

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

DISSERTATION

Eine Studie zur effektiven Konnektivität im Arbeitsgedächtnis-Netzwerk  
bei subklinischer Wahnerfahrung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Yu Fukuda  
aus Düsseldorf

Datum der Promotion: 17.09.2021

## INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG .....	4
ABSTRACT .....	4
I. EINLEITUNG .....	5
II. ZIELSTELLUNG.....	7
III. METHODIK.....	
1. Studiendesign.....	7
2. Peters Delusion Inventory (PDI) .....	8
3. Arbeitsgedächtnisaufgabe .....	8
4. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) .....	9
IV. ERGEBNISSE.....	
1. Verhalten .....	12
2. Regionale Aktivierung.....	12
3. Effektive Konnektivität.....	13
V. DISKUSSION.....	14
VI. LITERATURVERZEICHNIS.....	18
VII. EIDESSTAATLICHE VERSICHERUNG.....	21
VIII. ANTEILSERKLÄRUNG .....	23
IX. AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST.....	24
X. PUBLIKATION.....	25
Fukuda Y, Katthagen T, Deserno L, Shayegan L, Kaminski J, Heinz A, Schlagenhauf F: Reduced parietofrontal effective connectivity during a working-memory task in people with high delusional ideation <i>J. Psychiatry Neurosci.</i> 2019 May; 44(3): 195-204	
LEBENS LAUF.....	35
PUBLIKATIONS LISTE .....	38
DANKSAGUNG.....	39

Ergebnisse dieser Arbeit wurden vorab in den folgenden Artikeln veröffentlicht:

- “Reduced parietofrontal effective connectivity during a working memory task in people with high delusional ideation. Journal of psychiatry & neuroscience“ *JPN*. 2019; 44(3):195-204. (1)

## ZUSAMMENFASSUNG

Defizite im Arbeitsgedächtnis stellen eines der zentralen kognitiven Störungsbilder bei schizophrenen Patienten dar, als auch bei Personen, die ein erhöhtes Risiko für psychische Erkrankungen haben. Bildgebungsstudien mit Patienten aus verschiedenen Psychosestadien berichten von Veränderungen in der präfrontalen Aktivierung sowie in der Konnektivität zwischen frontalen und parietalen Regionen. Diese neuronalen Veränderungen werden derzeit als zugrundeliegender neuronaler Mechanismus der kognitiven Leistungsstörung diskutiert. Biochemisch kann eine Dysfunktion der glutamatergen Neurotransmission für die Veränderung der präfrontalen Aktivierung eine wichtige Rolle spielen.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit den neuronalen Grundlagen der Arbeitsgedächtnisstörung bei subklinischen Psychosen. Die Studie untersucht mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie, ob ähnliche neuronale Veränderungen auch bei Personen mit subklinischer Wahnerfahrung vorliegen, die weder nach therapeutischer Hilfe suchen noch Einschränkungen im Alltag zeigen.

Bei Probanden mit subklinischer Wahnerfahrung zeigte sich eine erhöhte präfrontale Aktivierung, die mit einer verminderten arbeitsgedächtnis-abhängigen fronto-parietalen Konnektivität einherging. Dadurch konnte gezeigt werden, dass Veränderungen im Arbeitsgedächtnis-Netzwerk nicht nur in der klinischen, sondern auch in einer subklinischen Kohorte beobachtet werden können. Demnach können Veränderungen in der Konnektivität innerhalb des Arbeitsgedächtnis-Netzwerks auf eine mögliche Kontinuität entlang des Spektrums psychotischer Symptome hindeuten.

## ABSTRACT

Impairment in working memory is one of the most established cognitive symptoms in schizophrenia patients and in patients at-risk for psychotic diseases. Imaging studies have revealed that changes in prefrontal activity as well as in connectivity between frontal and parietal regions are present at different stages of psychosis. Currently, these neuronal abnormalities are discussed as the potential underlying mechanism of working memory impairment. On the neurophysiological level, a dysfunction of glutamatergic neurotransmission may be responsible for changes in prefrontal activity.

