



Von neurobiologischen Veränderungen zu klinischen Symptomen in der Schizophrenie – Eine Predictive Coding Perspektive

Elisabeth Sterner

Abteilung für Diagnostische und
Interventionelle Neuroradiologie
Klinikum rechts der Isar

Lehrstuhl für Allgemeine und Experimentelle
Psychologie
LMU München

23.05.24

Agenda

I.

Schizophrenie

II.

Predictive Coding

III.

Forschungseinblick

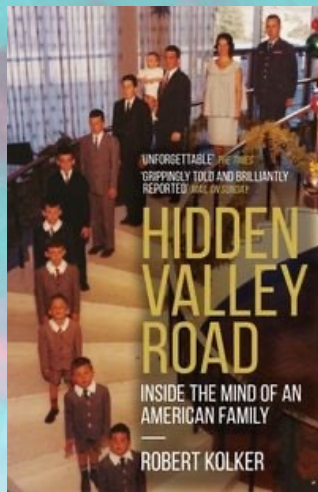
IV.

Forschungsausblick



Beispielfälle

Donald



Jim

Schizophrenie

Symptome & Diagnose



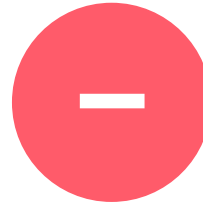
Lebenszeitprävalenz: 1 %



Positive Symptome

- Halluzinationen
- Wahnvorstellungen

→ Psychose



Negative Symptome

- Motivation
- Interesse
- Sozialverhalten

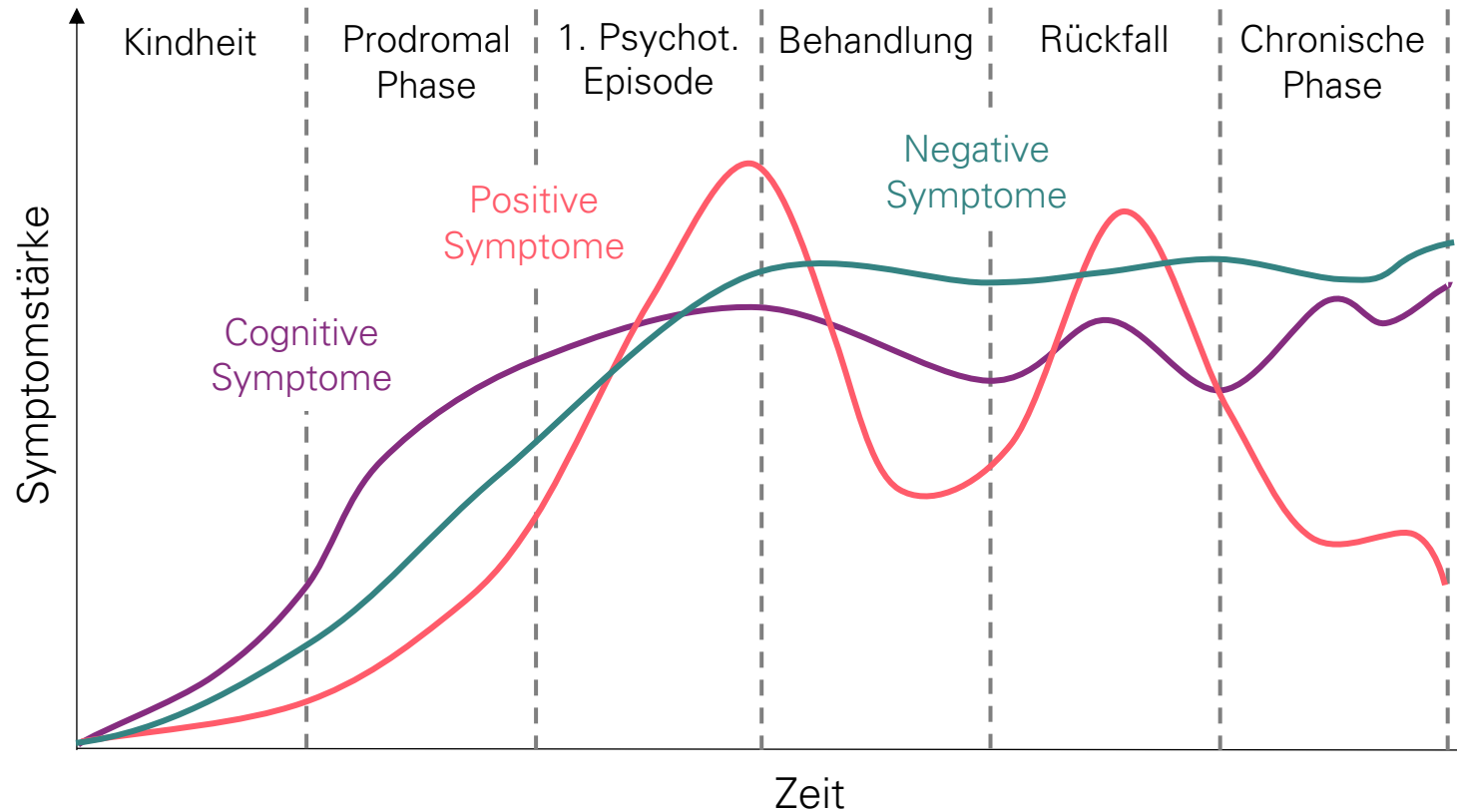


Kognitive Symptome

- Gedächtnis
- Exekutivfunktionen
- Sprachverarbeitung

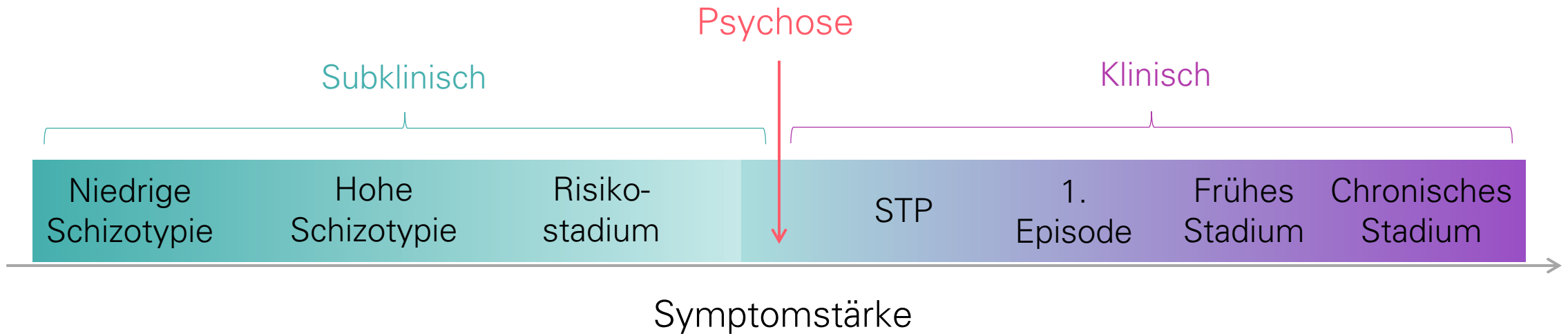
Schizophrenie

Verlauf



Schizophrenie

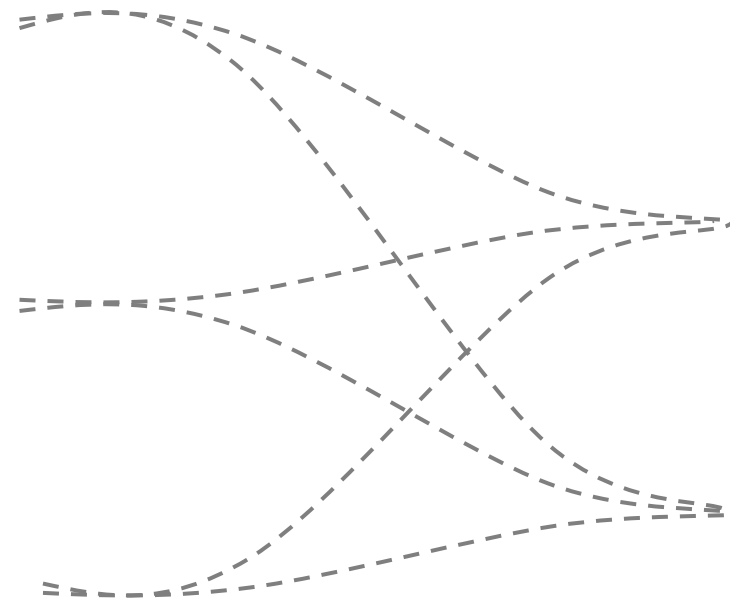
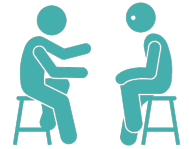
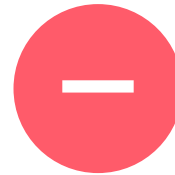
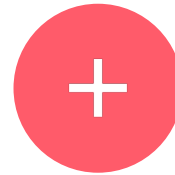
Spektrum



Schizophrenie

Symptome

Behandlung

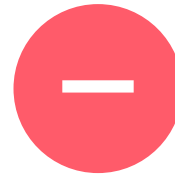
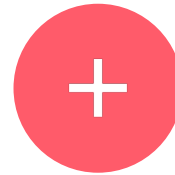


Schizophrenie

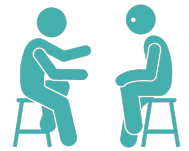
- Kognitive und negative Symptome bestehen trotz optimaler Behandlung
- Starke Nebenwirkungen (Gewichtszunahme, Müdigkeit)
- 2/3 der Patient:innen erleben persistierende oder fluktuierende Symptome
- 1/3 der chronischen Patient:innen zeigen Therapie-Resistenz
- Nur 13,5% erleben volle Erholung



Symptome



Behandlung



Schizophrenie

Neurobiologie



Erblichkeitsschätzwert: 80%
(Owen et al., 2018)



Risikofaktoren



Veränderungen in
Neurotransmittersystemen (Dopamin,
Glutamat, Serotonin)



