vor allem exekutive Dysfunktionen diskutiert. Hierbei zeigen sich insgesamt heterogene Befunde. So werden einerseits die exekutiven Funktionen in einer Untersuchung als beeinträchtigt beschrieben (Pearson, Allen et al., 2006), andererseits zeigen sich auch mit den Kontrollprobanden vergleichbare Ergebnisse in der RLS-Gruppe (Driver-Dunckley, Connor et al., 2009). Des Weiteren wird ein Adaptationsmechanismus für die Gruppe der RLS-Patienten diskutiert. Somit wird vermutet, dass die Patienten an den Schlafmangel adaptieren bzw. somit seinen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit ausgleichen können. In wie weit exekutive Funktionen mit der Fähigkeit zur ToM zusammenhängen, ist ebenfalls noch Gegenstand der Diskussion (Pickup, 2008, Siegal & Varley, 2002). Sollte es einen Zusammenhang zwischen beiden Funktionen geben, ließe sich daraus die Hypothese ableiten, dass auch Patienten mit RLS, sofern die Patienten exekutive Dysfunktionen wie von Pearson und Kollegen vermutet (Pearson, Allen et al., 2006) aufweisen, in Zusammenhang mit exekutiven Dysfunktionen Defizite in den ToM-Leistungen entwickeln. RLS wird zu den Schlafstörungen gezählt. Schlafdeprivation kann sich auf Leistungen des präfrontalen Kortex negativ auswirken, ein

Zusammenhang zwischen exekutiven Funktionen und Schlafdeprivation wird beschrieben (Couyoumdjian, Sdoia et al., 2009). Möglicherweise führt Schlafdeprivation somit auf direkte sowie indirekte Weise zu einer Beeinträchtigung der ToM. Direkt, da auch ToM-Fähigkeiten in besonderem Maße von Regionen bzw. Funktionen des präfrontalen Kortex abhängen, sowie indirekt, da möglicherweise eine Assoziation zwischen exekutiven Funktionen und ToM-Leistungen besteht und Schlafdeprivation über eine Beeinträchtigung exekutiver Funktionen ebenso ToM-Fähigkeiten dysfunktional beeinflusst. Weiterhin ist interessanterweise zu erwähnen, dass in einer Studie über Beeinträchtigungen der Fähigkeit Emotionen zu erkennen in Abhängigkeit von Schlafdeprivation berichtet wird (van der Helm, Gujar et al., 2010). Auch aus dieser Perspektive lässt sich ein negativer Einfluss der Schlafdeprivation auf die Fähigkeit zur ToM, die eng mit der Fähigkeit zur Emotionserkennung zusammenhängt, vermuten.

Bisher wurden die ToM-Leistungen bei Patienten mit RLS nicht untersucht, jedoch sind ebenso keine Studien verfügbar, die assoziierte Konzepte, wie z.B. die Fähigkeit Emotionen zu erkennen, bei dieser Patientengruppe untersuchen. Untersuchungen beispielsweise der Fähigkeit zur Erfassung von Prosodie stehen bei dieser Patientengruppe ebenfalls noch aus. Somit stellt die hier vorgestellte Studie 3 die erste Untersuchung zur Erfassung der ToM-Leistungen von Patienten mit RLS dar.

2 Eigene Arbeiten

2.1 Manuskript 1: Übersichtsartikel über die Beeinträchtigungen der Theory of Mind bei verschiedenen Basalganglien-Erkrankungen

Bodden M., Dodel R. & Kalbe E. (2010). Theory of Mind in Parkinson's disease and Related Basal Ganglia Disorders: A Systematic Review. *Movement Disorders*, 25 (1): 13-27.

2.1.1 Theoretischer Hintergrund und Fragestellung Theory of Mind als neuropsychologisches Konstrukt hat in den vergangenen Jahren zunehmend Forschungsinteresse auf sich gezogen und zahlreiche Untersuchungen inspiriert. Eine zunehmend wachsende Anzahl von Publikationen berichtet über ToM-Defizite unterschiedlichster, auch neurologischer Patientengruppen. Die Untersuchung möglicher ToM-Dysfunktionen bei Patienten mit Basalganglien-Erkrankungen hat aktuell erst begonnen (Péron, Vicente et al., 2009, Rankin, Gorno-Tempini et al., 2006, Snowden, Gibbons et al., 2003). Verschiedene Studien, die die ToM-Leistungen von Patienten mit Parkinson-Erkrankung untersuchen, liegen bereits vor (Mengelberg & Siegert, 2003, Saltzman, Strauss et al., 2000). Des Weiteren wird die Beteiligung von Strukturen der Basalganglien an den ToM-Prozessen berichtet (Alegre, Rodríguez-Oroz et al., 2010). Die Basalganglien sind über parallel organisierte *frontostriatale* Schleifensysteme mit dem ventromedialen, insbesondere dem orbitofrontalen sowie dem dorsolateralen präfrontalen Kortex verbunden (Alexander, DeLong et al., 1986). Die Bedeutung dieser Regionen des präfrontalen Kortex für die ToM-Leistungen wird in zahlreichen Studien beschrieben (Carrington & Bailey, 2009, Kalbe, Schlegel et al., 2010, Montag, Schubert et al., 2008, Shamay-Tsoory, Tomer et al., 2003).

Ziel dieses Übersichtsartikels ist es, den Stand der aktuellen Forschungsbefunde zu auftretenden ToM-Dysfunktionen bei Patienten mit unterschiedlichen Basalganglien-Erkrankungen zusammen zu stellen sowie Argumente, welche für eine Beteiligung der Basalganglien an den ToM-Prozessen sprechen, darzulegen.

2.1.2 Methoden In diese systematische Übersichtsarbeit werden die Studien, welche ToM-Leistungen bei Patienten mit den häufigsten Basalganglien-Erkrankungen untersuchen, eingeschlossen. Daher werden in der Literatursuche basierend auf den Datenbanken Pubmed, Psynindex und Psychinfo die Begriffe 'Parkinson's disease' sowie die Begriffe, die atypische Parkinson-Syndrome bezeichnen wie 'multiple system atrophy', 'progressive supranuclear palsy', 'corticobasal ganglionic degeneration', 'Lewy body' disease ebenso wie die Begriffe 'restless legs' syndrome und Chorea 'Huntington' jeweils in Kombination mit den Begriffen

'Theory of Mind', 'social cognition', 'empathy', 'mindreading', 'mentalizing' oder 'perspective taking' erfasst. Ebenso werden die als relevant identifizierten Publikationen bzw. deren Literaturverzeichnissen nach weiteren potenziell aufzunehmenden Studien durchsucht. Hinsichtlich der Sprache der Publikation sowie ihres Erscheinungsjahres werden keine Restriktionen vorgenommen. Alle Artikel, die bis März 2009 erschienen sind, werden berücksichtigt. So wurden insgesamt 16 Artikel identifiziert.

2.1.3 Ergebnisse *Übersicht über ToM bei Basalganglien-Erkrankungen:* Verschiedene Studien berichten über ToM-Dysfunktionen bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung, wobei die systematische Untersuchung affektiver und kognitiver ToM-Teilleistungen noch aussteht. Bisher liegen wenige Studien zu den ToM-Leistungen von Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen vor. Während Patienten mit Multisystematrophie und Demenz vom Lewy-Körper-Typ bisher in keiner Studie eingeschlossen wurden, lassen erste Studien auch bei Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese sowie kortikobasaler Degeneration ToM-Dysfunktionen vermuten. Des Weiteren werden bei Patienten mit Chorea Huntington Beeinträchtigungen der ToM-Fähigkeiten berichtet. Unsere Literaturrecherche ergibt keine publizierten Studien, welche die ToM-Leistungen von Patienten mit RLS untersucht haben.

Argumente für eine Beteiligung der Basalganglien an ToM Prozessen: Im Folgenden werden Argumente dargelegt, die aus neuropsychologischer, neuroanatomischer sowie neurophysiologischer Sicht eine Beteiligung der Basalganglien an ToM-Prozessen wahrscheinlich machen.

Argumente auf Ebene der Neuropsychologie: ToM wird als komplexe neuropsychologische Funktion konzipiert, wobei verschiedene neuropsychologische Funktionen wie z.B. exekutive Funktionen oder Sprache als „*co-opted systems*“, die eng mit den „*core-ToM systems*“ verbunden sind, bezeichnet werden (Siegal & Varley, 2002). Sowohl bei exekutiven Funktionen (Alexander, DeLong et al., 1986, Zgaljardic, Borod et al., 2006) als auch bei manchen sprachlichen Fähigkeiten (Kotz, Schwartze et al., 2009) wird eine Beteiligung der Basalganglien angenommen. Ebenso zeigen sich die Basalganglien beteiligt an weiteren neuropsychologischen Funktionen, die innerhalb des ToM-Prozesses vermutlich von Bedeutung sind. So sind sie an komplexen Prozessen wie „*Attention shifting*“ beteiligt (van Schouwenburg, den Ouden et al., 2010). Die Flexibilität der Aufmerksamkeit bzw. die Verschiebung ihres Fokus („*Shifting*“) stellt eine Voraussetzung für den Wechsel zwischen den verschiedenen mentalen Perspektiven dar. Des Weiteren scheinen die Basalganglien an Inhibitionsprozessen beteiligt zu sein (Hedden & Gabrieli, 2010). Die Fähigkeit zur Inhibition

dominanter Reaktionstendenzen ist Voraussetzung, um die Repräsentation der eigenen mentalen Perspektive zugunsten der davon abweichenden mentalen Perspektive des anderen aufzugeben. Die Basalganglien sind ebenso als wesentliche Struktur in den Prozess emotionaler Kommunikation eingebunden (Schröder, Nikolova et al., 2010). Des Weiteren wird eine Beteiligung der Basalganglien, spezifischer des dorsalen Striatums, an der Verarbeitung zeitlicher Aspekte berichtet (Coull, Cheng et al., 2010). Dieser Fähigkeit kommt vermutlich Bedeutung bei der Vorhersage zukünftiger Handlungen anderer Personen zu. Ebenso könnte sie eine Rolle spielen, wenn in der Vergangenheit ausgeführte Handlungen anderer Personen in einen sinnvollen Kontext gesetzt werden.

Betrachtet aus einer anderen Perspektive lässt sich hier ebenso von klinischer Seite Evidenz einbringen. Patienten mit verschiedenen Basalganglien-Erkrankungen wie Morbus Parkinson (Caviness, Driver-Dunckley et al., 2007, Zgaljardic, Borod et al., 2006), progressiver supranukleärer Blickparese (Millar, Griffiths et al., 2006) oder Chorea Huntington (Wolf, Sambataro et al., 2008) entwickeln exekutive Dysfunktionen. Ebenso werden für Patienten mit Parkinson-Erkrankung (Pell & Leonard, 2005, Yip, Lee et al., 2003) sowie Chorea Huntington (Montagne, Kessels et al., 2006, Snowden, Austin et al., 2008, Sprengelmeyer, Young et al., 1996) Beeinträchtigungen bei der Verarbeitung emotionaler Gesichtsausdrücke beschrieben. Auf sprachlicher Ebene lassen sich Dysfunktionen bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung beschreiben (Breitenstein, Van Lancker et al., 2001). Hier lassen sich speziell Beeinträchtigungen der Verarbeitung von Prosodie aufführen (Pell & Leonard, 2003).

Argumente auf Ebene der Neuroanatomie: ToM-Prozesse werden besonders mit Regionen des präfrontalen Kortex assoziiert (Amodio & Frith, 2006, Carrington & Bailey, 2009, Shamay-Tsoory, Tomer et al., 2003). Diese sind in frontostriatalen Schaltkreisen über Strukturen des Thalamus eng mit den Basalganglien verbunden (Alexander, DeLong et al., 1986). Spezifischer lässt sich formulieren, dass der dorsolaterale präfrontale Kortex, als mögliches neurales Korrelat kognitiver ToM-Leistungen vorgeschlagen (Kalbe, Schlegel et al., 2010), mit der Substantia nigra pars compacta verbunden ist. Die Substantia nigra pars reticulata zeigt innerhalb des Schleifensystems Verbindungen zu dem orbitofrontalen Kortex; dieser scheint besonders für affektive ToM-Leistungen relevant (Shamay-Tsoory, Tomer et al., 2003).

Es ist bekannt, dass die Basalganglien als Teil dieser frontostriatalen Netzwerke in verschiedene komplexe Verhaltensweisen involviert sind (Zgaljardic, Borod et al., 2006). Spezifischer lässt sich der orbitofrontal limbische Schaltkreis als besonders bei emotionalen Verhaltensweisen wie z.B. Erkennen von Gesichtsausdrücken sowie affektiver Prosodie

(Breitenstein, Daum et al., 1998) beteiligt beschreiben. Der dorsolaterale präfrontale Schaltkreis ist insbesondere hinsichtlich exekutiver Funktionen relevant (Zgaljardic, Borod et al., 2006). Den beiden ToM-Teilleistungen liegen vermutlich keine vollkommen distinkten neurophysiologischen Prozesse zugrunde. Eher lässt sich spekulieren, dass die beiden Prozesse zumindest teilweise interagieren. Möglicherweise stellen die frontostriatalen Schaltkreise ein neurales Korrelat der ToM-Leistungen dar. Während affektive ToM-Leistungen hierbei am ehesten dem orbitofrontal-limbischen Schleifensystem zugeschrieben werden - Hinweise lassen sich sowohl aus Läsions- (Shamay-Tsoory, Tomer et al., 2003, Shamay-Tsoory, Tomer et al., 2004) als auch aus funktionell-bildgebenden Studien (Hynes, Baird et al., 2006, Völlm, Taylor et al., 2006) ableiten - rekurren kognitive ToM-Prozesse zusätzlich vermutlich den dorsolateralen präfrontalen striatalen Schaltkreis. Kognitive ToM-Fähigkeiten zeigen sich mit lateralen Anteilen, hier besonders dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, assoziiert (Kalbe, Schlegel et al., 2010, Montag, Schubert et al., 2008, Völlm, Taylor et al., 2006). Je nach Aspekten der sozialen Situation bzw. des ToM-Prozesses werden möglicherweise diese beiden teilweise distinkten frontostriatalen Schleifensysteme in unterschiedlichem Ausmaß rekrutiert.

Argumente auf Ebene der Neurophysiologie: Weitere Evidenz für die Annahme einer Beteiligung von Strukturen der Basalganglien auch an den ToM-Leistungen lässt sich auf Ebene der Neurophysiologie zusammentragen. Die „*neurochemische Hypothese der ToM-Fähigkeit*“ wurde zuerst von Abu-Akel (Abu-Akel, 2003b) vorgeschlagen. Mit der Substantia nigra umfassen die Basalganglien zentrale Strukturen des dopaminergen Systems.

Ein Hinweis für die Beteiligung des Dopamins auch an komplexen sozial-kognitiven Prozessen wie den ToM-Leistungen lässt sich aus der Interaktion zwischen Dopamin und Oxytocin ableiten, die von McGregor und Kollegen im mesolimbischen System verortet und als potenzielles neurophysiologisches Korrelat komplexer sozialer Prozesse diskutiert wird (McGregor, Callaghan et al., 2008). Die Beteiligung des Oxytocins an ToM und assoziierten Prozessen wird oftmals beschrieben (z.B. (Domes, Heinrichs et al., 2007).

Insgesamt lässt sich auf neurophysiologischer Ebene unter der Annahme, dass neben Oxytocin ebenso dem Dopamin eine wesentliche Rolle im ToM-Prozess zukommt, entweder direkt oder indirekt mittels Interaktion mit Oxytocin, eine Beteiligung der Basalganglien, welche wesentliche dopaminerge Zellen enthalten, an der ToM-Fähigkeit vermuten.

2.1.4 Diskussion und Schlussfolgerungen Verschiedene Patientengruppen mit Basalganglien-Erkrankungen zeigen ToM-Dysfunktionen. Ebenso sprechen neuropsychologische,

neuroanatomische sowie neurophysiologische Argumente für die Beteiligung der Basalganglien an ToM-Prozessen. Somit scheinen hier einerseits klinischen Studien an entsprechenden Patientengruppen sowie andererseits funktionell-bildgebende Studien interessante Ergebnisse zu versprechen. Weiterhin sind die Basalganglien in Bewegungsabläufe involviert. Falls affektiven und kognitiven ToM-Teilleistungen unterschiedliche Prozesse zugrunde liegen und affektive ToM-Teilleistungen wie von der Simulationstheorie postuliert vermittelt werden, lässt sich spekulieren, ob die Basalganglien im Sinne einer motorischen Komponente an zumindest affektiven ToM-Prozessen beteiligt sind.

2.2 Manuskript 2: Affektive und kognitive Theory of Mind-Leistungen bei Parkinson

Bodden M., Mollenhauer B., Trenkwalder C., Cabanel N., Eggert K., Unger M., Oertel W., Kessler J., Dodel R. & Kalbe E. (2010). Affective and Cognitive Theory of Mind in Patients with Parkinson's Disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 16(7):466-70.

2.2.1 Theoretischer Hintergrund und Fragestellung Verschiedene Studien berichten über ToM-Defizite bei Patienten, die an der Parkinson-Erkrankung leiden (z.B. (Mengelberg & Siegert, 2003, Saltzman, Strauss et al., 2000). In neueren Arbeiten wird zunehmend zwischen affektiven und kognitiven ToM-Leistungen differenziert. Die systematische Untersuchung affektiver und kognitiver ToM-Teilleistungen bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung hat jedoch erst begonnen. Zwei Studien differenzieren zwischen den ToM-Teilkomponenten und beschreiben Defizite der Parkinson-Patienten in kognitiver ToM bei unbeeinträchtigten affektiven ToM-Leistungen (Péron, Vicente et al., 2009, Roca, Torralva et al., 2010). Auch der Einfluss des Dopamins wird in Zusammenhang mit den ToM-Defiziten der Parkinson-Patienten in den aktuellen Arbeiten diskutiert (Péron, Vicente et al., 2009, Roca, Torralva et al., 2010).

In der folgenden Studie soll untersucht werden, ob sich die ToM-Dysfunktionen der Parkinson-Patienten hinsichtlich affektiver und kognitiver ToM-Teilleistungen differenzieren lassen. Zudem soll der Zusammenhang zwischen der dopaminergen Medikation der Patienten und den ToM-Leistungen erfasst werden.

2.2.2 Methoden Untersucht werden 21 Patienten mit Parkinson-Erkrankung, diagnostiziert nach den UK PD Society Brain Bank Kriterien (Hughes, Ben-Shlomo et al., 1992) (6 Frauen, 15 Männer, mittleres Alter: 63,7 Jahre \pm 10,0, mittlere Dauer der Erkrankung: 5,1 \pm 2,8 Jahre, Hoehn & Yahr Skala: *Median*: 2,5, *Range*: 1-3) sowie 21 neurologisch und psychiatrisch gesunde Kontrollprobanden (ebenfalls 6 Frauen, 15 Männer, mittleres Alter: 58,5 \pm 10,2

Jahre). Die Parkinson-Patienten werden in spezialisierten Kliniken d.h. in Marburg (Neurologische Klinik der Philipps-Universität) sowie in Kassel (Paracelsus-Elena-Klinik) rekrutiert. Bis auf einen erhalten alle Patienten dopaminerge Medikation. Die Dosis wird als L-Dopa Äquivalenz Dosis in die statistischen Analyse aufgenommen (Diener, Putzki et al., 2008). Der Ausschluss dementer Parkinson-Patienten erfolgt auf der Basis des MMSE Scores (cut-off Wert > 26). Die Bearbeitung der Aufgaben erfolgt bei allen Patienten im ‚ON‘-Status. Die Studie wird von der lokalen Ethikkommission der Philipps-Universität in Marburg begutachtet. Vor Studieneinschluss geben alle Patienten ihr schriftliches Einverständnis.

Neben einer neuropsychologischen Testbatterie bearbeiten alle Probanden Fragebögen zur Erfassung der Depressivität (BDI-II). Neben einem allgemeinen Instrument (EQ-5D) wird ebenso die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst (PDQ-39). Zur Erfassung der ToM-Fähigkeiten kommt neben dem „*Reading the Mind in the Eyes*“-Test (RMET, (Baron-Cohen, Jolliffe et al., 1997) das Yoni-Paradigma zum Einsatz (Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007). Diese computergestützte Aufgabe erlaubt die Differenzierung affektiver und kognitiver ToM-Leistungen und enthält ebenso Kontrollitems, deren Bearbeitung keinerlei ToM-Fähigkeiten erfordert und allein auf Grundlage physikalischer Attribute erfolgen kann (vgl. Abschnitt 1.1.1).

2.2.3 Ergebnisse *Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung, des Depressionsfragebogens sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität:* Hinsichtlich des neuropsychologischen Leistungsprofils zeigen sich keine bedeutsamen Gruppenunterschiede, so schneidet die Patientengruppe lediglich in der Aufgabe zur lexikalischen Wortflüssigkeit im Mittel signifikant schlechter ab ($p=0.007$). Insgesamt werden von der Patientengruppe mehr depressive Symptome berichtet als von der Kontrollgruppe ($p<0.001$), jedoch liegt der Mittelwert der Patientengruppe unterhalb des Cut-off Werts für klinische Relevanz (Cut-off ≥ 20) und nur zwei Personen aus der Patientengruppe erlangen Werte, die leicht oberhalb des Cut-off Werts liegen (jeweils 23 Punkte). In der Patientengruppe zeigt sich die gesundheitsbezogene krankheitsspezifische Lebensqualität um 31,7% reduziert (PDQ-39).

Ergebnisse der Theory of Mind-Aufgaben: Verglichen mit der Kontrollgruppe lösen die Parkinson-Patienten im Mittel weniger Items des RMETs korrekt ($p=0.004$, $\eta^2=0.215$). Während die Kontrollprobanden im Mittel in 63,3% der Items den mentalen Zustand korrekt zuordnen, gelingt dies den Patienten lediglich bei 51,7% der Items. Ebenfalls zeigen sich signifikante Gruppenunterschiede in der Yoni-Aufgabe. Hier schneidet die Patientengruppe sowohl in affektiven als auch kognitiven ToM-Skalen schlechter ab als die Kontrollgruppe. Die Drei-Weg-ANCOVA zeigt einen Haupteffekt für die Yoni-Aufgabe in dem between-

subjects Faktor (Hotelling's Trace; $F[2,38]=6,35$, $p=0.004$, $\eta^2=0.251$), wohingegen sich kein signifikanter Einfluss der Kovariate ‚Alter‘ ausmachen lässt (Hotelling's Trace; $F[2,38]=1.36$, $p=0.268$, $\eta^2=0.067$). Es zeigt sich keine signifikante Interaktion für Gruppe und die Yoni-Aufgabe ($F[4,36]=0,68$, $p=0.614$, $\eta^2=0.07$) oder für Alter und die Yoni-Aufgabe (Hotelling's Trace; $F[4,36]=1,21$, $p=0.322$, $\eta^2=0.119$). Hinsichtlich der Prüfung beider within-subject Faktoren lässt sich lediglich ein statistischer Trend bezüglich des Haupteffekts bei den first order ToM Items feststellen ($F[1]=3,84$, $p=0.057$, $\eta^2=0.09$). Hingegen zeigt sich ein Haupteffekt in der second order ToM-Bedingung ($F[1]=12,8$, $p=0.001$, $\eta^2=0.247$). Die spezifische Prüfung der Gruppenunterschiede hinsichtlich der komplexeren second order ToM-Bedingung zeigte, dass die Patienten sowohl in affektiven second order Items (PD: $67,6\% \pm 22,8$, HC: $85,2\% \pm 14,0$, $p=0.017$, $\eta^2=0.138$) als auch in kognitiven second order Items (PD: $68,6\% \pm 18,2$, HC: $87,1\% \pm 10,1$, $p<0.001$, $\eta^2=0.256$) schlechter abschneiden. Bei den Kontrollitems lässt sich hingegen kein Unterschied feststellen (PD: $85,7\% \pm 15,0$, HC: $93,8\% \pm 11,6$, $p=0.068$, $\eta^2=0.083$).

2.2.4 Diskussion und Schlussfolgerungen In dieser Studie schneiden Parkinson-Patienten sowohl in affektiven als auch in kognitiven second order ToM-Aufgaben schlechter ab als die Kontrollprobanden. Dies weicht von den in der Literatur berichteten Ergebnissen ab. Peron und Kollegen sowie Roca und Mitarbeiter berichten über kognitive ToM-Dysfunktionen bei erhaltenen affektiven ToM-Fähigkeiten in den Untersuchungen mit Parkinson-Patienten (Péron, Vicente et al., 2009, Roca, Torralva et al., 2010). Möglicherweise lassen sich diese unterschiedlichen Ergebnisse in Einklang bringen, wenn berücksichtigt wird, dass sich die Patienten in der eigenen Studie im Mittel in einem weiter fortgeschrittenen Erkrankungsstadium befinden. Unter der Annahme, dass im Verlauf der Parkinson-Erkrankung zunächst der frontostriatale Schaltkreis, der die Substantia nigra pars compacta mit dem dorsolateralen präfrontalen Kortex verbindet, degeneriert und sich erst im weiteren Verlauf Dysfunktionen innerhalb des frontostriatalen limbischen Schaltkreis zeigen, lassen sich diese zunächst widersprüchlich scheinenden Ergebnisse jedoch zusammen bringen. Die mit dem frontostriatalen dorsolateralen Schaltkreis assoziierten kognitiven ToM-Leistungen zeigen sich bereits in einem frühen Erkrankungsstadium beeinträchtigt, im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickeln die Parkinson-Patienten dann zusätzlich Defizite in affektiven ToM-Leistungen, eventuell als Konsequenz von Dysfunktionen innerhalb des orbitofrontalen limbischen Schaltkreises.

2.3 Manuskript 3: Affektive und kognitive Theory of Mind Leistungen bei Patienten mit Restless Legs Syndrom - ein Vergleich behandelter und unbehandelter Patienten

Bodden M., Krost M., Stiasny-Kolster K., Oertel W.H., Trenkwalder C., Mayer G., Dodel R. & Kalbe E. Theory of Mind in Patients with Restless Legs Syndrome: Dopamine Therapy impairs affective Theory of Mind abilities (eingereicht).

2.3.1 Theoretischer Hintergrund und Fragestellung Aktuell liegen nur wenige Studien vor, welche die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit RLS untersuchen. Berichtet werden exekutive Dysfunktionen (Pearson, Allen et al., 2006), wobei die Ergebnisse insgesamt als heterogen zu bezeichnen sind (Driver-Dunckley, Connor et al., 2009). Da RLS-Symptome besonders während der Nacht bzw. in den Abendstunden auftreten und die Patienten häufig aufgrund der RLS-Symptome Störungen der Nachtruhe erfahren, ist RLS zu den Schlafstörungen zu zählen. Kognitive Defizite, insbesondere exekutive Dysfunktionen, zeigen sich z.B. in Abhängigkeit von Schlafdeprivation (Couyoumdjian, Sdoia et al., 2009). Interessanterweise zeigen sich auch andere Funktionen, wie z.B. die Fähigkeit Emotionen zu erkennen, aufgrund von Schlafdeprivation beeinträchtigt (van der Helm, Gujar et al., 2010). Sowohl exekutive Funktionen als auch die Fähigkeit Emotionen zu erkennen werden mit dem ToM-Konzept in Zusammenhang gebracht. Des Weiteren wird der Einfluss von Dopamin auf ToM vermutet (Abu-Akel, 2003b). Patienten mit RLS erhalten oftmals eine dopaminerge Substitutionstherapie (Paulus, Dowling et al., 2007). Bisher liegen jedoch keine Studien vor, die explizit die ToM-Leistungen von Patienten mit RLS-Syndrom untersuchen.

In dieser Studie soll untersucht werden, ob sich bei Patienten mit RLS Beeinträchtigungen affektiver und kognitiver ToM-Leistungen zeigen. Weiterhin sollen hierbei RLS-Patienten, die eine dopaminerge Substitutionstherapie erhalten mit solchen Patienten, die keine Medikation erhalten, hinsichtlich der ToM-Leistungen verglichen werden.

2.3.2 Methode In die Studie werden 25 Patienten mit idiopathischem RLS eingeschlossen. Die Diagnose wird von neurologischen Fachärzten gemäß den IRLS-SG Kriterien gestellt (Allen, Picchietti et al., 2003, Walters, LeBrocq et al., 2003). Es werden sowohl Patienten, die eine dopaminerge Medikation erhielten (n=15, 14 Frauen, 1 Mann, mittleres Alter: $62,7 \pm 8,6$ Jahre, mittlere Erkrankungsdauer: $22,3 \pm 19,4$ Jahre) als auch nicht medikamentös behandelte Patienten (n=10, 6 Frauen, 4 Männer, mittleres Alter: $47,6 \pm 13,4$ Jahre, mittlerer Erkrankungsdauer: $12,0 \pm 7,3$ Jahre) untersucht. Die Patientengruppen sowie die neurologisch und psychiatrisch gesunden Kontrollprobanden (n=20, 15 Frauen, 5 Männer, mittleres Alter: $54,1 \pm 13,0$ Jahre) nehmen an einer neuropsychologischen Testung teil und füllen

Fragebögen zur Depressivität (BDI-II) sowie zum Schlafverhalten aus. Hier sind die Medical Outcomes Study Sleep Scale (MOS) (Hays & Stewart, 1992) sowie der REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ; cut-off: > 5) zu nennen (Stiasny-Kolster, Mayer et al., 2007). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mittels EQ-5D und RLS QoL erfasst, letztere Skala stellt ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei RLS-Patienten dar. Zur Erfassung der ToM-Leistungen werden der RMET sowie die Yoni-Aufgabe eingesetzt, wobei, wie bereits beschrieben, letztere affektive und kognitive ToM-Leistungen zu differenzieren vermag (vgl. auch Abschnitt 1.1.1). Da die unbehandelte Patientengruppe signifikant jünger ist als die behandelte Gruppe, wird die Variable ‚Alter‘ als Kovariate in die Analyse aufgenommen.

2.3.3 Ergebnisse Hinsichtlich der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit zeigen sich keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen ($p=0.967$, $\eta^2=0.003$). Während sich hinsichtlich der Gruppenunterschiede in dem RMET (KG: $62,2\% \pm 8,4$; RLSoM: $61,7\% \pm 10,2$; RLSmM: $54,9\% \pm 12,1$; $p=0.09$, $\eta^2=0.108$) sowie in den kognitiven ToM-Skalen der Yoni-Aufgabe (KG: $91,8\% \pm 7,3$; RLSoM: $91,5\% \pm 17,0$; RLSmM: $78,3\% \pm 18,1$; $p=0.073$, $\eta^2=0.120$) lediglich ein statistischer Trend feststellen lässt, zeigen sich signifikante Gruppenunterschiede in den affektiven ToM-Items (KG: $88,5\% \pm 6,5$; RLSoM: $90,5\% \pm 9,0$; RLSmM: $67,7\% \pm 19,1$; $p<0.001$, $\eta^2=0.317$). Post hoc Tests zeigen, dass die Gruppenunterschiede in den affektiven ToM-Leistungen auf signifikant schlechtere Leistungen der behandelten Patientengruppe zurückzuführen sind, während sich zwischen der Kontrollgruppe und den unbehandelten Patienten kein Unterschied zeigt. Interessanterweise zeigt sich in der Gruppe der behandelten Patienten eine negative Korrelation zwischen der L-Dopa Äquivalenz Dosis und den affektiven ToM-Leistungen ($r=-0.647$, $p=0.012$).

2.3.4 Diskussion und Schlussfolgerungen RLS-Patienten, die eine dopaminerge Medikation erhalten, zeigen Dysfunktionen in affektiven ToM-Leistungen bei erhaltenen kognitiven ToM-Leistungen. Nicht behandelte RLS-Patienten zeigen mit der Kontrollgruppe vergleichbare Leistungen sowohl in affektiver als auch kognitiver ToM. Auf Grundlage der Ergebnisse lässt sich spekulieren, dass dem Neurotransmitter Dopamin neben dem bekannten Einfluss auf die Kognition (Nieoullon, 2002) und Emotionsregulation (Salgado-Pineda, Delaveau et al., 2005) ebenfalls eine modulierende Wirkung hinsichtlich sozial-kognitiver Fähigkeiten zukommen kann. Die Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, dass Dopamin ebenfalls relevant für ToM-Prozesse sein kann.

2.4 Manuskript 4: Neurale Korrelate affektiver und kognitiver Theory of Mind: Beteiligung der Basalganglien an affektiven Theory of Mind-Leistungen

2.4.1 Theoretischer Hintergrund und Fragestellung Der ToM-Fähigkeit liegt ein komplexes neuroanatomisches Netzwerk, welches den STS, die temporoparietale Übergangsregion sowie den präfrontalen Kortex umfasst, zugrunde (Frith & Frith, 1999). Wie zuvor beschrieben, lassen sich affektive und kognitive Teilleistungen innerhalb des Konstrukts differenzieren, wobei sich diese Unterscheidung ebenso auf neuraler Ebene treffen lässt (Hynes, Baird et al., 2006, Völlm, Taylor et al., 2006). Aktuell wird spekuliert, ob sich die unterschiedlichen Erklärungsansätze zur ToM, wie etwa die Simulationstheorie und die Theorie Theorie, in eine umfassende Theorie integrieren lassen. Möglicherweise lassen sich affektive ToM-Leistungen mittels Simulation erklären und kognitive ToM-Leistungen greifen auf Mechanismen zurück, wie sie von der Theorie Theorie vorgeschlagen werden (Carrington & Bailey, 2009, Kalbe, Schlegel et al., 2010). Unter dieser Annahme und in Zusammenhang mit den Ergebnissen der vorhergegangenen Studien dieser publikationsbasierten Dissertation lässt sich eine Beteiligung der Basalganglien an den ToM-Prozessen vermuten.

Somit wird in dieser vierten Studie der Frage nachgegangen, ob sich mittels der Yoni-Aufgabe auch auf neuraler Ebene die Aktivierungsmuster affektiver und kognitiver ToM-Teilleistungen differenzieren lassen. Weiterhin soll erfasst werden, ob sich neurale Aktivierung in Strukturen der Basalganglien während der Bearbeitung der ToM-Aufgabe zeigt.