The current thesis investigates the neuronal basis of working memory impairment in subclinical psychosis. Using functional magnetic tomography, the first study (first authorship) deals with the question whether regional prefrontal activation and fronto-parietal connectivity are altered in people who experience subclinical psychosis, and who do not seek for help nor show constraints in daily life and whether these changes are similar to those observed in patients with schizophrenia.

The current study showed a higher prefrontal activity in participants with subclinical psychotic experiences and a reduced working memory-dependent parieto-frontal connectivity compared to those without psychotic experiences. These results demonstrated that changes in working memory network does not seem to be limited to patients with clinically relevant psychosis but are also present in participants who experience subclinical psychotic experiences. Thus, such alterations in neuronal connectivity within the working memory network may indicate a putative continuity along the psychosis spectrum.

## I. EINLEITUNG

Defizite im Arbeitsgedächtnis stellen einen der wichtigsten Befunde im Psychospektrum dar (2). Bildgebungsstudien haben gezeigt, dass dies mit veränderten Aktivierungsmustern des frontalen und parietalen Kortex einhergeht (3). Diese beiden Regionen bilden einen zentralen Teil des Arbeitsgedächtnis-Netzwerks, das eine effiziente Verarbeitung der Arbeitsgedächtnisinhalte gewährleistet. Veränderungen in der Aktivierung dieser Regionen (4-6) als auch eine Störung der fronto-parietalen Interaktion spielen eine Rolle in dem Auftreten von behavioral beobachtbaren reduzierten Arbeitsgedächtnisleistungen im Psychose-Kontinuum (7-9). Letztere wurde als entscheidender Pathomechanismus psychotischer Erkrankungen im Rahmen der sogenannten „Dyskonnektivitäts-Hypothese“ postuliert (10), welche besagt, dass der Funktionsstörung eine Fehlintegration neuronaler Strukturen zugrunde liegt, die durch eine fehlerhafte synaptische Plastizität bedingt ist (11). Auf neurophysiologischer Ebene wurde das Auftreten von Psychosen und kognitiven Veränderungen mit einer Störung der glutamatergen Signalvermittlung – insbesondere über die glutamatergen NMDA-Rezeptoren - assoziiert (12, 13).

Störungen im Arbeitsgedächtnis-Netzwerk wurden nicht nur in Patienten mit klinisch manifesten Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, sondern bereits bei Patienten in Prodromalstadien beobachtet (9), wie zum Beispiel in Ultra-High-Risk Probanden, die sich

durch entweder attenuierte psychotische Symptome, kurze limitierte intermittierende psychotische Episoden, Vulnerabilitätsmerkmal, eine Abnahme in psychosozialer Funktion oder unspezifische Prodromalsymptome auszeichnen. Aus diesen Erkenntnissen wird diese „Dyskonnektivität“ auch als potentieller biologischer Vulnerabilitäts-Marker diskutiert, welcher möglicherweise der Entwicklung einer Psychose vorausgeht (14).

Während wertvolle Erkenntnisse über die neuronalen Mechanismen der Arbeitsgedächtnisstörung bei klinischer Psychosen gewonnen werden konnte (7), ist bis dato wenig bekannt, ob auch Menschen mit klinisch nicht-relevanten psychotischen Erfahrungen ähnliche neuronale Veränderungen aufweisen. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass 5-8 % der Allgemeinbevölkerung gelegentlich wahnhaft Erlebnisse haben (15), die allerdings im Gegensatz zur klinischen Psychose ihren Alltag wenig beeinflussen.

Ebenfalls ist – anders als bei der prä- und klinischen Stichprobe – die Assoziation zwischen nicht-klinischer Psychose und neurokognitiver Funktionseinschränkung weniger ausgeprägt und die Studien berichten zum Teil von widersprüchlichen Ergebnissen bezüglich der Assoziation zwischen nicht-klinischer Psychose und Neurokognition (16-19). Dies wirft wiederum die Frage auf, ob und inwiefern neurokognitive Beeinträchtigungen mit der Phänomenologie psychotischer Erfahrungen im Zusammenhang stehen oder für die Möglichkeit der Entwicklung klinisch-relevanter Psychosen eine Rolle spielen.