Mütterliche Infektionen,
Komplikationen während der
Geburt



Abnahme der grauen Substanz und
veränderte Organisation kortikaler
Netzwerke



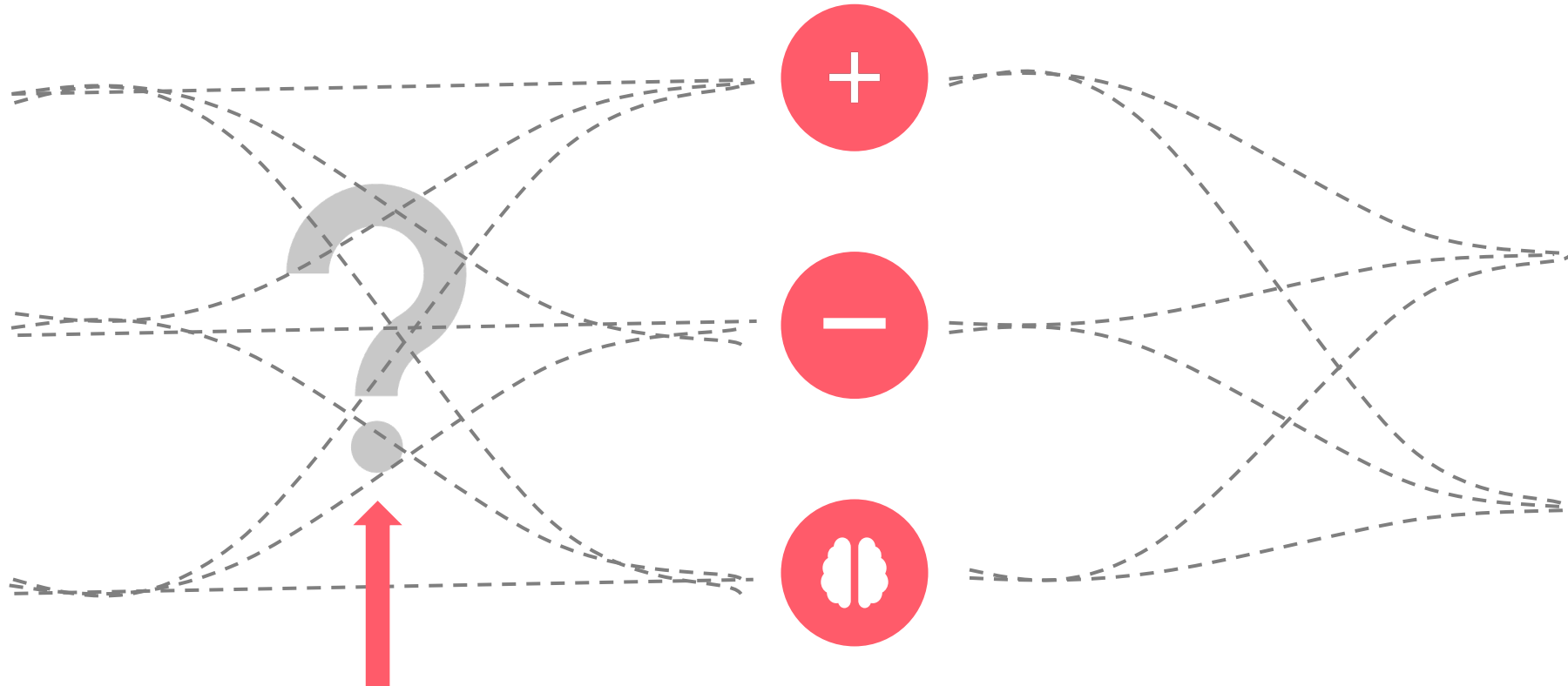
Cannabis, Kindheitstraumata,
urbanes Leben

Schizophrenie

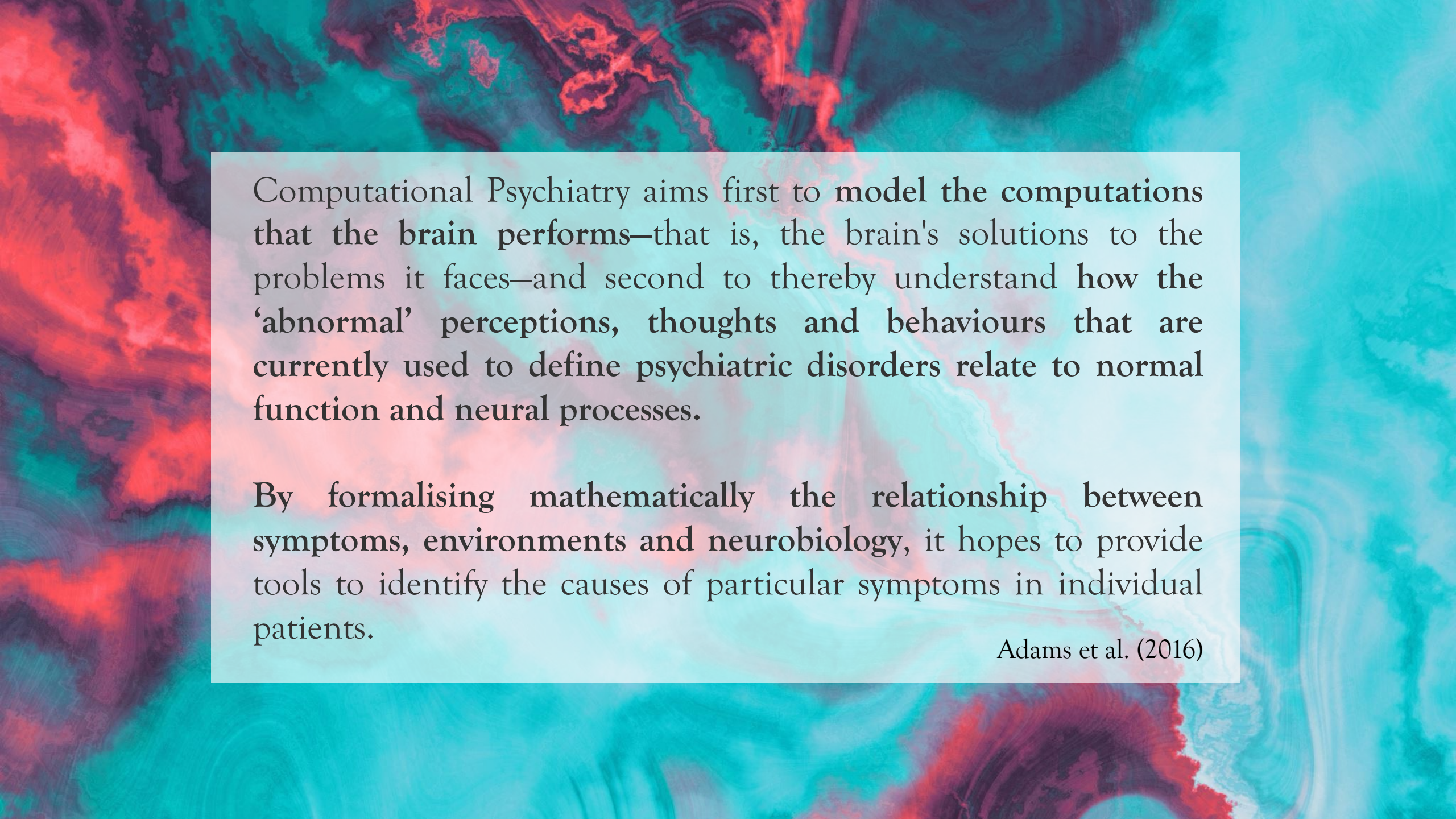
Neurobiologie

Symptome

Behandlung



Computational Psychiatry



Computational Psychiatry aims first to **model the computations that the brain performs**—that is, the brain's solutions to the problems it faces—and second to thereby understand **how the ‘abnormal’ perceptions, thoughts and behaviours that are currently used to define psychiatric disorders relate to normal function and neural processes.**

By formalising mathematically the relationship between symptoms, environments and neurobiology, it hopes to provide tools to identify the causes of particular symptoms in individual patients.

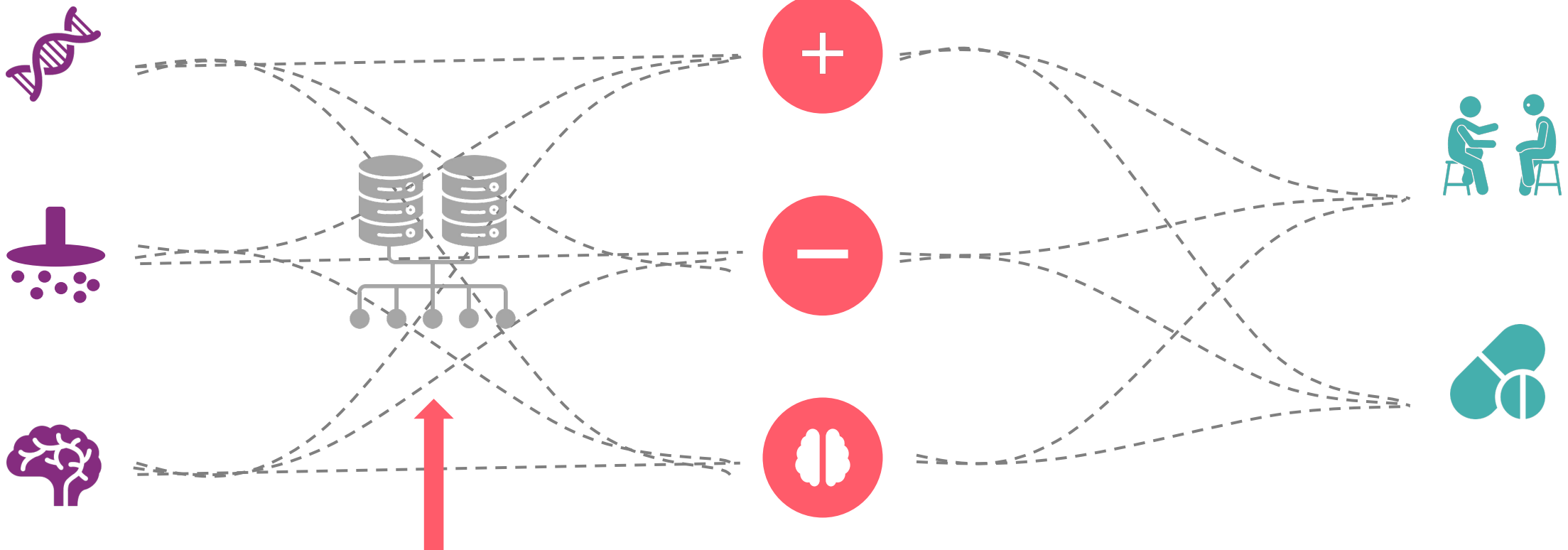
Adams et al. (2016)

Schizophrenie

Neurobiologie

Symptome

Behandlung



Computational Psychiatry

Agenda

I.