2.4.2 Methode Dreißig Probanden (15 Frauen, 15 Männer, mittleres Alter: $25,3 \pm 2,5$ Jahre) bearbeiten eine für die fMRI-Studie adaptierte Version der Yoni-Aufgabe. Insgesamt 60 Items werden dargeboten (Design: event-related), wobei die Darbietungszeit der Items jeweils sechs Sekunden beträgt. Zwischen jedem Item wird ein Fixationskreuz dargeboten (Darbietungszeit jittered: 3,9 sec., 3,5 – 4,3 sec). Die Probanden geben ihre Antwort per Responsebox, hierbei können sie zwischen vier Antwortmöglichkeiten wählen. Neben der Bearbeitung der Yoni-Aufgabe in dem Scanner nehmen die Probanden an einer neuropsychologischen Testung teil und füllen ebenso verschiedene Fragebögen aus (IRI, BDI-II). Um die neuralen Korrelate affektiver und kognitiver ToM zu erfassen, werden jeweils die affektive sowie kognitive ToM-Bedingung mit der Kontrollbedingung kontrastiert. Vergleiche der affektiven und kognitiven ToM-Leistungen werden in direkten Kontrasten der beiden Bedingungen realisiert.

2.4.3 Ergebnisse Im direkten Kontrast sowohl der affektiven als auch der kognitiven Items mit den Items der Kontrollbedingung zeigt sich Aktivierung in „klassischen“ ToM-Regionen wie Strukturen des Temporallappens einschließlich des STS, in dem supplementär motorischen Areal (SMA) sowie in rechtshemisphärischen parietalen Strukturen. Zusätzlich zeigt sich bei dem Kontrast affektive ToM > Kontrollbedingung Aktivierung in dem rechtshemisphärischen orbitofrontalen Kortex, dem zingulären Kortex sowie dem inferioren frontalen Gyrus (BA 44/45). Interessanterweise zeigt sich bei diesem Kontrast ebenso Aktivierung in dem Cerebellum sowie in Strukturen der Basalganglien, spezifischer im Nucleus caudatus sowie im Pallidum linksseitig.

Ebenso wird ein Kontrast jeweils direkt zwischen beiden ToM Bedingungen berechnet (affektive ToM > kognitive ToM; kognitive ToM > affektive ToM). Hierbei zeigt der direkte Kontrast affektive ToM > kognitive ToM Aktivierung in der temporoparietalen Übergangsregion und dem zingulären Kortex der rechten Hemisphäre sowie in dem linken SMA. Im Gegensatz dazu zeigt der direkte Kontrast kognitive ToM > affektive ToM keine signifikante Aktivierung.

2.4.4 Diskussion und Schlussfolgerungen Somit zeigt sich hier insgesamt, dass beide ToM-Teilleistungen teilweise auf dieselben neuronalen Korrelate zurückgreifen. Dieser Befund wurde von Völlm und Kollegen bei vergleichbaren Ergebnissen als Hinweis auf “core ToM regions” interpretiert. Daneben lassen sich jedoch die Teilleistungen auch auf neuraler Ebene differenzieren. Interessanterweise zeigt sich während der Bearbeitung der affektiven ToM-Items ebenfalls neurale Aktivierung in den Basalganglien, eine Struktur, deren Beteiligung an der Verarbeitung emotionaler Stimuli bereits beschrieben wurde (Breitenstein, Daum et al., 1998). Möglicherweise lassen sich die Ergebnisse als Hinweise auf unterschiedliche zugrunde liegende Prozesse der ToM-Teilleistungen interpretieren.

3 Diskussion

ToM ist als wesentliche sozial-kognitive Leistung zu bezeichnen, die innerhalb der sozialen Neurowissenschaften in dem vergangenen Jahrzehnt zunehmend mehr Forschungsinteresse auf sich zieht. Unterschiedliche Teilleistungen bzw. -prozesse lassen sich unter diesem *Umbrella term* (Hynes, Baird et al., 2006) subsumieren. Beeinträchtigungen sowohl affektiver als auch kognitiver ToM-Leistungen werden bereits in zahlreichen Studien berichtet und für unterschiedliche Patientengruppen beschrieben. In den Studien der publikations-basierten Dissertation werden nach Zusammenstellung des aktuellen Forschungsstandes zu ToM-Defiziten bei unterschiedlichen Basalganglien-Erkrankungen die ToM-Leistungen in einer Patientengruppe, die an Parkinson erkrankt ist, sowie einer Patientengruppe mit RLS untersucht. Hierbei werden affektive und kognitive ToM-Teilleistungen differenziert erfasst. Des Weiteren wird in einer funktionell-bildgebenden Studie überprüft, ob sich beide Teilleistungen ebenso auf neuraler Ebene differenzieren lassen und ob sich Strukturen der Basalganglien bei der Bearbeitung von Items zu Erfassung der ToM-Fähigkeit aktiviert zeigen. Die wichtigsten Ergebnisse werden im Folgenden diskutiert.

3.1 Differenzierung affektiver und kognitiver Theory of Mind-Leistungen

Innerhalb des komplexen ToM-Konstrukts lassen sich affektive und kognitive ToM-Teilleistungen differenzieren, diese Unterscheidung wird in den meisten Begriffsdefinitionen aufgegriffen (vgl. Abschnitt 1.1.1). Die differenzierte Erfassung der unterschiedlichen Teilleistungen in systematischer Form hat gerade erst begonnen. Beide Teilleistungen können distinkt beeinträchtigt sein (Kalbe, Schlegel et al., 2010, Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007). Affektive und kognitive ToM-Teilleistungen werden teilweise auf inhaltlicher, teilweise auch auf prozessualer Ebene voneinander abgegrenzt. In den vorgelegten Studien werden affektive und kognitive ToM-Teilleistungen differenziert erfasst. Es soll untersucht werden, ob sich bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung, bei denen ToM-Defizite bereits in der Literatur beschrieben wurden (Mengelberg & Siegert, 2003, Saltzman, Strauss et al., 2000), affektive und kognitive ToM-Teilleistungen differenzieren lassen und ob diese möglicherweise distinkt beeinträchtigt sind. Weiterhin sollen in Studie 3 die affektiven und kognitiven ToM-Fähigkeiten bei Patienten mit RLS untersucht werden. Eine Charakterisierung möglicher ToM-Defizite steht bei dieser Patientengruppe noch aus. Die in den Studien eingesetzte Yoni-Aufgabe erlaubt die differenzierte Erfassung affektiver und kognitiver ToM-Teilleistungen, wobei sie neben den ToM-Skalen ebenso Kontrollitems enthält, deren Bearbeitung keinerlei ToM-Prozesse erfordert. Hier zeigen die an Morbus Parkinson erkrankten Patienten sowohl reduzierte affektive als auch reduzierte kognitive ToM-Teilleistungen. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der Studie von Péron und

Kollegen, die lediglich reduzierte kognitive ToM-Leistungen bei erhaltenen affektiven ToM-Leistungen in der von ihnen untersuchten Patientengruppe beschreiben. Vergleichbare Ergebnisse berichten Roca und Kollegen. Beide Studien schließen Patienten in einem relativ frühen Erkrankungsstadium ein. In der eigenen Studie befinden sich die Patienten im Mittel in einem weiter fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. Die zunächst im Vergleich zu der Literatur als widersprüchlich erscheinenden Ergebnisse der eigenen Studie lassen sich jedoch mit diesen in Einklang bringen. Im Rahmen der Parkinson-Erkrankung treten zunächst Dysfunktionen des frontostriatal dorsolateralen Schaltkreises auf, die unter anderem möglicherweise die kognitiven ToM-Leistungen beeinträchtigen, und erst im weiteren Verlauf der Erkrankung folgen dann ebenso Dysfunktionen innerhalb des frontostriatal limbischen Schaltkreises, der insbesondere mit affektiven ToM-Leistungen in Zusammenhang gebracht werden kann. Auf Grundlage der Annahme, dass die ToM-Teilleistungen mit den frontostriatalen Schaltkreise assoziiert sind lässt sich erklären, dass zunächst Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom lediglich Defizite in kognitiver ToM aufweisen (Péron, Vicente et al., 2009, Roca, Torralva et al., 2010) und erst im weiteren Verlauf der Erkrankung ebenso Beeinträchtigungen affektiver ToM entwickeln. So lassen die von der Literatur abweichenden Ergebnisse der zweiten Studie der vorliegenden Arbeit mit den anderen Studienergebnissen in Einklang bringen, denn die hier untersuchten Patienten befinden sich im Mittel in einem weiter fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung als die von Péron eingeschlossenen Patienten. Auch die Ergebnisse von Roca und Kollegen beziehen sich auf eine Patientengruppe in einem frühen Erkrankungsstadium. Ebenso wie Péron berichten die Autoren über Beeinträchtigungen kognitiver ToM-Leistungen bei erhaltenen affektiven ToM-Leistungen (Roca, Torralva et al., 2010) und interpretieren diese Befunde als Ergebnisse der zeitlich versetzt auftretenden Dysfunktionen frontostriataler Schaltkreise im Rahmen der Parkinson-Erkrankung. Insgesamt sprechen die Befunde für eine mögliche Differenzierung affektiver und kognitiver ToM-Teilleistungen bei der Parkinson-Erkrankung.

In der Studie 3 dieser publikationsbasierten Arbeit werden die ToM-Leistungen von Patienten mit RLS untersucht. Auch in dieser Patientengruppe zeigen sich reduzierte ToM-Leistungen. Spezifischer lässt sich formulieren, dass die Patienten, die medikamentös behandelt werden, Beeinträchtigungen in affektiven ToM-Leistungen aufweisen, während die unbehandelte Patientengruppe genauso gut abschneidet wie die Kontrollgruppe. Somit lässt sich hier eine selektive Beeinträchtigung affektiver ToM-Leistungen feststellen. In wie weit dieses Ergebnis möglicherweise in Zusammenhang mit der Medikation zu bringen ist, wird im folgenden Abschnitt (3.2) erläutert. In Studie 4 werden affektive und kognitive ToM-Leistungen auf neuraler Ebene differenziert. Die Ergebnisse zeigen, dass bei Bearbeitung affektiver sowie

kognitiver ToM-Items neurale Strukturen aktiviert sind, welche sich teilweise in beiden Bedingungen aktiviert zeigen. Ebenso lassen sich jedoch neurale Korrelate beider Teilleistungen differenzieren. Diese Befunde stehen in Einklang mit den Ergebnissen bisheriger Studien (Hynes, Baird et al., 2006). Völlm und Kollegen interpretieren eigene, vergleichbare Ergebnisse als Hinweise auf ein zentrales ToM-Netzwerk bei ausdifferenzierbaren Teilprozessen (Völlm, Taylor et al., 2006). Insgesamt stützen die Ergebnisse der verschiedenen hier vorgelegten Arbeiten die aktuelle Annahme, dass sich affektive und kognitive ToM-Teilleistungen auf neuraler Ebene differenzieren lassen. Die beiden Teilleistungen können auch selektiv beeinträchtigt sein. Die Frage, ob sich diese Differenzierung affektiver und kognitiver ToM auf die prozessuale oder auf die inhaltliche Ebene bezieht, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit und lässt sich auf Grundlage ihrer Ergebnisse nicht beantworten.

3.2 Dopamin und Theory of Mind

Erstmalig postuliert Abu-Akel in der neurochemischen Hypothese der ToM-Fähigkeiten einen Einfluss des Dopamins auf die Fähigkeit zur ToM. Hierbei führt er unter anderem die ToM-Defizite im Rahmen von Autismus sowie Schizophrenie an, zwei Erkrankungen, die oftmals mit Beeinträchtigungen der Fähigkeit zur ToM sowie mit Veränderungen innerhalb der Neurotransmittersysteme (Dopamin sowie Serotonin) einhergehen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit zeigen sich in der Studie 3 Defizite in affektiven ToM-Teilleistungen in der Gruppe der Patienten mit RLS, die dopaminerge Medikation erhalten im Gegensatz zu den nicht behandelten Patienten, die vergleichbar gut abschneiden wie die Kontrollprobanden. Interessanterweise zeigt sich eine negative Korrelation zwischen der dopaminergen Medikation (L-Dopa Äquivalenz Dosis) und den affektiven ToM-Teilleistungen. Möglicherweise lassen sich die reduzierten Leistungen in der Skala zur Erfassung der affektiven ToM in Zusammenhang mit der dopaminergen Behandlung bringen. Ähnliche Untersuchungen wurden bereits bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung durchgeführt und die ToM-Leistungen in dopaminerg behandelten und unbehandelten Patientengruppen verglichen (Péron, Vicente et al., 2009, Roca, Torralva et al., 2010). Hierbei wird jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen berichtet (Péron, Vicente et al., 2009, Roca, Torralva et al., 2010). In der Studie von Roca und Kollegen zeigt sich auch auf rein deskriptiver Ebene kein Unterschied zwischen behandelten (17,3 von 20 Punkten) und unbehandelten (17,9 von 20 Punkten) Parkinson-Patienten. In der Studie von Péron und Mitarbeitern hingegen nehmen die medikamentös behandelten Parkinson-Patienten (in einem frühen Stadium der Erkrankung) hinsichtlich ihrer ToM-Leistungen eine mittlere Position (82,7%) zwischen den Patienten, die nicht medikamentös behandelt sind und sich in einem frühen Stadium der Erkrankung befinden (91,3%) und denen, die sich in einem

fortgeschrittenen Erkrankungsstadium befinden und die in den ToM-Aufgaben signifikant schlechter (77,3%) abschneiden, ein. Vergleichbar mit den Ergebnissen von Péron und Kollegen wird jedoch auch in der in Studie 2 untersuchten Patientengruppe kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der dopaminergen Medikation (L-Dopa Äquivalenz Dosis) und den Ergebnissen der ToM-Aufgaben gefunden. Insgesamt lassen die Ergebnisse bisheriger Studien keine eindeutige Aussage zu dem Einfluss dopaminergener Medikation auf die ToM-Leistungen von Patientengruppen zu. Obwohl sich die behandelten RLS-Patienten hier in affektiver ToM beeinträchtigt zeigen, unterscheiden sich Parkinson-Patienten in Studie drei sowie in den in der Literatur beschriebenen Untersuchungen nicht von den Kontrollprobanden hinsichtlich der Fähigkeit zur affektiven ToM. Hierbei sei jedoch einschränkend erwähnt, dass die Vergleichbarkeit beider Patientengruppen aufgrund ihrer differenziellen Pathophysiologie nur eingeschränkt möglich ist. Letztlich lässt sich keine eindeutige Aussage darüber treffen, in wie weit die erhaltene Medikation beispielsweise auf die Neurotransmittersysteme im Rahmen der Parkinson-Erkrankung modulierend einwirkt und möglicherweise die Physiologie beeinflusst.

Des Weiteren stellt sich die Frage, warum in der Studie 3 selektiv affektive und nicht kognitive ToM-Leistungen unter dopaminergener Medikation vermindert sind. Die Substantia nigra pars compacta, die hauptsächlich dopaminerge Neurone umfasst, ist besonders in den frontostriatalen dorsolateralen Schaltkreis involviert. Letztlich ist jedoch unklar, an welcher Stelle die dopaminergen Substanzen der Medikamente in den Schaltkreis eingreifen.

Eine Beteiligung des Dopamins an der Regulation emotionaler Wahrnehmung wird berichtet (Salgado-Pineda, Delaveau et al., 2005). Außerdem zeigen die Ergebnisse von Tessitore und Kollegen, dass Dopamin die Antwort der Amygdala modulieren kann (Tessitore, Hariri et al., 2002). In wie weit die Amygdala an ToM-Prozessen beteiligt ist, ist bisher jedoch noch Gegenstand der Diskussion (Adolphs, 2010). Als zentrale Struktur der Emotionsregulation ist sie jedoch vermutlich eher an affektiven als an kognitiven ToM-Prozessen beteiligt. Möglicherweise trifft dies insbesondere zu, wenn die Differenzierung auf inhaltlicher Ebene angenommen wird, denn der Einfluss der Amygdala bei der Wahrnehmung von Emotionen wurde bereits in zahlreichen Studien beschrieben (z.B. (LeDoux, 2003).

Abschließend sei noch erwähnt, dass interessanterweise eine Interaktion des Dopamins mit Oxytocin vermutet wird, einem für soziale Prozesse zentralen Neuropeptid. Diese Interaktion wird von McGregor und Kollegen (McGregor, Callaghan et al., 2008) in dem mesolimbischen System verortet und als mögliche Basis komplexen sozialen Verhaltens in Erwägung gezogen. Eventuell lassen sich die Ergebnisse der Studie 3 als Hinweis interpretieren, dass

dem Neurotransmitter Dopamin neben seinem Einfluss auf die Kognition (Nieoullon, 2002) auch hinsichtlich sozial-kognitiver Prozesse Bedeutung zukommt.

3.3 Basalganglien und Theory of Mind

Neben ihrer Beteiligung an kognitiven bzw. speziell exekutiven Funktionen (Zgaljardic, Borod et al., 2006) sowie an emotionalen Aspekten des Verhaltens (Breitenstein, Daum et al., 1998) wird die Beteiligung der Basalganglien ebenso bei ToM-Prozessen vermutet (Alegre, Rodríguez-Oroz et al., 2010).

In dem Übersichtsartikel (Studie 1) werden die Befunde zu ToM-Dysfunktionen bei verschiedenen mit den Basalganglien assoziierten neurologischen Erkrankungen zusammengestellt und aktuelle Befunde sowohl auf neuropsychologischer sowie neuroanatomischer als auch auf neurophysiologischer Ebene zusammengetragen. Bei einer Patientengruppe mit Parkinson-Erkrankung (Studie 2) zeigen sich sowohl reduzierte affektive als auch reduzierte kognitive ToM-Leistungen. Die neurodegenerative Veränderung im Rahmen des idiopathischen Parkinson-Syndroms betrifft in besonderem Maße die Substantia nigra, eine Struktur der Basalganglien die zu hohem Anteil dopaminerge Neurone enthält. Ebenso wird das RLS zu den Basalganglien-Erkrankungen gezählt, wobei die Pathophysiologie des Syndroms derzeit noch nicht vollständig bekannt ist. Eine dopaminerge Dysfunktion wird jedoch vermutet (Paulus, Dowling et al., 2007, Trenkwalder & Paulus, 2004). Auch in der RLS Patientengruppe zeigen dopaminerg behandelten Patienten reduzierte affektive ToM-Leistungen (Studie 3). Weiterhin werden in der funktionell-bildgebenden Studie (Studie 4) die neuralen Korrelate affektiver und kognitiver ToM-Leistungen differenziert und hier zeigt sich interessanterweise während der Bearbeitung affektiver ToM-Items neurale Aktivierung auch in den Basalganglien. In der Zusammenschau deuten die Ergebnisse der verschiedenen Studien auf eine Beteiligung der Basalganglien an ToM-Prozessen hin. Hierbei lässt sich spekulieren, ob die Basalganglien möglicherweise besonders bei ToM-Prozessen, die, wie von der Simulationstheorie vorgeschlagen, ablaufen, beteiligt sind, eventuell im Sinne einer motorischen Komponente bei der Simulation mentaler Zustände.

Unterschiedliche Theorien zur Erklärung der ToM-Fähigkeiten bestehen derzeit nebeneinander. Die Theorie der Theorie nimmt an, dass unser Wissen über die soziale Welt ähnlich wie das Wissen über die physikalische Welt erworben wird. Auf Grundlage eines internen (impliziten) Wissenssystems erschließen wir die mentalen Zustände anderer Personen analog zu unseren eigenen. Hingegen postuliert die Simulationstheorie, dass wir mentale Zustände anderer Personen erfassen indem wir diese simulieren, d.h. intern modulieren. Ein

eng mit dieser Theorie assoziiertes Konzept ist das der Spiegelneurone. Diese Netzwerke zeigen neurale Aktivität sowohl während der eigenen Handlungsausführung als auch bei Beobachtung derselben. Möglicherweise lassen sich diese beiden Theorien zur Vermittlung der ToM-Leistungen in eine umfassende Theorie integrieren. Hierbei ließe sich annehmen, dass die affektiven ToM Leistungen eher mittels Simulation vermittelt werden, während kognitive ToM-Leistungen stärker von einem rationalen Erschließen auf ‚theoretischer‘ Grundlage, wie von der Theorie Theorie postuliert, geprägt sind (z.B. (Kalbe, Schlegel et al., 2010). Ausgehend von dieser Annahme ergäbe sich ein Erklärungsansatz, warum die Basalganglien, möglicherweise im Sinne einer motorischen Komponente innerhalb der Simulationsprozesse, insbesondere bei affektiven ToM-Leistungen beteiligt sein könnten. Zum einen könnten sie als motorische Komponente bei Simulationsprozessen – möglicherweise besonders bei affektiven ToM-Leistungen – beteiligt sein. Zum anderen könnten die Basalganglien aufgrund der engen Assoziation mit anderen limbischen Arealen an emotionalen Prozessen und somit ebenfalls affektiven ToM-Leistungen beteiligt sein.

Weiterhin sind die Basalganglien über frontostriatale Schaltkreise mit Regionen des präfrontalen Kortex verbunden und besonders dem frontostriatalen dorsolateralen Schaltkreis kommt hinsichtlich exekutiver Funktionen Bedeutung zu. Neben Inhibition unerwünschter aber teilweise dominanter Reaktionsmuster umfassen exekutive Funktionen ebenso die mentale Flexibilität. Beide kognitive Funktionen scheinen ebenso innerhalb des ToM-Prozesses eine wesentliche Rolle zu spielen, etwa wenn die eigene (dominate) mentale Perspektive zu Gunsten einer anderen, abweichenden unterdrückt werden muss oder wenn ein flexibler Wechsel zwischen abweichenden mentalen Zuständen erforderlich ist. Eine Beteiligung der Basalganglien an ToM-Prozessen lässt sich möglicherweise auch daher vermuten, allerdings wäre hierbei eher anzunehmen, dass diese Prozesse im Rahmen kognitiver ToM-Leistungen von Bedeutung sind.

3.4 Limitationen

Hinsichtlich der vorliegenden Studien sind ebenso Limitationen zu benennen, diese werden im Folgenden kurz dargestellt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind lediglich Patientenstichproben zweier neurologischer Erkrankungen der Basalganglien untersucht worden. Die Aussagekraft der Zusammenstellung der Befunde ließe sich sicherlich unter Einbezug weiterer Patientengruppen zusätzlich erhöhen. Hierbei sind jedoch die bisherigen, hier eingeschlossenen Studien als Beginn zu sehen, weitere zukünftige Studien können das Bild vervollständigen. Die Studie 3 untersucht erstmalig ToM-Leistungen bei Patienten mit RLS, folgende Studien können eine differenziertere Darstellung des Forschungsgegenstandes ermöglichen.

Anstelle des Vergleichs zweier unterschiedlicher Patientengruppen (medikamentös behandelte und nicht behandelte Patienten mit RLS) könnte die Aussagekraft durch den Vergleich derselben Patienten, jeweils vor und nach Einnahme der (ersten) dopaminergen Medikation erhöht werden. Weitere etwaige Unterschiede zwischen den Patientengruppen ließen sich dabei als Ursache der Unterschiede hinsichtlich der ToM-Fähigkeit ausschließen. Hierbei wären jedoch mögliche Lerneffekte bei erneuter Bearbeitung des Paradigmas nicht auszuschließen.

In den verschiedenen Studien dieser publikationsbasierten Dissertation wird neben dem RMET die Yoni-Aufgabe zur Erfassung der ToM-Leistungen eingesetzt. Im Gegensatz zu anderen Paradigmen basiert dieses Paradigma auf schematischem Material. Dadurch sowie durch seine klare basale Struktur kann möglicherweise die Frage aufkommen, ob sich dieses Paradigma eignet, komplexe sozial-kognitive Leistungen wie die Fähigkeit zur ToM zu erfassen. Ebenfalls stellt das Paradigma keine Normwerte der Bearbeitung zur Verfügung. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass es sich bei den meisten in der Forschung zur ToM eingesetzten Paradigmen um Forschungsparadigmen handelt und keine validierten Testbatterien vergleichbar mit kognitiven Tests vorliegen. Die Yoni-Aufgabe wurde bereits in verschiedenen Studien eingesetzt, neben Verhaltensstudien (Shamay-Tsoory, Shur et al., 2007) sowie Läsionsstudien (Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007, Shamay-Tsoory, Aharon-Peretz et al., 2007) wurde ebenso eine Studie mittels transkranieller Magnetstimulation durchgeführt (Kalbe, Schlegel et al., 2010). Des Weiteren ist als positiver Aspekt der Aufgabe hervorzuheben, dass ihre Bearbeitung auf einer Integration semantischer Inhalte, Blickfolgebewegungen sowie von Gesichtsausdrücken basiert, drei Teilleistungen, denen innerhalb des ToM-Prozesses eine wesentliche Rolle zukommt (Frith & Frith, 1999, Frith & Frith, 2003). Des Weiteren trennt das Paradigma in maximal vergleichbaren Bedingungen zwischen affektiven und kognitiven ToM-Leistungen. Somit stellt diese Aufgabe zurzeit eine angemessene Vorgehensweise zur Erfassung der ToM-Fähigkeit, insbesondere auf die hier untersuchte Forschungsfrage der Differenzierung affektiver und kognitiver ToM-Teilleistungen, dar, wobei sich in Zukunft die Aussagekraft der Untersuchungen durch Einsatz einer validierten, verschiedene auch alltagsnahe Aspekte umfassenden ToM-Testbatterie sicherlich erhöhen ließe.

Die Studie 3 dieser publikationsbasierten Dissertation untersucht den Einfluss dopaminergischer Therapie auf die ToM-Leistungen und vergleicht hierzu zwei verschiedene Patientengruppen. Somit kann der Unterschied in den Ergebnissen der ToM-Aufgaben nicht ausschließlich auf die dopaminerge Medikation zurück geführt werden. Die Aussagekraft des Forschungsdesigns ließe sich durch den Vergleich derselben Probanden vor und nach Einnahme der

Medikation erhöhen. Ebenso scheint sich die Untersuchung der ToM-Leistungen bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung in Abhängigkeit ihrer dopaminergen Medikation in ihrer Aussagekraft begrenzt, da sich in dieser Patientengruppe der Einfluss krankheitsimmanenter pathophysiologischer Veränderungen des dopaminergen Systems hinsichtlich der Fragestellung nicht eindeutig charakterisieren lässt. Die Ergebnisse der Studie 2 werden mit den in der Literatur berichteten Ergebnissen in Zusammenhang gebracht. Die Diskrepanz der Ergebnisse wird mit unterschiedlicher Erkrankungsschwere der Patienten erklärt. Letztlich ließe sich hier natürlich die Aussagekraft des Forschungsdesigns erhöhen, wenn ebenso innerhalb der Studie Patienten in unterschiedlichen Erkrankungsstadien eingeschlossen worden wären.

3.5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse der Arbeit dargestellt. Die noch offenen Forschungsfragen werden in diesem Zusammenhang ebenfalls skizziert.

Ziel dieser publikationsbasierten Arbeit ist die Untersuchung der ToM-Leistungen bei Patienten mit verschiedenen Basalganglien-Erkrankungen. Dazu werden zunächst die aktuellen Ergebnisse verschiedener Studien zu den ToM-Leistungen bei verschiedenen Patientengruppen zusammengestellt. Hierbei zeigt sich, dass Beeinträchtigungen der ToM-Leistungen oftmals bei verschiedenen Basalganglien-Erkrankungen aufzutreten scheinen. Patienten mit Parkinson-Erkrankung weisen oftmals Defizite in den ToM-Fähigkeiten auf, auch Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen scheinen oftmals an Beeinträchtigungen der ToM-Fähigkeiten zu leiden. Ebenso lassen sich ToM-Defizite bei Patienten mit Chorea Huntington zeigen. Die ToM-Leistungen von Patienten mit RLS sind zuvor noch nicht untersucht worden. In Studie 2 wurden Patienten mit Parkinson-Erkrankung untersucht. Hierbei zeigen sich sowohl Beeinträchtigungen in affektiven als auch in kognitiven ToM-Leistungen. Diese Ergebnisse, die von den in der Literatur berichteten Befunden abweichen, lassen sich mit diesen in Einklang bringen, wenn die unterschiedlichen Erkrankungsstadien der Patienten in den Studien miteinbezogen werden. Es lässt sich annehmen, dass Parkinson-Patienten im Verlauf der Erkrankung ToM-Defizite entwickeln, wobei zunächst kognitive ToM-Leistungen betroffen sind und im Verlauf Beeinträchtigungen affektiver ToM-Fähigkeiten folgen. Des Weiteren zeigt Studie 3, dass Patienten mit RLS lediglich Beeinträchtigungen affektiver ToM-Leistungen zeigen, wobei dieses Ergebnis nur für eine mit dopaminergem Medikation behandelte Patientengruppe zutreffend ist. Patienten mit RLS, die keine dopaminerge Medikation erhalten, zeigen mit den Kontrollprobanden vergleichbare Ergebnisse. Beide Untersuchungen legen den Schluss nahe, dass sich affektive und kognitive ToM-Leistungen differenzieren lassen und dass diese selektiv beeinträchtigt sein

können. Des Weiteren lässt Studie 3 einen Einfluss des Dopamins auf ToM-Leistungen vermuten. Studie 4 zeigt, wie auch andere in der Literatur berichtete Studien, dass sich affektive und kognitive ToM-Leistungen ebenso auf neuraler Ebene differenzieren lassen. Die neurale Aktivierung der Basalganglien legt eine Beteiligung dieser Strukturen, zumindest an affektiven ToM-Teilleistungen nahe.

Zusammenfassend lassen sich verschiedene Argumente für die Beteiligung der Basalganglien an ToM-Prozessen darlegen. ToM-Defizite scheinen oftmals bei verschiedenen Basalganglien-Erkrankungen vorzuliegen. Parkinson-Patienten zeigen Beeinträchtigungen in affektiven und kognitiven ToM-Teilleistungen. Patienten mit RLS zeigen unter dopaminergem Medikation reduzierte affektive ToM-Leistungen. Da die Basalganglien als wesentliche Struktur in das dopaminerge Neurotransmittersystem involviert sind, liefert dieses Ergebnis somit, zumindest indirekt, einen Hinweis auf die Beteiligung der Basalganglien an ToM-Prozessen. Ebenso lassen sich mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (Studie 4) auf neuraler Ebene Argumente für die Beteiligung der Basalganglien an ToM-Prozessen finden.

Zusätzliche Studien sind nötig um die hier vorgelegten Ergebnisse weiter zu differenzieren. So könnten die ToM-Fähigkeiten von Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung untersucht werden. Diese Erkrankung wird als mögliche Vorstufe der Parkinson-Erkrankung diskutiert (Boeve, 2010). Die Untersuchung dieser Patientengruppe würde also wahrscheinlich ermöglichen, ToM-Leistungen der Parkinson-Patienten bereits in einer präklinischen Phase zu untersuchen. Des Weiteren könnten de-novo (unbehandelte) Parkinson-Patienten in Studien eingeschlossen werden. Somit könnten Patienten, die zuvor keine dopaminerge Therapie erhalten haben, Aufgaben zur Erfassung der ToM vor und nach Einnahme der dopaminergen hinsichtlich ihrer ToM-Fähigkeiten untersucht werden. Ebenso ließe sich der Einfluss des Dopamins auf die ToM-Fähigkeiten weiter charakterisiert werden, wenn seine Wirkung an neurologisch gesunden Probanden erfasst würde. Hier könnten die ToM-Leistungen von neurologisch gesunden Probanden vor und nach Einnahme dopaminergischer Substanzen verglichen werden. Somit ließe sich der Einfluss der pathophysiologischen Veränderungen, wie sie im Rahmen der Parkinson-Erkrankung vorliegt, auf die mögliche Interaktion des dopaminergen Neurotransmittersystem sowie des ToM-Prozesses heraus partialisieren. Bei der wiederholten Bearbeitung der ToM-Aufgaben vor und nach Substanzeinnahme wäre jedoch der Einfluss möglicher Lernerfahrung zu beachten. Weiterhin ließe sich ebenso dieser Fragestellung, in wieweit Dopamin an der Modulation der ToM-Leistungen beteiligt ist, in einer PET-Studie nachgehen.

Aufgrund der heterogenen Befunde zur Beeinträchtigung affektiver und kognitiver ToM-Teilleistungen bei den Patienten mit Parkinson-Erkrankung wird vermutet, dass sich die ToM-Defizite der Patienten im Verlauf der Erkrankung entwickeln, wobei zunächst kognitive ToM-Defizite auftreten und im Verlauf auch die affektiven ToM-Leistungen Beeinträchtigung erfahren. Hierzu stehen systematische Untersuchungen noch aus.

Ein weiteres Feld, das interessante zusätzliche Ergebnisse zu liefern verspricht, wäre die Untersuchung zusätzlicher betroffener Patientengruppen, möglicherweise ebenfalls mittels funktioneller Magnetresonanztomographie. Der Vergleich der Ergebnisse von Patienten aus unterschiedlichen Erkrankungsgruppen könnte bei bekannter Pathophysiologie spezifische Aussagen über die Beteiligung verschiedener Strukturen (z.B. Patienten mit Ataxien) ermöglichen. Auch könnten weitere Studien zu den Veränderungen der ToM-Fähigkeiten im Verlauf der Parkinson-Erkrankung zusätzliche Ergebnisse bereitstellen. Die Beteiligung der Basalganglien an sozial-kognitiven Prozessen wie der ToM kann in zukünftigen Studien weiter spezifiziert werden.