Des Weiteren ist zurzeit wenig darüber bekannt, ob Menschen mit subklinischer Wahnerfahrung neuronale Veränderungen im Sinne einer fronto-parietaler Integrationsstörung aufweisen. Schizophrene Patienten zeigten zum Beispiel im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine reduzierte Konnektivität zwischen dem dorsolateralen Präfrontalcortex (dlPFC) und dem parietalen Kortex (7). Dieser Befund wurde in nachfolgenden Studien mit erkrankten Patienten mit Schizophrenie und Patienten im Prodromalstadium repliziert (8, 9). Dabei wurde von einer zunehmenden Abnahme der fronto-parietaler Kopplung berichtet, welche bei erkrankten Patienten mit Schizophrenie am stärksten ausgeprägt war und bei der die Ultra-High-Risk-Probanden eine intermediäre Stellung eingenommen hatten, gefolgt von den gesunden Kontrollen. Dieses progressive Muster könnte eine potentielle dynamische Trajektorie frontaler Fehlintegration abbilden, die bereits vor dem Auftreten der Psychose beginnt und mit der Krankheitsentwicklung fortschreitet (14, 20). In diesem Zusammenhang ist von besonderem Interesse, ob und welche Position Menschen mit subklinischer Wahnerfahrung innerhalb dieser Trajektorie einnehmen.

## II. ZIELSTELLUNG

In der vorliegenden Studie wurden Probanden mit subklinischer Wahnerfahrung rekrutiert und auf die folgenden Hypothesen getestet:

Menschen mit subklinischer Wahnerfahrung zeigen im Vergleich zur gesunden Population ohne Wahnerfahrung eine reduzierte Konnektivität innerhalb des parieto-frontalen Arbeitsgedächtnis-Netzwerks. Menschen mit subklinischer Wahnerfahrung können zudem eine erhöhte dlPFC Aktivierung aufweisen als Ausdruck eines Kompensationsmechanismus gegenüber der reduzierten Konnektivität und somit zur Aufrechterhaltung der Arbeitsgedächtnisleistung beitragen.

Zur Identifizierung subklinischer Wahnerfahrungen wurde die deutsche Fassung des Peters Delusion Inventory (PDI) (21) verwendet. Diese Selbstbeurteilungsskala misst subklinische Wahnerfahrungen in der Allgemeinpopulation. Für Studie 2 wurden Schizophrenie Patienten, die mit antipsychotischer Medikation behandelt wurden als auch Schizophrenie Patienten ohne Medikation rekrutiert.

Als Messmethoden wurden die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) zur Untersuchung der Hirnaktivität während der Durchführung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe angewandt. Zur weiteren Charakterisierung der Konnektivität zwischen den Hirnarealen im Arbeitsgedächtnis-Netzwerk wurde das sogenannte „Dynamic Causal Modelling“ (DCM) (22) eingesetzt. Dieses Tool erfasst die Konnektivität kortikaler Strukturen und erlaubt die Modellierung der synaptischen Plastizität.

## III. METHODIK

### 1. Studiendesign

An der Studie nahmen 24 Teilnehmer mit subklinischer Wahnerfahrung und 24 Kontrollprobanden (ohne subklinischer Wahnerfahrung) teil. Dafür füllten zunächst >1000 Teilnehmer eine Online-Version des Peters Delusion Inventory (PDI) aus, woraufhin Teilnehmer mit einer Gesamtpunktzahl im oberen Quartil (PDI Score von < 9) als Gruppe mit hohem PDI Score (Testgruppe) und Teilnehmer im unteren Quartil der Stichprobe als Gruppe mit einem niedrigen PDI Score unterteilt wurden. Nur Probanden ohne psychiatrische oder

neurologische Vorerkrankungen (getestet über das strukturierte Klinische Interview (SKID-I)) wurden für die Studie einbestellt. Beide Gruppen wurden nach Alter und Geschlecht gematcht. Beide Gruppen bekamen eine neuropsychologische Testung, in der u.a. das verbale Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität und verbale Intelligenz untersucht wurden.