Schizophrenie

II.

Predictive Coding

III.

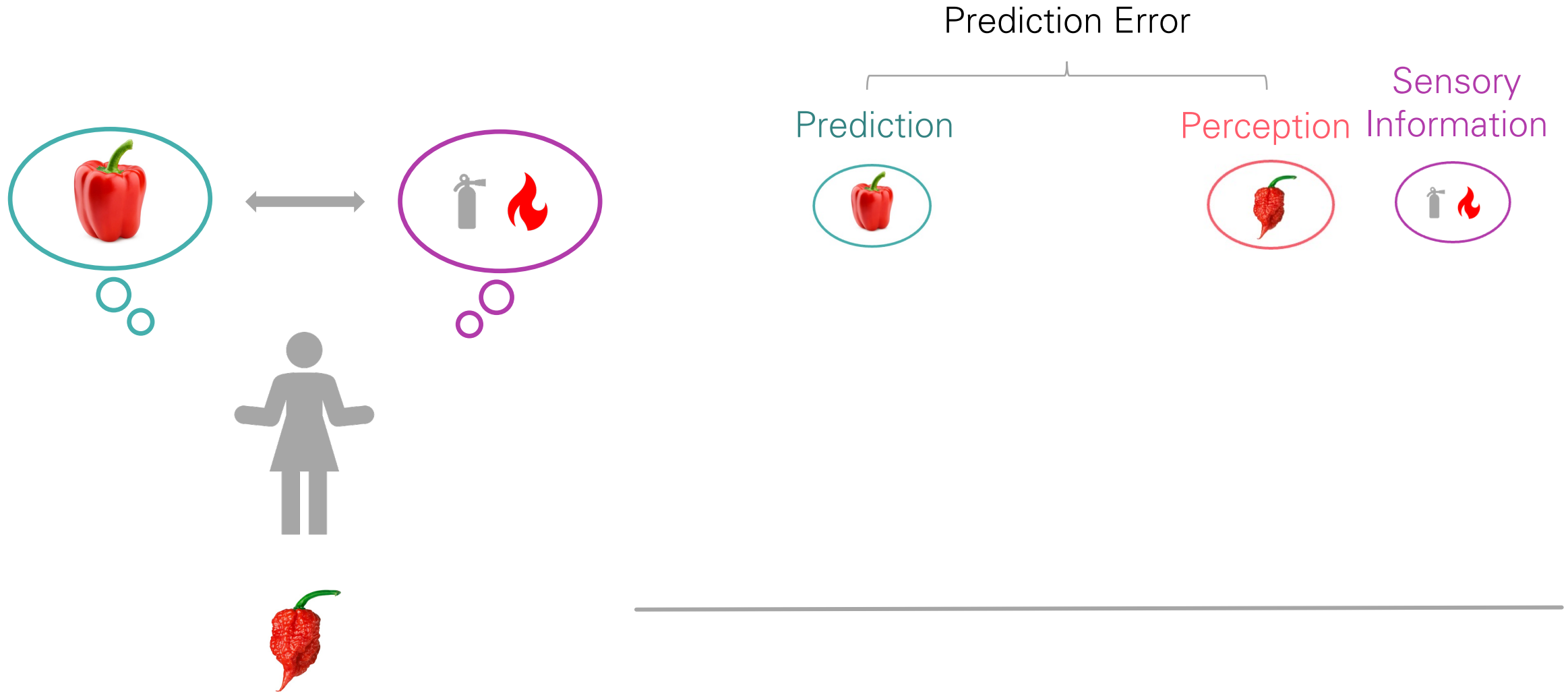
Forschungseinblick

IV.