4 Literatur

- Aarsland D., Bronnick K., Larsen J.P., Tysnes O.B., Alves G. & Norwegian ParkWest Study G. (2009). Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*, 72(13):1121-1126.
- Aarsland D., Zaccai J. & Brayne C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 20(10):1255-1263.
- Abu-Akel A. (2003a). A neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Research - Brain Research Reviews*, 43(1):29-40.
- Abu-Akel A. (2003b). The neurochemical hypothesis of 'theory of mind'. *Medical Hypotheses*, 60(3):382-386.
- Adolphs R. (1999). Social cognition and the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(12):469-479.
- Adolphs R. (2003). Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature reviews*, 4(3):165-178.
- Adolphs R. (2010). What does the amygdala contribute to social cognition? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191(1):42-61.
- Alegre M., Rodríguez-Oroz M.C., Valencia M., Pérez-Alcázar M., Guridi J., Iriarte J., Obeso J.A. & Artieda J. (2010). Changes in subthalamic activity during movement observation in Parkinson's disease: Is the mirror system mirrored in the basal ganglia? *Neurophysiology*, 121(3):414-425.
- Alexander G.E., DeLong M.R. & Strick P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9:357-381.
- Allen R.P., Picchiotti D., Hening W.A., Trenkwalder C., Walters A.S., Montplaisi J., Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of H. & International Restless Legs Syndrome Study G. (2003). Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep medicine*, 4(2):101-119.
- Amodio D.M. & Frith C.D. (2006). Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nature reviews*, 7(4):268-277.
- Apperly I.A., Samson D., Carroll N., Hussain S. & Humphreys G. (2006). Intact first- and second-order false belief reasoning in a patient with severely impaired grammar. *Social neuroscience*, 1(3-4):334-348.
- Baron-Cohen S. (1995). *Mindblindness: An essay on autism and theory of mind*. MIT Press: Cambridge, MA.
- Baron-Cohen S., Baldwin D. & Crowson M. (1997). Do children with autism use the speaker's direction of gaze strategy to crack the code of language? *Child Development*, 68(1):48-57.
- Baron-Cohen S., Jolliffe T., Mortimore C. & Robertson M. (1997). Another advanced test of theory of mind: Evidence from very high functioning adults with autism or Asperger syndrome. *Journal Child Psychology and Psychiatry*, 38:813-822.
- Baron-Cohen S., Leslie A.M. & Frith U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21(1):37-46.
- Baron-Cohen S. & Saxe R. (2007). Editorial. In: Baron-Cohen S. & Saxe R. (Hrsg.). *The neuroscience of theory of mind*. Psychology Press: New York.
- Baron-Cohen S. & Swettenham J. (1996). The relationship between SAM and ToMM: Two hypotheses. In: Carruthers P. & Smith P.K. (Hrsg.). *Theories of theory of mind*. (S.158-168). Cambridge University Press: Cambridge, UK.
- Bartsch K. & Wellman H.M. (1995). *Children talk about the mind*. Oxford University Press: London.

- Bartz J.A. & Hollander E. (2006). The neuroscience of affiliation: forging links between basic and clinical research on neuropeptides and social behavior. *Hormones & Behavior*, 50(4):518-528.
- Bartz J.A. & Hollander E. (2008). Oxytocin and experimental therapeutics in autism spectrum disorders. *Progress in brain research*, 170:451-462.
- Benke T., Bosch S. & Andree B. (1998). A study of emotional processing in Parkinson's disease. *Brain and cognition*, 38:36-52.
- Berg E., Bjornram C., Hartelius L., Laakso K. & Johnels B. (2003). Highlevel language difficulties in Parkinson's disease. *Clinical linguistics & phonetics*, 17:63-80.
- Bird C.M., Castelli F., Malik O., Frith U. & Husain M. (2004). The impact of extensive medial frontal lobe damage on 'Theory of Mind' and cognition. *Brain*, 127(4):914-928.
- Bischof-Köhler D. (2000). *Kinder auf Zeitreise Theory of Mind, Zeitverständnis und Handlungsorganisation*. Huber: Bern.
- Blair R.J.R. (2005). Responding to the emotions of others: dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations. *Consciousness and cognition*, 14:698-718.
- Boeve B.F. (2010). REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1184:15-54.
- Breitenstein C., Daum I. & Ackermann H. (1998). Emotional processing following cortical and subcortical brain damage: contribution of the fronto-striatal circuitry. *Behavioral Neurology*, 11:29-42.
- Breitenstein C., Van Lancker D., Daum I. & Waters C.H. (2001). Impaired perception of vocal emotions in Parkinson's disease: influence of speech time processing and executive functioning. *Brain and cognition*, 45:277-314.
- Brothers L. (1990). The social brain: A project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts in Neuroscience*, 1:27-51.
- Brothers L. & Ring B. (1992). A Neuroethological Framework for the Representation of Minds. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4(2):107-118.
- Brüne M. (2005). "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophrenia Bulletin*, 31(1):21-42.
- Carrington S.J. & Bailey A.J. (2009). Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Human Brain Mapping*, 30(8):2313-2335.
- Castelli F., Happe F. & al e. (2000). Movement and mind: a functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns. *Neuroimage*, 12(3):314-325.
- Caviness J.N., Driver-Dunckley E., Connor D.J., Sabbagh M.N., Hentz J.G., Noble B., Evidente V.G., Shill H.A. & Adler C.H. (2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(9):1272-1277.
- Costa A., Peppe A., Caltagirone C. & Carlesimo G.A. (2008). Prospective memory impairment in individuals with Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 22(3):283-292.
- Coull J.T., Cheng R.K. & Meck W.H. (2010). Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology*, doi:10.1038/npp.2010.113.
- Couyoumdjian A., Sdoia S., Tempesta D., Curcio G., Rastellini E., Gennaro L. & Ferrara M. (2009). The effects of sleep and sleep deprivation on task-switching performance. *Journal of sleep research*, 19(1):64-70.
- Crawford T.J., Bennett D., Lekwuwa G., Shaunak S. & Deakin J.F. (2002). Cognition and the inhibitory control of saccades in schizophrenia and Parkinson's disease. *Progress in brain research*, 140:449-466.
- de Villiers J. (2005). The role of language in theory-of-mind development: What deaf children tell us. In: Astington J.W. & Baird A.A. (Hrsg.). *Why language matters for theory of mind*. (S.266-297). Oxford University Press: Oxford, UK.
- Decety J. & Jackson P.L. (2004). The functional architecture of human empathy. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 3(2):71-100.

- Delaveau P., Salgado-Pineda P., Micallef-Roll J. & Blin O. (2007). Amygdala Activation Modulated by Levodopa During Emotional Recognition Processing in Healthy Volunteers A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of clinical psychopharmacology*,27:692–697.
- Diener H.C., Putzki N. & Berlit P.(2008). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 4th ed. Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
- Domes G., Heinrichs M., Michel A., Berger C. & Herpertz S.C. (2007). Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biological Psychiatry*,61(6):731-733.
- Driver-Dunckley E., Connor D., Hentz J., Sabbagh M., Silverberg N., Hernandez J., Vedders L., Evidente V.G., Shill H., Caviness J. & Adler C. (2009). No evidence for cognitive dysfunction or depression in patients with mild restless legs syndrome. *Movement Disorders*,24(12):1840-1842.
- Figueras-Costa S.E. & Harris P.L. (2001). Theory of mind development in deaf children: A nonverbal test of false belief understanding. *Journal of Deaf Studies and Deaf Education*,6(2):92-102.
- Fodor A.J. (1992). A theory of the child's theory of mind. *Cognition*,44:283-296.
- Frith C.D. & Frith U. (1999). Interacting minds--a biological basis. *Science*,286(5445):1692-1695.
- Frith C.D. & Frith U. (2008). Implicit and explicit processes in social cognition. *Neuron*,60(3):503-510.
- Frith U. & Frith C.D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences*, 358(1431):459-473.
- Gallagher H.L., Happe F. & al. e. (2000). Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of "theory of mind" in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia*,38(1):11-21.
- Gallese V. (2007). Before and below 'theory of mind': embodied simulation and the neural correlates of social cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences*,362(1480):659-669.
- Gallese V., Fadiga L., Fogassi L. & Rizzolatti G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*,119(2):593-609.
- Gallese V. & Goldmann A. (1998). Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *Trends in Cognitive Sciences*,2:493-501.
- Gamaldo C.E., Benbrook A.R., Allen R.P., Oguntimein O. & Earley C.J. (2008). A further evaluation of the cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Medicine*,9(5):500-505.
- Gopnik A. & Astington J.W. (1988). Children's understanding of representational change and its relation to the understanding of false belief and the appearance-reality distinction. *Child Development*,59(1):26-37.
- Gopnik A. & Meltzoff A.N.(1997). *Words, thoughts and theories*. MIT Press: Cambridge, MA.
- Gopnik A. & Wellmann H. (1992). Why the child's theory of mind really is a theory. *Mind & Language*,7:145–151.
- Hammock E.A. & Young L.J. (2006). Oxytocin, vasopressin and pair bonding: implications for autism. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences*,361(1476):2187-2198.
- Happe F., Brownell H. & Winner E. (1999). Acquired 'theory of mind' impairments following stroke. *Cognition*,70(3):211-240.
- Harris P.L. (1992). From simulation to folk psychology: The case for development. *Mind & Language*,7(1):120-144.
- Hays R. & Stewart A. (1992). Sleep measures. In: Stewart A. & Ware J. (Hrsg.). *Measuring Functioning and Well-Being: the Medical Outcomes Study Approach*. (S.235-259). Duke University Press: Durham.
- Hedden T. & Gabrieli J.D. (2010). Shared and selective neural correlates of inhibition, facilitation, and shifting processes during executive control. *Neuroimage*,51(1):421-431.

- Hughes A.J., Ben-Shlomo Y., Daniel S.E. & Lees A.J. (1992). What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*, *42*(6):1142-1146.
- Hynes C.A., Baird A.A. & Grafton S.T. (2006). Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia*, *44*(3):374-383.
- Iacoboni M., Molnar-Szakacs I., Gallese V., Buccino G., Mazziotta J.C. & Rizzolatti G. (2005). Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS biology*, *3*(3):e79.
- Iacoboni M., Woods R.P., Brass M., Bekkering H., Mazziotta J.C. & Rizzolatti G. (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science*, *286*(5449):2526-2528.
- Insel T.R. (1997). A neurobiological basis of social attachment. *American Journal of Psychiatry*, *154*(6):726-735.
- Insel T.R. (2003). Is social attachment an addictive disorder? *Physiology & Behavior*, *79*(3):351-357.
- Kalbe E., Grabenhorst F., Brandt M., Kessler J., Hilker R. & Markowitsch H.J. (2007). Elevated emotional reactivity in affective but not cognitive components of theory of mind: A psychophysiological study. *Journal of Neuropsychology*, *1*:27-38.
- Kalbe E., Schlegel M., Sack A.T., Nowak D.A., Dafotakis M., Bangard C., Shamay-Tsoory S., Onur Ö. & Kessler J. (2010). Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *Cortex*, *46*(6):769-780.
- Kilner J.M., Neal A., Weiskopf N., Friston K.J. & Frith C.D. (2009). Evidence of mirror neurons in human inferior frontal gyrus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *29*(32):10153-10259.
- Kircher T., Blümel I., Marjoram D., Lataster T., Krabbendam L., Weber J., van Os J. & Krach S. (2009). Online mentalising investigated with functional MRI. *Neuroscience letters*, *454*(3):176-181.
- Kosfeld M., Heinrichs M., Zak P.J., Fischbacher U. & Fehr E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, *435*(7042):673-676.
- Kotz S.A., Schwartze M. & Schmidt-Kassow M. (2009). Non-motor basal ganglia functions: a review and proposal for a model of sensory predictability in auditory language perception. *Cortex*, *45*:982-990.
- Krach S., Hegel F., Wrede B., Sagerer G., Binkowski F. & Kircher T. (2008). Can machines think? Interaction and perspective taking with robots investigated via fMRI. *PLoS One*, *3*(7):e2597.
- LeDoux J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cellular and molecular neurobiology*, *23*(4-5):727-738.
- Leslie A.M. (1994). Pretending and believing: Issues in the theory of ToMM. *Cognition*, *50*(1):211-238.
- McGregor I.S., Callaghan P.D. & Hunt G.E. (2008). From ultrasocial to antisocial: a role for oxytocin in the acute reinforcing effects and long-term adverse consequences of drug use? *British Journal of Pharmacology*, *154*(2):358-368.
- McNamara P. & Durso R. (2003). Pragmatic communication skills in patients with Parkinson's disease. *Brain and language*, *84*:414-423.
- Mengelberg A. & Siegert R.J. (2003). Is theory-of-mind impaired in Parkinson's disease? *Cognitive Neuropsychiatry*, *8*(3):191-209.
- Millar D., Griffiths P., Zermansky A.J. & Burn D.J. (2006). Characterizing behavioral and cognitive dysexecutive changes in progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders*, *21*(2):199-207.
- Mimura M., Oeda R. & Kawamura M. (2006). Impaired decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *12*(3):169-175.
- Monetta L., Cheang H.S. & Pell M.D. (2008). Understanding speaker attitudes from prosody by adults with Parkinson's disease. *Journal of neuropsychology*, *2*:415-430.
- Monetta L., Grindrod C.M. & Pell M.D. (2009). Irony comprehension and theory of mind deficits in patients with Parkinson's disease. *Cortex*, *45*(8):972-981.
- Montag C., Schubert F., Heinz A. & Gallinat J. (2008). Prefrontal cortex glutamate correlates with mental perspective-taking. *PLoS ONE*, *3*(12):e3890.

- Montagne B., Kessels R.P., Kammers M.P., Kingma E., de Haan E.H., Roos R.A. & Middelkoop H.A. (2006). Perception of emotional facial expressions at different intensities in early-symptomatic Huntington's disease. *European Neurology*, 55(3):151-154.
- Moore C., Jarrold C., Russell J., Lumb A., Sapp F. & MacCallum F. (1995). Conflicting desire and the child's theory of mind. *Cognitive Development*, 10(4):467-482.
- Muslimovic D., Post B., Speelman J.D. & Schmand B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8):1239-1245.
- Nieouillon A. (2002). Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in neurobiology*, 67(1):53-83.
- O'Connor L., Berry J.W., Lewis T., Mulherin K. & Crisostomo P.S. (2007). Empathy and depression: the moral system on overdrive. In: Farrow T.F.D. & Woodruff P.W.R. (Hrsg.). *Empathy in mental illness*. (S.49-75). Cambridge University Press: New York.
- Oertel W.H. & Quinn N.P. (1996). Parkinsonism. In: Brandt T., Diener H.C., Caplan L.R., Kennard C. & Dichgans J. (Hrsg.). *Neurological disorders: course and treatment*. (S.715-772.). Academic Press: San Diego.
- Paulus W., Dowling P., Rijsman R., Stiasny-Kolster K. & Trenkwalder C. (2007). Update of the pathophysiology of the restless-legs-syndrome. *Movement Disorders*, 22(Suppl 18):431-439.
- Pearson V.E., Allen R.P., Dean T., Gamaldo C.E., Lesage S.R. & Earley C.J. (2006). Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Medicine*, 7(1):25-30.
- Pell M.D. & Leonard C.L. (2003). Processing emotional tone from speech in Parkinson's disease: a role for the basal ganglia. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 3(4):275-288.
- Pell M.D. & Leonard C.L. (2005). Facial expression decoding in early Parkinson's disease. *Cognitive Brain Research*, 23(2-3):327-340.
- Perner J. (1991). *Understanding the representational mind*. MIT Press: Cambridge, MA.
- Perner J. & Lang B. (1999). Development of theory of mind and executive control. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(9):337-344.
- Perner J., Lang B. & Kloo D. (2002). Theory of mind and self-control: more than a common problem of inhibition. *Child Development*, 73(3):752-767.
- Péron J., Vicente S., Leray E., Drapier S., Drapier D., Cohen R., Biseul I., Rouaud T., Le Jeune F., Sauleau P. & Vérin M. (2009). Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 47:406-414.
- Peterson C.C. & Siegal M. (1999). Deafness, conversation and theory of mind *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 36(6):459-474.
- Pickup G.J. (2008). Relationship between Theory of Mind and executive function in schizophrenia: a systematic review. *Psychopathology*, 41(4):206-213.
- Poceta J.S., Parsons L., Engelland S. & Kripke D.F. (2009). Circadian rhythm of CSF monoamines and hypocretin-1 in restless legs syndrome and Parkinson's disease. *Sleep Medicine*, 10(1):129-133.
- Premack D. & Woodruff G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 1(4):515-526.
- Raghanti M.A., Stimpson C.D., Marcinkiewicz J.L., Erwin J.M., Hof P.R. & Sherwood C.C. (2008). Cortical dopaminergic innervation among humans, chimpanzees, and macaque monkeys: a comparative study. *Neuroscience*, 155(1):203-220.
- Rankin K.P., Gorno-Tempini M.L., Allison S.C., Stanley C.M., Glenn S., Weiner M.W. & Miller B.L. (2006). Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease. *Brain*, 129(11):2945-2956.
- Riedel O., Klotsche J., Spottke A., Deuschl G., Forstl H., Henn F., Heuser I., Oertel W., Reichmann H., Riederer P., Trenkwalder C., Dodel R. & Wittchen H.U. (2008). Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *Journal of neurology*, 255(2):255-264.

- Rizzolatti G., Fadiga L., Gallese V. & Fogassi L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain research Cognitive brain research*, 3(2):131-141.
- Roca M., Torralva T., Gleichgerrcht E., Chade A., Gómez Arévalo G., Gershanik O. & Manes F. (2010). Impairments in social cognition in early medicated and unmedicated Parkinson Disease. *Cognitive and behavioral neurology : official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 23(3):152-158.
- Rolls E.T. & Grabenhorst F. (2008). The orbitofrontal cortex and beyond: from affect to decision-making. *Progress in neurobiology*, 86(3):216-244.
- Rowe A.D., Bullock P.R., Polkey C.E. & Morris R.G. (2001). "Theory of mind" impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions. *Brain*, 124:600-616.
- Russell J. (1996). *Agency: Its role in mental development*. Erlbaum, Taylor & Francis: Hove, UK.
- Salgado-Pineda P., Delaveau P., Blin O. & Nieoullon A. (2005). Dopaminergic contribution to the regulation of emotional perception. *Clinical neuropharmacology*, 28(5):228-237.
- Saltzman J., Strauss E., Hunter M. & Archibald S. (2000). Theory of mind and executive functions in normal human aging and Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6(7):781-788.
- Saxe R. & Kanwisher N. (2003). People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in "theory of mind". *Neuroimage*, 19(4):1835-1842.
- Schröder C., Möbes J., Schütze M., Szymanowski F., Nager W., Bangert M., Münte T.F. & Dengler R. (2006). Perception of emotional speech in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(10):1774-1778.
- Schröder C., Nikolova Z.T. & Dengler R. (2010). Changes of emotional prosody in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 289(1-2):32-35.
- Shamay-Tsoory S. & Aharon-Peretz J. (2007). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: A lesion study. *Neuropsychologia*, 45(13):3054-3067.
- Shamay-Tsoory S., Aharon-Peretz J. & Levkovitz Y. (2007). The neuroanatomical basis of affective mentalizing in schizophrenia: comparison of patients with schizophrenia and patients with localized prefrontal lesions. *Schizophrenia research*, 90:274-283.
- Shamay-Tsoory S., Aharon-Peretz J. & Perry D. (2009). Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain*, 132(3):617-627.
- Shamay-Tsoory S.G., Shur S., Barcai-Goodman L., Medlovich S., Harari H. & Levkovitz Y. (2007). Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 149(1-3):11-23.
- Shamay-Tsoory S.G., Tomer R., Berger B.D. & Aharon-Peretz J. (2003). Characterization of empathy deficits following prefrontal brain damage: the role of the right ventromedial prefrontal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(3):324-337.
- Shamay-Tsoory S.G., Tomer R., Goldsher D., Berger B.D. & Aharon-Peretz J. (2004). Impairment in cognitive and affective empathy in patients with brain lesions: anatomical and cognitive correlates. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, 26(8):1113-1127.
- Siegal M. & Varley R. (2002). Neuronal systems involved in 'theory of mind'. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(6):463-471.
- Siegal M. & Varley R. (2006). Aphasia, language, and Theory of Mind. *Social neuroscience*, 1(3-4):167-174.
- Snowden J.S., Austin N.A., Sembi S., Thompson J.C., Craufurd D. & Neary D. (2008). Emotion recognition in Huntington's disease and frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 46(11):2638-2649.
- Snowden J.S., Gibbons Z.C., Blackshaw A., Doubleday E., Thompson J., Craufurd D., Foster J., Happe F. & Neary D. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 41(6):688-701.

- Sprengelmeyer R., Young A.W., Calder A.J., Karnat A., Lange H., Homberg V., Perrett D.I. & Rowland D. (1996). Loss of disgust. Perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain*, *119*(5):1647-1665.
- Sprong M., Schothorst P., Vos E., Hox J. & van Engeland H. (2007). Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *191*:5-13.
- Stiasny-Kolster K., Mayer G., Schafer S., Moller J.C., Heinzel-Gutenbrunner M. & Oertel W.H. (2007). The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Movement Disorders*, *22*(16):2386-2393.
- Stone V.E. & Gerrans P. (2006). What's domain-specific about theory of mind? *Social neuroscience*, *1*(3-4):309-319.
- Tessitore A., Hariri A.R., Fera F., Smith W.G., Chase T.N., Hyde T.M., Weinberger D.R. & Mattay V.S. (2002). Dopamine modulates the response of the human amygdala: a study in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, *22*(20):9099-9103.
- Trenkwalder C., Hening W.A., Montagna P., Oertel W.H., Allen R.P., Walters A.S., Costa J., Stiasny-Kolster K. & Sampaio C. (2008). Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Movement Disorders*, *23*(16):2267-2302.
- Trenkwalder C. & Paulus W. (2004). Why do restless legs occur at rest?--pathophysiology of neuronal structures in RLS. Neurophysiology of RLS (part 2). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *115*(9):1975-1988.
- Trenkwalder C., Paulus W. & Walters A.S. (2005). The restless legs syndrome. *Lancet neurology*, *4*(8):465-475.
- van der Helm E., Gujar N. & Walker M.P. (2010). Sleep deprivation impairs the accurate recognition of human emotions. *Sleep*, *33*(3):335-342.
- van Overwalle F. & Baetens K. (2009). Understanding other's actions and goals by mirror and mentalizing systems: A meta-analysis. *Neuroimage*, *48*:564-584.
- van Schouwenburg M.R., den Ouden H.E. & Cools R. (2010). The human basal ganglia modulate frontal-posterior connectivity during attention shifting. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *30*(29):9910-9918.
- Vogeley K., Bussfeld P., Newen A., Herrmann S., Happé F., Falkai P., Maier W., Shah N.J., Fink G.R. & Zilles K. (2001). Mind reading: neural mechanisms of theory of mind and self-perspective. *Neuroimage*, *14*(1):170-181.
- Vogeley K. & Fink G.R. (2006). Perspektivenwechsel und soziale Kognition. In: Schneider F. & Fink G.R. (Hrsg.). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. (S.351-360). Springer: Berlin.
- Völlm B.A., Taylor A.N., Richardson P., Corcoran R., Stirling J., McKie S., Deakin J.F. & Elliott R. (2006). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage*, *29*(1):90-98.
- Walters A.S., LeBrocq C., Dhar A., Hening W., Rosen R., Allen R.P., Trenkwalder C. & International Restless Legs Syndrome Study G. (2003). Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Medicine*, *4*(2):121-132.
- Wang Z. & Aragona B.J. (2004). Neurochemical regulation of pair bonding in male prairie voles. *Physiology & Behavior*, *83*(2):319-328.
- Wetter T.C., Eisensehr I. & Trenkwalder C. (2004). Functional neuroimaging studies in restless legs syndrome. *Sleep Medicine*, *5*(4):401-406.
- Winkelman J.W., Finn L. & Young T. (2006). Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Medicine*, *7*(7):545-552.
- Wolf R.C., Sambataro F., Vasic N., Schönfeldt-Lecuona C., Ecker D. & Landwehrmeyer B. (2008). Aberrant connectivity of lateral prefrontal networks in presymptomatic Huntington's disease. *Experimental neurology*, *213*(1):137-144.
- Yip J.T., Lee T.M., Ho S.L., Tsang K.L. & Li L.S. (2003). Emotion recognition in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *18*:1115-1122.

- Yoshimura N., Yokochia M., Kanb Y., Koyamac S. & Kawamurac M. (2007). Relatively spared mesocorticolimbic dopaminergic system in juvenile parkinsonism. *Parkinsonism & related disorders*, 13:483-488.
- Young K.A., Liu Y. & Wang Z. (2008). The neurobiology of social attachment: A comparative approach to behavioral, neuroanatomical, and neurochemical studies. *Comparative biochemistry and physiology Toxicology & pharmacology : CBP*, 148(4):401-410.
- Zgaljardic D.J., Borod J.C., Foldi N.S., Mattis P.J., Gordon M.F., Feigin A. & Eidelberg D. (2006). An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, 28(7):1127-1144.
- Zucconi M., Manconi M. & Ferini Strambi L. (2007). Aetiopathogenesis of restless legs syndrome. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 28(Suppl 1):47-52.

Review

Theory of Mind in Parkinson's Disease and Related Basal Ganglia Disorders: A Systematic Review

Maren Elisabeth Bodden, MSc,¹ Richard Dodel, MD,^{1*} and Elke Kalbe, PhD,^{2,3}

¹Department of Neurology, Philipps-University, Marburg, Germany

²Department of Neurology, University Hospital, Cologne, Germany

³Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3), Cognitive Neurology Section, Research Centre, Juelich, Germany

Abstract: Theory of mind (ToM), defined as the ability to infer other people's mental states, is a crucial prerequisite of human social interaction and a major topic of interest in the recent neuroscientific research. It has been proposed that ToM is mediated by a complex neuroanatomical network that includes the medial prefrontal cortex, the anterior gyrus cinguli, the sulcus temporalis superior, the temporal poles, and the amygdala. Various neurological and psychiatric diseases are accompanied by aspects of dysfunctional ToM process-

ing. In this review, the association between basal ganglia, involved in the organization of complex cognitive and emotional behavior, and ToM processing is discussed. The purpose of this review is to provide an overview of research on ToM abilities in basal ganglia disorders, especially Parkinson's Disease and related disorders. © 2009 Movement Disorder Society

Key words: Parkinson's disease; theory of mind; social cognition; basal ganglia

INTRODUCTION

Social cognitive¹ and affective neuroscience² are rapidly growing fields of research. One topic that has attracted vast interest recently is "Theory of Mind" (ToM), defined as the ability to infer other persons' mental states, including their beliefs, desires, and intentions. ToM is helpful in explaining and predicting other people's behavior.³ As a central aspect of social cognition, ToM can be regarded as an essential prerequisite for successful human social interaction.¹

Three decades ago the term "Theory of Mind" was first introduced by Premack and Woodruff,⁴ two researchers who investigated mentalizing abilities in

macaques. For a longer period of time, the concept had predominantly inspired the field of developmental psychology.⁵ ToM has been thoroughly studied in autism spectrum disorders as these have long been characterized by difficulties with social interaction and are currently regarded as a set of disorders in which a lack of ToM ability is a core deficit.⁶ Recently, neuroscientists have begun to investigate acquired ToM deficits in various neurological and psychiatric diseases. As such, ToM dysfunctions have been described in patients with schizophrenia,⁷ depression,⁸ frontotemporal dementia,⁹ epilepsy,¹⁰ and focal lesions of the frontal lobe,¹¹ amongst others. The investigation of ToM deficits in basal ganglia disorders has begun recently.^{12–14} This article offers arguments in support of the hypothesis that ToM dysfunctions may be a frequent consequence of Parkinson's disease and other basal ganglia disorders and it provides a comprehensive overview of recent data from this field of research.

DEFINITIONS AND CONCEPTS

ToM is regarded as a complex neuropsychological function,^{7,15–17} partly associated with other cognitive

This article is part of the journal's online CME program. The CME activity including form, can be found online at <http://www.movementdisorders.org/education/journalcme/>

*Correspondence to: Richard Dodel, Department of Neurology, Philipps-University Marburg, Rudolf-Bultmannstr. 8, Marburg 35039. E-mail: dodel@med.uni-marburg.de

Potential conflict of interest: Nothing to report.

Received 11 June 2009; Revised 26 August 2009; Accepted 1 September 2009

Published online 11 November 2009 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/mds.22818

functions. Recently, subcomponents of ToM have been defined, suggesting a dissociation between “cognitive ToM” and “affective ToM.” Although cognitive ToM is thought to require cognitive understanding of the difference between the speaker’s knowledge and that of the listener (knowledge about beliefs), affective ToM is believed to additionally require an empathic appreciation of the listener’s emotional state (knowledge about emotions).⁷ The systematic investigation of these subcomponents has just begun, suggesting that both subcomponents can be impaired independently from each other.^{7,11,12} Two mechanisms have been proposed to explain the process of taking another person’s perspective, and it is possible that these mechanisms correspond to the two postulated subcomponents of ToM.^{11,16} “Simulation Theory” assumes that the mental states of others are understood by “simulating” those mental states via one’s own resonant states and thus “slipping into the other person’s shoes”.⁸ In contrast, the “theory theory” posits that the mental states of others are inferred rationally by a knowledge system that is independent from one’s own mental states.¹⁹ It has been suggested that cognitive ToM may primarily constitute a cognitive process corresponding to the “theory theory,” while simulation may be the underlying mechanism for affective ToM.^{16,20} However, it is possible that these mechanisms, instead of being strictly separated, can be processed in parallel, with one or the other being stronger in different situations, depending on the type of ToM process. Remarkably, alterations in emotional processing are described as consequences of basal ganglia dysfunction.²¹ Emotional processing may interact widely with ToM, especially its affective subcomponent. Furthermore, emotion recognition can be seen as a basic skill within the context of the comprehensive ToM ability.

As a crucial prerequisite for social human interaction, ToM can be seen as an ability highly relevant for various types of social situations. Decoding and attributing mental states as intentions and emotions of a counterpart enables and deepens social relationships by facilitating appreciative and sympathetic communication. Even the understanding of humor and sarcasm, as sophisticated communication skills in human cultural development, depends on ToM abilities. Furthermore, ToM is involved in the experience of complex social emotions such as embarrassment, shame or sympathy, emotions that cannot be perceived without referring to the mental state of a counterpart. Thus, impairments of ToM in neurological and psychiatric disorders may have vast impact on a patient’s life.

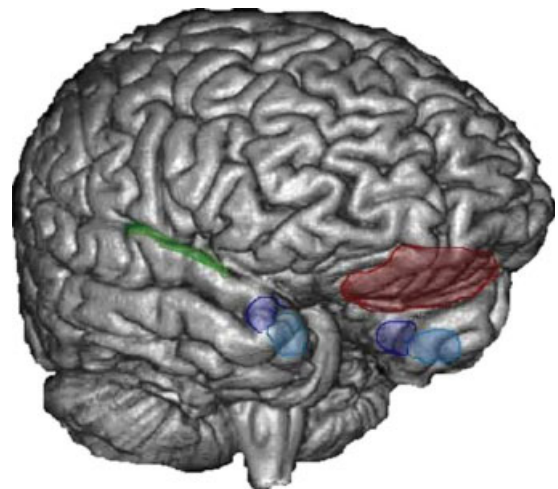


FIG. 1. Key neuroanatomical structures for ToM processing. Red: ventromedial prefrontal cortex; green: superior temporal sulcus region; blue: amygdala (subcortical); light blue: temporal pole.

NEUROANATOMICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL BASIS OF TOM

ToM is thought to be mediated by a complex neuroanatomical network that includes the medial prefrontal cortex, the superior temporal sulcus region and the temporoparietal junction, the temporal pole and the amygdala^{1,3} (Fig. 1). Recently, Abu-Akel²² proposed that temporal structures are more important in processing ToM, and as such they mediate ToM competence, while prefrontal structures are especially relevant for performance as it allows one to apply ToM in specific situations. Furthermore, some studies suggest that different parts of the prefrontal cortex are engaged in affective as opposed to cognitive ToM. Evidence for the special role of the ventromedial prefrontal cortex (VMPFC) in affective ToM comes from lesion^{11,23} and neuroimaging studies.^{15,17} In cognitive ToM, it has been suggested that additional lateral, and specifically dorsolateral, parts of the prefrontal cortex (DLPFC) are recruited.^{17,24,25} Both ventromedial and dorsolateral parts of the prefrontal cortex are closely related to subcortical structures. These “frontostriatal circuitries” connect the basal ganglia via the thalamus to areas of the prefrontal cortex (Fig. 2), and thus are involved in affective and cognitive aspects of behavior.²⁶ In addition, basal ganglia’s contributions to ToM are supported by the “neurochemical hypothesis of ToM.” Abu-Akel, who proposed this hypothesis,²⁷ discusses ToM deficits of patients with schizophrenia as a consequence of their broad dysfunction within the dopaminergic system, which is mainly innervated by basal ganglia structures. However, the contributions of neurotransmitters,²⁵ in particular

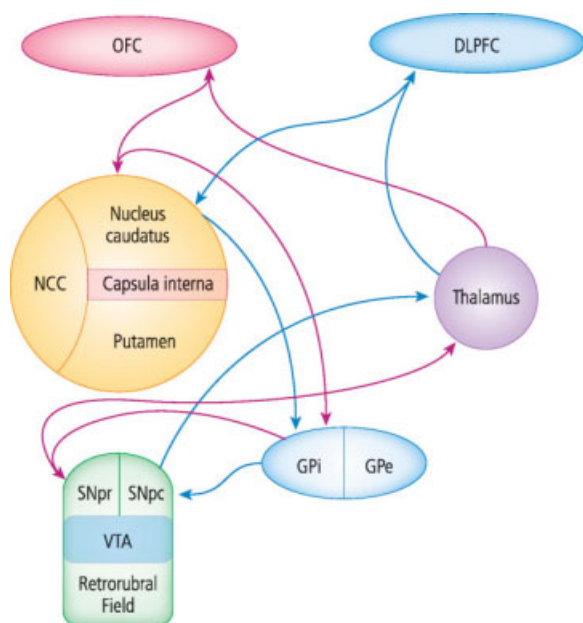


FIG. 2. Frontostriatal-prefrontal circuitry. blue: dorsolateral prefrontal-striatal-circuitry; red: orbitofrontal-limbic-striatal circuitry. DLPFC: dorsolateral-prefrontal cortex; OFC: orbitofrontal cortex; NCC: nucleus accumbens; GPI: globus pallidus interna; GPe: globus pallidus externa; SNpr: substantia nigra pars reticulata; SNpc: substantia nigra pars compacta; VTA: ventral tegmental area.

dopamine^{12,27} to ToM are recently attracting vast research interest. Interestingly, evidence from animal studies also suggests the involvement of dopamine in social behavior, i.e., pair bonding and attachment.²⁸ Another focus of interest is oxytocin, a neuropeptide known to be involved in social bonding and affiliation^{29,30} as well as trust building in humans.³¹ Remarkably, oxytocin enhances social cognition,³² e.g., ToM.³³ The interaction of dopamine and oxytocin within the mesolimbic system has been conceptualized as a process underlying complex social behavior.^{34,35}

LITERATURE REVIEW: SEARCH STRATEGY AND SELECTION CRITERIA

In this review, we compassed the most prevalent basal ganglia disorders including Parkinson's disease, atypical Parkinson syndromes (multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, corticobasal ganglionic degeneration, Lewy body disease), restless legs syndrome and Huntington's disease. To identify studies that examine ToM functions in those disorders, we performed a systematic literature search in the databases Pubmed, Psynex, and Psychinfo using a search strategy including the keywords "Theory of Mind," "social cognition," "empathy," "mindreading," "mentalizing,"

or "perspective taking" in combination with "Parkinson," "multiple system atrophy" or "MSA," "progressive supranuclear palsy" or "PSP," "corticobasal ganglionic degeneration" or "CBD," "Lewy body," "restless legs" or "RLS" or "Huntington." We also checked the reference lists of each relevant study that resulted from this search for further appropriate articles. There was no restriction on year of publication or language of the study. Articles published through March 2009 were included. 16 articles were identified as relevant. Table 1 provides a detailed summary of the studies reported.