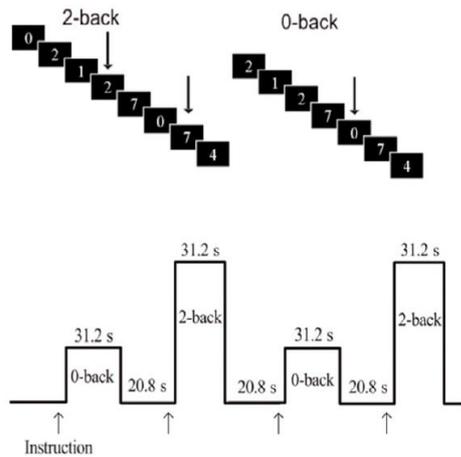
Während der funktionellen MRT-Messung bearbeiteten beide Gruppen eine numerische Arbeitsgedächtnisaufgabe. Mit Hilfe einer modellbasierten Konnektivitätsanalyse wurde die effektive Konnektivität innerhalb des Arbeitsgedächtnisnetzwerkes geschätzt.

## 2. Peters Delusion Inventory

Der PDI ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, der entworfen wurde, um Merkmale positiver Schizotypie und bestimmter Wahnsymptome in der Allgemeinbevölkerung zu erheben, wobei zusätzlich die Intensität und Bewertung dieser Inhalte über das Ausmaß der „Besorgnis“, der „zeitlichen Beschäftigung“ und das „Ausmaß der Überzeugung“ (21) psychometrisch erfasst werden. In der vorliegenden Studie wurde die Kurzfassung mit 21 Items (PDI-21) verwendet (23).

## 3. Arbeitsgedächtnisaufgabe

In der vorliegenden Studie wurde eine numerische Version der Arbeitsgedächtnisaufgabe verwendet, bei der pro Block eine Abfolge von 22 einstellige Zahlen (0 bis 9) präsentiert wurden (Abb. 1). In der experimentellen Bedingung (‘2-back’-Bedingung) wurden die Teilnehmer dazu instruiert, einen Knopf drücken, wenn in der Zahlenabfolge eine Zahl präsentiert wurde, die mit der vor zwei Zügen erschienenen Zahl identisch war. In der Kontrollbedingung wurden sie gebeten, den Knopf zu drücken, wenn in der Zahlenfolge eine 0 erschien. Somit erfordert die der 2-back Bedingung das kurzfristige Speichern und die kontinuierliche Aktualisierung der numerischen Information, während in der Kontrollbedingung die Aufmerksamkeit gegenüber der sensorischen Information primär aufrechterhalten werden musste. Ein Durchgang bestand aus 6 Blöcken, in der sich die experimentelle und Kontrollbedingung abwechselten („Blockdesign“). Insgesamt bestand das Experiment aus zwei Durchgängen mit einer Dauer von ca. 10 min.



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der Arbeitsgedächtnisaufgabe. Oben: Ablauf des Experimentes in den beiden Bedingungen. „2-back“ entspricht der experimentellen Bedingung und „0-back“ der Kontrollbedingung. Pfeile zeigen auf die Ziel-Stimuli, bei denen eine Taste gedrückt werden soll. Unten: Die beiden Bedingungen wechselten sich „blockweise“ ab. Dauer der Blöcke und Zeiten zwischen den Blocks sind gezeigt.

#### 4. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die fMRT-Messung erfolgte während der Arbeitsgedächtnisaufgabe mit einer 3T Siemens Trio Scanner. Es wurden 36 Schichten mit einer Wiederholungszeit von 2190 ms aufgenommen. Die experimentellen Stimuli wurden am Computer generiert und auf eine Leinwand projiziert, auf die die Teilnehmer über einen Spiegel an der Kopfspule schauen konnten. In der dominanten Hand wurde eine Tastenbedienung platziert, mit der per Tastendruck auf die Stimuli reagiert werden konnte.