Forschungsausblick



Predictive Coding



Predictive Coding

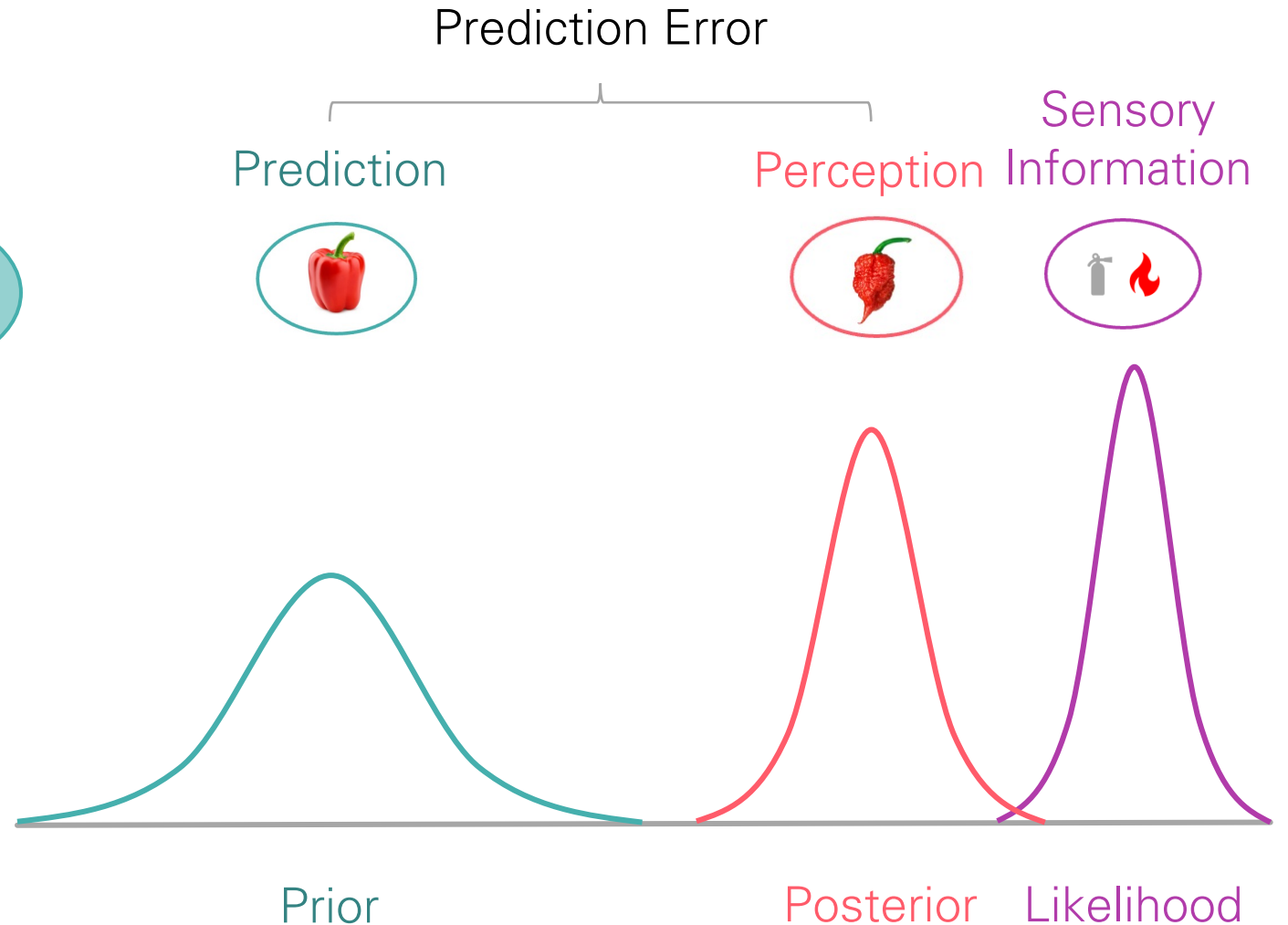
Das Bayes Theorem

$$P(A_i | B) = \frac{P(B | A_i) * P(A_i)}{P(B)}$$

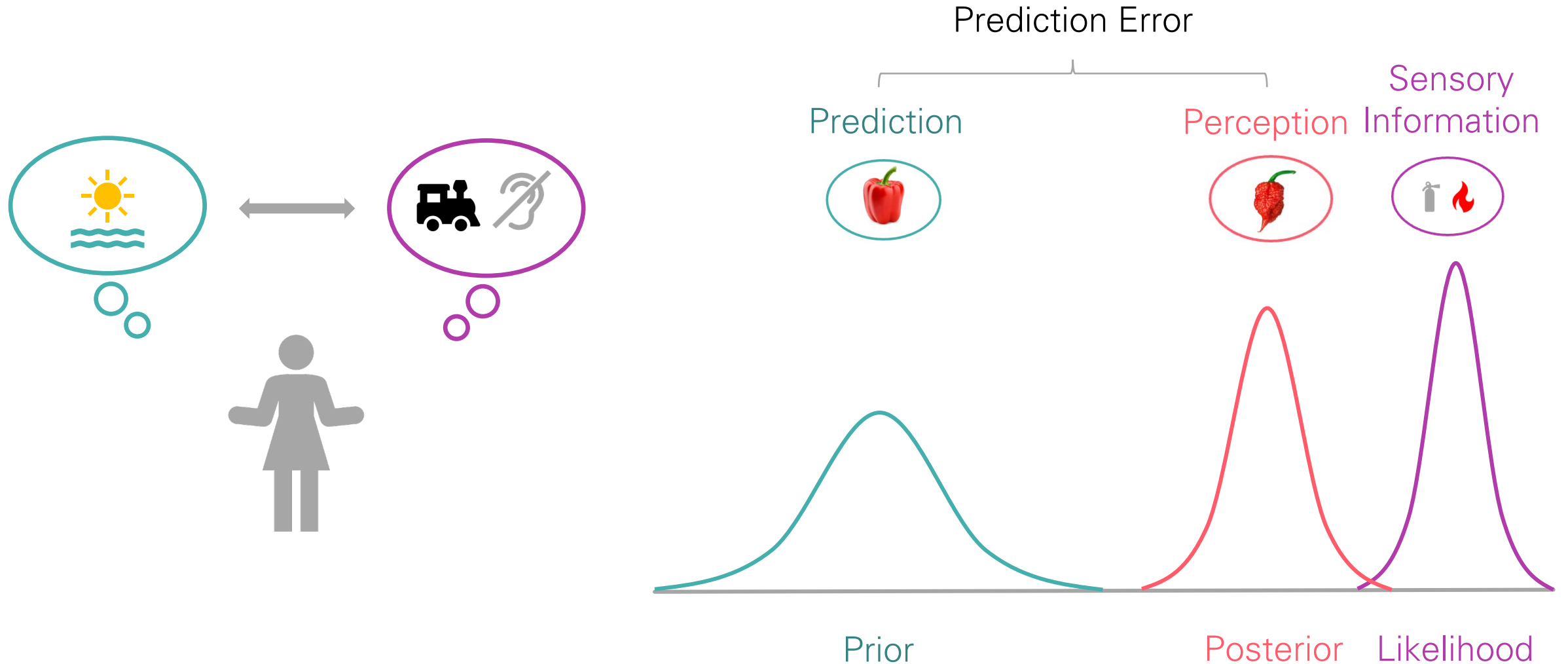
Posterior

Likelihood

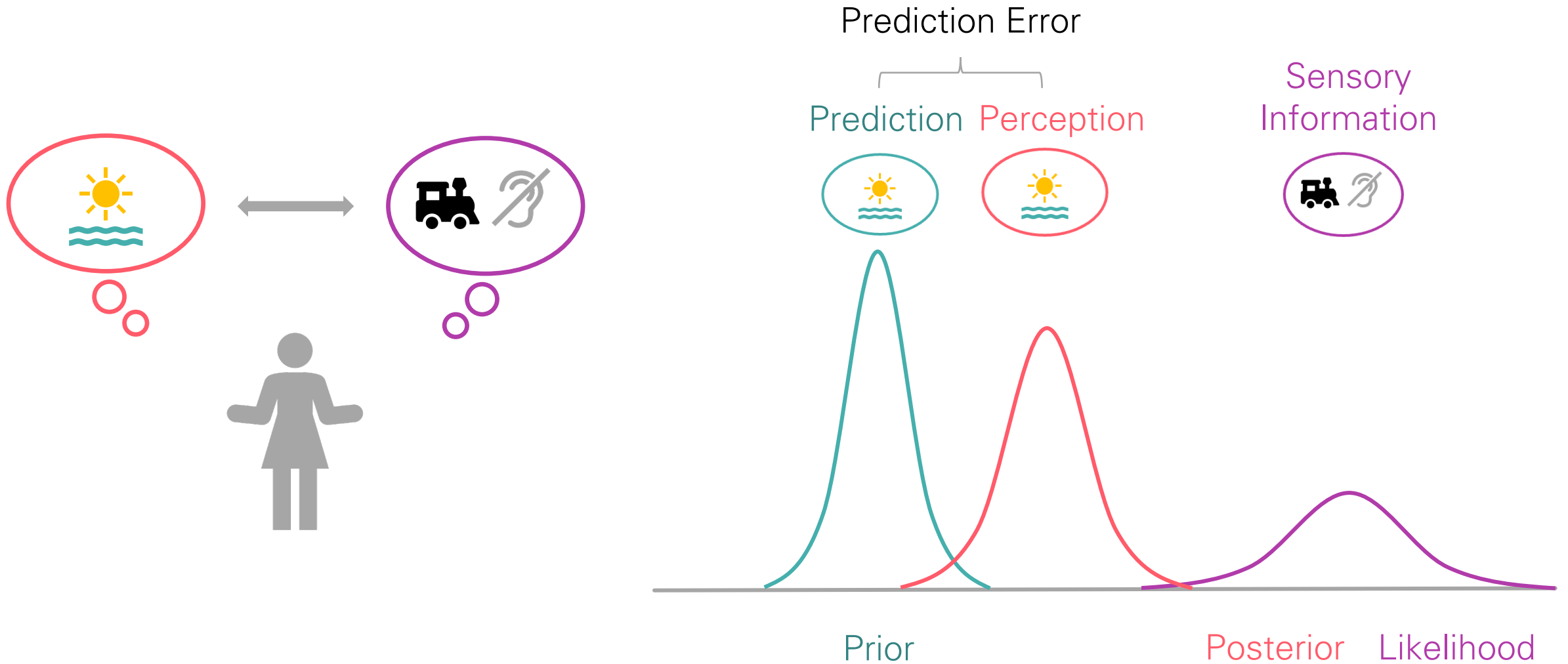
Prior



Predictive Coding

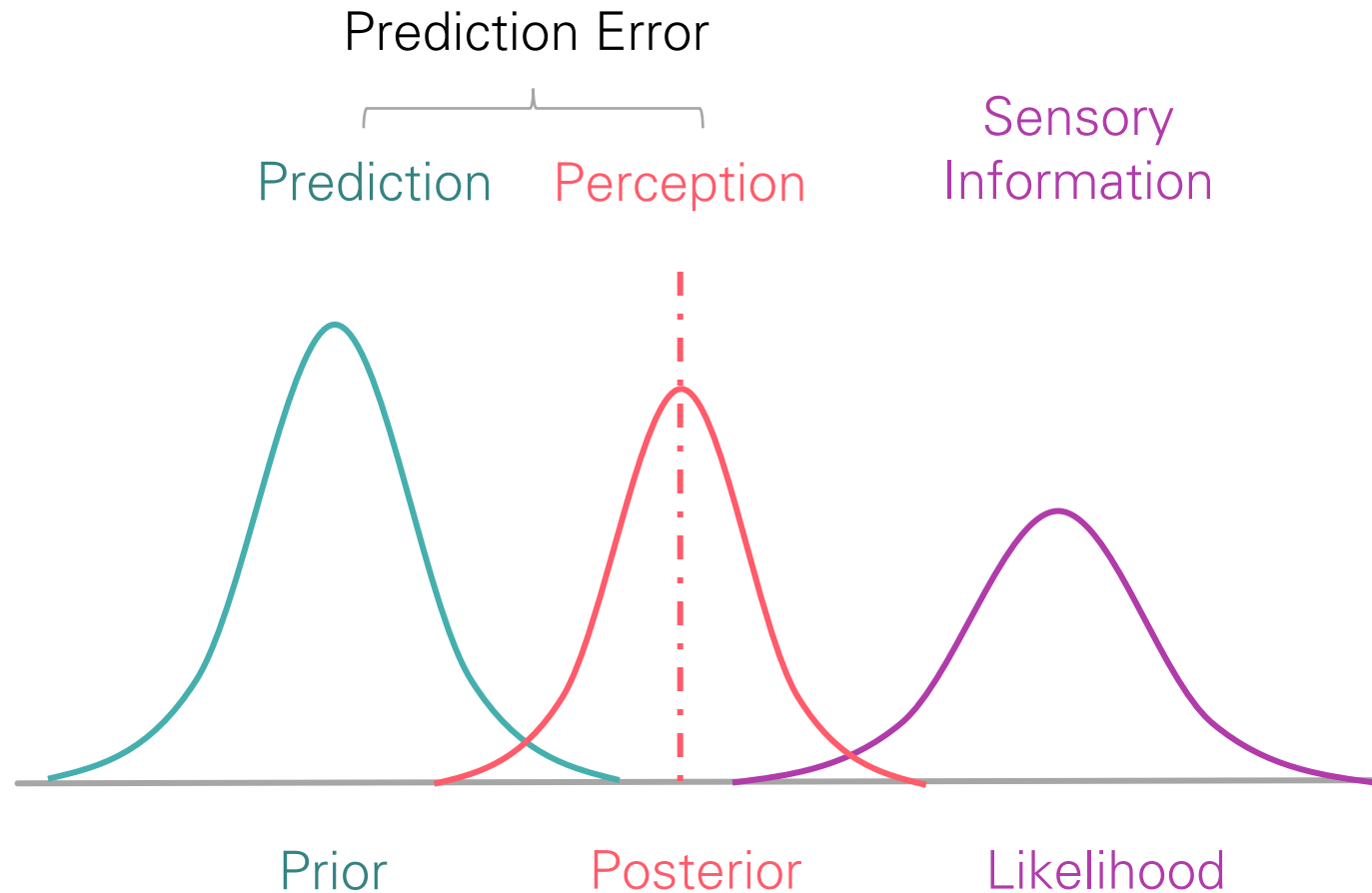


Predictive Coding



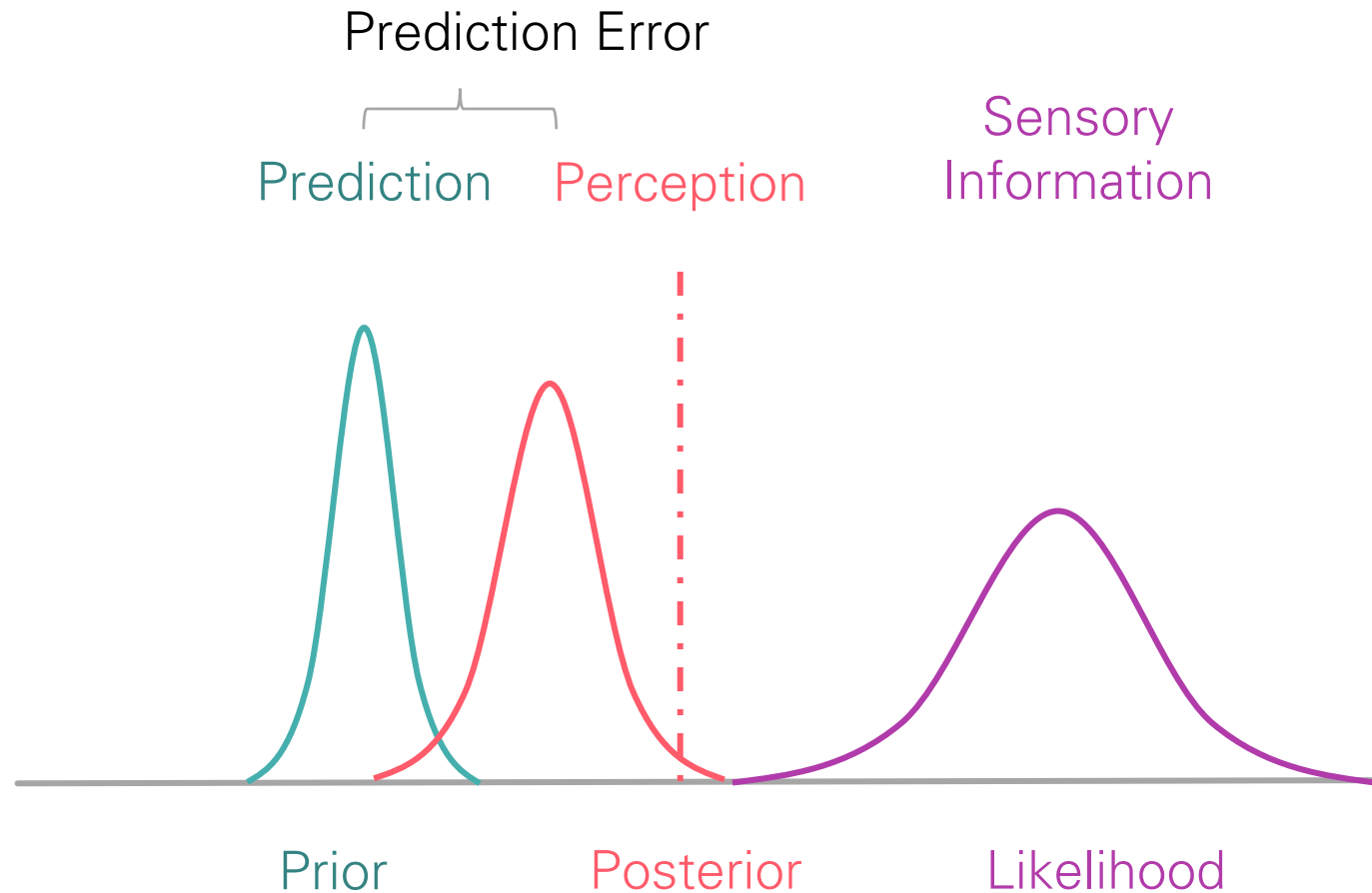
Predictive Coding

Optimale Inferenz



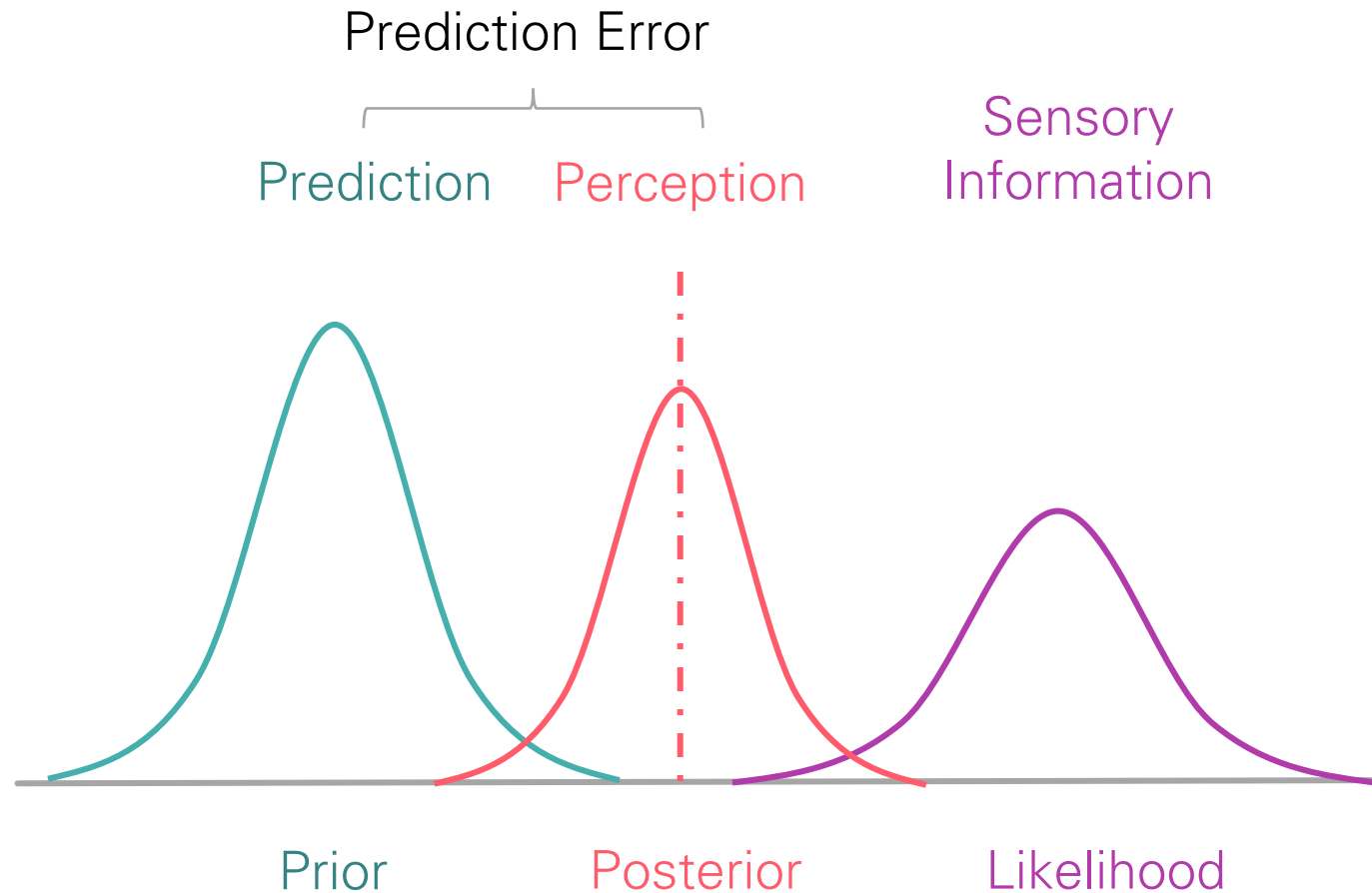
Predictive Coding

Übergewichtung der Vorhersagen



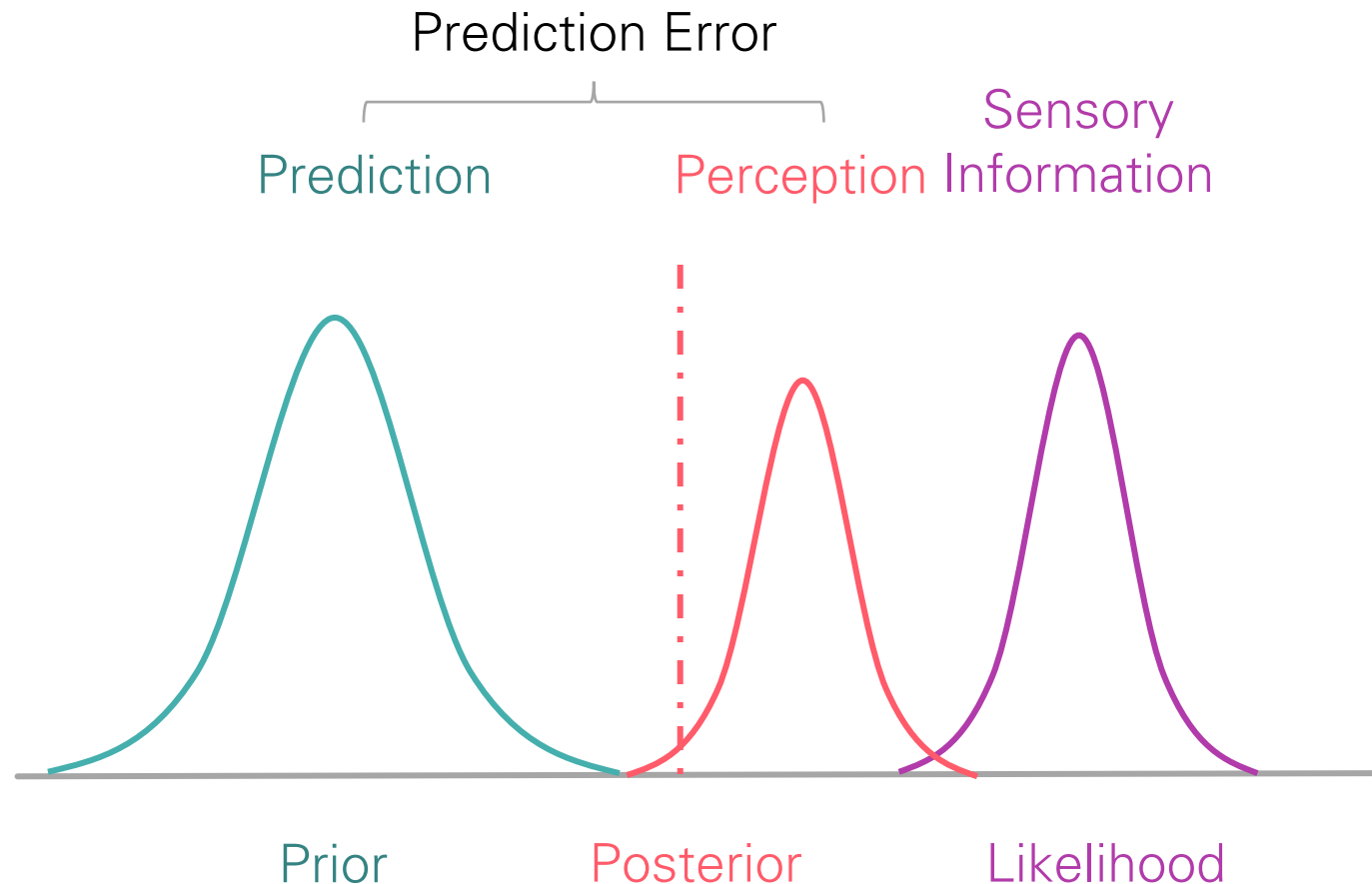
Predictive Coding

Optimale Inferenz

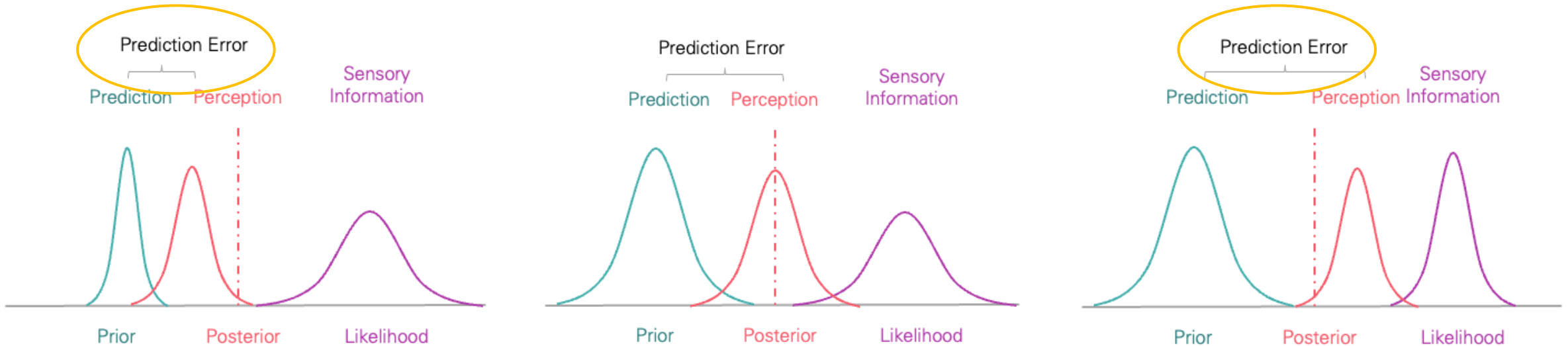


Predictive Coding

Übergewichtung der sensorischen Informationen



Predictive Coding



Übergewichtung der Vorhersagen

Übergewichtung der sensorischen Informationen

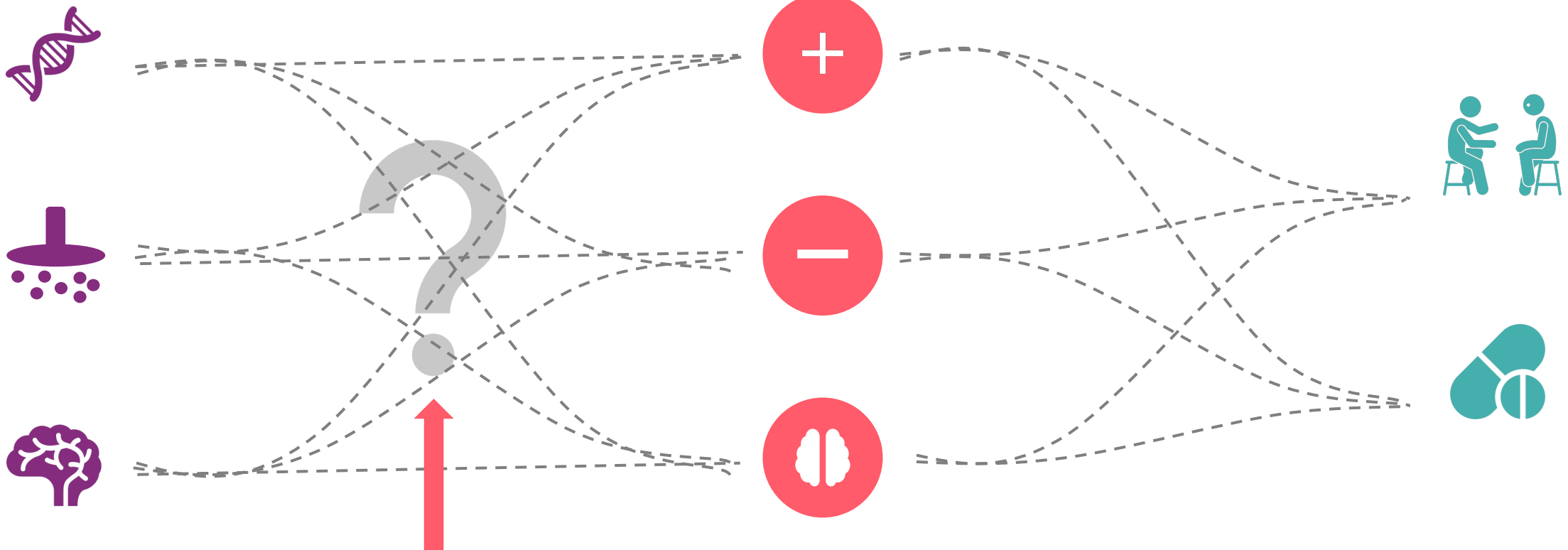
Ungleichgewicht zwischen Vorhersagen und sensorischen Informationen ...
... kann zu falschen Wahrnehmungen und Illusionen führen (z.B. positive Symptome)
... führt zu einer veränderten Verarbeitung des Prediction Errors

Schizophrenie

Neurobiologie