PARKINSON'S DISEASE

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease that is characterized by the cardinal motor symptoms of bradykinesia, resting tremor, rigidity, and impaired postural reflexes. Dopaminergic cell loss within the substantia nigra pars compacta in combination with the occurrence of Lewy bodies is the neuropathological hallmark in PD. Neuropsychological deficits frequently occur in PD even in the early stages of the disease.⁴⁶ Domains that are typically affected include executive functions, attention, memory, and visuospatial skills.⁴⁷ Furthermore, different aspects of emotional processing that may have an impact on ToM can be disturbed, such as facial expression decoding^{48,49} or prosody processing.⁵⁰⁻⁵²

Saltzman et al.¹⁴ first described ToM dysfunctions in a sample of patients with PD. Compared to healthy control subjects, their patients demonstrated worse performance in two out of four ToM tasks, including false belief stories and an "online" ("spy model") ToM task. Replications of this finding that ToM is impaired in PD were reported in studies using non-verbal card-sequencing tasks, false belief and first and second order ToM short stories,⁴¹ faux pas recognition stories,¹² the "Reading the Mind in the Eyes Test" (RMET)^{53,37} and visual material.³⁹ Furthermore, two Japanese review articles on social cognitive deficits in PD are available.^{54,55} Remarkably, intact social cognition in a patient sample with juvenile Parkinsonism was reported by Yoshimura et al.³⁶ This might suggest that ToM dysfunctions are related to specific pathologies that differ between PD subtypes. Patients described by Yoshimura had more severe dopamine depletion in the nigrostriatal than the mesocorticolimbic system. This would be in line with the assumption of differential contributions of these systems to ToM performance, highlighting the impact of the mesocorticolimbic system, a structure closely related to the VMPFC.

TABLE 1. Included papers on theory of mind in basal ganglia disorders

Parkin-son's Disease	Reference	Study samples*	ToM functions assessed**	Used paradigms	Main findings	Remarks
	Péron et al. ¹²	27 PD	Affective and cognitive ToM	Reading the Mind in the Eyes Test	PD patients with advanced progression of disease suffered from cognitive ToM deficits, whereas affective ToM abilities seem sustained	Authors suggest that ToM dysfunctions occur only in advanced stages of PD, while early PD have sustained ToM abilities. The absence of dopaminergic treatment's effect on ToM
		17 early PD		Faux pas stories	Early PD patients were assessed before and after dopaminergic medication, showing no difference in their ToM performance	performance in early PD patients was interpreted as independence of ToM abilities from the dopaminergic system.
	Bodden et al. (unpublished data)	26 HC 21 PD	Affective and cognitive ToM	Yoni task	Deficits of patients with PD in affective and cognitive ToM abilities	Authors suggest that affective ToM dysfunctions might be associated with dysfunctions of the fronto-striatal limbic loop, while cognitive ToM impairments might be associated with alterations of the fronto-striatal-dorsolateral loop
	Yoshimura et al. ³⁶	11 jPD	Emotion recognition	Videotapes	Patients with jPD show no impairment in facial expressions decoding	It remains debatable if ToM abilities were investigated.
		16 HC		Photographs	Relatively spared social cognition in jPD is attributed to a more severe dopaminergic depletion in the nigrostriatal system than in the mesocorticolimbic system, the latter of which might be associated with ToM	

(Continued)

TABLE 1. (Continued)

Reference	Study samples*	ToM functions assessed**	Used paradigms	Main findings	Remarks
Mimura et al. ³⁷	18 PD 20 HC	Mindreading	Reading the Mind in the Eyes Test	Deficits of patients with PD in the ToM task Correlation of ToM task and decision making (Iowa gambling task) but not between ToM task and tasks for executive functions	Authors suggest that deficits of mindreading and decision making might be associated with dysfunctions in the orbitofrontal and anterior cingulate circuitry, while executive dysfunctions are associated with alterations of the dorsolateral prefrontal circuit
Berg et al. ³⁸	26 PD 26 HC	"Making inferences" about characters in stories	"BeSS" test battery to assess language impairments including subtest "making inferences"	Patients with PD had deficits to infer intentions of story characters A subgroup of mildly demented PD showed the most deficits in "making inferences," "recreating sentences," "understanding metaphors," and "understanding ambiguities"	
Glozman et al. ³⁹	60 PD 10 HC	Emotional Memory Identification of emotional states	Emotional "expressive" words Pictures with emotional states	In contrast to controls, PD did not show any difference in memory of expressive and neutral words PD scored lower in recognition of emotional states	It remains unclear whether ToM abilities were investigated.

(Continued)

TABLE 1. (Continued)

Reference	Study samples ^a	ToM functions assessed ^{a,b}	Used paradigms	Main findings	Remarks
McNamara and Duroso ⁴⁰	20 PD	Pragmatic communication skills	Pragmatic protocol including verbal, paralinguistic, and nonverbal behaviors	Patients with PD showed deficits in pragmatic communication abilities which can be conceptualized as ToM functions, e.g., conversational turn-taking or speech acts	
	10 HC			frontal lobe measures correlate with pragmatic dysfunction in PD	
Mengelberg and Siegert ⁴¹	13 PD	ToM	Card-sequencing cartoon task with four conditions: false belief, social situations, mechanical, complex reasoning	Deficits of patients with PD in the false belief condition of the card sequencing task and in ToM short stories	
	11 HC		Short story task	More pronounced ToM deficits in the PD group with higher depression scores	
Saltzman et al. ¹⁴	11 PD	ToM	False belief stories	Deficits of patients with PD in false belief stories and Spy model task	First study that described ToM dysfunction in PD
	8 older HC		Doodles cartoon task	Significant correlations of one ToM task (knower/guesser task) with executive functions	
	9 young HC		Spy model task Hide and seek task Knower guesser task		

(Continued)

TABLE 1. (Continued)

Reference	Study samples*	ToM functions assessed**	Used paradigms	Main findings	Remarks
Benke et al. ⁴²	48 PD	Humorous cartoons	Detection of humorous cartoons	Patients with PD with cognitive impairment showed dysfunctions in the discovery of pictorial humor and the recognition and production of emotional prosody	
	18 HC	Prosody	Discrimination and production of emotional prosody	Patients with PD without cognitive impairment showed deficits in the production of emotional prosody	
Atypical Parkinson Syndromes	14 CBD	Social behavior, specified as interpersonal coldness and lack of empathy	Interpersonal Measure of Psychopathy (IMP) behavior checklist	Patients with FTD and SD showed specific spontaneous social behaviors, which differ from HC, PP, and patients with other dementias.	Interpretation of this study is limited as the interesting patient populations with atypical PD were pooled in the "other dementias group".
	21 PSP 40 FTD 21 SD 13 PA 37 DLB 45 AD 16 VD 29 VD/AD 35 PP 17 HC 11 CBD				
O'Keefe et al. ⁴⁴	10 PSP	Empathy Awareness/metacognition	Measure of Empathic Tendency Awareness Scales	Reduced empathy abilities in patients with CBD and PSP Correlated dysfunctions in empathy and deficits of metacognitive awareness were reported for the entire sample	
	14 FTD 20 HC				

(Continued)

TABLE 1. (Continued)

Reference	Study samples*	ToM functions assessed**	Used paradigms	Main findings	Remarks
Rankin et al. ¹³	15 CBD	Empathy and perspective taking	Interpersonal Reactivity Index - subscales "empathy" and "perspective taking"	Correlations were found for the entire sample between overall empathy score and gray matter volume in the right temporal pole, the right fusiform gyrus and the right medial inferior frontal region	
	6 PSP			Patients with CBD and PSP scored lower than HC in the empathy and perspective taking scales	
	30 FTD 26 SD 8 PA 38 AD 20 HC 75 HD				
Huntington's Disease	67 HC (carers)	Insight/metacognition	Dysexecutive Questionnaire (DEX) from the Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome battery	Patients were able to evaluate others' performance quite accurately but failed when evaluating themselves.	The authors suggest that patients' anosognosia might contribute to their inappropriate social behavior, i.e., disregarding social norms.
	13 HD	ToM	ToM Stories	ToM deficits were more pronounced in the FTD than HD group	Authors suggest that social breakdown in FTD and HD may have a different underlying basis and that the frontal neocortex and the striatum contribute differently to social behavior.
	13 FTD		Humorous Cartoons	Qualitative differences in FTD and patients with HD: while patients with FTD failed to make mental state inferences, patients with HD drew inferences but "misconstructed" them with an "eccentric bias"	
	18 HC		Eye gaze task		

*Only study samples in which ToM or related abilities were assessed and which are reviewed are listed.

**Terms as used by the respective authors.

PD, Parkinson's disease; jPD, juvenile Parkinsonism; CBD, corticobasal degeneration; PSP, progressive supranuclear palsy; FTD, frontotemporal dementia; SD, semantic dementia; PA, progressive nonfluent aphasia; AD, Alzheimer's dementia; DLB, Lewy body dementia; VD, vascular dementia; PP, patients with primary psychiatric diagnoses who are included as clinical control group; RLS, restless legs syndrome; HD, Huntington; HC, healthy controls.

A systematic investigation of different ToM subcomponents was recently begun.¹⁶ Specifically, an investigation by Péron et al.¹² involved the study of affective and cognitive ToM abilities in advanced patients with PD and compared their ToM abilities to those of early patients with PD (assessing those patients with and without dopaminergic medication) and to healthy controls, and suggested that only the patients with advanced PD show deficits in cognitive ToM while newly diagnosed patients performed in ToM tasks comparable to controls, with or without dopaminergic medication. Unpublished data from our group suggest that patients with PD who were on average at more advanced Hoehn and Yahr stages than Péron's patients, show impairments in both affective and cognitive ToM abilities.⁵⁶ We assessed 21 patients with the computerized "Yoni task"⁷ and the RMET.⁵³ These heterogeneous results can be integrated by taking into account an earlier deterioration of the dorsolateral prefrontal-striatal-circuitry as compared to the frontostriatal-limbic circuitry. An additional dysfunction of the second circuitry that occurs later in the course of the disease can be assumed as physiological basis for the additional deficits in affective ToM.^{36,57} Combining the results of Péron et al.¹² and our study, these data suggest that ToM dysfunctions occur and are aggravated during the progression of PD. Thus patients with early PD perform comparably to healthy controls while patients with more advanced PD first develop cognitive ToM deficits, which are accompanied by affective ToM deficits in more advanced stages of disease.

Several studies in patients with PD have reported dysfunctions in neuropsychological paradigms that could be assigned to ToM, though this term was not used by the authors. For example, Benke et al.⁴² described impairments in patients with PD with moderate cognitive deficits in the production and recognition of emotional prosody and the discovery of pictorial humor. These concepts can be seen as contributing to ToM (prosody) or even presuppose ToM (detection of humor). High level language deficits, such as difficulties in "making inferences" about short story characters' intentions, were reported by Berg et al.³⁸ Finally, McNamara and Durso⁴⁰ delineated reductions in pragmatic language abilities in PD. Specifically, their patients exhibited impairments in verbal, paralinguistic, and nonverbal aspects of social as well as conversational skills—functions that may be associated with ToM.

Contradictory results were found regarding the association of ToM and executive functions in PD. While Saltzman et al.¹⁴ reported a significant correlation between ToM and executive functions, Mimura et al.³⁷

were unable to confirm this finding, but reported an association between ToM and decision making. It should be emphasized here that ToM, executive functions, and decision making all rely on the integrity of the prefrontal cortex and associated frontostriatal circuitry. The recruited cortical regions and corresponding circuitry only partially differ.^{26,57} Although all relevant frontostriatal circuitry are impaired in PD, the extent of dysfunction in each appears to vary across patients and may explain their different cognitive profiles,^{37,36} amongst other factors e.g. stage of disease.

Furthermore, it should be noted that ToM dysfunctions seem to be accentuated by depressive symptoms⁴¹ as common in PD. In addition, in our patient sample deficits in affective ToM abilities were associated with a considerably reduced health-related quality of life, a finding that highlighted the clinical relevance of the ToM concept.⁵⁸

ATYPICAL PARKINSON SYNDROMES

Only few studies thus far have investigated ToM or related abilities in patients with atypical Parkinson syndromes, such as multiple system atrophy (MSA), progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD), or dementia with Lewy bodies (DLB).

MSA, a rapid progressive neurodegenerative disease with autonomic dysfunction as a prominent symptom is also accompanied by cognitive impairments, i.e., symptoms associated with frontostriatal dysfunctions, while fully developed dementia is an exclusion criterion of the diagnosis.⁵⁹ Herting et al.⁵⁹ discuss disturbance of affect, i.e., depressive symptoms in MSA patients associated with disease-inherent dysfunctional frontostriatal circuitry. To the best of our knowledge, studies investigating ToM or related concepts in patients with MSA have not yet been published. PSP, the most common atypical parkinsonian disorder, is a neurodegenerative disease characterized by defects in the vertical ocular gaze, bulbar dysfunction, increased frequency of falling, and akinetic-rigid features. In addition, cognitive impairments, in particular executive dysfunctions associated with alterations within the frontostriatal circuitry, occur.⁶⁰ Progression to the point of dementia is common. CBD, as a disease with a mid-to late age of onset, is characterized by slowly progressing, unilateral Parkinsonism with dystonia or myoclonus, unresponsiveness to levodopa, and limb apraxia. Patients with CBD often demonstrate impairments in visuospatial processing and visuoconstruction⁶¹ in combination with acalculia and dysexecutive

symptoms.⁶² Dysfunctions in emotional facial expression decoding have been described.^{63,44} Furthermore, alien limb phenomena often occur and are discussed as being related to “agency,”⁶⁴ a concept that is also proposed to be associated with ToM.^{65,66}

Both patients with PSP and CBD were included in a study by Rankin et al.¹³ who investigated the structural basis of mentalizing using the affective and cognitive subscales of the Interpersonal Reactivity Index (IRI) and structural MRI. Referring to the entire study sample, including patients with frontotemporal lobar degeneration and patients with Alzheimer, correlations between empathy and atrophy in the right-sided temporal pole, anterior fusiform gyrus, and medial inferior frontal cortex were found. Both patients with PSP and CBD had lower scores than healthy control subjects in the affective and cognitive IRI subscales. Unfortunately, statistical details for these patient groups were not provided and thus specific profiles of deficits cannot be derived. However, on a descriptive level patients with CBD and PSP scored lower than HC in both subscales. Another study by Rankin et al.⁴³ investigated spontaneous social behavior in several different disorders including PSP, CBD, and patients with dementia with Lewy bodies. Patients’ behavior during a clinical assessment was rated according to the Interpersonal Measure of Psychopathy (IMP), a standardized behavior checklist. Unfortunately, patients with atypical parkinsonian disorder were pooled with Alzheimer’s disease patients in the “other dementias group” so that no specific conclusions were provided. Notably, a study by Cordato et al.⁶⁷ using voxel-based morphometry demonstrated significant reductions in average orbitofrontal and medial frontal gray matter volumes, while no alterations within the dorsolateral prefrontal cortex were reported. These findings suggest that PSP may be associated with a more pronounced dysfunction of affective ToM as compared to cognitive ToM. However, no studies systematically investigating affective and cognitive ToM subcomponents in these patient groups were found in our literature search. Reduced empathy abilities in patients with PSP and CBD, operationalized through the “Measure of Empathic tendency” (MET), were also reported by O’Keeffe et al.⁴⁴ Interestingly, these deficits were associated with anosognosia, a metacognitive ability that has been conceptualized as a specific deficit in processing ToM,⁶⁸ and has also been associated with dysfunctions of the orbitofrontal cortex.⁶⁹

In DLB, Lewy bodies and Lewy-body related pathology are found from the brain stem to the cortex. DLB is commonly characterized by fluctuating atten-

tion, executive dysfunctions, a decline in visuospatial functioning, recurrent visual hallucinations, and Parkinsonism. Low dopamine transporter uptake in the basal ganglia appears when functional neuroimaging is used.⁷⁰ PD and DLB, both disorders of α -synuclein metabolism, have different etiologies and thus debate has ensued as to whether these should be considered variants of “Lewy body spectrum disorders.”⁷¹ Recently, the time of onset of cognitive symptoms, in relation to the motor symptoms, has been used as a criterion for differentiating among these diagnoses.⁷² Given that patients with DLB share neuropathological characteristics with patients with PD including structural changes within the amygdala, it may be speculated that these patients also suffer from similar ToM dysfunctions. However, to our knowledge no studies investigating ToM in DLB have been published.

RESTLESS LEGS SYNDROME

With a prevalence of 5–15%, restless legs syndrome (RLS) is a common neurological disease that is characterized by a sensory component (paraesthesia till pain, i.e., uncomfortable and unpleasant sensations in the legs) and motor symptoms (urge to move the limbs to reduce the pain). Patients profit from dopaminergic restitution therapy. In addition, it should be noted that the pathophysiology of RLS and the potential impact of dopamine are not yet fully understood.⁷³ Research on neuropsychological deficits in patients with RLS is rare. The impact of sleep pathology on cognition, especially executive functions, has been discussed.^{74,75} No studies investigating ToM or associated concepts have been published so far. Preliminary results from our own group suggest the existence of ToM dysfunctions in highly affected patients with RLS. Further investigations are needed to specify the findings.

HUNTINGTON’S DISEASE

Huntington’s disease (HD) is an inherited, autosomal-dominant neurodegenerative disease that includes basal ganglia dysfunction and is characterized by a progressive deterioration of the nigrostriatum. This pathology accounts for a range of symptoms from movement disturbances and cognitive decline to dementia. Deficits in processing facial emotional expressions, especially the discovery of disgust, have been described.⁷⁶⁻⁷⁸ Others report a wider range of impairment in recognition of emotions, indicating that patients’ difficulties are not limited to recognition of disgust but concern the recognition of negative emo-

tions more generally.^{79,80} Neuropsychological symptoms, in particular executive dysfunctions, have been ascribed to disruptions of the frontostriatal circuitry.⁸¹

Although a lack of empathy and a breakdown in interpersonal relationships in daily life are often prominent clinical features in HD, these symptoms have not yet been studied systematically. Only one study demonstrated that patients with HD are dysfunctional in both verbal and nonverbal ToM tasks.⁹ Remarkably, these impairments were qualitatively different from those of patients with FTD. While the latter group demonstrated a general lack of ToM ability, patients with HD did draw inferences about mental states, but they “misconstructed” in doing so. Their inferences were biased in an “eccentric” way. Thus, it was suggested that the patients’ dysfunctions arise more at an emotional than a cognitive level, indicating that a more differentiated investigation of affective and cognitive ToM in this patient group may be especially fruitful. Another interesting hint comes from Ho et al.⁴⁵ who assessed the extent of anosognosia in a sample of patients suffering from HD. These authors report patients’ difficulties with insight, and suggest that this issue might be partially responsible for patients’ inappropriate social behavior, that is, their disregard of social norms.

CONCLUSION AND OUTLOOK

ToM, an essential ability for successful social interaction, is a rather new neuropsychological concept that has inspired neuroscientific research within the last three decades. However, ToM dysfunctions in basal ganglia disorders have thus far been almost overlooked as a research topic.

The rationale for the hypothesis that ToM dysfunctions may be a frequent consequence of basal ganglia dysfunction is complex. It includes (1) a “neuropsychological argument” referring to the fact that domains associated with ToM are frequently disturbed in basal ganglia disorders; (2) a “neuroanatomical argument” pointing to the relevance of the basal ganglia for ToM-related functions of the frontal lobe and limbic structures via frontostriatal circuitry; and (3) a “neurophysiological argument” that accounts for the possible relevance of the dopaminergic system, frequently disturbed in basal ganglia disorders, to ToM.

Neuropsychological Argument

Although the domain-specificity of ToM is currently under discussion,⁸² the concept has been associated with other cognitive domains.⁸³ Remarkably, the basal

ganglia are known to be relevant for these domains.^{26,57} The capacities that are most frequently discussed as being linked to ToM are executive functions.^{14,84} Although ToM and executive functions can be deteriorated independently from each other, and functional independence has thus been recommended,⁸⁵ executive functions have been conceptualized as a “co-opted” system, parallel to a “core” ToM system, which is necessary to succeed at least in particular variants of ToM tasks.⁸³ The basal ganglia, via the dorso-lateral-prefrontal-striatal-circuitry, are known to be involved in executive functions. Furthermore, patients with PD⁵⁷ as well as patients with diseases such as PSP,⁶⁰ HD⁸¹ or RLS⁷⁵ often develop executive dysfunctions. Thus, although the relationship or potential interaction between both concepts is not yet fully understood,^{14,83,84} it can be speculated that executive dysfunctions in basal ganglia disorders might impede ToM performance. Language dysfunctions such as a non-motor sign in basal ganglia disorders are currently under discussion⁸⁶ and include, for example, deficits in the understanding of emotional prosody.⁵¹ The relationship between ToM and language, two concepts which have frequently been shown to be associated, especially in the context of developmental studies⁸⁷ but which may also deteriorate separately,⁸⁸ is not yet fully understood. Decoding prosody can be conceptualized as one facet of ToM processes. In some situations, understanding of verbal humor and sarcasm presuppose the capacity to gather different mental states. Similar to executive functions, language might serve as a “co-opted” system of ToM,⁸³ such that language difficulties may account for ToM deficits. Similar to prosody, facial expression decoding can be seen as a crucial contribution to ToM. Decoding of emotional facial expression is disturbed in various basal ganglia disorders, such as PD^{48,49} or HD.^{78–80} Thus, this deficit might also entail ToM deficits.

Neuroanatomical Argument

Based on our current understanding, the substantia nigra plays a pivotal role in the different frontostriatal circuitry hypothesized to mediate ToM functions (Fig. 2). Together with the VTA, the substantia nigra is part of the mesolimbic system, which is crucial in the prediction of reward and reward-based decisions.⁸⁹ Closely related to prefrontal areas via frontostriatal circuitry, the basal ganglia is involved in various complex behaviors. More specifically, it is involved in emotional aspects of behavior via the orbitofrontal-limbic-striatal circuitry as well as in executive aspects of

behavior via the dorsolateral-prefrontal-striatal-circuitry⁵⁷ (Fig. 2). Both circuitries are mostly organized in a parallel fashion, recurring to different prefrontal areas as well as different parts of the substantia nigra. Presupposing that ToM comprises affective as well as cognitive subprocesses, it might be speculated that the substantia nigra pars compacta, as part of the dorsolateral-prefrontal-striatal-circuitry, is more strongly involved in cognitive aspects of ToM, whereas ventral parts (i.e., substantia nigra pars reticulata) might be primarily associated with affective ToM (Fig. 2). This concept would be in line with findings that patients with PD firstly develop cognitive ToM deficits which are accompanied by impaired affective ToM only in more advanced stages of disease.^{12,36,57} Abu-Akel describes ToM deficits that differ qualitatively, depending on the specific region of dysfunction.²² Similarly, disruptions to both circuitry at different prefrontal areas might induce selective impairment of specific ToM sub-processes, an assumption supported by the findings of different lesion studies.^{11,23} The conceptualizations presented may be an oversimplification of the very complex interactions and ramifications of the different circuitry underlying ToM functionality. More research is needed to pinpoint the different pathways and their connections to the different basal ganglia disorders. In addition, it should be mentioned that PD, which is has recently been considered a systemic disease, is accompanied by multiple pathological changes such as widespread occurrence of Lewy bodies, which also populate the amygdala.⁹⁰ This provides an additional argument as to why affective processing and ToM might be impaired in PD. Further studies are needed to confirm this assumption.

Neurophysiological Argument

Recently, the contributions of specific neurotransmitter systems to ToM have been discussed. In his “neurochemical hypothesis of ToM,” Abu-Akel²⁷ proposes that dopaminergic and serotonergic dysfunction may cause impairments in ToM. He argues that (i) neuroanatomic regions that are critical for ToM, i.e., the prefrontal cortex, the temporoparietal junction and the anterior cingulate cortex, are innervated by the dopaminergic and serotonergic system; (ii) cognitive abilities such as executive functions that contribute to ToM, as well as the language that depends on ToM can deteriorate in the case of abnormalities in neurotransmission within one of these two systems; and (iii) the dopamine system is relevant for signaling predictions about the consequences of future events—an ability closely

related to ToM. Further evidence of a possible role of the dopaminergic and serotonergic systems in ToM processing comes from the fact that these transmitter systems are affected in patients with autism spectrum disorders and schizophrenia, both of which are accompanied by ToM dysfunctions.^{6,7} With the substantia nigra, the basal ganglia encompass crucial dopaminergic cells. Further evidence accentuating the dopaminergic contributions to ToM, comes from the close relationship between ToM and hallucinations. Hallucinations are known as common side effects of dopaminergic medication treatment in PD. Hallucinations are also common in patients with DLB. Patients with CBD often develop alien hand phenomena. Remarkably, an association between hallucinations and ToM deficits has been suggested, supposing that inaccurate ToM contributes to the development of hallucinations.⁹¹ ToM deficits are closely related to paranoid symptoms such as hallucinations in schizophrenia,⁹² and alterations of the mesolimbic dopamine system have been proposed as a possible pathophysiological basis for hallucinations.⁹³ Even though the complex interaction of dopamine, ToM and psychosis is not yet fully understood, one might assume a reciprocal interference. Though it has only been speculated that these are associated concepts, ToM deficits and hallucinations might share a pathophysiological basis. As the basal ganglia are crucial for dopaminergic innervations and ToM deficits are frequent in basal ganglia disorders, there may be further evidence to confirm the “neurochemical hypothesis of ToM”²⁷ that posits a key role for dopamine in social cognition, especially in its interaction with other peptides such as oxytocin,^{34,35} a neuropeptide known to be highly relevant for affiliation as well as social cognition.

OUTLOOK

Although knowledge in this field is far from being exhaustive and is sometimes contradictory, the data available so far suggest that ToM dysfunctions occur in a variety of basal ganglia disorders. Preliminary results point to the possibility of different profiles in subcomponents of this ability, i.e., affective and cognitive ToM in different disorders as well as in individual patients. Here, the involvement of different components of the frontostriatal circuitries is discussed as a possible neural correlate. Furthermore, different etiologies might correspond to qualitatively different disturbances in ToM functions. As such, an “eccentric bias” in making inferences about mental states that has been described in HD may contrast with a lack of mentalizing ability in other basal ganglia disorders.

Future research should provide more specific profiles of ToM dysfunctions in basal ganglia disorders, including different subcomponents and possible qualitative differences in ToM disabilities. Potentially influential factors, including clinical parameters, neuropsychological functions, and psychiatric symptoms may also be further specified. Conversely, the impact of ToM dysfunctions on other cognitive domains, activities of daily living and quality of life remains an interesting topic. Functional neuroimaging studies may elucidate underlying mechanisms of ToM dysfunction in basal ganglia disorders, possibly demonstrating an association with different impairments of frontostriatal circuitries. The study of PD as a “classical basal ganglia disorder” with dysfunctions in dopaminergic transmission provides an opportunity to investigate the “neurochemical hypothesis” of ToM as outlined by Abu-Akel.²⁷ For example, effects of dopaminergic pharmacotherapy or modulation of dopaminergic transmission by deep brain stimulation may be fruitful. Finally, an adaptation of recent psychotherapeutic approaches such as “mentalizing based treatment”⁹⁴ might be a useful approach for the treatment of patients with basal ganglia disorders who suffer from ToM dysfunctions as well.

Acknowledgments: We thank Vanessa Dempsey, Department of Neurology, Philipps-University, Marburg, Germany for her assistance in literature search and Dr. Özgür Onur, Department of Neurology, University Hospital Cologne; Cognitive Neurology Section (INM-3), Research Centre Jülich, Germany for providing the brain image used in Figure 1. E. Kalbe was funded in part by the EC-FP6-project DiMI, LSHB-CT-2005-512146.

Author Roles: Maren Bodden: research project: conception, organization, execution, manuscript: writing of the first draft. Richard Dodel: research project: conception, organization, execution; manuscript: review and critique. Elke Kalbe: research project: conception, organization, execution, manuscript: review and critique.

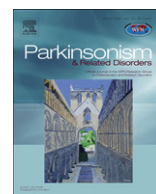
Financial disclosure: Maren Bodden: employed in Philipps-University Marburg, Germany. Richard Dodel: consultancies for Solvay, Lilly, Octapharma, a member of advisory boards for Solvay, Lilly, Octapharma received honoraria from Merz, Lundbeck, Boehringer Ingelheim received research grants from Rentschler, ZLB Behring, Michael J. Fox Foundation, holds patents on immunization in neurodegenerative disorders, employed in Philipps-University Marburg, Germany. Elke Kalbe: a member of advisory board (Novartis, Germany), a honoraria member of EISAL, Germany, employed in Research Centre Jülich, Germany.

REFERENCES

- Adolphs R. Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:165–178.
- Panksepp J. *Affective Neuroscience*. New York: Oxford University Press; 1998.
- Frith CD, Frith U. Interacting minds—a biological basis. *Science* 1999;286:1692–1695.
- Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind?. *Behav Brain Sci* 1978;1:515–526.
- Frith U, Frith CD. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358:459–473.
- Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition* 1985;21:37–46.
- Shamay-Tsoory SG, Shur S, Barcai-Goodman L, Medlovich S, Harari H, Levkovitz Y. Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007;149:11–23.
- Uekermann J, Channon S, Lehmkamper C, Abdel-Hamid M, Vollmoeller W, Daum I. Executive function, mentalizing and humor in major depression. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14:55–62.
- Snowden JS, Gibbons ZC, Blackshaw A, et al. Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia* 2003;41:688–701.
- Shaw P, Lawrence E, Bramham J, Brierley B, Radbourne C, David AS. A prospective study of the effects of anterior temporal lobectomy on emotion recognition and theory of mind. *Neuropsychologia* 2007;45:2783–2790.
- Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Goldsher D, Berger BD, Aharon-Peretz J. Impairment in cognitive and affective empathy in patients with brain lesions: anatomical and cognitive correlates. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26:1113–1127.
- Péron J, Vicente S, Leray E, et al. Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2009;47:406–414.
- Rankin KP, Gorno-Tempini ML, Allison SC, et al. Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease. *Brain* 2006;129:2945–2956.
- Saltzman J, Strauss E, Hunter M, Archibald S. Theory of mind and executive functions in normal human aging and Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2000;6:781–788.
- Hynes CA, Baird AA, Grafton ST. Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia* 2006;44:374–383.
- Kalbe E, Grabenhorst F, Brandt M, Kessler J, Hilker R, Markowitsch HJ. Elevated emotional reactivity in affective but not cognitive components of theory of mind: A psychophysiological study. *J Neuropsychol* 2007;1:27–38.
- Völlm BA, Taylor AN, Richardson P, et al. Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage* 2006; 29:90–98.
- Gallese V. Before and below ‘theory of mind’: embodied simulation and the neural correlates of social cognition. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007;362:659–669.
- Gopnik A, Wellmann H. Why the child's theory of mind really is a theory. *Mind Lang* 1992;7:145–151.
- De Waal FB. Putting the altruism back into altruism: the evolution of empathy. *Annu Rev Psychol* 2008;59:279–300.
- Breitenstein C, Daum I, Ackermann H. Emotional processing following cortical and subcortical brain damage: contribution of the fronto-striatal circuitry. *Behav Neurol* 1998;11:29–42.
- Abu-Akel A. A neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Res Brain Res Rev* 2003;43:29–40.
- Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Berger BD, Aharon-Peretz J. Characterization of empathy deficits following prefrontal brain damage: the role of the right ventromedial prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 2003;15:324–337.
- Kalbe E, Schlegel M, Sack AT, et al. Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *Cortex* 2009, doi:10.1016/j.cortex.2009.07.010 [Epub ahead of print].
- Montag C, Schubert F, Heinz A, Gallinat J. Prefrontal cortex glutamate correlates with mental perspective-taking. *PLoS ONE* 2008;3:e3890.

26. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357–381.
27. Abu-Akel A. The neurochemical hypothesis of ‘theory of mind’. *Med Hypotheses* 2003;60:382–386.
28. Wang Z, Aragona BJ. Neurochemical regulation of pair bonding in male prairie voles. *Physiol Behav* 2004;83:319–328.
29. Insel TR. A neurobiological basis of social attachment. *Am J Psychiatry* 1997;154:726–735.
30. Bartz JA, Hollander E. The neuroscience of affiliation: forging links between basic and clinical research on neuropeptides and social behavior. *Horm Behav* 2006;50:518–528.
31. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005;435:673–676.
32. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* 2005;25:11489–11493.
33. Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC. Oxytocin improves “mind-reading” in humans. *Biol Psychiatry* 2007;61:731–733.
34. McGregor IS, Callaghan PD, Hunt GE. From ultrasocial to antisocial: a role for oxytocin in the acute reinforcing effects and long-term adverse consequences of drug use? *Br J Pharmacol* 2008;154:358–368.
35. Young KA, Liu Y, Wang Z. The neurobiology of social attachment: a comparative approach to behavioral, neuroanatomical, and neurochemical studies. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2008;148:401–410.
36. Yoshimura N, Yokochia M, Kanb Y, Koyamac S, Kawamura M. Relatively spared mesocorticolimbic dopaminergic system in juvenile parkinsonism. *Parkinsonism Relat Dis* 2007;13:483–488.
37. Mimura M, Oeda R, Kawamura M. Impaired decision-making in Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Dis* 2006;12:169–175.
38. Berg E, Bjornram C, Hartelius L, Laakso K, Johnels B. High-level language difficulties in Parkinson’s disease. *Clin Linguist Phon* 2003;17:63–80.
39. Glzman ZM, Levin OS, Lycheva N. Impairment of emotional memory and ability to identify emotional states in patients with Parkinson’s disease. *Hum Physiol* 2003;29:707–711 (Translated from *Fiziologiya Cheloveka* 2003; 729:2055–2060).
40. Mcnamara P, Durso R. Pragmatic communication skills in patients with Parkinson’s disease. *Brain Lang* 2003;84:414–423.
41. Mengelberg A, Siegert RJ. Is theory-of-mind impaired in Parkinson’s disease?. *Cogn Neuropsychiatry* 2003;8:191–209.
42. Benke T, Bosch S, Andree B. A study of emotional processing in Parkinson’s disease. *Brain Cogn* 1998;38:36–52.
43. Rankin KP, Santos-Modesitt W, Kramer JH, Pavlic D, Beckman V, Miller BL. Spontaneous social behaviors discriminate behavioral dementias from psychiatric disorders and other dementias. *J Clin Psychiatry* 2008;69:60–73.
44. O’Keefe FM, Murray B, Coen RF, et al. Loss of insight in frontotemporal dementia, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Brain* 2007;130:753–764.
45. Ho AK, Robbins AO, Barker RA. Huntington’s disease patients have selective problems with insight. *Mov Disord* 2006;21:385–389.
46. Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Norwegian ParkWest Study G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: The Norwegian ParkWest Study. *Neurology* 2009;72:1121–1126.
47. Caballol N, Marti MJ, Tolosa E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord* 2007;22 (Suppl 17): S358–S366.
48. Pell MD, Leonard CL. Facial expression decoding in early Parkinson’s disease. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005;23:327–340.
49. Yip JT, Lee TM, Ho SL, Tsang KL, Li LS. Emotion recognition in patients with idiopathic Parkinson’s disease. *Mov Disord* 2003;18:1115–1122.
50. Breitenstein C, Van Lancker D, Daum I, Waters CH. Impaired perception of vocal emotions in Parkinson’s disease: influence of speech time processing and executive functioning. *Brain Cogn* 2001;45:277–314.
51. Pell MD, Leonard CL. Processing emotional tone from speech in Parkinson’s disease: a role for the basal ganglia. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003;3:275–288.
52. Schroder C, Mobes J, Schutze M, et al. Perception of emotional speech in Parkinson’s disease. *Mov Disord* 2006;21:1774–1778.
53. Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M. Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:813–822.
54. Maruyama T. Social cognitive deficits in Parkinson’s disease. *No To Shinkei* 2006;58:757–761.
55. Yoshimura N, Kawamura M. Impairment of social cognition in Parkinson’s disease. *No To Shinkei* 2005;57:107–113.
56. Bodden ME, Mollenhauer B, Trenkwalder C, et al. Theory of Mind bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom: Differenzierung affektiver und kognitiver Teilleistungen. *Aktuelle Neurol* 2008;35 (Suppl 1):S16.
57. Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, et al. An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson’s disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006;28:1127–1144.
58. Bodden ME, Mollenhauer B, Trenkwalder C, et al. Theory of Mind abilities of patients with Parkinson’s disease: contributions to quality of life. *J Neural Transm* 2009;116 (Suppl 2):S224.
59. Herting B, Beuthien-Baumann B, Pottrich K, et al. Prefrontal cortex dysfunction and depression in atypical parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2007;22:490–497.
60. Millar D, Griffiths P, Zermansky AJ, Burn DJ. Characterizing behavioral and cognitive dysexecutive changes in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2006;21:199–207.
61. Tang-Wai DF, Josephs KA, Boeve BF, Dickson DW, Parisi JE, Petersen RC. Pathologically confirmed corticobasal degeneration presenting with visuospatial dysfunction. *Neurology* 2003;61: 1134–1135.
62. McMonagle P, Blair M, Kertesz A. Corticobasal degeneration and progressive aphasia. *Neurology* 2006;67:1444–1451.
63. Kluger BM, Heilman KM. Dysfunctional facial emotional expression and comprehension in a patient with corticobasal degeneration. *Neurocase* 2007;13:165–168.
64. Spence SA. Alien motor phenomena: a window on to agency. *Cogn Neuropsychiatry* 2002;7:211–220.
65. Frith C. Attention to action and awareness of other minds. *Conscious Cogn* 2002;11:481–487.
66. Synofzik M, Vosgerau G, Newen A. I move, therefore I am: a new theoretical framework to investigate agency and ownership. *Conscious Cogn* 2008;17:411–424.
67. Cordato NJ, Duggins AJ, Halliday GM, Morris JG, Pantelis C. Clinical deficits correlate with regional cerebral atrophy in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2005;128:1259–1266.
68. Gil R. Conscience de Soi, conscience de l’Autre et demences. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2007;5:87–99.
69. Salmon E, Perani D, Herholz K, et al. Neural correlates of anosognosia for cognitive impairment in Alzheimer’s disease. *Hum Brain Mapp* 2006;27:588–597.
70. Weisman D, Mckeith I. Dementia with Lewy bodies. *Semin Neurol* 2007;27:42–47.
71. Goldmann Gross R, Siderowf A, Hurtig HI. Cognitive impairment in Parkinson’s disease and dementia with lewy bodies: a spectrum of disease. *Neurosignals* 2008;16:24–34.
72. Tröster AI. Neuropsychological characteristics of dementia with Lewy bodies and Parkinson’s disease with dementia: differentiation, early detection, and implications for “mild cognitive impairment” and biomarkers. *Neuropsychol Rev* 2008;18: 103–119.
73. Paulus W, Dowling P, Rijsman R, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C. Update of the pathophysiology of the restless-legs-syndrome. *Mov Disord* 2007;22 (Suppl 18):S431–S439.

74. Gamaldo CE, Benbrook AR, Allen RP, Oguntimein O, Earley CJ. A further evaluation of the cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2008;9:500–505.
75. Pearson VE, Allen RP, Dean T, Gamaldo CE, Lesage SR, Earley CJ. Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2006;7:25–30.
76. Gray JM, Young AW, Barker WA, Curtis A, Gibson D. Impaired recognition of disgust in Huntington's disease gene carriers. *Brain* 1997;120:2029–2038.
77. Jacobs DH, Shuren J, Heilman KM. Impaired perception of facial identity and facial affect in Huntington's disease. *Neurology* 1995;45:1217–1218.
78. Sprengelmeyer R, Young AW, Calder AJ, et al. Loss of disgust. Perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain* 1996;119:1647–1665.
79. Snowden JS, Austin NA, Sembi S, Thompson JC, Craufurd D, Neary D. Emotion recognition in Huntington's disease and frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2008;46:2638–2649.
80. Montagne B, Kessels RP, Kammers MP, et al. Perception of emotional facial expressions at different intensities in early-symptomatic Huntington's disease. *Eur Neurol* 2006;55:151–154.
81. Wolf RC, Sambataro F, Vasic N, Schönfeldt-Lecuona C, Ecker D, Landwehrmeyer B. Aberrant connectivity of lateral prefrontal networks in presymptomatic Huntington's disease. *Exp Neurol* 2008;213:137–144.
82. Stone VE, Gerrans P. What's domain-specific about theory of mind? *Soc Neurosci* 2006;1:309–319.
83. Siegal M, Varley R. Neuronal systems involved in 'theory of mind.' *Nat Rev Neurosci* 2002;3:463–471.
84. Perner J, Lang B. Development of theory of mind and executive control. *Trends Cogn Sci* 1999;3:337–344.
85. Rowe AD, Bullock PR, Polkey CE, Morris RG. "Theory of mind" impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions. *Brain* 2001;124:600–616.
86. Kotz SA, Schwartze M, Schmidt-Kassow M. Non-motor basal ganglia functions: a review and proposal for a model of sensory predictability in auditory language perception. *Cortex* 2009;45:982–990.
87. Miller CA. Developmental relationships between language and theory of mind. *Am J Speech Lang Pathol* 2006;15:142–154.
88. Apperly IA, Samson D, Carroll N, Hussain S, Humphreys G. Intact first- and second-order false belief reasoning in a patient with severely impaired grammar. *Soc Neurosci* 2006;1:334–348.
89. Schultz W. Reward signaling by dopamine neurons. *Neuroscientist* 2001;7:293–302.
90. Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, Halliday GM. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002;125:2431–2445.
91. Gilleen J, David AS. The cognitive neuropsychiatry of delusions: from psychopathology to neuropsychology and back again. *Psychol Med* 2005;35:5–12.
92. Frith CD, Corcoran R. Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Psychol Med* 1996;26:521–530.
93. Epstein J, Stern E, Silbersweig D. Mesolimbic activity associated with psychosis in schizophrenia. Symptom-specific PET studies. *Ann N Y Acad Sci* 1999;877:562–574.
94. Allen JG, Fonagy P. *Handbook of Mentalization-Based Treatment*. West Sussex: Wiley & Sons; 2006.



Affective and cognitive theory of mind in patients with Parkinson's disease^{☆,☆☆}

Maren E. Bodden^a, Brit Mollenhauer^{b,c}, Claudia Trenkwalder^{b,c}, Nicole Cabanel^a, Karla Maria Eggert^a, Marcus Michael Unger^a, Wolfgang Hermann Oertel^a, Josef Kessler^e, Richard Dodel^{a,*}, Elke Kalbe^{d,e,f}

^a Department of Neurology, Philipps-University Marburg, Marburg, Germany

^b Paracelsus-Elena-Hospital, Kassel, Germany

^c Georg August University, Göttingen, Germany

^d Department of Gerontology, University of Vechta, Vechta, Germany

^e Department of Neurology, University of Cologne, Cologne, Germany

^f Cognitive Neurology Section (INM-3), Research Centre Juelich, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 September 2009

Received in revised form

24 February 2010

Accepted 27 April 2010

Keywords:

Parkinson's disease

Social cognition

Theory of mind

Mentalizing

Quality of life

ABSTRACT

Theory of Mind (ToM), which is the ability to infer other people's mental states such as beliefs or desires, is an important prerequisite for social interaction. Affective and cognitive subcomponents of ToM can be impaired selectively in neurological and psychiatric disorders. This study examines ToM in 21 Parkinson's disease (PD) patients and 21 healthy control (HC) subjects, using the computerized "Yoni task" that assesses affective and cognitive ToM abilities and an extensive battery of neuropsychological tests. Furthermore, questionnaires to assess health-related quality of life and depressive symptoms were applied and correlations to ToM were investigated. Compared to the control subjects, PD patients scored lower on both the affective (PD: 76% versus HC: 89%; $p = 0.006$) and cognitive (PD: 80% versus HC: 92%; $p = 0.002$) ToM subscales but not on control items (PD: 90% versus HC: 95%; $p = 0.077$). The ToM abilities were not associated with other cognitive functions, depressive symptoms or clinical data. However, affective ToM was correlated with health-related quality of life ($p = 0.01$). Parkinson patients are impaired in affective as well as cognitive ToM. These deficits are largely independent from other cognitive impairments, depressive symptoms and motor impairment. The relationship of affective ToM to the health-related quality of life of PD patients points to a clinical relevance of this issue and suggests that ToM dysfunctions must be regarded as an important non-motor feature of Parkinson's disease.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

It has been increasingly recognized that motor symptoms in patients with Parkinson's disease (PD) are frequently accompanied by impairments of affective, cognitive and behavioural symptoms [1,2] which have been assigned to dysfunctions of the non-motor frontostriatal circuitries [3]. Only a few studies have examined "Theory of Mind" (ToM) in PD patients so far and have showed that this complex function is impaired [4–6]. Related functions such as response to facial expressions can also be disturbed [7].

ToM is referred to as the ability to infer other people's mental states, such as beliefs, desires and intentions. This ability is

[☆] The review of this paper was entirely handled by an Associate Editor, Jonathan Carr.

^{☆☆} Statistical analyses were conducted by E. Kalbe and M. Bodden.

* Corresponding author. Department of Neurology, Philipps-University Marburg, Rudolf-Bultmannstr. 8, D-35039 Marburg, Germany. Tel.: +49 6421 5866251; fax: +49 6421 5865474.

E-mail address: dodel@med.uni-marburg.de (R. Dodel).

necessary in order to understand and predict the behaviour of others [8] and is regarded as one of the essential prerequisites for successful social interaction [9] and as such deepens social relationships. Neuroanatomical correlates involve medial prefrontal cortex structures, the superior temporal sulcus region, the temporal poles [10,11] and the amygdala [9]. Besides a differentiation with respect to the complexity of ToM abilities – first order and second order ToM is discriminated – recent research proposes that a distinction can be made between affective ToM, i.e. empathizing with the mental states of other people, and cognitive ToM, i.e. rationally inferring the mental states of others [12]. These subcomponents partially depend on distinct neuronal structures [13,14]. They have also been linked to different frontostriatal circuitry [15]; neuronal pathways that are affected in PD [3,7]. When differentiating between affective and cognitive ToM functions, the affective subcomponent is thought to be mediated predominantly by the frontostriatal-limbic circuitry while the cognitive subcomponent might additionally be related to the frontostriatal-dorsal circuitry. Notably, they can be selectively disturbed [16]. However, investigations of both subcomponents

and their possible relationship to other cognitive functions and clinical parameters have only begun recently, and the impact of ToM dysfunctions on health-related quality of life in PD has not yet been studied.

In order to address these questions, we investigated 21 non-demented PD patients and 21 healthy volunteers with a ToM task that contained both affective and cognitive subscales. Furthermore, a battery of neuropsychological tests was administered in order to detect possible relationships between ToM and other cognitive functions, depressive symptoms and health-related quality of life.

2. Methods

2.1. Subjects

Twenty-one patients who had been diagnosed with idiopathic PD according to the UK PD Society Brain Bank Criteria [17] (6 women and 15 men, mean age: 63.7 ± 10.0 years, mean disease duration: 5.1 ± 2.8 years, Hoehn and Yahr scale [18] median: 2.5, range 1–3.0) and 21 healthy control subjects (HC, 6 women and 15 men, mean age 58.5 ± 10.2 years) without any history of neurological or psychiatric disorders were enrolled in the study. Parkinson's disease patients were recruited from specialized Movement Disorder clinics, the Department of Neurology of the Philipps-University Marburg and from the Paracelsus-Elena-Hospital in Kassel. All but one of the patients were under dopaminergic medication, which was calculated in the analysis as L-Dopa equivalent dose [19]. In order to exclude participants with dementia, the general cognitive state of each was screened using the Mini Mental State Examination (MMSE; cut-off: >26) [20] and the Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) [21]. All patients performed neuropsychological testing and ToM assessment in 'on' states. The study was approved by the respective local Ethics committees. All patients and control subjects gave written informed consent before participation.

2.2. Neuropsychological assessment, evaluation of depression and health-related quality of life

Instruments were administered in all subjects in order to assess verbal learning and memory (Memo test, immediate and delayed recall) [22] as well as verbal short-term memory and working memory (digit span forward and backward from the Wechsler Memory Scale – Revised, WMS-R) [23]. Executive functions were assessed (1-min lexical and semantic verbal fluency tasks with the letters F, A and S, the category "animals" and Trail Making Test, TMT, B minus A) [24,25]. Furthermore, reasoning was measured (subtest 4 of the German intelligence test battery "Leistungsprüfsystem", LPS 4) [26].

All participants completed the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) [27] as a screen for depressive symptoms (cut-off for clinical depression: ≥ 20 points) and all patients filled out the Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) [28], a disease-specific questionnaire to evaluate health-related quality of life.

2.3. Assessment of Theory of Mind

The "Reading the Mind in the Eyes Test" (RMET) [29] was used as a well-established measure of mentalizing abilities. In this task, photographs of eye regions are presented and the subject has to choose one of four words that they believe best describes the mental state expressed by the eyes. In terms of further differentiation of the complex ToM concept, the RMET is discussed as a measure of the unconsciousness, in particular of the automatic and rapid processes of decoding mental states which were often ascribed to the affective ToM subcomponent and which have been shown by fMRI studies to activate the amygdala while processing the RMET [30].

Affective and cognitive ToM was assessed using the "Yoni task" [16,31]. In each of 60 items presented on a computer screen, a face named "Yoni" is shown in the middle with four coloured pictures in the corners showing either faces and/or examples of a semantic category (e.g. animals, fruits). Participants have to evaluate which of these four pictures best corresponds to a sentence contemporaneously presented on each screen about which image Yoni is referencing. The items can be subdivided into three types of categories that correspond to affective ToM (e.g. Yoni likes...), cognitive ToM (e.g. Yoni is thinking of...) and control conditions (e.g. Yoni is near by...). While answers for the control condition only require an analysis of the physical attributes of the character, choices in the affective and cognitive ToM items imply mentalizing based on verbal cues contained in the sentences, eye gaze and/or facial expression. Items differ in complexity with both first order (Yoni's mental state should be inferred, examples as described above) and second order items included (Yoni's ToM process should be inferred, such as "Yoni likes the fruit that ...dislikes" for affective ToM, "Yoni is thinking of the car that ...wants" for cognitive ToM as compared to "Yoni has the flower that ...has" in the control condition).

2.4. Statistical analyses

All statistical analyses were performed using the statistical software package SPSS 16.0 for Windows (SPSS, Inc. UK Ltd, Surrey, England). For normally distributed data tested with the Kolmogorov–Smirnov test, parametric methods were used (*t*-test, Pearson product moment correlations). In the remaining cases, data were analysed using non-parametric methods (Mann-Whitney-U-test, Spearman rank correlations). In order to assess performance in the Yoni task, a three-way analysis-of-variance (ANOVA) with repeated measures on the two within-subject factors "Yoni subscale" (three conditions: affective, cognitive and control items in first and second order ToM items) and groups as the between-subject factors (PD, HC) was performed. In addition, age was included as a covariate throughout the whole analysis because PD patients were five years older than HC patients. Further, multivariate analyses were conducted for post hoc analysis of the hypothesized between-group ToM differences in specific Yoni subscales. Since the combination of the both methods, the α -level was adjusted to be $p = 0.025$. For the correlation analyses the α -level was set at 0.01. Additionally, the correlation between ToM and health-related quality of life was corrected for the impact of depression (partial correlation), a factor known to be closely related to health-related quality of life in PD [32]. To further investigate the impact of related cognitive functions on ToM abilities, a linear regression analysis was carried out. All neuropsychological variables that differed between both groups as well as the neuropsychological functions that were related to any of the Yoni-scales were included. Data are depicted as mean \pm standard deviation or, in the case of deviations from the normal distribution, as median and range.

3. Results

3.1. Neuropsychological assessment, depression and health-related quality of life

The sociodemographic data are presented in Table 1. As depicted, patients were not significantly older than healthy controls and there was no difference in years of education between the two groups. All PD patients scored between stages 1 up to 3.0 on the Hoehn & Yahr scale, so that only mild to moderately affected patients were included.

Parkinson's disease patients did not exhibit significantly lower scores as compared to the HC in any neuropsychological test except for lexical verbal fluency ($t[39] = 2.856$, $p = 0.007$) (Table 2). Patients with Parkinson's disease reported more depressive symptoms in the BDI-II ($t[26.74] = -0.042$, median = 9 points; $p < 0.001$), although only two patients scored slightly above the cut-off score for clinically relevant depression, with both having scores of 23 points. In the group of patients with Parkinson's disease, health-related quality of life was reduced by 31.7% as measured by the PDQ-39 (Table 2).

3.2. Theory of Mind

Compared to the HC, the PD group scored lower in the RMET ($t[34] = 3.048$, $p = 0.004$, $\eta^2 = 0.215$). While the HC group chose mental states appropriately in 63.6% of the items, PD patients only

Table 1
Subject demographics and clinical characteristics of the patient sample.

	PD patients (<i>n</i> = 21)	Healthy controls (<i>n</i> = 21)	<i>p</i> Value ^a
Female, <i>n</i> (%)	6 (29%)	6 (29%)	–
Age, <i>y</i>	63.7 ± 10.0	58.5 ± 10.2	0.103
Education, <i>y</i>	14.6 ± 3.0	14.8 ± 2.9	0.822
Disease duration, <i>y</i>	5.1 ± 2.8	–	–
Hoehn & Yahr stage (median, range)	2.5 (1–3.0)	–	–
L-dopa dose equivalent	432.1 ± 316.8	–	–

Data shown as mean \pm standard deviation except for patient Hoehn & Yahr stage and number of female subjects.

PD = Parkinson's disease.

^a *t*-tests for independent samples.

Table 2
Neuropsychological test data in both study groups.

	PD patients (n = 21)	Healthy controls (n = 21)	p Value
General cognitive state			
MMSE ^a	29 (28–30)	30 (28–30)	0.058
PANDA ^b	23.95 ± 4.27	24.43 ± 4.64	0.731
Memory			
Memo test, immediate recall ^b	6.62 ± 0.95	7.13 ± 1.02	0.100
Memo test, delayed recall ^b	4.81 ± 2.36	4.95 ± 2.44	0.848
Digit span forward ^b (WMS-R)	6.1 ± 0.79	6.48 ± 1.25	0.259
Digit span backward ^a (WMS-R)	4 (2–6)	5 (3–8)	0.102
Executive functioning and reasoning			
Lexical verbal fluency ^b (letters F, A, S)	34.90 ± 11.4	45.71 ± 12.76	0.007*
Semantic verbal fluency ^b (eatables)	21.42 ± 6.1	25.38 ± 7.24	0.071
TMT B-A ^b , Time difference form B minus form A, higher scores indicate lower performance	56.05 ± 37.85	50.95 ± 28.6	0.625
Reasoning ^b (LPS)	23.4 ± 4.8	25.33 ± 4.16	0.175
Non-cognitive domains			
BDI-II ^b	11.8 ± 6.0	2.9 ± 2.8	<0.001*
PDQ-39 ^b	31.7 ± 15.3	–	–

Data shown as mean ± standard deviation except for non-normally distributed raw scores, which are shown as median (range).

PD = Parkinson's disease; MMSE = Mini Mental Status Examination; PANDA = Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; WMS-R = Wechsler Memory Scale – Revised; TMT = Trail Making Test; LPS = Leistungsprüfungsystem; BDI-II = Beck Depression Inventory-II; PDQ-39 = Parkinson's Disease Questionnaire-39.

^a Non-normally distributed raw scores; Mann-Whitney-U-test was calculated to compare both groups.

^b Normally distributed raw scores; *t*-test for independent samples was calculated to compare groups. **p* < 0.05.

accomplished matching mental state words to eye expressions in 51.7% of the presented pictures (Fig. 1).

The three-way ANCOVA demonstrated a main effect for the Yoni task on the between-subjects factor (Hotelling's Trace; $F[2,38] = 6.35, p = 0.004, \eta^2 = 0.251$) while the covariate "age" did not have a significant effect (Hotelling's Trace; $F[2,38] = 1.36, p = 0.268, \eta^2 = 0.067$). No significant interaction for group and Yoni task ($F[4,36] = 0.68, p = 0.614, \eta^2 = 0.07$) or age and Yoni task (Hotelling's Trace; $F[4,36] = 1.21, p = 0.322, \eta^2 = 0.119$) was found. Furthermore, when examining both within-subjects factors, there was no significant group difference found in the task performance in the first order ToM items ($F[1] = 3.84, p = 0.057, \eta^2 = 0.09$) while both groups differed in the second order ToM condition ($F[1] = 12.8, p = 0.001, \eta^2 = 0.247$).

Post hoc tests to particularize group differences within specific ToM abilities, affective and cognitive Yoni subscales, were analysed in a multivariate analysis-of-variance (MANOVA) which indicated that PD patients scored significantly lower than HC in affective (PD: 76.4% ± 17.6, HC: 88.8% ± 8.7, $p = 0.021, \eta^2 = 0.13$) as well as cognitive ToM abilities (PD: 80.2% ± 14.9, HC: 91.7% ± 5.8,

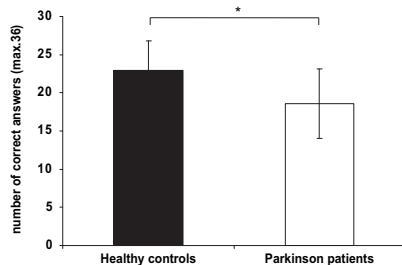


Fig. 1. Reading the Mind in the Eyes Test. Mean and standard deviation of the number of correct answers for both groups. **p* < 0.05.

$p = 0.005, \eta^2 = 0.182$) while no significant group difference was found in the control condition (PD: 89.5% ± 10.4, HC: 95.2% ± 10.1, $p = 0.092, \eta^2 = 0.071$). When the group differences on the more complex second order ToM condition were examined, the analysis indicated that PD patients scored lower than HC on affective second order ToM items (PD: 67.6% ± 22.8, HC: 85.2% ± 14.0, $p = 0.017, \eta^2 = 0.138$) as well as on cognitive second order ToM items (PD: 68.6% ± 18.2, HC: 87.1% ± 10.1, $p < 0.001, \eta^2 = 0.256$) while no significant group difference was found in the more complex control condition (PD: 85.7% ± 15.0, HC: 93.8% ± 11.6, $p = 0.068, \eta^2 = 0.083$) (Fig. 2).

3.3. Correlations of ToM abilities with cognitive performance, clinical data and health-related quality of life

In a correlation analysis possible relationships in PD patients between the RMET and first and second order Yoni subscales, neuropsychological test scores, disease duration and extent of disease (Hoehn and Yahr scale), depressive symptoms (BDI-II) and health-related quality of life (PDQ-39) were analysed. The only significant relationships found were those between Yoni second order control items and reasoning ($r = 0.607, p = 0.005$) and digit span backward ($r = 0.598, p = 0.005$). Furthermore, a linear regression analysis was carried out to examine contributions of cognitive functions to ToM. The results indicated that none of these factors contributed significantly to ToM (lexical verbal fluency: $\beta = 0.144, p = 0.437$; digit span backward: $\beta = 0.221, p = 0.258$; reasoning: $\beta = 0.154, p = 0.357$). With respect to ToM abilities, the only correlation found was that of second order affective ToM and health-related quality of life. These were strongly negatively correlated ($r = -0.607, p = 0.01$) despite correction for the impact of depression. No correlations were found between the extent of disease (as measured by the Hoehn and Yahr scale) or dopaminergic medication (as L-Dopa equivalent dose) and ToM scores.

4. Discussion

The main findings of this study were that 1) non-demented PD patients suffer from reduced abilities in complex social perspective taking as measured by second order ToM tasks, 2) these impairments occur in both affective and cognitive subcomponents of ToM, 3) the deficits cannot be attributed to other cognitive dysfunctions, depressive symptoms or clinical data and moreover 4) affective ToM is associated with health-related quality of life.

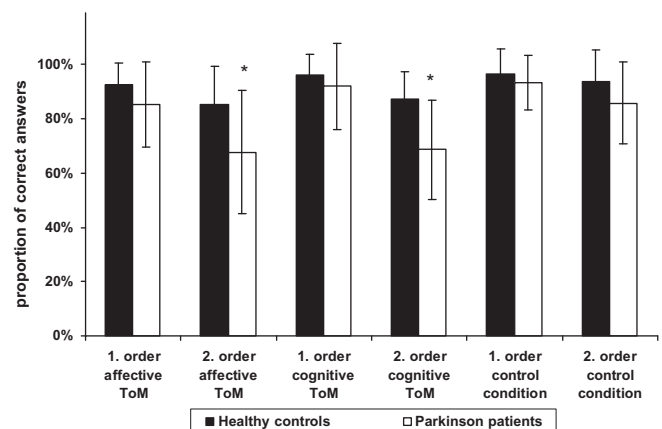


Fig. 2. Affective and cognitive Theory of Mind. Proportions of correct answers for affective and cognitive first and second order ToM and control subscales for both groups. **p* < 0.05. ToM = Theory of Mind.

The result that ToM performance is reduced in PD patients is consistent with the findings of previous behavioural studies which showed ToM disabilities in different verbal and nonverbal tasks [4–6]. In social interaction, deficits in affective ToM may limit the patients' abilities in perspective taking in that the emotional state of the counterpart is not appreciated, while cognitive ToM dysfunctions can complicate the rational inference of the difference between one's own and the counterparts' mental states [16].

In a recent study, Péron and co-workers [5] reported impaired cognitive ToM abilities alongside intact affective ToM abilities, while our data suggest that both affective and cognitive ToM subcomponents are affected in PD. They described cognitive ToM dysfunctions only in more advanced PD patients (mean Hoehn and Yahr stage: 1.3; range: 0–4), while no significant group difference in ToM abilities was detected between the early PD patients group (mean Hoehn and Yahr stage: 1.0; range: 0–2.5) and healthy volunteers. Thus, the authors concluded that ToM dysfunctions occur and spread depending on the stage of the disease. In our setting we can support the notion of an impairment of cognitive ToM abilities; however, we clearly show that affective ToM abilities are also affected. Parkinson patients scored lower than HC in both tasks applied. Both the RMET and the Yoni task, as different measures of affective ToM abilities, provided differences between the two groups. However, in contrast to the Yoni task, the RMET is supposed to measure more automatic ToM processes [30]. The missing relationship between both measures might additionally be due to the fact that different aspects of affective ToM are required. In the RMET the mental state of the depicted person has to be inferred by regarding the eye region only, while the Yoni task requires an integration of facial expression decoding and eye movement. Furthermore, while the RMET provides realistic material, the Yoni task comprises schematic material.

In the investigation by Péron and co-workers [5] concerning the early stages of PD, the situation became more complicated when it was taken into consideration that, on a descriptive level, drug free patients scored higher in the ToM tasks than healthy controls. Patients included in our study were in more advanced stages of the disease. Thus, the findings that cognitive ToM deficits precede affective ToM deficits in the course of PD would be in line with an earlier degeneration affecting the dorsolateral-prefrontal-striatal circuitry, followed by dysfunctions of the frontostriatal-limbic circuitry in more advanced stages [3]. Dysfunctions of the frontostriatal-limbic circuitry, which includes the ventromedial prefrontal cortex – an area considered to be important for emotional and motivational behaviours – are thought to be responsible for deficits in decision making [33] and decoding emotional facial expressions [34] in PD. Impairments of corticostriatal connections, as due to pathological changes of the amygdala or a lack of dopamine, were also highlighted by Yoshimura and colleagues [7]. Furthermore, it has been suggested that alterations of the frontostriatal-dorsal circuitry, which includes the dorsolateral prefrontal cortex, are associated with executive dysfunctions that frequently occur in PD patients, even in the early stages of the disease [3]. Thus, it can be hypothesized that besides the associations assumed for other non-motor symptoms in PD [3], dysfunctions within the frontostriatal circuitries are also responsible for ToM dysfunctions. In more detail, it can be speculated that impairment of the frontostriatal-limbic circuitry may predominantly contribute to impairment in affective ToM, while dorsolateral-prefrontal-striatal circuitry dysfunctions may mainly affect cognitive ToM abilities. However, imaging studies are needed to further elucidate these relationships.

This hypothesis provides a physiological basis to integrate the different results reported by Péron et al. [5] and our group. In PD neuronal degeneration starts within the substantia nigra pars compacta, and as part of the dorsolateral-prefrontal-striatal

circuitry, this pathology might be associated with cognitive ToM deficits. Additionally, alterations within frontostriatal-limbic circuitry, occurring later in the course of the disease, probably account for affective ToM dysfunctions in more advanced PD patients [3]. Nevertheless, it should be mentioned that the impact of dopaminergic medication on these circuitries and their dysfunctions is far from being understood yet.

Neither Péron and co-workers nor our group included PD patients with distinctive cognitive impairment so that the ToM dysfunctions of the PD patients did not occur due to any other cognitive dysfunctions. Remarkably, ToM is assumed to be associated with other cognitive functions, in particular, a relationship between ToM and executive functions has been critically discussed [35]. While foremost developmental studies report an association between the two functions [36], other studies refer to dissociations [37] when reporting independence of executive functions and ToM abilities. Although executive functions were significantly decreased in our patients, indicated by reduced verbal fluency performance, they were not correlated with ToM performance. Furthermore, a regression analysis indicated that both reasoning and digit span backward; cognitive functions that were correlated with results of the Yoni task in our patient sample, did not predict ToM performance. Thus, our results corroborate the notion that alterations in ToM do not depend on executive dysfunctions, at least not in patients in the early stages of Parkinson's disease. This is also in line with the findings of Saltzman and colleagues [6] who highlighted that the two concepts, though perhaps only partly sharing underlying neuronal structures, are indeed not identical.

In addition, these conclusions are consistent with a recent investigation in PD patients [4] in which ToM was also found to be unrelated to any other function assessed in the study. However, this issue is controversially discussed [5], and requires further investigation.

Furthermore, studies with Alzheimer's patients have suggested that the general cognitive state may be associated with ToM performance [38]. Notably, none of our patients fulfilled the criteria for dementia, raising a question as to whether cognitive performance in our study may fall in a range in which it does not affect ToM functioning. However, one hint that cognitive demand is a factor influencing ToM performance in our PD patients was the fact that only more complex second order ToM items in both subcomponents were affected. Further research is needed to elucidate whether ToM performance decreases with progression of PD, and to describe specific profiles of ToM dysfunction in demented PD patients and compare these to those reported in other forms of dementia [38].

ToM deficits can be regarded as important additional non-motor symptoms in PD, in line with other common non-motor symptoms such as cognitive impairments and disorders of mood and affect, as well as behavioural symptoms [2] which are known to cause considerable burdens on PD patients' quality of life [32]. Interestingly, we found a strong association between affective ToM and health-related quality of life, even after correcting for the impact of depression. The finding that this correlation only occurred for the Yoni task and not for the RMET might be explained by a more encompassing ToM process undertaken during by the Yoni task when different aspects such as linguistic cues, facial expression and eye movements have to be integrated. Given that health-related quality of life is increasingly recognized as a marker of patient well-being and patients centered outcome [28,32], this finding supports the clinical relevance of the ToM concept. Further research is required to specify the links between affective ToM and quality of life, to describe the impact of ToM deficits on patients' social interactions, and to define possible interventions of ToM dysfunctions in Parkinson's disease.

Ethical approval

The study was approved by the local ethics committee of the Philipps-University Marburg (first vote) and the ethical committee of the Ärztekammer.

Conflict of interest statement

The authors report no conflicts of interest in respect to the content of the article.

Competing interests

None.

Acknowledgements

The authors thank J.P. Reese, PhD, for helpful comments on statistical analysis. E. Kalbe was partly funded by the EC-FP6-project DiMI, LSHB-CT-2005-512146.