#### 5. Analyse der Verhaltensdaten

Für die statistische Analyse der Verhaltensdaten wurden für beide Bedingungen („2-back“ und „0-back“ Bedingung) das „d-prime“ ( $d'$ ) ausgewertet, welches den Anteil an richtig positiven Antworten ('correct hits') und falsch positiven Antworten ('false alarms') berücksichtigt und somit die individuelle Arbeitsgedächtnisleistung abbildet. Dafür wurde für jeden Probanden die Prozentzahl an korrekten Antworten und falsch positiven Antworten z-transformiert. Hohe  $d'$ -Werte entsprechen einer höheren Treffsicherheit und besseren Leistung in der Aufgabe.

Diese  $d'$ -Werte wurden mit einer Varianzanalyse (ANOVA) mit dem Innersubjektfaktor 'Bedingung' ('2-back' vs. '0-back') und dem Zwischensubjektfaktor 'Gruppe' (Probanden mit hohem vs. niedrigem PDI-Wert) ausgewertet. Um die Richtung des potentiellen Effekts zu testen wurde ein *post-hoc* t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

#### 6. Analyse der fMRT-Daten

Die Auswertung der fMRT-Daten erfolgte mit der Software ‚Statistisches Parametrisches Mapping‘ (SPM8). Alle Daten wurden nach einem Standardprotokoll vorverarbeitet. Dies beinhaltete eine räumliche Korrektur der Kopfbewegung zwischen den einzelnen Aufnahmen,

die Normalisierung der individuellen Aufnahmen in einen stereotaktischen Standardraum und die anschließende Glättung.

Für die statistische Analyse der BOLD Antworten wurde ein 'Allgemeines Lineares Modell' auf jedes Voxel der Bilddaten verwendet, welches ebenfalls im SPM implementiert ist. Für jeden Probanden wurden individuelle Aktivierungsunterschiede in Bezug auf die Baseline berechnet, um den Effekt der experimentellen bzw. der Kontrollbedingung zu testen.

Auf Gruppenebene wurden diese Kontraste mithilfe einer ANOVA mit den Faktoren „Aufgabe“ (2-back vs. 0 back) und „Gruppe“ (Kontrollgruppe vs. Gruppe mit hohem PDI) analysiert. Für den Haupteffekt „Aufgabe“ erfolgte eine „Family-Wise-Error-Korrektur“ für multiples Testen über alle Voxels („whole-brain-Korrektur“). Auf Grundlage der *a-priori* Hypothese, dass sich die im Psychosespektrum berichtete Aktivitätsänderungen auf den dlPFC konzentriert (5, 24), wurde die Korrektur auf die Voxels innerhalb einer probabilistischen dlPFC Maske beschränkt. Alle signifikanten Effekte werden bei einer Signifikanzschwelle von  $p < 0.05$  berichtet.