Symptome

Behandlung



Schizophrenie

Neurobiologie

Symptome

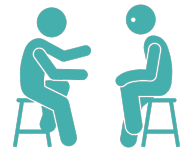
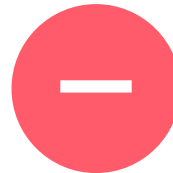
Behandlung



Ungleichgewicht
zwischen Vorhersagen
und sensorischen
Informationen



Predictive Coding



Zusammenfassung

- I. Wahrnehmung und Kognition sind aktive Prozesse
- II. Predictive Coding: Das Gehirn nutzt Bayesianische Inferenz für Kognition
- III. Hypothese: Übergewichtung von Vorhersagen oder sensorischen Informationen erklärt die Entstehung psychiatrischer Erkrankungen (z.B. Wahrnehmungsveränderungen)
- IV. Hypothese: Übergewichtung von Vorhersagen oder sensorischen Informationen führt zu veränderter Verarbeitung von Vorhersagefehlern



Agenda

I.

Schizophrenie

II.

Predictive Coding

III.

Forschungseinblick

IV.

Forschungsausblick



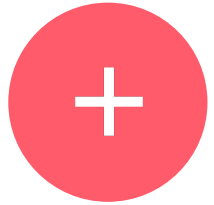


Schizophasia

"an unusually striking disorder of expression in speech, with relatively little impairment of the remaining psychic activities"

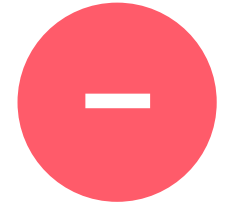
Emil Kraepelin

Sprachverarbeitung



Positive Symptome

Auditorische
verbale
Halluzinationen