References

- [1] Caballol N, Marti MJ, Tolosa E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord* 2007;22(Suppl. 17):358–66.
- [2] Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008;15 (Suppl. 1):14–20.
- [3] Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis PJ, Gordon MF, Feigin A, et al. An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006;28(7):1127–44.
- [4] Mengelberg A, Siegert RJ. Is theory-of-mind impaired in Parkinson's disease? *Cogn Neuropsychiatry* 2003;8(3):191–209.
- [5] Péron J, Vicente S, Leray E, Drapier S, Drapier D, Cohen R, et al. Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2009;47:406–14.
- [6] Saltzman J, Strauss E, Hunter M, Archibald S. Theory of mind and executive functions in normal human aging and Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2000;6(7):781–8.
- [7] Yoshimura N, Kawamura M, Masaoka Y, Homma I. The amygdala of patients with Parkinson's disease is silent in response to fearful facial expressions. *Neuroscience* 2005;131:523–34.
- [8] Frith CD, Frith U. Interacting minds—a biological basis. *Science* 1999;286(5445):1692–5.
- [9] Adolphs R. Social cognition and the human brain. *Trends Cogn Sci* 1999;3(12):469–79.
- [10] Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(4):268–77.
- [11] Siegal M, Varley R. Neural systems involved in “theory of mind”. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(6):463–71.
- [12] Kalbe E, Grabenhorst F, Brand M, Kessler J, Hilker R, Markowitsch HJ. Elevated emotional reactivity in affective but not cognitive components of theory of mind: a psychophysiological study. *J Neuropsychol* 2007;1:27–38.
- [13] Hynes CA, Baird AA, Grafton ST. Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia* 2006;44(3):374–83.
- [14] Völlm BA, Taylor AN, Richardson P, Corcoran R, Stirling J, McKie S, et al. Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage* 2006;29(1):90–8.
- [15] Bodden M, Dodel R, Kalbe E. Theory of mind in Parkinson's disease and related basal ganglia disorders: a systematic review. *Mov Disord* 2010;25(1):13–27.
- [16] Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J. Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia* 2007;45:3054–67.
- [17] Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992;42(6):1142–6.
- [18] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement disorder society task force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004;19(9):1020–8.
- [19] Diener HC, Putzki N, Berlit P. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
- [20] Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
- [21] Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, Hilker R, Riedel O, Wittchen HU, et al. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuro-psychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14(2):93–101.
- [22] Schaaf A, Kessler J, Grond M, Fink GR. Memo-test. Göttingen: Hogrefe; 1992.
- [23] Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld U, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J. Wechsler Gedächtnis test – revidierte fassung (WMS-R). Bern: Huber; 2000.
- [24] Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. Regensburger Wortflüssigkeits- test. Göttingen: Hogrefe; 2000.
- [25] Tombaugh TN. Trail making test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:203–14.
- [26] Horn W. Leistungsprüfsystem. Göttingen: Hogrefe; 1983.
- [27] Hautzinger M, Keller F, Kühner C. BDI-II – beck depressions-inventar – manual. Frankfurt: Harcourt Test Services GmbH; 2006.
- [28] Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997;26(5):353–7.
- [29] Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The “Reading the Mind in the Eyes” Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42(2):241–51.
- [30] Russell TA, Schmidt U, Doherty L, Young V, Tchanturia K. Aspects of social cognition in anorexia nervosa: affective and cognitive theory of mind. *Psychiatry Res* 2009;168:181–5.
- [31] Kalbe E, Schlegel M, Sack AT, Nowak DA, Dafotakis M, Bangard C, et al. Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *Cortex* 2010;46(6):769–80.
- [32] Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000;69(3):308–12.
- [33] Thiel A, Hilker R, Kessler J, Habedank B, Herholz K, Heiss WD. Activation of basal ganglia loops in idiopathic Parkinson's disease: a PET study. *J Neural Transm* 2003;110(11):1289–301.
- [34] Dujardin K, Blairy S, Defebvre L, Duhem S, Noel Y, Hess U, et al. Deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2004;42(2):239–50.
- [35] Bird CM, Castelli F, Malik O, Frith U, Husain M. The impact of extensive medial frontal lobe damage on ‘Theory of Mind’ and cognition. *Brain* 2004;127(4):914–28.
- [36] Perner J, Lang B, Kloos D. Theory of mind and self-control: more than a common problem of inhibition. *Child Dev* 2002;73(3):752–67.
- [37] Channon S, Sinclair E, Waller D, Healey L, Robertson MM. Social cognition in Tourette's syndrome: intact theory of mind and impaired inhibitory functioning. *J Autism Dev Disord* 2004;34(6):669–77.
- [38] Cuerva AG, Sabe L, Kuzis G, Tiberti C, Dorrego F, Starkstein SE. Theory of mind and pragmatic abilities in dementia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14(3):153–8.

Theory of Mind in Patients with Restless Legs Syndrome: Dopamine Therapy impairs affective Theory of Mind abilities

Maren E. Bodden^{1,2,MSc}, Monika Krost¹, Karin Stiasny-Kolster^{1,MD}, Wolfgang H.Oertel^{1,MD},
Claudia Trenkwalder^{3,4,MD}, Geert Mayer^{5,MD}, Richard Dodel^{1,MD}, Elke Kalbe^{6,7 PhD}

¹ Department of Neurology, Philipps-University Marburg, Marburg, Germany

² Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Institute of Psychology, Philipps-
University of Marburg, Germany

³ Paracelsus-Elena Hospital, Kassel, Germany

⁴ Department of Neurology, Georg August University, Göttingen, Germany

⁵ Hephata-Kliniken, Schwalmstadt, Germany

⁶ Institute for Gerontology, University of Vechta, Vechta, Germany

⁷ Department of Neurology, University of Cologne, Cologne, Germany

Key words: Restless legs syndrome, social cognition, theory of mind, mentalizing, dopamine

Title character count: 99

Paper word count: 3526

Disclosure of financial support: No financial support was provided for this study.

Disclosure of conflict of interest: The authors report no conflicts of interest concerning this study. Please find the detailed financial disclosure attached.

Corresponding author:

Richard Dodel, MD

Department of Neurology, Philipps-University Marburg

Rudolf-Bultmannstr. 8, D-35039 Marburg, Germany

Tel: +49 6421 5866251; Fax: +49 6421 5865474,

E-Mail: dodel@med.uni-marburg.de

ABSTRACT

Background The investigation of cognitive and emotional concomitants of the restless legs syndrome (RLS) has recently begun. The ability to infer other people's mental states such as desires or beliefs, namely Theory of Mind (ToM), is a crucial prerequisite in social interaction and has not been examined in RLS so far.

Objectives To investigate the ToM performance in patients with RLS.

Methods Twenty-five patients with RLS who were further divided into patients treated with dopaminergic medication (n=15), unmedicated patients (n=10) and 20 healthy volunteers performed a neuropsychological test battery, filled in questionnaires for depression, health-related quality of life and sleep, and performed the Reading the Mind in the Eyes Test (RMET) as well as the "Yoni task" which differs between affective and cognitive ToM abilities.

Results There were no differences in the global cognitive state between the three groups. While no ToM dysfunctions were observed in the RMET and the cognitive Yoni ToM scales in the RLS group, significant deficits were observed in the affective ToM scale of the Yoni task. When patients were differentiated regarding medication, those without treatment performed comparable to the control group, while treated patients showed affective ToM dysfunctions. The dose of dopaminergic medication was inversely correlated with affective ToM.

Conclusions RLS patients with dopaminergic medication suffered from affective but not cognitive ToM dysfunctions. Besides its known impact on cognition and emotional perception, these findings suggest that dopamine may also be relevant for ToM processing and thus might affect social interaction.

INTRODUCTION

Restless legs syndrome (RLS) is a common neurological disease affecting approximately 5-10% of the population.¹ RLS is characterized by an irresistible urge to move the legs and is associated with leg paraesthesia/ dysaesthesia. Sensory symptoms are most severe and in some cases exclusively present during rest, particularly in the evening or at night. Partial or temporary relief of these symptoms is achieved by moving. Sleep disturbance due to sensorimotor symptoms is common in RLS. Only a few studies examined cognition in RLS-patients.^{2,3,4} In particular, executive dysfunctions have been reported,^{3,4} which have also been described as a result of sleep deprivation.⁵ Deficits in facial emotion recognition have been associated with sleep deprivation as well.⁶

Theory of mind (ToM), i.e. the ability to grasp the mental states of others, is a crucial prerequisite in human social interaction⁷ and is required when inferring the intentions or emotions of other people.⁸ ToM is conceptualized as comprising affective and cognitive subcomponents. While affective ToM signifies the empathic, emotional appreciation of the feelings of another person in terms of “slipping into his or her shoes”, cognitive ToM refers to a more rational inference of mental states.⁹ ToM dysfunctions have been described in various diseases, such as schizophrenia,¹⁰ but also in neurological diseases such as frontotemporal dementia or Huntington’s disease.¹¹ ToM deficits have further been reported in patients with Parkinson’s disease,¹² a disorder mainly ascribed to dysfunctions of the basal ganglia. An association between ToM and the basal ganglia has recently been discussed.¹³ Dopamine has been outlined as a significant neurotransmitter contributing to ToM processing.^{14,15,16} Although the detailed pathomechanisms of dopaminergic pathways in RLS patients are not known, there is conclusive evidence that RLS symptoms and sleep disturbance improve with dopaminergic medications.¹⁷

The main aims of this study were to investigate possible ToM dysfunctions in RLS patients and to elucidate possible differences between affective and cognitive ToM. Additionally, this

study aimed to examine the impact of dopaminergic medication on ToM performance in RLS patients.

SUBJECTS AND METHODS

Participants

Twenty-five patients with RLS were included according to the diagnostic criteria of the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG).¹⁸ Patients with RLS were recruited from the RLS outpatient clinic at the Department of Neurology of the Philipps-University Marburg (n=19), from the Paracelsus Elena Hospital in Kassel (n=5) as well as from the Hephata-Clinics in Schwalmstadt (n=1). In this group, 10 patients did not receive any dopaminergic medication (6 females, 4 males, mean age: 47.6 ± 13.4 years, mean disease duration: 12 ± 7.3 years) while 15 RLS patients underwent dopaminergic treatment (14 females, 1 male, mean age: 62.7 ± 8.6 years, mean disease duration: 22.3 ± 19.4 years). In addition, 20 healthy control subjects without history of any neurological or psychiatric disorders were included (HC, 15 females, 5 males, mean age: 54.1 ± 13 years). All control subjects also completed sleep questionnaires to control for possible sleep disturbances. Only patients receiving dopaminergic medication were included in the treatment group. The amount of dopaminergic medication was calculated as the levodopa equivalent dose¹⁹ (Table 3). The extent of disease severity was assessed by a well-experienced clinical rater using the clinical global impression scale (CGI). Further, to specify the severity of the RLS symptoms, the IRLS was used. The sociodemographic data of all participants and the clinical data of the patients are displayed in table 1. The study was approved by the local ethics committee and all participants gave informed consent before enrollment.

Assessment of cognitive functions

In order to exclude participants suffering from dementia, the general cognitive state was screened using the Mini Mental State Examination (MMSE; cut-off: > 26)²⁰ and the Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA; cut-off: > 17).²¹ Further neuropsychometric

logical tests assessed verbal learning and memory (Memo test, immediate and delayed recall),²² working memory (digit span forward and backward from the Wechsler memory scale-revised, WMS-R)²⁰ and executive functions (one-minute lexical and semantic verbal fluency tasks with the letters F, A and S, the category “animals”, and the Trail Making Test, TMT, B minus A).²⁰ To evaluate attention, possibly reduced as a consequence of sleep disturbance, the d2 test was administered.²⁰ Finally, reasoning was assessed (subtest 4 of the German intelligence test battery “Leistungsprüfsystem”, LPS 4).²³

Evaluation of depression, health-related quality of life and sleep disturbance

All participants completed the Beck Depression Inventory-II (BDI-II)²⁰ (cut-off point for clinical depression: ≥ 20 points), filled in the EQ-5D questionnaire to assess general health-related quality of life and the RLS quality of life (RLS QoL), a disease-specific questionnaire to evaluate health-related quality of life. Symptoms of sleep disturbance were assessed by applying the Medical Outcomes Study Sleep Scale (MOS)²⁴ as well as the REM sleep behaviour disorder screening questionnaire (RBDSQ; cut-off: > 5).²⁵

Assessment of Theory of Mind

As a well-established ToM test used in numerous studies, the “Reading the Mind in the Eyes Test” (RMET)²⁶ was applied. In this task, photographs of eye regions are presented, and subjects have to choose one out of four adjectives that they believe best describes the mental state expressed by the depicted eyes.

Affective and cognitive ToM were assessed using a German version²⁷ of the Yoni task.²⁸ In each of the 60 items presented on a computer screen, a character named “Yoni” is shown in the centre with four coloured pictures in the corners showing either faces or examples of a semantic category (e.g. animals, fruits). Participants had to evaluate which of these four possibilities best completed a sentence appearing at the top of the screen. The items are subdivided into three categories, i.e. affective ToM (e.g. Yoni likes...), cognitive ToM (e.g.

Yoni is thinking of...) and control conditions (e.g. Yoni is near by...). While responses in the control condition only require an analysis of physical attributes of the character, choices in the affective and cognitive ToM items imply mentalizing based on verbal cues contained in the sentences, the eye gaze and/ or facial expressions.

Statistics

All statistical analyses were performed using the statistical software package SPSS 18.0 for Windows (SPSS, Inc. UK Ltd, Surrey, England). The distribution between the sexes was checked by using the Chi²-test. The Kolmogorov-Smirnov test was applied to check for normal distribution. If normal distribution was confirmed, data was analysed using parametric methods (*t*-test, Pearson's product moment correlations). In the remaining cases, data was analysed using non-parametric methods (Mann-Whitney-U test, median test, Spearman's rank correlations). Data is reported as mean \pm standard deviation or, in the case of non-normally distributed data, median and range.

The alpha level was set at $p = 0.05$. To allow for numerous correlations a more conservative α -level (0.01) was used when correlating the neuropsychological tests with the ToM scales. In other analyses the Bonferroni correction for multiple testing was used if necessary. Also, effect sizes were calculated. In the case of a substantial effect size²⁹ (> 0.10) in combination with a p -value classified as significant, post hoc single comparisons were applied. In order to assess performance in the Yoni task, a multivariate analysis (MANOVA) of the three variables of affective ToM, cognitive ToM and control condition was conducted. As groups differed regarding age (see below), age was included as a covariate.

RESULTS

Sociodemographic data, clinical characterization, and questionnaires

Healthy controls (HC) did not differ significantly from RLS patients in age ($p = 0.503$) or in years of education ($p = 0.062$). On average, the patients suffered from RLS for 19 years (range: 2-62 years) and were moderately affected (CGI: 4.8 ± 0.8 , range: 3-6).

When the patient group was differentiated according to their dopaminergic treatment (treated versus untreated), the three groups differed regarding age ($F[2] = 5.199, p = 0.01, \eta^2 = 0.198$) (Table 1). Post hoc tests indicated that treated patients were significantly older than untreated patients, while the HC occupy a position in between. Furthermore, the groups differed in years of education ($F[2] = 4.224, p = 0.021, \eta^2 = 0.171$). Here, the significant group effect was attributed to the difference between medicated RLS patients and HC. Patient groups did not differ significantly in clinical parameters such as severity of disease (CGI, IRLS) or years of disease duration (Table 1).

The groups differed concerning the reported depressive symptoms ($F[2] = 13.316, p < 0.001, \eta^2 = 0.388$), although in both patient groups only two patients reached clinically relevant scores. Post hoc tests indicated that treated patients did not report more depressive symptoms than untreated patients ($p = 0.958$), while the HC group reported fewer depressive symptoms than both patient groups. However, on average both patient groups scored below the cut-off for clinically relevant symptoms (≥ 21) (Table 1). No group differences in health-related quality of life were found ($F[2] = 0.159, p < 0.853, \eta^2 = 0.008$). Furthermore, the disease-specific health-related quality of life measurement (RLS QoL) indicated no differences between treated and untreated patients ($F[1] = 0.114, p < 0.739, \eta^2 = 0.005$).

Group differences were found in some of the MOS subscales, post hoc tests indicated that both patient groups scored equally. The three groups did not differ in snoring, sleep short of breath, headache, or sleep adequacy (Table 2). Furthermore, both RLS groups reported more symptoms of REM sleep behaviour disorder, although post hoc tests did not indicate differences between treated and untreated patients (Table 1).

Neuropsychological assessment

No significant group differences were found between the three groups concerning their global cognitive state (Table 4). No group differences were found in verbal memory and digit span

forward. Group differences in measurements of attention and lexical and semantic verbal fluency can be classified as a statistical trend. In attention, treated patients scored lower than untreated patients while the control group scored on an average position. Post hoc tests concerning the verbal fluency tasks indicated that healthy controls performed superior to both patient groups which did not differ significantly. For all variables, small effect sizes were found (attention/ correct items: $\eta^2 = 0.160$; attention/ correct items minus errors: $\eta^2 = 0.158$; lexical verbal fluency: $\eta^2 = 0.116$; and semantic verbal fluency: $\eta^2 = 0.147$). Significant group differences were found in cognitive flexibility, as indicated by the TMT B/A score ($p = 0.013$, $\eta^2 = 0.187$). Post hoc comparisons indicated that these group differences could be ascribed to the difference between treated and untreated RLS patients, whereas neither the treated nor the untreated patients differed from the HC group. In addition, the groups differed in reasoning ($p = 0.009$, $\eta^2 = 0.203$). Again, neither the treated nor the untreated patients differed from the HC, but a significant group difference was found for treated compared to untreated RLS patients. As shown above, particularly the tests that involved executive functions indicated differences in performance between the groups (Table 4).

Theory of Mind

RMET

Compared to $62.2\% \pm 8.4$ correct answers by the HC group, the untreated patients correctly answered $61.7\% \pm 10.2$ of the items and the treated patients $54.9\% \pm 12.1$, respectively. An ANOVA did not show any significant group difference. However, a trend was visible ($F[2] = 2.55$, $p = 0.09$, $\eta^2 = 0.108$), and the effect size can be classified as substantial²⁹ (Figure 1).

Yoni task

The untreated patient group was significantly younger than the treated group, which was supposed to possibly have an impact on the computerized task. Thus, age was included as a covariate in the MANOVA. A significant main effect for the Yoni task on the between-subjects factor was demonstrated (Hotelling's trace; $F[6, 76] = 2.986$, $p = 0.011$, $\eta^2 = 0.191$) while the

covariate of age did not have a significant effect (Hotelling's trace; $F[3, 39] = 1.134$, $p = 0.347$, $\eta^2 = 0.080$). A significant group difference was found in affective ToM ($p < 0.001$, $\eta^2 = 0.317$) while the groups did not differ in cognitive ToM abilities ($p = 0.073$, $\eta^2 = 0.120$) or in the control condition ($p = 0.034$, $\eta^2 = 0.151$). Post hoc tests indicated that untreated patients scored higher than treated patients in affective ToM ($90.5\% \pm 9.0$ versus $67.7\% \pm 19.1$; $p = 0.005$), but not in cognitive ToM ($91.5\% \pm 17.0$ versus $78.3\% \pm 18.1$; $p = 0.346$) or in the control condition ($97.5\% \pm 5.4$ versus $86.7\% \pm 17.1$; $p = 0.155$) (Figure 2). A similar pattern was found comparing the HC group to the treated patient group. Healthy controls scored higher than treated patients in affective ($88.5\% \pm 6.5$ versus $67.7\% \pm 19.1$; $p < 0.001$) but not in cognitive ToM ($91.8\% \pm 7.3$ versus $78.3\% \pm 18.1$; $p = 0.074$) or in the control condition ($97.5\% \pm 5.7$ versus $86.7\% \pm 17.1$; $p = 0.037$). Untreated patients did not differ from the HC group in any of the Yoni scales (affective: $p = 1.0$; cognitive: $p = 1.0$; control condition: $p = 1.0$).

Correlations between ToM scores and clinical data, cognitive function, depression, health-related quality of life and sleep quality

In the patient group a correlation was found between severity of disease (IRLS) and RMET score ($r = 0.522$, $p = 0.007$), but not with any of the Yoni scales. Furthermore, disease severity (CGI) did not correlate with any of the ToM scales. Considered for the entire sample, age correlated negatively with affective ToM abilities ($r = -0.446$, $p = 0.002$), and the correlation between age and RMET marginally failed to reach significance ($r = -0.362$, $p = 0.014$). No correlation was found between age and any of the other subscales of the Yoni task (cognitive ToM: $r = -0.303$, $p = 0.043$; control scale: $r = -0.224$, $p = 0.140$). Education was unrelated to RMET or to any of the Yoni subscales. No correlation was found between extent of depressive symptoms (BDI-II) and any ToM scale. Similarly, no correlation was found between measures of the health-related quality of life (EQ-Vas/RLS QoL) and any of the ToM scales. Furthermore, none of the ToM scales was related to aspects of sleep-related

behaviour. However, correlations between the MOS subscales sleep disturbance ($r = -0.381$, $p = 0.015$), sleep problems index I ($r = -0.314$, $p = 0.046$) and sleep problems index II ($r = -0.359$, $p = 0.023$) as well as the control condition were found, but none of these p -values exceeded the adapted alpha level. There was a correlation between the PANDA score and cognitive ToM abilities ($r = 0.412$, $p = 0.005$). Furthermore, lexical verbal fluency was correlated with cognitive ToM performance ($r = 0.379$, $p = 0.01$) and reasoning was correlated with affective ToM abilities ($r = 0.419$, $p = 0.004$). None of the neuropsychological test scores correlated with the Yoni control condition score, indicating that performance in this subscale is independent of other cognitive functions.

Dopaminergic medication and ToM

In the treated RLS patient group an inverse correlation between the levodopa equivalent dose and affective ToM abilities was found ($r = -0.647$, $p = 0.012$), whereas cognitive ToM and the control condition were not related to the extent of dopaminergic medication. The RMET performance was not related to the levodopa equivalent dose either.

DISCUSSION

The present study investigates affective and cognitive ToM abilities in patients with RLS. Therefore data of untreated RLS-patients and data of those who received dopaminergic treatment were analysed separately. The main finding was that RLS patients treated with dopaminergic medication showed reduced affective ToM abilities. In contrast, untreated RLS-patients obtained similar results in ToM scores compared to healthy controls. Interestingly, the dose of dopaminergic medication showed an inverse correlation with affective ToM performance. To the best of our knowledge this is the first study investigating ToM abilities in RLS patients, although ToM deficits have been described in patients with other movement disorders (e.g. Parkinson's disease, Huntington's disease).

Dopamine is involved in various complex neuropsychological functions including cognition³⁰ and emotional processing.³¹ Parkinson's disease, which shows neurodegeneration of dopaminergic neurons within the substantia nigra, is frequently accompanied by cognitive impairment, particularly executive dysfunctions.³² Difficulties in decoding emotional facial expressions³³ as well as ToM dysfunction¹² were reported. Remarkably, a link between dopamine and ToM has been made.^{14,15,16} In our study it was shown that, in contrast to untreated RLS patients, patients receiving dopaminergic medication showed difficulties in ToM abilities, particularly in affective ToM abilities. Although the affective ToM deficits of the treated RLS patients cannot be undoubtedly attributed to dopaminergic medication, there are some arguments supporting the assumption of dopamine involvement in ToM processes.

An interesting aspect is the interaction of dopamine with oxytocin, a neuropeptide known to be crucially involved in social cognition³⁴, i.e. it contributes to enhance ToM abilities³⁵. A possible interaction between both dopamine and oxytocin is assumed to occur in the mesolimbic system as a process underlying complex social behaviour.³⁶ In addition, evidence for dopaminergic modulation of ToM processes comes from a neuroanatomical perspective. ToM abilities are mediated by a complex neuroanatomical network comprising the medial prefrontal cortex, the superior temporal sulcus region and the temporoparietal junction, the temporal pole⁸ as well as the amygdala.⁷ These regions contain a substantial amount of dopamine receptors. Humans differ from other species concerning cortical dopaminergic innervation in ToM-related areas, in particular in BA 9 and BA 32.¹⁶

The impact of dopamine on ToM was first discussed by Abu-Akel.¹⁴ ToM dysfunctions have been described in diseases such as schizophrenia¹⁰ or Parkinson's disease,¹² which are characterized by alterations of the dopamine system. Thus, the results of the present study can be interpreted as further evidence supporting the hypothesis of dopaminergic contributions to ToM. However, it should be mentioned that our study sample differed in more variables than just dopamine treatment, which might derogate from the hypothesis

above. RLS patients from the untreated group were, on average, younger than the RLS patients with dopaminergic medication. However, age was included as a covariate in the analysis which indicated that there was no significant impact of age on ToM performance as group differences in affective ToM were still significant. Therefore, the reduced affective ToM abilities of the medicated patient group cannot be ascribed exclusively to age differences. Furthermore, clinical parameters such as CGI, IRLS or duration of disease did not differ between patient groups, and were unrelated to any of the Yoni task scales. Taken together, it can be speculated that dopamine, besides its effects on cognition³⁰ and emotional perception,³¹ is involved in sophisticated human abilities such as ToM.

The recent findings concerning cognitive performance of RLS patients are heterogeneous.^{2,3,4} As described above, the three examined groups did not differ in verbal memory as measured by the direct and delayed recall test, as well as the digit span test. Comparing attention levels in both groups, just a trend was shown. Similarly, only a trend was found for the group differences in lexical and semantic verbal fluency. The groups differed in cognitive flexibility, which can be subsumed to be an executive function. In addition, a trend for a group difference in working memory could be shown, a capacity also allocated an executive function. These results, in combination with the trends shown for verbal fluency measures and attention strengthens the notion of reduced executive functions in RLS patients as previously described in of several other studies.^{3,4} Previous studies investigating cognition in RLS did not control for the impact of dopaminergic medication^{2,3,4}. Thus, it remains unclear as to what extent executive dysfunctions are due to alterations of dopaminergic transmission within the frontostriatal circuitry. Interestingly, ToM is reported to be related to executive functions, although contradictory results exist.³⁷ We did not find a consistent relationship between ToM and executive functions; only a correlation between lexical verbal fluency and cognitive ToM performance was shown in the present study. These results do not provide sufficient evidence to verify a definite link between ToM and executive functions.

In our patient sample, only affective ToM abilities were affected, and the impairment occurred exclusively in RLS patients receiving dopaminergic treatment. It has previously been proposed that different processes underlie affective and cognitive ToM.²⁸ The mesolimbic circuitry, which also embodies the amygdala, might be linked to affective ToM in particular. Furthermore, the activity of the amygdala seems to be modulated by dopamine.³¹ Thus, it can be speculated that alterations in the dopamine system might have a greater influence on affective ToM than on cognitive ToM. However, this study highlights the fact that dopamine also, besides its effect on cognition, has an impact on ToM, especially on affective ToM abilities.

Some limitations of this study have to be noted. A cross-sectional design was applied. Thus, the comparison of RLS patient groups receiving and not receiving drugs did not permit any conclusions about the development of ToM deficits during the course of RLS. Furthermore, the calculation of the L-Dopa equivalence dose was assigned from Parkinson's disease which might not be exact the same for RLS. Our study was also limited by the fact that we did not examine the same patients before and after they received dopaminergic treatment. It still remains unclear whether dopaminergic treatment leads to alterations in brain pathophysiology (e.g. synaptic up- or downregulation), which might contribute to ToM dysfunctions. Alternatively, an intervention study would lead to more specific conclusions concerning the alterations in cognition and emotion, as well as in ToM, due to dopaminergic treatment. Further studies are needed to specify the link between dopamine and ToM, and to validate the results in a greater number of patients.

Ethics approval Ethics approval was provided by the local Ethics committee at the Philipps-University Marburg.

REFERENCES

1. **Trenkwalder, C., Paulus, W., & Walters, A. S.** (2005). The restless legs syndrome. *Lancet Neurol*, **4**, 465-475.
2. **Driver-Dunckley, E., Connor, D., Hentz, J., Sabbagh, M., Silverberg, N., Hernandez, J., et al.** (2009). No evidence for cognitive dysfunction or depression in patients with mild restless legs syndrome. *Mov Disord*, **24**, 1840-1842.
3. **Gamaldo, C. E., Benbrook, A. R., Allen, R. P., Oguntimein, O., & Earley, C. J.** (2008). A further evaluation of the cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med*, **9**, 500-505.
4. **Pearson, V. E., Allen, R. P., Dean, T., Gamaldo, C. E., Lesage, S. R., & Earley, C. J.** (2006). Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med*, **7**, 25-30.
5. **Couyoumdjian, A., Sdoia, S., Tempesta, D., Curcio, G., Rastellini, E., Gennaro, L., et al.** (2009). The effects of sleep and sleep deprivation on task-switching performance. *J Sleep Res*, **19**, 64-70.
6. **van der Helm, E., Gujar, N., & Walker, M. P.** (2010). Sleep deprivation impairs the accurate recognition of human emotions. *Sleep*, **33**, 335-342.
7. **Adolphs, R.** (1999). Social cognition and the human brain. *Trends Cogn Sci*, **3**, 469-479.
8. **Frith, U., & Frith, C. D.** (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **358**, 459-473.
9. **Shamay-Tsoory, S. G., Shur, S., Barcai-Goodman, L., Medlovich, S., Harari, H., & Levkovitz, Y.** (2007). Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Res*, **149**, 11-23.
10. **Brune, M.** (2005). "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull*, **31**, 21-42.
11. **Snowden, J. S., Gibbons, Z. C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D., et al.** (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, **41**, 688-701.
12. **Péron, J., Vicente, S., Leray, E., Drapier, S., Drapier, D., Cohen, R., et al.** (2009). Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, **47**, 406-414.
13. **Alegre, M., Rodríguez-Oroz, M. C., Valencia, M., Pérez-Alcázar, M., Guridi, J., Iriarte, J., et al.** (2010). Changes in subthalamic activity during movement observation in Parkinson's disease: Is the mirror system mirrored in the basal ganglia? *Neurophysiology*, **121**, 414-425.
14. **Abu-Akel, A.** (2003). The neurochemical hypothesis of 'theory of mind'. *Med Hypotheses*, **60**, 382-386.
15. **Lackner, C. L., Bowman, L. C., & Sabbagh, M. A.** (2010). Dopaminergic functioning and preschoolers' theory of mind. *Neuropsychologia*, **48**, 1767-1774.

16. **Raghanti, M. A., Stimpson, C. D., Marcinkiewicz, J. L., Erwin, J. M., Hof, P. R., & Sherwood, C. C.** (2008). Cortical dopaminergic innervation among humans, chimpanzees, and macaque monkeys: a comparative study. *Neuroscience*, **155**, 203-220.
17. **Trenkwalder, C., Hening, W. A., Montagna, P., Oertel, W. H., Allen, R. P., Walters, A. S., et al.** (2008). Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord*, **23**, 2267-2302.
18. **Allen, R. P., Picchietti, D., Hening, W. A., Trenkwalder, C., Walters, A. S., Montplaisi, J., et al.** (2003). Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med*, **4**, 101-119.
19. **Diener, H. C., Putzki, N., & Berlit, P.** (2008). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* (4th ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
20. **Strauss, E., Sherman, E., Spreen, O.** (2006). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary.* (3. ed.). New York: Oxford University Press.
21. **Kalbe, E., Calabrese, P., Kohn, N., Hilker, R., Riedel, O., Wittchen, H. U., et al.** (2008). Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord*, **14**, 93-101.
22. **Schaaf, A., Kessler, J., Grond, M., & Fink, G. R.** (1992). *Memo-Test*. Göttingen: Hogrefe.
23. **Horn, W.** (1983). *Leistungsprüfsystem*. Göttingen: Hogrefe.
24. Hays, R., & Stewart, A. (1992). Sleep measures. In A. Stewart & J. Ware (Eds.), *Measuring Functioning and Well-Being: the Medical Outcomes Study Approach* (pp. 235-259). Durham: Duke University Press.
25. **Stiasny-Kolster, K., Mayer, G., Schafer, S., Moller, J. C., Heinzel-Gutenbrunner, M., & Oertel, W. H.** (2007). The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov Disord*, **22**, 2386-2393.
26. **Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I.** (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry*, **42**, 241-251.
27. **Kalbe, E., Schlegel, M., Sack, A. T., Nowak, D. A., Dafotakis, M., Bangard, C., et al.** (2010). Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *Cortex*, **46**, 769-780.
28. **Shamay-Tsoory, S. G., & Aharon-Peretz, J.** (2007). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: A lesion study. *Neuropsychologia*, **45**, 3054-3067.
29. **Cohen, J.** (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York: Erlbaum.

30. **Nieoullon, A.** (2002). Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol*, **67**, 53-83.
31. **Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Blin, O., & Nieoullon, A.** (2005). Dopaminergic contribution to the regulation of emotional perception. *Clin Neuropharmacol*, **28**, 228-237.
32. **Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Mattis, P. J., Gordon, M. F., Feigin, A., et al.** (2006). An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, **28**, 1127-1144.
33. **Dujardin, K., Blairy, S., Defebvre, L., Duhem, S., Noel, Y., Hess, U., et al.** (2004). Deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, **42**, 239-250.
34. **Kirsch, P., Esslinger, C., Chen, Q., Mier, D., Lis, S., Siddhanti, S., et al.** (2005). Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci*, **25**, 11489-11493.
35. **Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C., & Herpertz, S. C.** (2007). Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biol Psychiatry*, **61**, 731-733.
36. **McGregor, I. S., Callaghan, P. D., & Hunt, G. E.** (2008). From ultrasocial to antisocial: a role for oxytocin in the acute reinforcing effects and long-term adverse consequences of drug use? *Br J Pharmacol*, **154**, 358-368.
37. **Bird, C. M., Castelli, F., Malik, O., Frith, U., & Husain, M.** (2004). The impact of extensive medial frontal lobe damage on 'Theory of Mind' and cognition. *Brain*, **127**, 914-928.