## 7. Modellierung der Konnektivität

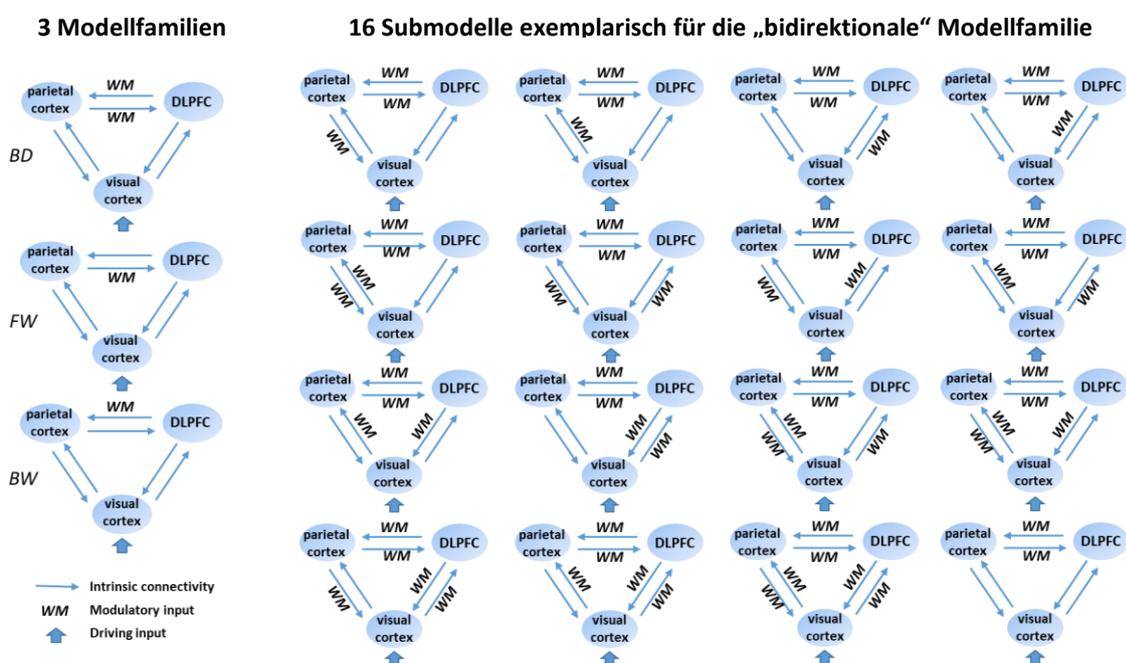
Um den Einfluss der Arbeitsgedächtnisaufgabe auf die fronto-parietale Konnektivität zu testen, wurde eine mathematische Modellierung der Konnektivität mit Hilfe der 'Dynamic Causal Modelling' (DCM) durchgeführt (22). Diese Methode erlaubt es, Veränderungen gerichteter Verbindungen zwischen entfernten Hirnregionen, auch die „effektive“ Konnektivität genannt, durch experimentelle Bedingungen zu beschreiben. In der vorliegenden Studie wurde basierend auf bisherigen Bildgebungsstudien (2, 3) ein fronto-parietales Arbeitsgedächtnis-Netzwerk mit drei Regionen definiert, (1) dem dlPFC, (2) parietalen Kortex und (3) dem visuellen Kortex, da die Stimulation visuell erfolgte. Es wurden die folgenden Einflussgrößen auf diese spezifizierten Verbindungen bestimmt: (1) die kontext-unabhängige intrinsische Konnektivität, (2) als primäres Maß die kontext-abhängige (hier: arbeitsgedächtnisabhängige) modulatorische Konnektivität und (3) der Einfluss der Bedingung auf den visuellen Kortex als den treibenden Input.

Dafür wurden aus den drei Regionen Zeitreihen aus den akquirierten fMRT-Daten extrahiert und die Effekte anhand einer bilinearen Gleichung beschrieben. Die neuronale Dynamik wird unter Verwendung des hämodynamischen Forward Models (25) in das BOLD Signal transformiert und dies mit dem tatsächlich beobachteten Signal verglichen. Die Parameter der Modelle werden mit Hilfe von auf Bayesianscher Statistischer Methoden beruhender Algorithmen geschätzt.

Es wurden basierend auf der Studie von Deserno und Kollegen (2012) (7) drei Modellfamilien definiert, die durch die Richtung der fronto-parietalen Konnektivität, auf die das Arbeitsgedächtnis modulierend wirkte, unterschieden.

- (1) „Forward“ Modell mit unidirektionalem Einfluss vom parietalen Kortex auf den dLPFC
- (2) „Backward“ Modell mit unidirektionalem Einfluss vom dLPFC auf parietalem Kortex
- (3) Bidirektionales Modell mit bidirektionalem Einfluss zwischen dLPFC und dem parietalem Kortex.

Zusätzlich wurden innerhalb der Modellfamilie „Submodelle“ definiert, die potentielle unidirektionale und bidirektionale experimentelle Effekte auf die Konnektivitäten zwischen dem dLPFC, dem parietalem Kortex und dem visuellen Kortex berücksichtigten. Somit ergaben sich 16 „Submodelle“ für jede Modellfamilie mit insgesamt 48 Modellen für jede Hemisphäre.