Entstehung von
Wahnvorstellungen



Negative Symptome

Soziale
Interaktion
Motivation

Defizite in der
Sprachverarbeitung



Kognitive Symptome



Sprachverarbeitung

Prediction in Language



Sprache ist ein hoch prädiktiver Prozess (e.g., DeLong et al., 2005; Grisoni et al., 2021; Kutas & Federmeier, 2011; Willems et al., 2016)

Forschungsfragen



Ist die Gewichtung von Vorhersagen und sensorischer Evidenz während der Sprachverarbeitung bei Personen auf dem schizophrenen Spektrum verändert?



Was sind die zugrundeliegenden neurobiologischen Grundlagen?

Forschungseinblick

Studie 1



Prädiktive
Sprachaufgabe



Computer-
basierte
Modellierung



109 gesunde
Probanden
→ Schizotypie

Studie 2



EEG



Resting state
fMRT
MRS



55 gesunde
Probanden
→ Schizotypie

Studie 3



S1: Psychose



S2: Remission



30 SCZ
30 HC

Prädiktive Sprachaufgabe

1. Semantic Prior

[Sentences with different levels of predictability]

+

Den Teebeutel übergoss
sie mit heißem ...

2. Sensory Evidence

[Degraded target word:
1, 3, 6 or 12 vocoder channels]

+

Wasser

3. Klarheits-Rating

How clearly did you
understand the last word?