Table 1: Sociodemographic data of all groups and patients' clinical characteristics

Healthy controls versus untreated versus treated RLS patients					
	Healthy controls (n=20)	RLS patients without medication (n=10)	RLS patients with medication (n=15)	p Value ² 3 groups	posthoc Scheffé tests
Female, n (%)	15 (75%)	6 (60%)	14 (93.3%)	0.161 ³	
Age, y ± SD	54.1 ±13.0	47.6±13.4	62.7±8.6	0.01*	HC vs. uRLS= 0.379 HC vs. mRLS=0.111 uRLS vs. mRLS=0.012
Education, y ± SD	14.5 ±3.5	14.2±2.3	11.4±3.4	0.021	HC vs. uRLS= 0.972 HC vs. mRLS=0.029 uRLS vs. mRLS=0.120
Disease duration, y (SD, range)	--	12.0±7.3	22.3±19.4	0.166	
IRLS ± SD	--	19.6±9.8	19.8±11.6	0.965	
CGI (range)	--	4.7±0.8(3-5)	4.8±0.8	0.729	
BDI-II ± SD	3.1 ±3.8	12.5±8.3	13.3±7.7	< 0.001*	HC vs. uRLS= 0.002 HC vs. mRLS<0.001 uRLS vs. mRLS=0.958
EQ-VAS ± SD	75.3±20.8	72.7±21.7	71.3±19.5	0.853	
QoL-Scale ± SD	--	25.5±13.5	27.7±17.0	0.739	
RBDSQ ± SD	2.2±1.8	4.9±2.4	4.1±1.8	0.002*	HC vs. uRLS= 0.004 HC vs. mRLS=0.024 uRLS vs. mRLS=0.626

Data shown as mean ±standard deviation except for patients Hoehn & Yahr stage and number of female subjects.

¹t-tests for independent samples ²ANOVA ³Chi²

Alpha level: 0.01

Table 2: Medical Outcomes Study Sleep Scale: Differences in the subscales between the three groups

MOS Subscale	Healthy controls (n=20)	RLS patients without medication (n=10)	RLS patients with medication (n=15)	p Value* 3 groups	Eta ²	posthoc Scheffé tests
sleep disturbance ± SD	12.8±12.8	52.3 ±21.1	45.2 ±24.9	< 0.001*	0.458	HC vs. uRLS< 0.001 HC vs. mRLS<0.001 uRLS vs. mRLS=0.692
snoring ± SD	38.8±33.1	42.0±35.8	33.2±21.1	0.768	0.014	--
sleep short of breath or headache ± SD	12.5±19.2	26.0±23.2	29.3±26.0	0.113	0.108	--
sleep adequacy ± SD	33.8±21.9	61.0±43.1	60.7±33.9	0.026	0.175	--
sleep somnolence ± SD	21.3±10.4	48.7±24.6	36.0±21.2	0.003*	0.264	HC vs. uRLS= 0.003 HC vs. mRLS=0.104 uRLS vs. mRLS=0.266
sleep problems index I ± SD	20.0±13.3	47.7±16.7	48.9±24.9	< 0.001*	0.373	HC vs. uRLS= 0.003 HC vs. mRLS=0.001 uRLS vs. mRLS=0.987
sleep problems index II ± SD	20.1±11.5	50.8±12.3	45.3±23.8	< 0.001*	0.409	HC vs. uRLS< 0.001 HC vs. mRLS=0.001 uRLS vs. mRLS=0.742

* alpha level corrected for multiple testing = 0.007

Table 3: Detailed description of patients' medication dose

patient number	active pharmaceutical ingredient / daily dose		L-Dopa equivalence
1	Cabergolin 1mg	DA agonist	50mg
2	Pergolid 0.25mg	DA agonist	25mg
3	Pramipexol 0.62mg	DA agonist	72.94mg
4	Pramipexol 0.18mg	DA agonist	21.78mg
5	Levodopa/Benserazid 100	L-Dopa	100mg
6	Pramipexol 0.22mg	DA agonist	25.88mg
7	Pramipexol 0.18mg; Levodopa/Benserazid 100	combination	121.78mg
8	Pramipexol 0.18mg	DA agonist	21.78mg
9	Pramipexol 0.7mg	DA agonist	82.35mg
10	Pramipexol 0.35mg	DA agonist	41.18mg
11	Cabergolin 6mg	DA agonist	300mg
12	Pramipexol 0.53mg	DA agonist	62.35mg
13	Ropinirol 4mg & Levodopa/Carbidopa 25mg	combination	125mg
14			
15			

Table 4: Neuropsychological test data by group

Healthy controls versus untreated versus treated RLS patients					
General cognitive state	Healthy controls (n=20)	RLS patients without medication (n=10)	RLS patients with medication (n=15)	p Value ^{1,2} 3 groups	posthoc Scheffé tests
MMSE ¹	29 (28-30)	29 (27-30)	28 (27-30)	0.033	
PANDA	23.9 ±4.8	24.4 ±5.8	23.7±4.2	0.932	
Memory					
Memo-immediate recall	7.0 ±0.7	7.0±1.6	6.4±1.0	0.241	
Memo-delayed recall	5.0 ±3.1	6.0±2.3	3.7±2.8	0.155	
Digit span forward ¹	7 (5-8)	7 (4-9)	6 (5-7)	0.462	
Digit span backward ¹	5 (4-7)	4.5 (3-6)	4 (2-6)	0.121	
Attention					
D2-completed items	428.3±110.6	471.5±113.3	357.9±99.1	0.036	HC vs. uRLS= 0.610 HC vs. mRLS=0.202 uRLS vs. mRLS=0.045
D2-completed items minus errors	404.7±98.6	436.4±97.7	336.0±94.8	0.035	HC vs. uRLS= 0.716 HC vs. mRLS=0.150 uRLS vs. mRLS=0.051
Executive functioning and reasoning					

Lexical verbal fluency (letters F, A, S)	46.4±13.0	43.1±13.0	36.3±11.9	0.076	HC vs. uRLS< 0.001 HC vs. mRLS<0.001 uRLS vs. mRLS=0.692
Semantic Verbal fluency (eatables)	29.4 ±8.3	26.7±4.3	22.9±6.3	0.035	HC vs. uRLS = 0.001 HC vs. mRLS= 0.001 uRLS vs. mRLS=0.692
TMT B/A	2.5±0.7	2.0±0.4	2.9±0.8	0.013*	HC vs. uRLS = 0.162 HC vs. mRLS = 0.332 uRLS vs. mRLS=0.013
LPS	25.4 ±4.5	28.8±4.9	22.3±5.4	0.009*	HC vs. uRLS= 0.206 HC vs. mRLS= 0.198 uRLS vs. mRLS=0.009

Data shown as mean ±standard deviation except for not normal distributed raw scores, which are shown as median, range.

¹in the case of not normal distributed raw scores, Median test was calculated to compare the groups, ²otherwise ANOVA

MMSE= Mini Mental Status Examination; PANDA= Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; TMT= Trail Making Test; LPS=

Leistungsprüfsystem

Alpha level: 0.05

Memory: * alpha level corrected for multiple testing = 0.013

Attention: * alpha level corrected for multiple testing = 0.025

Executive functioning and reasoning: * alpha level corrected for multiple testing = 0.013

Figure 1: Results of the RMET in healthy controls and RLS patients

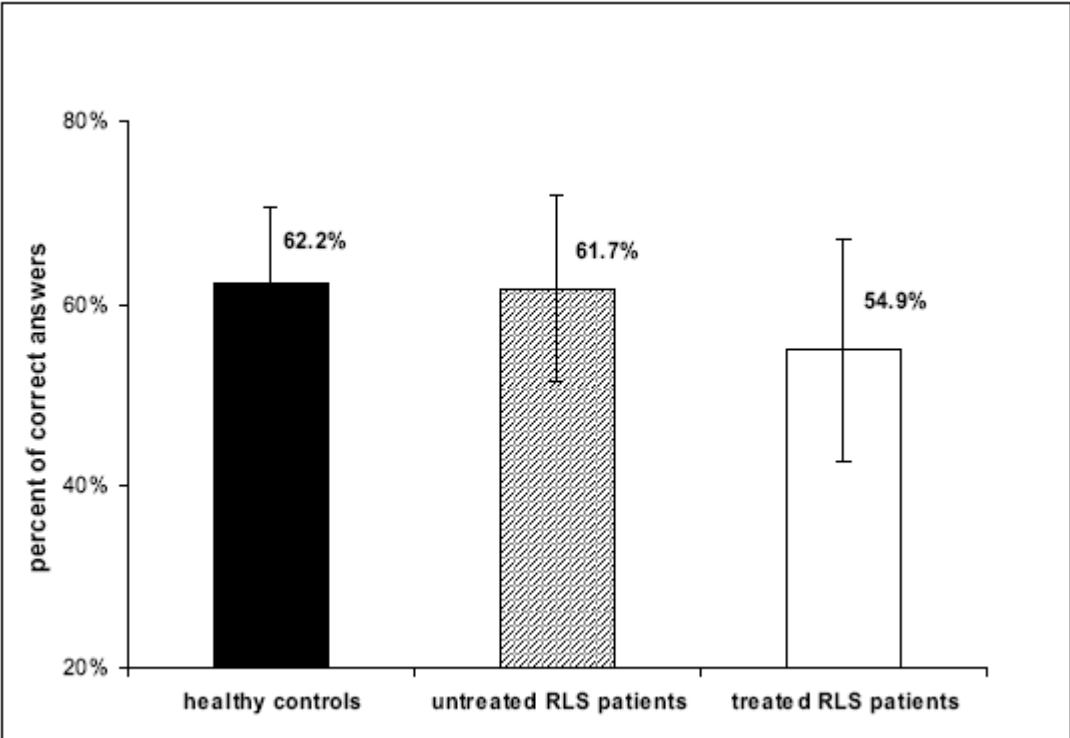
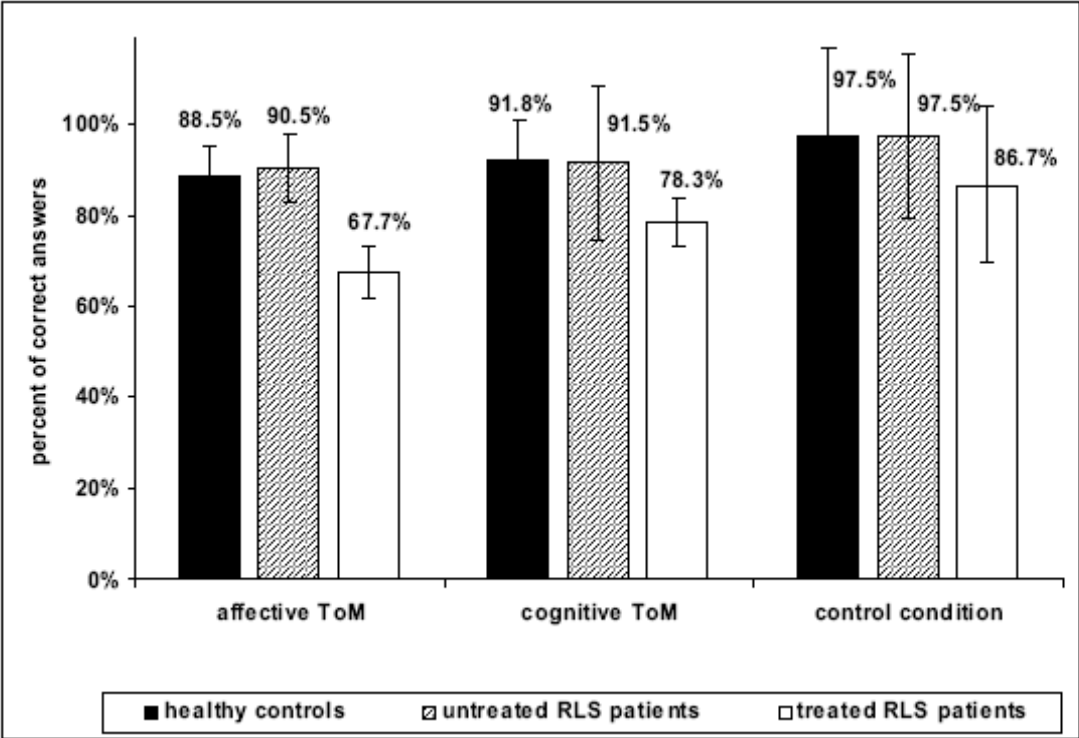


Figure 2: Yoni task performance in healthy controls, untreated and treated patients



Comparing the neural correlates of affective and cognitive Theory of Mind using fMRI: Involvement of the basal ganglia in affective ToM

Bodden, M.E.,^{1,2 *}, Kübler, D.^{1 *}, Heverhagen, J.³, Knake, S.¹, Menzler, K.¹, Sommer, J.⁴, Kalbe, E.^{5,6}, Krach, S.^{1,4} & Dodel, R.¹

¹ Department of Neurology, Philipps-University Marburg, Germany

² Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Institute of Psychology, Philipps-University of Marburg, Germany

³ Department of Radiology, Philipps-University of Marburg, Germany

⁴ Section of BrainImaging, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Philipps-University Marburg, Germany

⁵ Institute for Gerontology, University of Vechta, Vechta, Germany

⁶ Department of Neurology, University of Cologne, Cologne, Germany

* Both authors contributed equally.

Key words: fMRI, affective and cognitive theory of mind, ToM, mentalizing, basal ganglia, simulation, social cognition

Title character count: 115

Paper word count: 3876

Abstract word count: 258

Correspondence to:

R. Dodel, MD, MPH
Department of Neurology
Phillips-University Marburg
Rudolf-Bultmann-Str. 8
35039 Marburg
Germany
Tel.: +49 6421 586 6251
Fax: +49 6421 586 5474
email:dodel@med.uni-marburg.de

Abstract

Theory of Mind (ToM) is the ability to infer other people's mental states like intentions, beliefs or desires. ToM can be differentiated in affective (i.e. empathising the feelings of another person) and cognitive (i.e. inferring the mental state of the counterpart) subcomponents. The ToM concept inspired varied research investigating its neural underpinnings but few studies have compared directly affective and cognitive ToM using functional imaging approaches. Recently, subcortical structures as the basal ganglia (BG) have also been ascribed to the multifaceted concept ToM respectively the mentalizing network.

In order to assess both the correlates of affective and cognitive ToM as well as involvement of the basal ganglia the Yoni paradigm by Shamay-Tsoory and colleagues was adapted for use in an fMRI design. Thirty healthy participants underwent event-related fMRI scanning, neuropsychological testing and filled in several questionnaires.

Directly contrasting affective (aff) as well as cognitive (cog) ToM to the control (phy) condition activation was found in "classical ToM regions" namely parts of the temporal lobe including the STS, the SMA and parietal structures in the right hemisphere. The contrast aff > phy yielded additional activation in the orbitofrontal cortex on the right, the cingulate cortex and the inferior frontal gyrus (BA 44/45) on the left. Interestingly the right BG were recruited in this contrast as well.

In summary, affective and cognitive ToM partly share neural correlates but can also be differentiated anatomically. Furthermore, the BG are involved in affective ToM and thus, their contribution is discussed as possibly providing a motor component of simulation processes particularly in affective ToM.

1. Introduction

The human ability to infer other people's mental states such as intentions or desires, namely Theory of Mind (ToM), provides an essential basis for successful social interaction by enabling the prediction of other's most probable future acts (Frith and Frith, 1999). The ability to appreciate the emotional states of the counterpart deepens social relationships. Therefore, the complex neuropsychological construct ToM is gathering vast interest in recent neuroscientific research (Adolphs, 2003).

A widespread network entailing the sulcus temporalis superior, the temporoparietal junction, the temporal poles, the ventromedial prefrontal and the orbitofrontal cortex amongst other regions was suggested to form the neuroanatomical basis of ToM (Amodio and Frith, 2006; Carrington and Bailey, 2009; Saxe et al., 2004). To which extend the amygdala is contributing to the network during ToM processing is currently under discussion (Adolphs, 2010). Although those structures can be considered as the core regions involved in ToM abilities (Carrington & Bailey, 2009) the results of recent functional imaging studies examining the neural correlates of ToM are fairly heterogeneous. This may be in part due to different ToM paradigm types applied, for example some authors using cartoons (Gallagher et al., 2000), some written scenarios (Happé et al., 1999) and others animated figures (Castelli et al., 2000).

The multifaceted construct ToM can be sub-divided into affective (i.e. emphasising the feelings of another person) and cognitive subcomponents (i.e. inferring the mental states of the counterpart, his/her desires, beliefs or intentions) (Eslinger, 1998; Shamay-Tsoory et al., 2007). These subcomponents can be affected independently from each other (Harari et al., 2010; Péron et al., 2009). Various terms and definitions can be found in the literature (Kalbe et al., 2007). Emotional vs. cognitive perspective taking (Hynes et al., 2006), empathy vs. ToM (Völlm et al., 2006) or affective vs. cognitive ToM (Shamay-Tsoory et al., 2007) and other nomenclature has been established. If subcomponents have been specified and

examined, mostly an affective as well as a cognitive component have been differentiated. At present it still remains indistinguishable whether affective and cognitive ToM abilities are to be differentiated due to the contents of the ToM process (belief or intention vs. emotional state) (Shamay-Tsoory and Aharon-Peretz, 2007) or due to different underlying processes (simulating or rather mirroring vs. mental perspective taking respectively inferring the mental states of others based on a theory of the mental world) (Adolphs, 1999; Van Overwalle and Baetens, 2009).

The systematic investigation into affective and cognitive ToM has only recently been initiated and thus only a few functional imaging studies have compared both subcomponents. Different anatomical activation patterns referring to these subcomponents have been described (Hynes et al., 2006; Völlm et al., 2006) and it is suggested that the affective and cognitive ToM abilities recruit overlapping but partially distinct neural networks. While affective ToM abilities are mostly described to be mediated by the ventromedial prefrontal cortex (Shamay-Tsoory and Aharon-Peretz, 2007) and orbitofrontal cortex (Hynes et al., 2006), cognitive ToM abilities might be associated especially with dorsolateral prefrontal regions (Eslinger, 1998; Kalbe et al., 2010; Montag et al., 2008). In order to highlight this difference in the neural correlates of affective and cognitive ToM both subcomponents should be investigated using highly comparable stimulus material.

Impairment of ToM abilities have been described in various neurological and psychiatric diseases. Remarkably, these deficits often occur in basal ganglia (BG) disorders (Bodden et al., 2010a). In particular, ToM dysfunctions have been reported in patients suffering from neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease (PD) (Bodden et al., 2010b; Péron et al., 2009) and Huntington's Disease (HD) (Snowden et al., 2003). Further, the involvement of the BG in the human mirror neuron system has been proposed by Alegre and colleagues, who examined PD patients' ToM abilities in an EEG study (Alegre et al., 2010).

In the present study we aim at investigating whether the neural activation patterns of affective and cognitive ToM can be distinguished applying a paradigm with highly comparable ToM conditions (adapted from (Shamay-Tsoory et al., 2007), German version by (Kalbe et al., 2010)). Furthermore, we examine the involvement of the BG in affective and cognitive ToM processing.

2. Methods

Subjects

Thirty-five right-handed (Edinburgh Handedness Inventory score > 80) (Oldfield, 1971) native German speaking participants were scanned. Due to technical problems during data acquisition the data of one participant had to be discarded from the subsequent analyses. Two participants were excluded from the study because of BDI-II (Hautzinger et al., 2006) scores of clinical relevance (≥ 14). The data of two other participants had to be rejected because of head movement during the scanning procedure. Of the remaining 30 participants (15 women, 15 men, mean age: 25.3 ± 2.5 years, age range from 20 to 30, years of education: 13.9 ± 2.2 years) none had a history of neurological or psychiatric disease or used psychotropic drugs. This study was approved by the local ethics committee of the Philipps-University Marburg and all participants gave written informed consent before enrolment.

Neuropsychological tests and questionnaires

For the assessment of verbal learning and memory the Rey Auditory-Verbal Learning Test Trial (RAVLT) (Schmidt, 1996) was conducted. Working memory was evaluated using the digit span forward and backward from the revised Version of the Wechsler Memory Scale (WMS-R) (Härting et al., 2000). Further, the Corsi blockspan (Härting et al., 2000) test was administered. Executive functions were assessed applying one-minute lexical and semantic verbal fluency tasks with the letters F, A and S, the category “groceries” (Aschenbrenner et al., 2000) and the Trail Making Test (TMT) (Tombaugh, 2004). Furthermore, reasoning was

measured by the subtest 4 of the German intelligence test battery “Leistungsprüfsystem” (LPS 4) (Horn, 1983) and crystallized intelligence by the German vocabulary test.

The Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (Hautzinger et al., 2006) was applied to screen for symptoms of depression. Furthermore, all participants filled in a German version of the Interpersonal Reactivity Index (IRI) (Paulus, 2006) to measure empathy with the four subscales *perspective taking*, *fantasy*, *empathic concern* and *personal distress* and the Empathy-Scale (E-Scale) (Leibetseder et al., 2001) with the subscales *cognitive sensitivity*, *emotional sensitivity*, *cognitive concern* and *emotional concern*. Both questionnaires measure different aspects of the multifaceted construct ToM. Additionally, the Reading the Mind in the Eyes Test (RMET) was administered (Baron-Cohen et al., 2001). The RMET is a well known ToM task in which participants have to choose one of four words that they believe best describes the mental state of a character. In the task, only photographs of eye regions are presented.

Statistical analysis

For each neuropsychological test, the mean score of the group was calculated and compared to norm data for the appropriate age. All neuropsychological test scores were correlated with the mentalizing scores (i.e. the IRI and Empathy scale and the RMET as well as behavioural data of the Yoni task). Instead of Bonferroni correction for multiple comparisons a more conservative alpha-level ($p = 0.01$) was chosen for this particular analysis.

fMRI stimulus material

For the present study the Yoni task, a paradigm introduced by Shamay-Tsoory and colleagues was adapted for application in an fMRI environment (Shamay-Tsoory et al., 2007). In the stimulus material the face of the main character named “Yoni” is located in the centre of the screen. Four other coloured pictures in the corners show faces each in combination with one object of a semantic category (e.g. flowers, toys, fruits) (see figure 1).

Three conditions consisting of 20 items each are distinguished: affective ToM (aff), cognitive ToM (cog) and a control condition (phy). The instruction for the affective condition reads for example “Yoni likes the fruit that ... likes.”, for the cognitive condition (cog) “Yoni is thinking of the flower that ... wants.” and for the control condition (phy) “Yoni has the toy that ... has.”. The instructions are written on the upper margin of the screen. All three conditions were kept almost identical in a way that they only differed in the shape of the mouth of Yoni as well as the verb of the sentence. At task participants have to choose one out of four possibilities which best completes the sentence. Whereas mentalizing is needed for both the affective as well as the cognitive processing of control items requires only an analysis of physical attributes.

Summing up the solution of the task is based on the integration of verbal cues (sentence), facial expressions (shape of mouth) and eye gaze (in half of the items Yoni’s eye gaze is straight, in the other half Yoni’s eye gaze goes into the direction of the correct choice).

fMRI procedure

An event-related design including the three conditions described above and a fixation cross in between the items serving as low level baseline was applied. Each of the 60 items was displayed for 6 sec. The fixation cross was jittered from 3.5 to 4.3 sec (mean: 3.9 sec) (figure 1). Presentation of stimuli was controlled using the Presentation 11.0 software package (Neurobehavioral Systems, Albany, CA, USA, <http://www.neurobs.com/>).

In a test run within the MRI, participants were trained to use four different response buttons to indicate their choices. After having completed the training task successfully fMRI scanning was started and all responses were recorded for subsequent data analyses. The images were rear-projected on a screen that was located in a distance of 200 cm from the head coil and were visible via a mirror that was attached to it. Participants lay in supine position, while head movement was limited by foam padding within the head coil. For each participant, a series of 200 EPI-scans lasting 9 min 54 sec in total was acquired. The initial 5 images were excluded from further analysis in order to remove the influence of T1 stabilization effects.

fMRI data acquisition and analysis

The study was conducted on a 1.5 T MRI Scanner (Siemens Magnetom Sonata) with a conventional head coil to acquire whole brain MRI data. A standard BOLD-sensitive EPI-sequence was used to acquire functional images (TE: 50 ms; TR: 3000 ms; slice thickness: 3.5 mm with a 10% gap between the slices (0.35 mm), flip angle: 90°, voxel size 3.5 x 3.5 x 4.2 mm³, FoV: 225 mm; matrix: 64 x 64). After the functional scanning procedure, two sagittally oriented T1-weighted volumes were acquired for coregistration.

SPM5 and SPM8 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) standard routines and templates were used for analysis of fMRI data. The functional images were realigned, normalized (resulting voxel size 2x2x2 mm³), smoothed (8 mm isotropic Gaussian filter) and high-pass filtered (cut off period 128 sec). Supplementary, temporal and dispersion derivatives were included in the analysis. Statistical analysis was performed in a two-level, mixed-effects procedure. At the first level, BOLD responses for the conditions aff, cog and phy were modeled by a stick function convolved with the canonical hemodynamic response function employed by SPM. Parameter estimate (β -) and t-statistic images were calculated for each subject.

For second level analysis, the β -contrasts resulting from the first level relating to affective, cognitive and control condition relative to baseline were entered into a full factorial design. Initially, group activation maps related to each condition as well as the deactivation were calculated. Monte Carlo simulation (S. Slotnick, Boston College, n=1000) of the brain volume indicates that using a statistical criterion of 46 or more contiguous voxels at a voxelwise threshold of $p < 0.001$ provides a brain wise alpha level of $p < 0.05$, corrected for multiple comparisons. Activation maps for the contrasts of interest [aff > phy; cog > phy; aff > cog; cog > aff] were identified. The anatomical localization of activated brain regions was assessed by the SPM anatomy toolbox (Eickhoff et al., 2005).

Beta-values of the individual data sets for the anatomically defined region of interest (ROI) of the BG using the SPM anatomy toolbox (Eickhoff et al., 2005) were derived for all three conditions as well.

3. Results

Behavioural results

None of the participants showed cognitive deficits in the neuropsychological tests applied. The results are presented in table 1.

On average, participants solved $68.3\% \pm 9.6$ of the RMET items correctly. In the Yoni task participants solved $92.5\% \pm 8.0$ of the items in the affective condition. In the cognitive condition $90.3\% \pm 7.5$ and in the control condition $94.5\% \pm 8.2$ of the items were answered correctly (see figure 2).

Results from the correlations between neuropsychological data and behavioural ToM data scores are displayed in table 1. Only a few significant correlations were found: the delayed recall of the RAVLT (A7) correlated with the control scale of the Yoni task ($p = 0.006$). The lexical verbal fluency (F, A, S) showed correlations with the control scale of the Yoni task as well ($p = 0.002$) and additionally with the RMET ($p = 0.003$).

Questionnaires

In the IRI, participants had an average value of 26.3 ± 3.6 in the subscale *perspective taking*, 24.7 ± 4.3 in *fantasy*, 25.3 ± 3.9 in *empathic concern* and 16.5 ± 3.7 in *personal distress* and in the subscales of the Empathy-Scale 2.1 ± 0.9 in *cognitive sensitivity*, 2.5 ± 0.8 in *emotional sensitivity*, 1.9 ± 0.8 in *cognitive concern* and 2.4 ± 0.7 in *emotional concern*.

There were no correlations found between any neuropsychological data and the results of the questionnaires. Only age correlated with the subscale *fantasy* from the IRI ($p = 0.004$).

fMRI results

Affective ToM

Affective ToM contrasted to control (aff > phy) yielded significant activation of the right inferior temporal gyrus and the right superior temporal sulcus (STS, BA 21/ 22). The latter cluster was partly extending into the amygdala. Additionally, the orbitofrontal cortex on the right and the middle cingulate cortex on the left as well as the supplementary motor area (SMA, BA 6) on the right hemisphere were strongly implicated in affective ToM. The left precentral and inferior frontal gyrus (BA 44/45) and parts of the right inferior parietal cortex and the right precuneus extending to the other hemisphere were recruited as well. Subcortically, the caudate nucleus and the pallidum, both lateralized to the right hemisphere, were found activated (see figure 3). Finally, a cluster in the left cerebellum showed activation, too (see table 2, clusters restricted to the visual cortex are not reported).

Cognitive ToM

The processing of the cognitive subcomponent of ToM contrasted to control (cog > phy) elicited activation in the right SMA (BA 6) and the right STS extending into the amygdala, the right parietal lobule and the left middle temporal gyrus including the temporo-parietal junction (TPJ).

The direct contrast of the affective with the cognitive subcomponent of ToM (aff > cog) revealed significant activation of the right inferior parietal cortex extending into the TPJ. In addition, the left SMA (BA 6), the right anterior cingulate cortex and the middle cingulate cortex bilaterally were stronger implicated during affective as opposed to cognitive. Furthermore, this contrast yielded activation in the left precentral gyrus extending into the somatosensory cortices (figure 4).

The reversed contrast, cognitive over affective ToM (cog > aff), did not yield any significant activation clusters.

Correlations between BG activation and questionnaires

As described above activation was found in the BG when participants processed the items of the affective ToM condition. In an analysis of the anatomically defined ROI of the BG a correlation was found between the activation (betas values) and the subscales *perspective taking* ($p = 0.033$) and *distress* ($p = 0.013$) of the Empathy scale. There were no further correlations to other subscales, the RMET or the Yoni scales. Moreover, activation during ToM processing did not correlate with any data of the neuropsychological test scores.

4. Discussion

Social cognition processes consist of various subcomponents. Thus, the concept ToM has been referred to as an “umbrella term” (Hynes et al., 2006) comprising different processes. There are two main findings of this study: First, affective and cognitive ToM components can be differentiated on a neural level. This is in line with the results of previous examinations (Hynes et al., 2006; Völlm et al., 2006). Second, the BG are involved in affective ToM processing.

This investigation differs from previous research concerning the differentiation of affective and cognitive ToM in the applied paradigm. In contrast to other examinations (Hynes et al., 2006; Völlm et al., 2006) the Yoni task entails three highly comparable conditions which only differ concerning the verb used (like vs. think vs. have) and Yoni's mouth. The content of the visual stimuli as well as the conceptual formulation for the participants are almost identical over all conditions. Thus, different activation patterns found seem to be evoked by these slight differences of content between the three conditions.

Considering the items of the Yoni task one may argue that this paradigm is hardly able to measure as sophisticated human abilities as ToM. Nevertheless, this paradigm has been applied successfully in behavioral (Shamay-Tsoory, 2008), TMS- (Kalbe et al., 2010) and lesion studies (Shamay-Tsoory and Aharon-Peretz, 2007; Shamay-Tsoory et al., 2007) for

the differentiation of affective and cognitive ToM. Indeed, the strength of the Yoni paradigm lies in its simplicity. What is necessary to solve the Yoni task can be defined precisely: It is the ability to integrate different cues that is to say verbal cues, facial expressions and eye gaze, all considered aspects of the sophisticated mentalizing process (Frith and Frith, 2006).

In general, the results are in line with previous research. Contrasting affective ToM to the control condition, an additional activation was found in the orbitofrontal cortex and the basal ganglia on the right, the cingulate cortex and the inferior frontal gyrus (BA 44/45) on the left. This is in line with the results of previous studies (Adolphs, 2002; Hynes et al., 2006). Further, activation clusters in the affective condition contrasted to control conditions were found in the parietal cortex including the right precuneus, a region linked to ToM processing in previous research (Gallagher, 2000 & Lissek, 2008). Involvement of the parietal cortex during ToM processing was also reported by Rizzolatti and Sinigaglia (Rizzolatti and Sinigaglia, 2010), who specified the fronto-parietal mirror circuit. Brunet (2000) described the involvement of the left cerebellum during a ToM task. The left cerebellum was also activated when participants processed the affective stimuli of the Yoni task.

Both the contrasts aff > phy and cog > phy yielded significant activation in “classical ToM regions” namely parts of the temporal lobe including the STS, the SMA and parietal structures in the right hemisphere. All these regions have been implied in previous studies investigating the neural correlates of ToM (Carrington and Bailey, 2009). The anatomical regions with significant activation in the affective compared to the cognitive condition were the TPJ and cingulate cortex on the right hemisphere as well as the left SMA region.

Summing up, the results of the present study corroborate the suggestion that ToM in general recruits a network of brain structures, irrespective of the differentiation between its affective and cognitive subcomponents (Völlm et al., 2006). Affective and cognitive ToM share neural correlates but can also be differentiated on an anatomic basis. These results also suggest

that affective ToM recruits additional regions compared to cognitive ToM and - consistent with previous research (Hynes et al., 2006) – especially medial parts of the frontal cortex. Thus, this study supports the hypothesis that ToM serves as an “umbrella term” (Hynes et al., 2006), i.e. a concept entailing different subcomponents.

Recently, a distinction on the level of processing has been proposed by van Overwalle and Baetens (Van Overwalle and Baetens, 2009) who differentiate between a mirror and a mentalizing system. The mirror system – consisting of the anterior intraparietal sulcus and the premotor cortex – is engaged when perceiving biological motion and grasping the underlying intentions of the observed movement. The mentalizing system - comprising the temporoparietal junction, the medial prefrontal cortex and the precuneus – provides a basis for a more abstract inference of goals or intentions (when no action of body parts is observable and intentions need to be inferred from abstract cues such as eye gaze, semantic information, facial expression or knowledge about the situation).

Interestingly, activation was found in structures of the BG i.e. the caudate nucleus as well as the pallidum on the right hemisphere in the affective condition contrasted to the control condition. Beta values driven from an anatomical defined ROI of the basal ganglia (Eickhoff et al., 2005) correlated with two subscales of the IRI, namely *perspective taking* as well as *distress*. Taking into account that the IRI contains four subscales and thus adapting the alpha level, one may argue that the correlation between beta values and *perspective taking* ($p=0.033$) should be considered as a statistical trend. The subscale *perspective taking* was conceptualized as to assess “the tendency to spontaneously adopt the psychological point of the view of others” (Davis, 1983), which may be reminiscent of rather cognitive aspects of the ToM concept, whereas Shamay-Tsoory and colleagues report a correlation between this subscale and the affective condition of the Yoni task (Shamay-Tsoory et al., 2007) similar to our findings. However, affective ToM seems to be processed more spontaneously than cognitive ToM. Thus, the actual ToM subcomponent assessed by this subscale might be

discussed controversially. The subscale *personal distress* is thought to measure typical emotional reactions of the recipient, in particular “personal anxiety and unease in tense interpersonal settings” (Davis, 1983). The questions of this scale inquire aspects of emotional regulation, also when witnessing another person being in an emergency. This can be conceptualized as an aspect of affective ToM, in particular automatically mirror other peoples emotions.