**Abbildung 2:** Die 3 Modellfamilien wurden anhand ihrer arbeitsgedächtnisabhängigen Modulation der fronto-parietalen Konnektivität definiert. A: „bidirectional“ (BD) B: „forward“ (FW) C: „backward“ (BW). Die 16 Modelle der Subspace mit zusätzlichen Modulationen der Verbindungen zwischen visuellem und parietalem Kortex bzw. dLPFC wird exemplarisch für die bidirektionale Modellfamilie gezeigt. (WM = working memory)

Um das Modell zu finden, das am besten das gemessene hämodynamische Signal erklärt, wurde eine Modellselektion mittels Bayesianischen Modellvergleichen durchgeführt (26). Zusätzlich erfolgte unabhängig von der Netzwerkstruktur ein Vergleich der Konnektivitätsstärken (DCM Parameter) zwischen den Regionen über beide Gruppen (27).

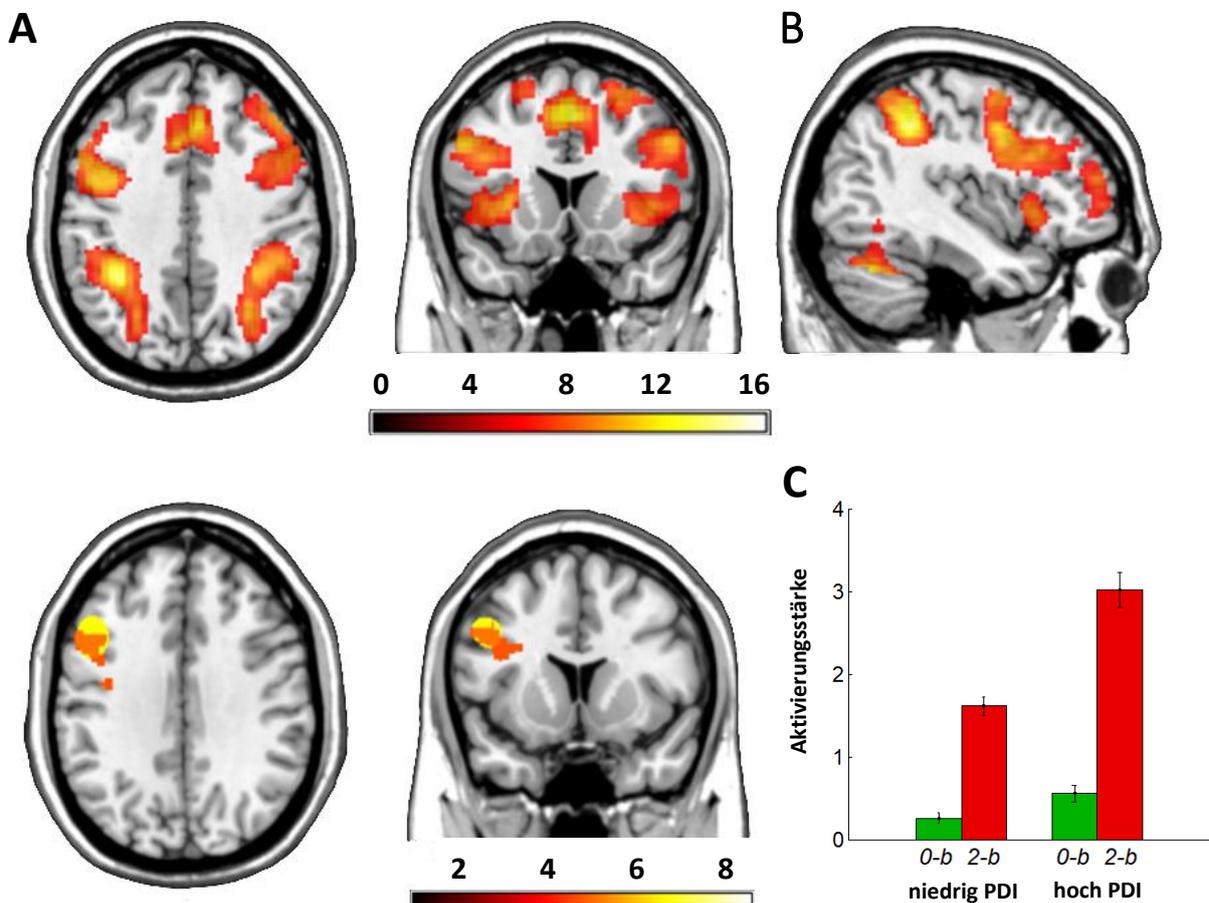
## IV. ERGEBNISSE

### 1. Verhalten

Die subklinische Gruppe unterschied sich nicht von den gesunden Kontrollen in der Arbeitsgedächtnisleistung. Dies galt sowohl für die Arbeitsgedächtnisbedingung „2-back“ als auch für die Kontrollbedingung „0-back“ (Aufgabe x Gruppen-Interaktion:  $F = 0.42$ ,  $p = 0.52$ ).

### 2. Regionale Aktivierung

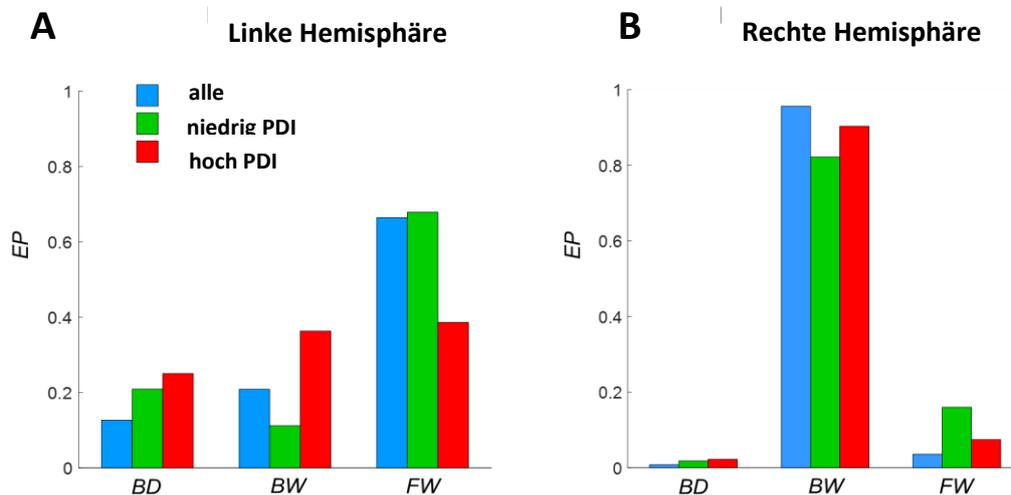