Completely unclear 0% Completely clear 100%

NEXT

4. Posterior Aufnahme



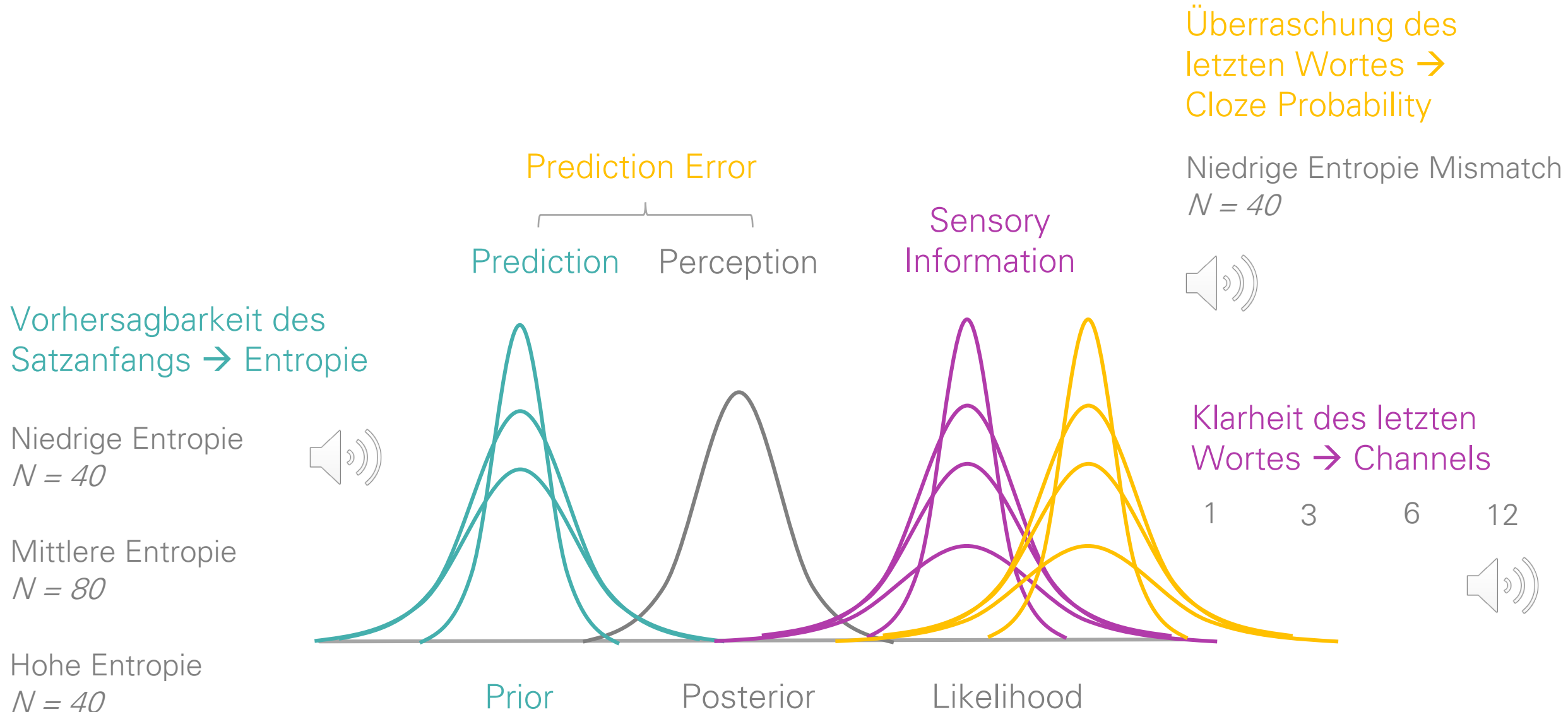
5. Sicherheits-Rating

How sure are you about
your answer?

Completely unsure 0% Completely sure 100%

NEXT

Experimentelle Manipulation



Magnetresonanzspektroskopie (MRS)



Anwendung: Untersuchung von Stoffwechselveränderungen bei neurologischen Erkrankungen, Muskelerkrankungen, Lebererkrankungen

Messung von Stoffwechselprodukten, z.B. Zucker oder Neurotransmitter → Individuelles Muster in der MR-Frequenzverteilung als Fingerabdruck für jedes Molekül

Peak = Molekül

Fläche des Peaks = Konzentration des Moleküls



Nicht-invasiv, schnell, ergänzt anatomische Daten durch funktionelle Daten



Fachwissen, signal-to-noise-ratio

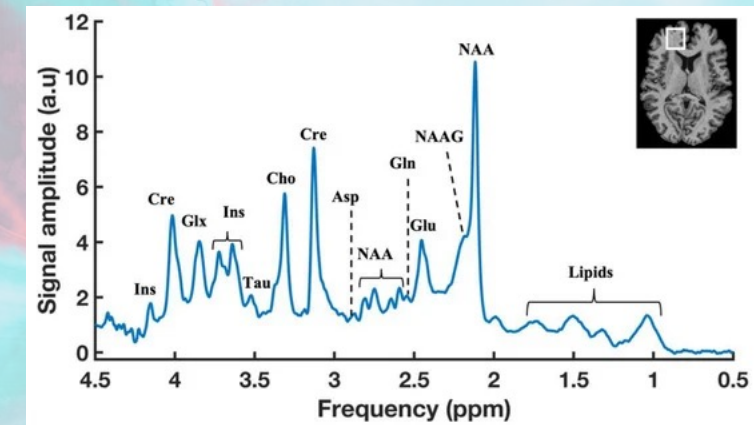


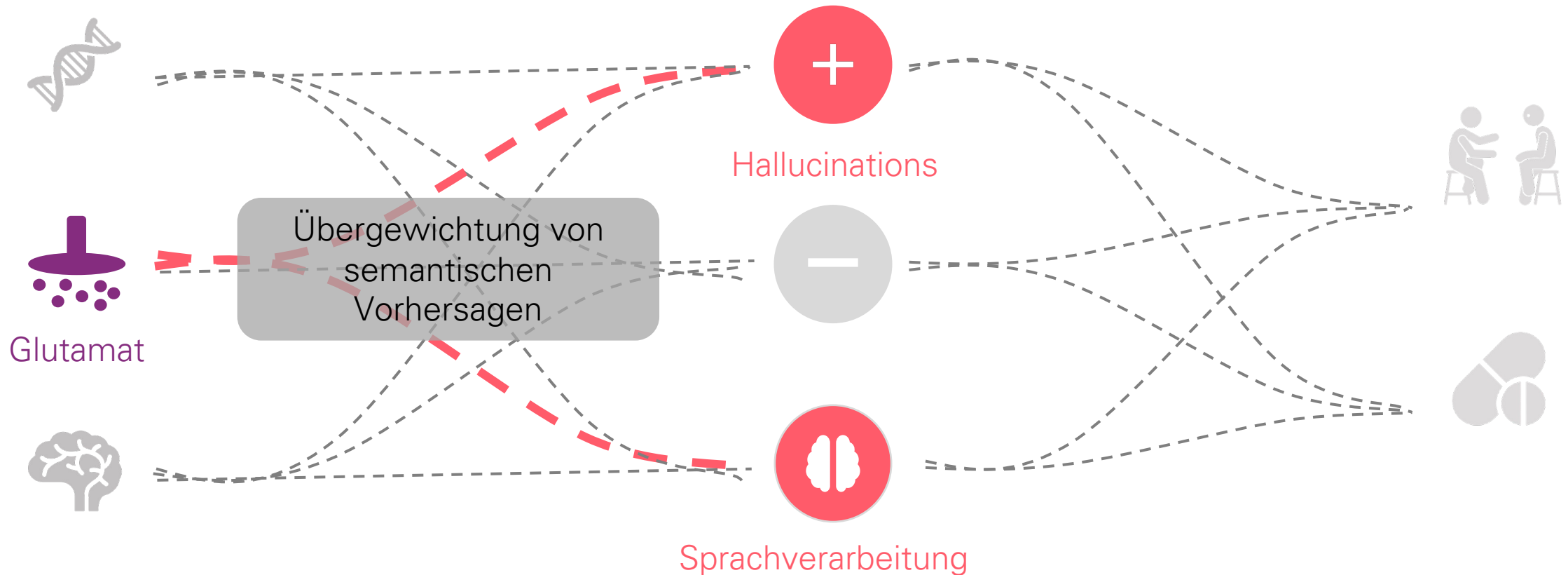
Abbildung: <https://www.mdpi.com/2218-1989/13/4/577>

Zusammenfassung

Neurobiologie

Symptome

Behandlung



Elektroenzephalographie (EEG)



Anwendung: Untersuchung von elektrischer Gehirnaktivität während kognitiven Prozessen, Untersuchung von neurologischen Erkrankungen, Schlaffunktionen, Bewusstseinszuständen

Messung des elektrischen Gehirnaktivität: Summierung der exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischer Potentiale kortikaler Pyramidalneurone