Remarkably, involvement of the BG in ToM processing was previously reported (Alegre et al., 2010). It has been proposed that perceiving others emotional states triggers mirroring this emotion in the recipient and that the basal ganglia are involved in this connection (Adolphs, 2002). The contribution of the basal ganglia during ToM was investigated in a sample of PD patients (Alegre et al., 2010), a condition in which ToM deficits often occur (Bodden et al., 2010b; Péron et al., 2009). These results are in line with findings that patients with BG disorders often suffer from ToM difficulties. Impaired ToM abilities are also reported for atypical PD syndromes (O’Keeffe et al., 2007) and HD (Snowden et al., 2003). Thus, further insight in BG involvement in social cognition might be obtained by investigating patients with corresponding disorders in functional imaging studies.

It might be speculated that the BG are involved in simulation in terms of providing a motor component for this process. Alternatively, the BG might be involved in affective ToM due to their impact on emotion recognition and facial expression decoding (Assogna et al., 2008). Following the suggestions made by van Overwalle and Baetens (Van Overwalle and Baetens, 2009) the BG might be mainly involved in mirroring other peoples’ mental states by simulation in contrast to more explicit mentalizing which requires higher level cognitive operations. Mirroring or simulating mental states of others is thought to be mainly associated with the affective ToM subcomponent (Kalbe et al., 2007). Both processes can be conceptualized integrative but slightly different. Possibly, people refer to mentalizing respectively mirroring strategies when grasping others mental states to interindividually

different extents. Further research is needed to specify the differentiation as well as the relationships between both subcomponents. In order to look at circuitry involving the BG as part of the ToM network functional imaging studies involving patients with BG disorders might be fruitful to elucidate the hypothesized distinction on a process level.

Acknowledgements:

M. B. received funding by the von Behring Röntgen Stiftung. We thank Simone Shamay-Tsoory for kindly providing the Yoni paradigm.

The funding did not have any influence on study design, collection, analysis and interpretation of data nor in other aspects regarding this manuscript.

Disclosure statement:

The authors report no conflicts of interest.

Appendices:

figure 1: fMRI version of the Yoni task

figure 2: Behavioral data of the Yoni scales

figure 3: Significant activation in aff and cog

figure 4: Significant activation of the contrast aff over cog

table 1: Neuropsychological data and correlations with behavioural ToM data

table 2: Localization of significant clusters

List of Abbreviations

aff – affective ToM condition
BA – Brodmann area
BDI – Beck depression inventory
BG – basal ganglia
cog – cognitive ToM condition
EEG – electroencephalography
EPI – echo planar imaging
E-scale – empathy scale
fMRI – functional resonance imaging
FoV – field of view
HD – Huntington’s disease
IRI – interpersonal reactivity index
LPS - Leistungsprüfsystem
PD – Parkinson’s disease
phy – control condition
RAVLT – Rey auditory verbal learning test
RMET – Reading the Mind in the Eyes Test
ROI – region of interest
SMA – supplementary motor area
SPM – statistical parametric mapping
STS – superior temporal sulcus
TE – echo time
TMS – transcranial magnetic stimulation
TMT – trail making test
ToM – Theory of Mind
TPJ – temporoparietal junction
TR – repetition time
WMS-R – Wechsler memory scale revised

5. References

- Adolphs, R., 1999. Social cognition and the human brain. *Trends Cogn Sci* 3, 469-479.
- Adolphs, R., 2002. Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol* 12, 169-177.
- Adolphs, R., 2003. Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat Rev Neurosci* 4, 165-178.
- Adolphs, R., 2010. What does the amygdala contribute to social cognition? *Ann N Y Acad Sci* 1191, 42-61.
- Alegre, M., Rodríguez-Oroz, M.C., Valencia, M., Pérez-Alcázar, M., Guridi, J., Iriarte, J., Obeso, J.A., Artieda, J., 2010. Changes in subthalamic activity during movement observation in Parkinson's disease: Is the mirror system mirrored in the basal ganglia? *Neurophysiology* 121, 414-425.
- Amodio, D.M., Frith, C.D., 2006. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 7, 268-277.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O., Lange, K.W., 2000. RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Hogrefe, Göttingen.
- Assogna, F., Pontieri, F.E., Caltagirone, C., Spalletta, G., 2008. The recognition of facial emotion expressions in Parkinson's disease. *Eur Neuropsychopharmacol* 18, 835-848.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., Plumb, I., 2001. The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* 42, 241-251.
- Bodden, M., Dodel, R., Kalbe, E., 2010a. Theory of mind in Parkinson's disease and related basal ganglia disorders: A systematic review. *Mov Disord* 25, 13-27.
- Bodden, M.E., Mollenhauer, B., Trenkwalder, C., Schimke, N., Eggert, K.M., Unger, M.M., Oertel, W.H., Kessler, J., Dodel, R., Kalbe, E., 2010b. Affective and cognitive Theory of Mind in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 16, 466-470.
- Carrington, S.J., Bailey, A.J., 2009. Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Hum Brain Mapp* 30, 2313-2335.
- Castelli, F., Happe, F., Frith, U., Frith, C., 2000. Movement and mind: a functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns. *Neuroimage* 12, 314-325.
- Davis, M.H., 1983. Measuring Individual Differences in Empathy: Evidence for a Multidimensional Approach. *J Pers Soc Psychol* 44, 113-126.
- Eickhoff, S.B., Stephan, K.E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G.R., Amunts, K., Zilles, K., 2005. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 25, 1325-1335.
- Eslinger, P.J., 1998. Neurological and neuropsychological bases of empathy. *Eur Neurol* 39, 193-199.

- Frith, C.D., Frith, U., 1999. Interacting minds--a biological basis. *Science* 286, 1692-1695.
- Frith, C.D., Frith, U., 2006. The neural basis of mentalizing. *Neuron* 50, 531-534.
- Gallagher, H.L., Happe, F., Brunswick, N., Fletcher, P.C., Frith, U., Frith, C.D., 2000. Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia* 38, 11-21.
- Happe, F., Brownell, H., Winner, E., 1999. Acquired 'theory of mind' impairments following stroke. *Cognition* 70, 211-240.
- Harari, H., Shamay-Tsoory, S.G., Ravid, M., Levkovitz, Y., 2010. Double dissociation between cognitive and affective empathy in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 175, 277-279.
- Härting, C., Markowitsch, H.J., Neufeld, U., Calabrese, P., Deisinger, K., Kessler, J., 2000. Wechsler Gedächtnis Test – Revidierte Fassung (WMS-R). Huber, Bern.
- Hautzinger, M., Keller, F., Kühner, C., 2006. BDI-II - Beck Depressions Inventar - Manual. Harcourt Test Services GmbH, Frankfurt am Main.
- Horn, W., 1983. Leistungsprüfsystem. Hogrefe, Göttingen.
- Hynes, C.A., Baird, A.A., Grafton, S.T., 2006. Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia* 44, 374-383.
- Kalbe, E., Grabenhorst, F., Brandt, M., Kessler, J., Hilker, R., Markowitsch, H.J., 2007. Elevated emotional reactivity in affective but not cognitive components of theory of mind: A psychophysiological study. *J Neuropsychol* 1, 27-38.
- Kalbe, E., Schlegel, M., Sack, A.T., Nowak, D.A., Dafotakis, M., Bangard, C., Shamay-Tsoory, S., Onur, Ö., Kessler, J., 2010. Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *Cortex* 46, 769-780.
- Leibetseder, M., Laireiter, A.R., Riepler, A., Köller, T., 2001. E-Skala: Fragebogen zur Erfassung von Empathie - Beschreibung und psychometrische Eigenschaften. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 1, 70-85.
- Montag, C., Schubert, F., Heinz, A., Gallinat, J., 2008. Prefrontal cortex glutamate correlates with mental perspective-taking. *PLoS One* 3, e3890.
- O'Keefe, F.M., Murray, B., Coen, R.F., Dockree, P.M., Bellgrove, M.A., Garavan, H., Lynch, T., Robertson, I.H., 2007. Loss of insight in frontotemporal dementia, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Brain* 130, 753-764.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97-113.
- Paulus, 2006. Der Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen. Universität Saarbrücken.
- Péron, J., Vicente, S., Leray, E., Drapier, S., Drapier, D., Cohen, R., Biseul, I., Rouaud, T., Le Jeune, F., Sauleau, P., Vérin, M., 2009. Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 47, 406-414.
- Rizzolatti, G., Sinigaglia, C., 2010. The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations. *Nat Rev Neurosci* 11, 264-274.

- Saxe, R., Carey, S., Kanwisher, N., 2004. Understanding other minds: linking developmental psychology and functional neuroimaging. *Annu Rev Psychol* 55, 87-124.
- Schmidt, M., 1996. Rey Auditory-Verbal Learning Test. Western Psychological Services, Los Angeles.
- Shamay-Tsoory, S.G., 2008. Recognition of 'fortune of others' emotions in Asperger syndrome and high functioning autism. *J Autism Dev Disord* 38, 1451-1461.
- Shamay-Tsoory, S.G., Aharon-Peretz, J., 2007. Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: A lesion study. *Neuropsychologia* 45, 3054-3067.
- Shamay-Tsoory, S.G., Aharon-Peretz, J., Levkovitz, Y., 2007. The neuroanatomical basis of affective mentalizing in schizophrenia: comparison of patients with schizophrenia and patients with localized prefrontal lesions. *Schizophr Res* 90, 274-283.
- Snowden, J.S., Gibbons, Z.C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D., Foster, J., Happe, F., Neary, D., 2003. Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia* 41, 688-701.
- Tombaugh, T.N., 2004. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 19, 203-214.
- Van Overwalle, F., Baetens, K., 2009. Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: a meta-analysis. *Neuroimage* 48, 564-584.
- Völlm, B.A., Taylor, A.N., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., Deakin, J.F., Elliott, R., 2006. Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage* 29, 90-98.

4. Table 1

Table 1 Neuropsychological test data of the participants and correlations between neuropsychological data and ToM scores.

	participants (n=30)	min – max (range)	p value correlations ^a											
			IRI				Empathy Scale				Yoni			RMET
			<i>fantasy</i>	<i>empathy</i>	<i>Perspective taking</i>	<i>distress</i>	<i>E_CS</i>	<i>E_ES</i>	<i>E_EC</i>	<i>E_CC</i>	<i>aff</i>	<i>cog</i>	<i>control</i>	
Female, n (%)	15 (50%)	--												
Age, y	25.3 ± 2.5	20 - 30	0.505* 0.004	0.049 0.797	0.059 0.755	-0.412 0.024	-0.418 0.022	-0.363 0.049	-0.258 0.168	-0.339 0.067	-0.234 0.230	-0.100 0.611	-0.298 0.124	0.117 0.539
Education, y	13.9 ± 2.16	10 - 18	0.083 0.662	0.331 0.074	0.231 0.218	-0.136 0.475	-0.095 0.617	0.075 0.692	0.104 0.586	-0.057 0.763	-0.089 0.653	0.097 0.624	0.162 0.411	-0.061 0.749
Memory														
Rey auditory verbal learning test, immediate recall (total of 5 trials)	63.0 ± 5.49	52 - 73	0.186 0.326	0.180 0.341	0.060 0.754	0.162 0.393	0.171 0.366	0.141 0.458	0.291 0.119	0.342 0.065	-0.182 0.354	0.122 0.535	0.357 0.062	0.250 0.183
Rey auditory verbal learning test, Inference condition	9.3 ± 2.51	5 - 13	0.352 0.056	0.151 0.424	0.086 0.653	0.314 0.091	0.107 0.574	0.188 0.319	0.169 0.372	0.188 0.319	-0.066 0.740	-0.015 0.940	0.174 0.375	0.308 0.097
Rey auditory verbal learning test, delayed recall (after inference condition)	13.63 ± 1.65	9 - 15	0.036 0.849	-0.040 0.835	-0.111 0.558	0.180 0.341	0.057 0.767	-0.071 0.710	0.073 0.703	0.218 0.248	-0.044 0.826	0.224 0.253	0.430 0.023	0.169 0.372
Rey auditory verbal learning test, delayed recall (after 30 minutes)	13.43 ± 2.11	6 - 15	0.140 0.460	0.108 0.569	-0.025 0.896	0.297 0.111	0.224 0.234	0.112 0.554	0.224 0.234	0.364 0.048	-0.136 0.491	0.089 0.651	0.504* 0.006	0.195 0.302
Digit span forward (WMS-R) points (items)	8.83 ± 1.64 (7.07 ± 0.94)	(6 – 12) (5 – 9)	-0.162 0.392	-0.061 0.747	0.201 0.286	-0.004 0.984	-0.113 0.553	-0.027 0.887	0.045 0.813	0.006 0.974	0.055 0.782	-0.058 0.769	-0.072 0.714	-0.163 0.388

Digit span backward (WMS-R) points (items)	8.17 ± 2.07 (5.83 ± 1.34)	(5 - 13) (4 - 8)	0.196 0.300	-0.050 0.792	0.078 0.684	0.249 0.185	0.074 0.696	0.200 0.290	0.106 0.577	0.003 0.985	-0.017 0.933	-0.044 0.823	0.283 0.144	0.029 0.877
Block span forward points (items)	9.33 ± 1.71 (6.37 ± 1.23)	(6 - 14) (4 - 8)	-0.003 0.987	-0.158 0.404	-0.269 0.151	0.170 0.370	-0.136 0.474	-0.142 0.453	-0.095 0.618	-0.088 0.645	0.179 0.363	0.270 0.165	0.303 0.117	0.285 0.127
Block span backward points (items)	9.67 ± 1.27 (6.3 ± 0.92)	(7 - 12) (4 - 7)	-0.009 0.964	-0.068 0.722	-0.306 0.100	0.012 0.949	-0.175 0.356	0.004 0.984	0.088 0.642	0.057 0.766	0.330 0.086	0.052 0.795	0.131 0.506	-0.166 0.380
Executive functioning and reasoning														
Lexical verbal fluency (letters F,A,S)	48.0 ± 9.31	32 - 60	0.289 0.121	-0.052 0.786	0.026 0.892	0.079 0.676	0.180 0.342	0.232 0.217	0.060 0.753	0.190 0.314	-0.187 0.341	0.110 0.578	0.564* 0.002	0.519* 0.003
Semantic verbal fluency (groceries)	30.53 ± 6.18	21 - 44	0.275 0.142	0.100 0.598	0.003 0.989	0.013 0.947	0.330 0.075	0.267 0.154	0.206 0.275	0.282 0.132	0.174 0.377	0.445 0.018	0.228 0.243	0.165 0.385
TMT B / A' time B / time A	2.16 ± 0.51	(1.3-3.3)	-0.146 0.442	-0.275 0.141	0.147 0.437	0.133 0.483	-0.204 0.280	0.093 0.624	-0.151 0.425	-0.075 0.695	0.128 0.518	-0.073 0.710	-0.345 0.072	-0.169 0.373
Reasoning (LPS)	34.87 ± 2.9	27 - 41	0.168 0.374	-0.014 0.942	0.338 0.068	-0.043 0.822	0.231 0.219	0.398 0.029	0.175 0.355	0.202 0.284	0.225 0.251	-0.017 0.933	0.237 0.225	-0.008 0.965
Verbal intelligence test ("Wortschatz Test")	34.87±2.9	27-41	-0.035 0.856	-0.076 0.690	0.426 0.019	-0.138 0.468	0.033 0.864	0.169 0.373	-0.056 0.768	0.104 0.584	-0.106 0.593	-0.081 0.682	-0.097 0.623	0.137 0.469
Non-cognitive domains														
BDI-II	1.83 ± 2.51	0 - 10	0.144 0.447	-0.012 0.950	-0.356 0.053	0.289 0.121	0.045 0.814	-0.188 0.320	0.081 0.671	-0.048 0.802	0.139 0.481	0.043 0.823	0.036 0.855	0.177 0.367

Data shown as mean ± standard deviation and minimum to maximum score. * correlation significant at alpha = 0.01 (two-tailed) ^a alpha level was set at $p=0.01$ instead of bonferroni correction

WMS-R = Wechsler Memory Scale – Revised; TMT = Trail Making Test; LPS = Leistungsprüfungsystem; BDI-II = Beck Depression Inventory-II

Subscales of the Empathy-Scale: E_CS = cognitive sensitivity, E_ES = emotional sensitivity, E_EC = emotional concern, E_CC = cognitive concern

Conditions of the Yoni-Paradigm: aff = affective Theory of Mind, cog = cognitive Theory of Mind, phy = control condition

4. Table 2

	Anatomical Region	Hemi-sphere	BA	MNI-Coordinates			t-value	Cluster size
				x	y	z		
cog>phy	Middle frontal gyrus as part of SMA	R	6	36	4	52	4.51	125
	STS extending to amygdala	R	21/ 22	40	2	-26	4.20	60
	Superior parietal lobule	R	7	24	-64	50	3.89	58
	Middle temporal gyrus extending to TPJ	L	21	-48	-50	8	3.80	46
aff>phy	Inferior temporal gyrus	R	37	46	-54	-16	4.38	294
	Precentral and inferior frontal gyrus	L	44/ 45	-38	-4	34	4.44	238
	STS extending to amygdala	R	21/ 22	42	4	-24	4.54	190
	Middle frontal gyrus as part of SMA	R	6	36	4	52	5.30	170
	Caudate and pallidum	R		14	16	-8	4.23	159
	Inferior parietal lobule	R	2	38	-40	50	4.09	115
	Precuneus	R/L	7	8	-72	46	4.06	104
	Middle cingulate cortex	L	23	-4	-28	32	5.04	72
	Inferior parietal cortex	R	40	58	-32	38	4.37	66
	Orbitofrontal cortex	R	11	30	30	-16	4.54	56
	Cerebellum	L		-10	-70	-24	4.06	51
aff>cog	Inferior parietal cortex extending to TPJ	R	40	62	-34	38	4.94	292
	SMA	L	6	-16	0	66	5.74	208
	Middle cingulate cortex	R/L	24/ 23	2	-14	34	4.43	105
	Anterior cingulate cortex	R	24	2	22	28	3.85	63
	Precentral gyrus extending to somatosensory cortex	L	4/6/ 1	-34	-30	64	3.99	47

Localisation of significant brain activation, coordinates drawn from local maxima

Height threshold $T = 3.19$

Extend threshold $k = 46$ voxels

table 2: Localization of significant clusters

Figure 1: Diagram of the study design

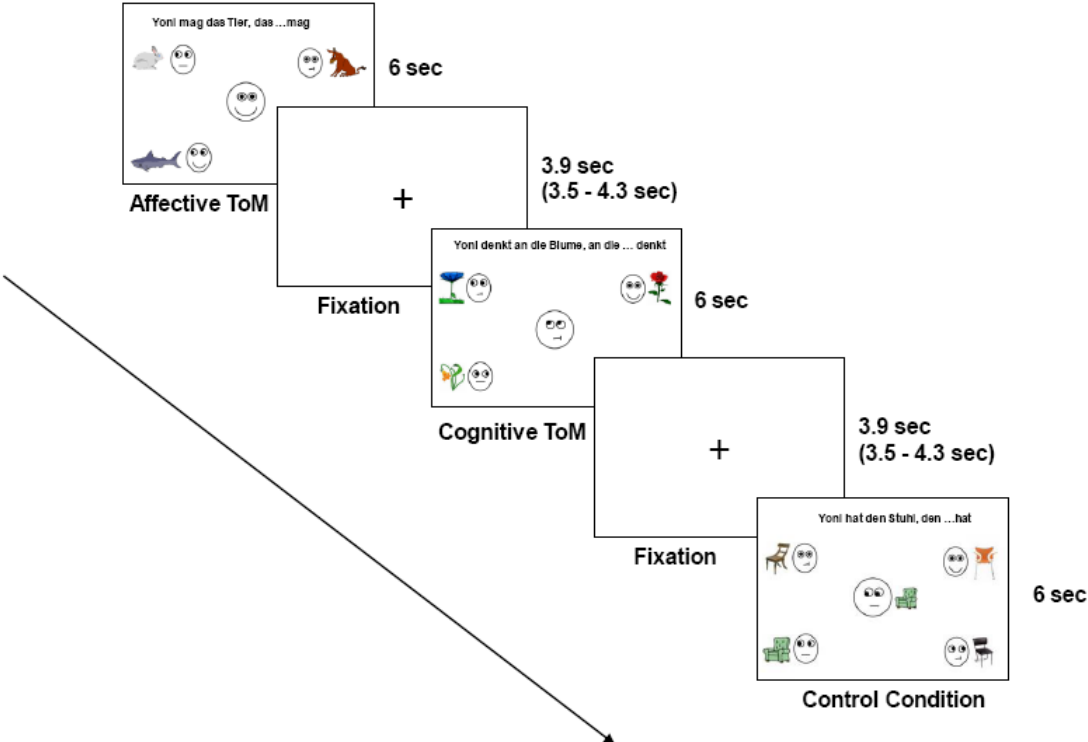
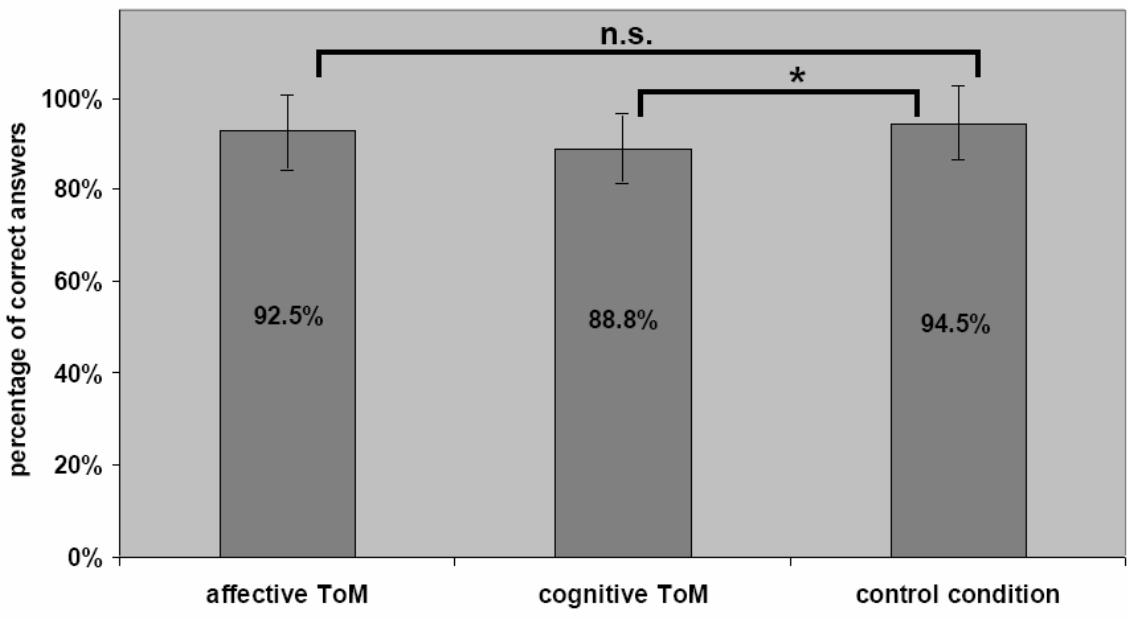
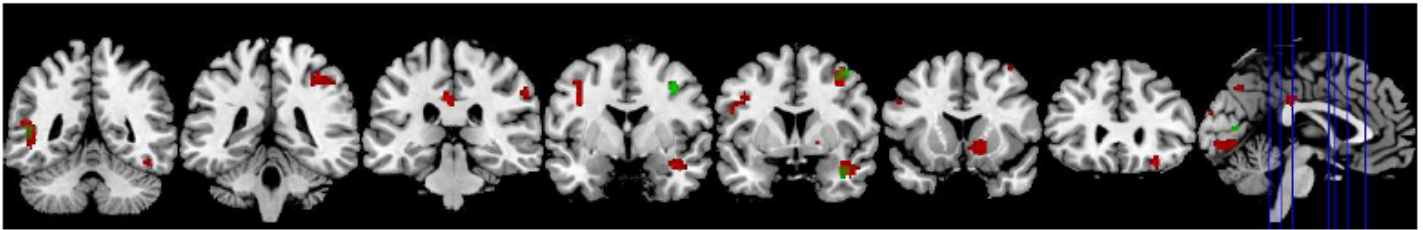


Figure 2: Behavioral data of the Yoni task

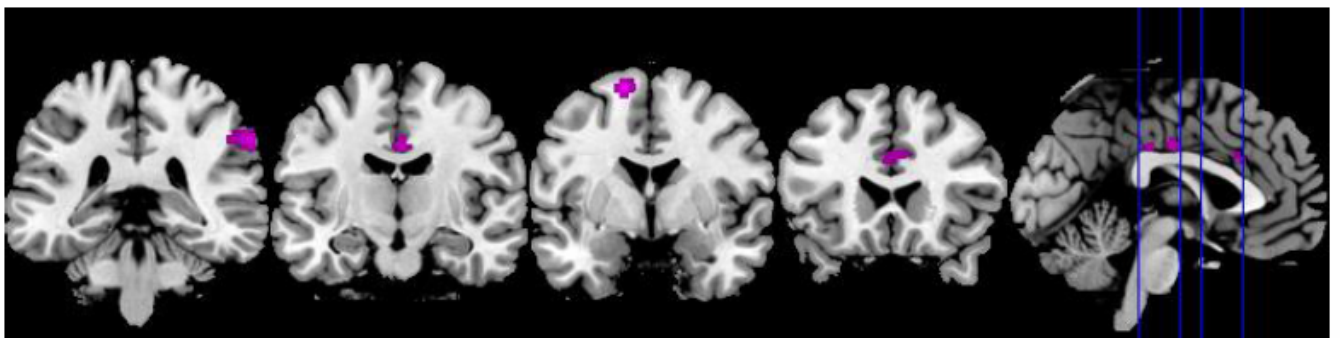




Significant clusters of the affective (red) and cognitive (green) ToM condition

$T = 3,19$; $p < 0.05$; cluster threshold = 46 voxel

figure 3: Significant activation in aff and cog



Significant clusters of the contrast aff > cog

$T = 3,19$; $p < 0.05$; cluster threshold = 46 voxel

figure 4: Significant activation of the contrast aff over cog

Anhang E: Tabellarischer Lebenslauf

Die Seiten 128 und 129 enthalten persönliche Daten und sind daher nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.

Anhang F: Publikationsverzeichnis

Artikel in Fachzeitschriften

Bodden M., Kübler D., Heverhagen J., Knake S., Menzler K., Sommer J., Kalbe E., Krach S., Dodel R. Comparing the neural correlates of affective and cognitive Theory of Mind using fMRI: Involvement of the basal ganglia in affective Theory of Mind (eingereicht).

Bodden M., Krost M., Stiasny-Kolster K., Oertel W.H., Trenkwalder C., Mayer G., Dodel R. & Kalbe E. Theory of Mind in Patients with Restless Legs Syndrome: Dopamine Therapy impairs affective Theory of Mind abilities (eingereicht).

Bodden M., Mollenhauer B., Trenkwalder C., Cabanel N., Eggert K., Unger M., Oertel W., Kessler J., Dodel R. & Kalbe E. (2010). Affective and Cognitive Theory of Mind in Patients with Parkinson's Disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 16(7):466-470.

Unger M.M., Möller J. C., Mankel K., Eggert K.M., Bohne K., **Bodden M.**, Stiasny-Kolster K., Kann P. H., Mayer G., Tebbe J. J. & Oertel W. H. Postprandial ghrelin response is reduced in patients with idiopathic REM sleep behaviour disorder and Parkinson's disease (*Journal of Neurology*, im Druck).

Übersichtsartikel

Bodden M., Dodel R. & Kalbe E. (2010). Theory of Mind in Parkinson's disease and Related Basal Ganglia Disorders: A Systematic Review. *Movement Disorders*, 25 (1): 13-27.

Bodden M. & Kalbe, E. (2010). Komorbide kognitive Dysfunktionen: Neuropsychologische Diagnostik bei Parkinson-Syndromen, Multipler Sklerose, Epilepsie und Schlaganfall. *Nervenheilkunde*, 11, 761-768.

Krach S., Paulus F.M., **Bodden M.** & Kircher T. (2010). The rewarding nature of social interactions. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 4: 22.

Bodden M., Kalbe E. & Dodel R. (2010). Demenz bei der Parkinson-Erkrankung. *Der Neurologe & Psychiater*, 4:1-6.

Dodel R. & **Bodden M.** (2009). State of the Art - Alzheimer-Demenz. *PharmaFokus ZNS*, 6:44-50.

Buchkapitel

Kalbe E., **Bodden M.** & Dodel R. Theory of Mind bei Patienten mit Morbus Parkinson und Patienten mit anderen Basalganglien-Erkrankungen (Erscheint 2011 in: Förstl (Hrsg.). *Theory of Mind: Neurobiologie und Psychologie sozialen Verhaltens*, 2. Auflage).

Kongressbeiträge

2010

Bodden M. & Dörr J.M. (2010). Sozial-kognitive Leistungen bei Patienten mit REM-Schlaf Verhaltensstörung. *MedReview*, 11 (13): 8-9.

Bodden M., Kübler D., Heverhagen J., Knake S., Menzler K., Sommer J., Kalbe E., Krach S. & Dodel R. (2010). Basalganglien involviert in Theory of Mind Prozesse: Eine fMRT-Untersuchung. Poster bei der 83. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Mannheim. Abstract erscheint im Tagungsband.

Dörr J., **Bodden M.**, Unger M., Möller C., Mayer G., Stiasny-Kolster K., Kalbe E., Dodel R. & Oertel, W.H. (2010). Theory of Mind-Leistungen bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung. Poster bei der 83. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Mannheim. Abstract erscheint im Tagungsband.

Kübler D., **Bodden M.**, Heverhagen J., Knake S., Menzler K., Sommer J., Kalbe E., Krach S. & Dodel R. (2010). Neurale Korrelate affektiver und kognitiver Theory of Mind: Eine fMRT-Studie. Poster bei der 83. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Mannheim. Abstract erscheint im Tagungsband.

Bodden M., Kübler D., Heverhagen J., Knake S., Menzler K., Krach S., Dodel R. & Kalbe E. (2010). Implication of the Basal Ganglia in Theory of Mind Processes. *Human Brain Mapping*. Barcelona. (*Kongressteilnahme gefördert durch ein Reisestipendium der von Behring-Röntgen Stiftung*).

Kübler D., **Bodden M.**, Heverhagen J., Knake S., Menzler K., Kalbe E., Dodel R. & Krach S. (2010). Affective and Cognitive Theory of Mind. Human Brain Mapping. Barcelona.

2009

Bodden M., Mollenhauer B., Trenkwalder C., Eggert K., Schimke N., Dodel R. & Kalbe E. (2009). Theory of Mind abilities of patients with Parkinson's disease: contributions to quality of life. Vortrag beim 6. Deutschen Parkinson Kongress der Deutschen Parkinson Gesellschaft. Marburg. *Journal of Neural Transmission*, 116 (2):224.

Krost M., **Bodden M.**, Stiasny-Kolster K., Oertel W.H., Dodel R. & Kalbe E. (2009). 'Theory of Mind'-abilities of patients with restless legs syndrome. Poster beim 6. Deutschen Parkinson Kongress der Deutschen Parkinson Gesellschaft. Marburg. *Journal of Neural Transmission*, 116 (2): 248.

Bodden M. (2009). Kognitive Störungen bei Parkinson im Frühstadium. MedReport (6. Deutscher Parkinson Kongress) 33 (5): 10.

Bodden M. (2009). Kognitive Störungen bei Parkinson im Frühstadium. Vortrag beim 6. Deutschen Parkinson Kongress der Deutschen Parkinson Gesellschaft. Marburg.

Bodden M., Mollenhauer B., Trenkwalder C., Eggert K., Schimke N., Dodel R. & Kalbe E. (2009). Relationship between Theory of Mind and executive functions in Parkinson's disease. Poster bei der 9th International Conference on AD/PD 2009. Prag.

Bodden M., Krost M., Stiasny-Kolster K., Eggert K., Dodel R. & Kalbe E. (2009). Affektive Theory of Mind- Leistungen und Interpretation sozialer Emotionen: Vergleich von Parkinson Patienten und Patienten mit Restless-Legs-Syndrom. Poster beim 82. Kongress der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Nürnberg. *Aktuelle Neurologie*, 36 (S2).

Bodden M., Krost M., Stiasny-Kolster K., Dodel R. & Kalbe E. (2009). Einfluss dopaminerger Medikation auf die "Theory of Mind"-Fähigkeit? Poster beim Kongress deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Berlin.

2008

Bodden M., Mollenhauer B., Trenkwalder C., Eggert K., Schimke N., Dodel R. & Kalbe E. (2008). Theory of Mind bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom: Differenzierung affektiver und kognitiver Teilleistungen. Vortrag bei der 81. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Hamburg. *Aktuelle Neurologie*, 35 (S1), 16.

Krost M., **Bodden M.**, Stiasny-Kolster K., Dodel R. & Kalbe E. (2008). Theory of Mind-Leistungen bei Patientinnen mit Restless-Legs-Syndrom. Poster bei der 81. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Hamburg. *Aktuelle Neurologie*, 35 (S1), 136.

Bodden M., Mollenhauer B., Trenkwalder C., Eggert K., Schimke N., Dodel R. & Kalbe E. (2008). Einfluss der Komplexität auf Theory-of-Mind Leistungen: ‚First-order‘ versus ‚second-order‘ Aufgaben bei Parkinson-Patienten. Poster beim Kongress der deutschen Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP). Tübingen. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 19 (3), 168.

Bodden M., Mollenhauer B., Trenkwalder C., Eggert K., Schimke N., Dodel R. & E. Kalbe (2008). Theory of Mind in Parkinson's disease: The impact of depression. Poster beim 6th International Congress on Mental Dysfunctions & other Non-Motor Features in Parkinson's disease and Related disorders. Dresden. 115.

Bodden M., Mollenhauer B., Trenkwalder C., Eggert K., Schimke N., Dodel R. & Kalbe E. (2008). Affektive „Theory of Mind“ - Leistungen: Eine Untersuchung bei Parkinson-Patienten. Vortrag beim Kongress der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Berlin.

Anhang G: Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich eidesstattlich, dass ich die vorliegende publikationsbasierte Dissertation mit dem Titel

**Affektive und kognitive Theory of Mind-Leistungen bei Patienten mit
Basalganglien-Erkrankungen**

selbständig, ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderer als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfen bedient habe.

Die anteiligen Beiträge der weiteren Autoren der einfließenden Publikation sind auf dem entsprechenden Formular vermerkt. Diese Arbeit, weder in der vorliegenden noch in einer anderen Form, wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und hat noch keinen Prüfungszwecken gedient.



Marburg an der Lahn, im Dezember 2010