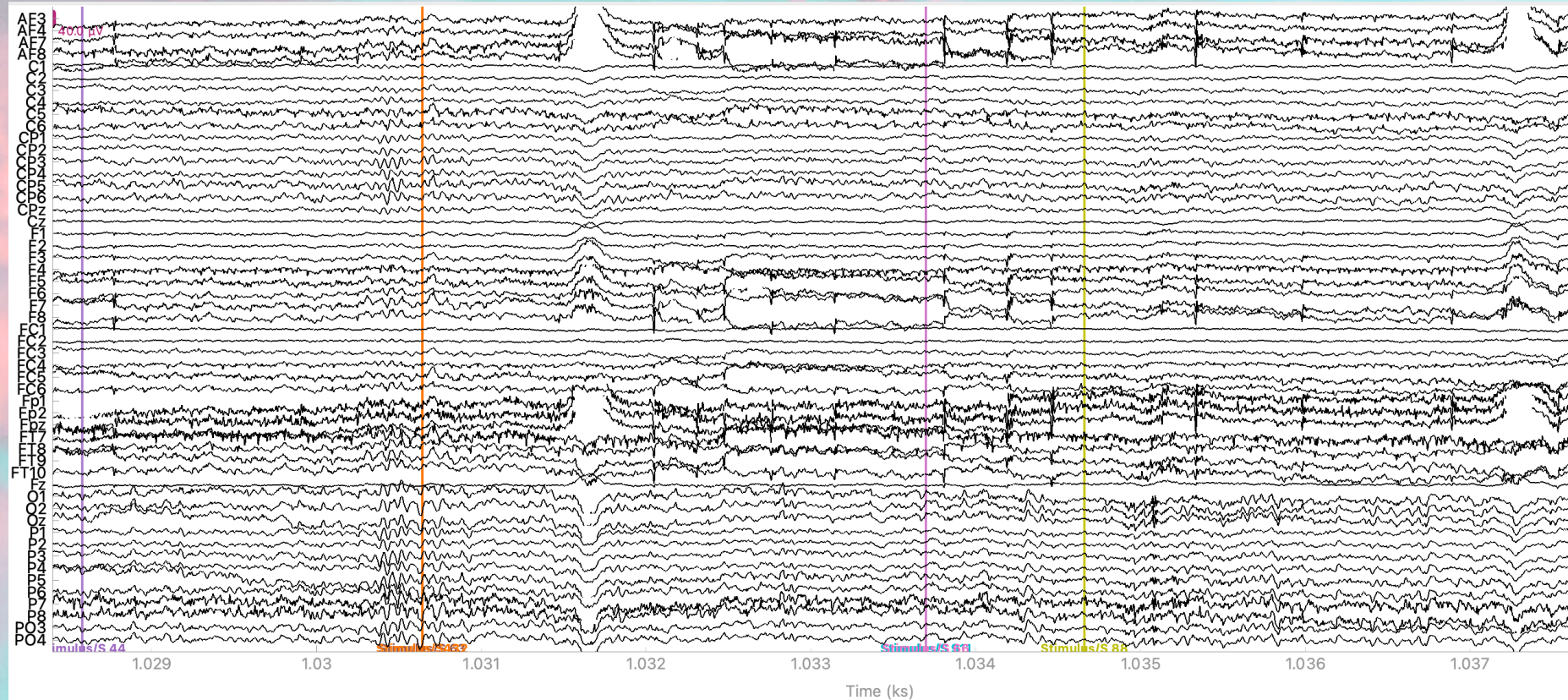


Nicht-invasiv, zeitliche Auflösung, Kosten

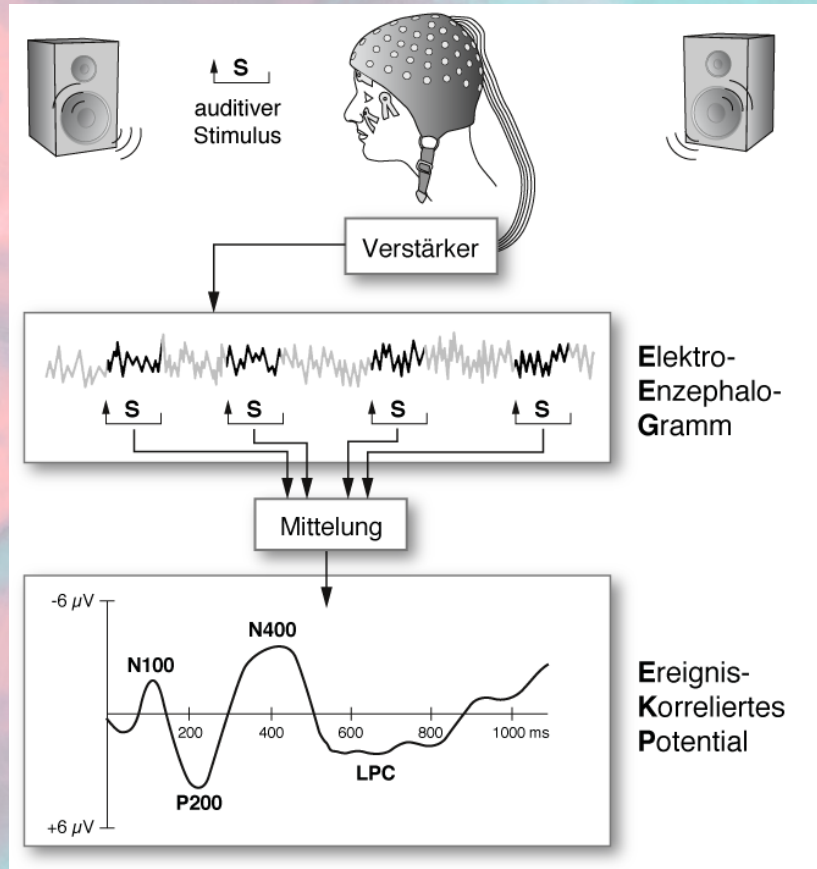


Räumliche Auflösung, Oberflächenaktivität

Elektroenzephalographie (EEG)



Elektroenzephalographie (EEG)



N400:

- Negativer Peak des EEG Signals mit einer zentro-parietalen Verteilung zwischen 300 und 500ms
- Neuronaler Index für **semantische Verarbeitung**
→ Amplitude hängt von der Erwartbarkeit eines Wortes in seinem Kontext ab → je unvorhersehbarer, desto negativer die Amplitude
- N400 als direkter Marker für Prediction Error Signal?

Zusammenfassung

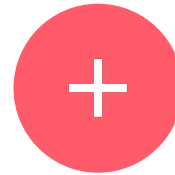
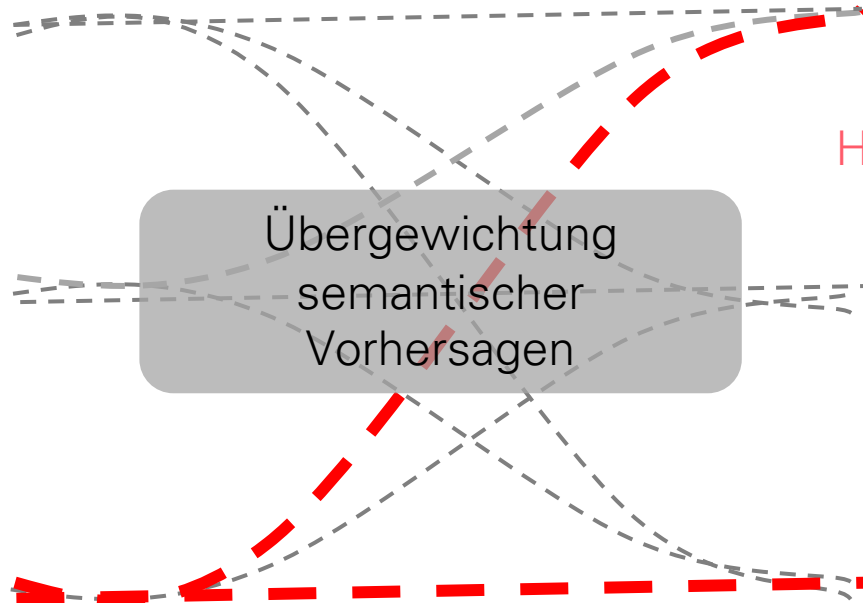
Neurobiologie

Symptome

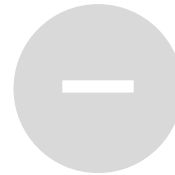
Behandlung



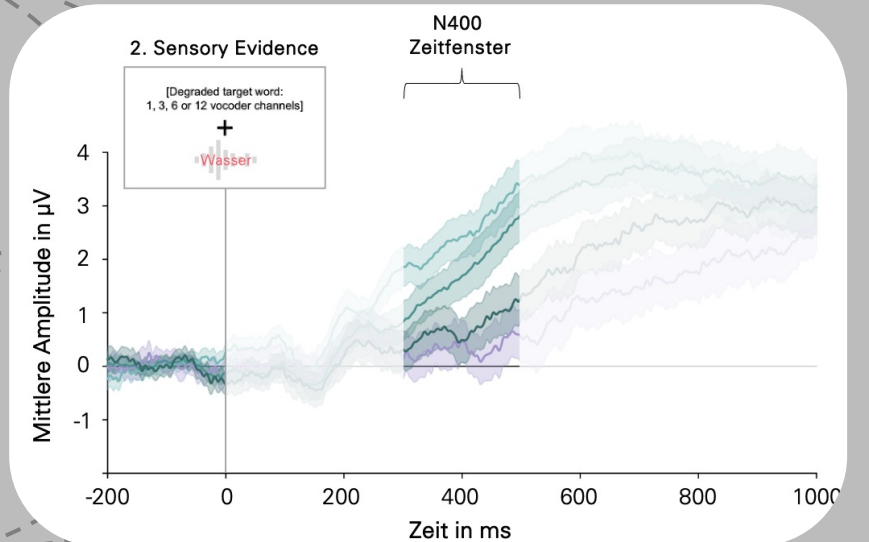
EEG



Halluzinationen



Sprachverarbeitung



Forschungsfragen



Ist die Gewichtung von Vorhersagen und sensorischer Evidenz während der Sprachverarbeitung bei Personen auf dem schizophrenen Spektrum verändert?

Stärkere Schizotypie steht mit häufigeren Fehlwahrnehmungen und einer signifikanten **Übergewichtung von semantischen Vorhersagen** in Verbindung

Schizophreniepatient:innen zeigen eine **Übergewichtung von semantischen Vorhersagen** in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums?



Was sind die zugrundeliegenden neurobiologischen Grundlagen?

Erhöhte **Glutamatkonzentration** im anterioren cingulären Kortex

Kleinere **N400 Amplituden** als neuronale Signatur einer veränderten Verarbeitung des Prediction Errors

Agenda

I.

Schizophrenie

II.

Predictive Coding

III.

Forschungseinblick

IV.

Forschungsausblick



Forschungsausblick

Studie 4



Prädiktive
Sprachaufgabe



Task-based
fMRT



60 gesunde
Probanden
→ Schizotypie

Studie 5



Prädiktive
Sprachaufgabe



EEG



CHR
FEP
HC

Studie 6



Sprachstabilitäts-
aufgabe



130 gesunde
Probanden
→ Schizotypie

Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI)



Anwendung: Untersuchung von Gehirnfunktionen und kognitiven Prozessen, Untersuchung von neurologischen Erkrankungen, Preoperative Planung

Messung des BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) Effekt: Sauerstoffgehalt roter Blutkörperchen → höhere Aktivierung → höherer Sauerstoffverbrauch → höherer Blutfluss



Nicht-invasiv, ergänzt anatomische Daten durch funktionelle Daten, gute räumliche Auflösung, Echtzeitdaten



Zeitliche Auflösung, indirektes Maß für neuronale Aktivität, Kosten

Vielen Dank!



Dr. Franziska Knolle



Verena Demler

Lucy MacGregor,
MRC CBU, Cambridge

Chris Mathys,
Aarhus University

Julia Kohler

Abschlussarbeiten/
Forschungspraktika

elisabeth.sterner@tum.de
franziska.knolle@tum.de