Die fMRT Analyse zeigte einen signifikanten Haupteffekt (Aktivierung über beide Gruppen zusammen) in mehreren Regionen, die an der Verarbeitung des Arbeitsgedächtnisses beteiligt sind (Abb. 3). Eine marginale Interaktion zwischen den Faktoren Gruppe (subklinische Gruppe vs. Kontrollgruppe) x Bedingung („2-back“ vs. „0-back“) wurde im linken dlPFC gefunden ( $F = 15.73$ ,  $p_{\text{FWE, Small-volume Korrektur}} = 0.051$ ;  $x = -52$ ,  $y = 12$ ,  $z = 34$ ). Der *post-hoc* t-Test zeigte, dass während der Durchführung der Arbeitsgedächtnisaufgabe Probanden mit subklinischer Wahnerfahrung ein stärkeres BOLD Signal im linken dlPFC aufwiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $t = 3.97$ ,  $p_{\text{FWE, Small-volume-Korrektur}} = 0.026$ ;  $x = -52$ ,  $y = 12$ ,  $z = 34$ ).



**Abbildung 3:** **A:** Lokale Aktivierung während des Arbeitsgedächtnisexperimentes in beiden Gruppen. **B:** Erhöhte linke dlPFC-Aktivierung in Probanden mit hohem PDI Wert im Vergleich zum niedrigen PDI. Die literatur-basierte Maske ist gelb eingezeichnet. **C:** Balkendiagramm der Aktivierungsstärke im dlPFC in der „2-back“ Bedingung (rot) und „0-back“ Bedingung (grün) für Probanden mit niedrigem und hohem PDI Wert. (entnommen aus Fukuda et al., **Figure 2** (1))

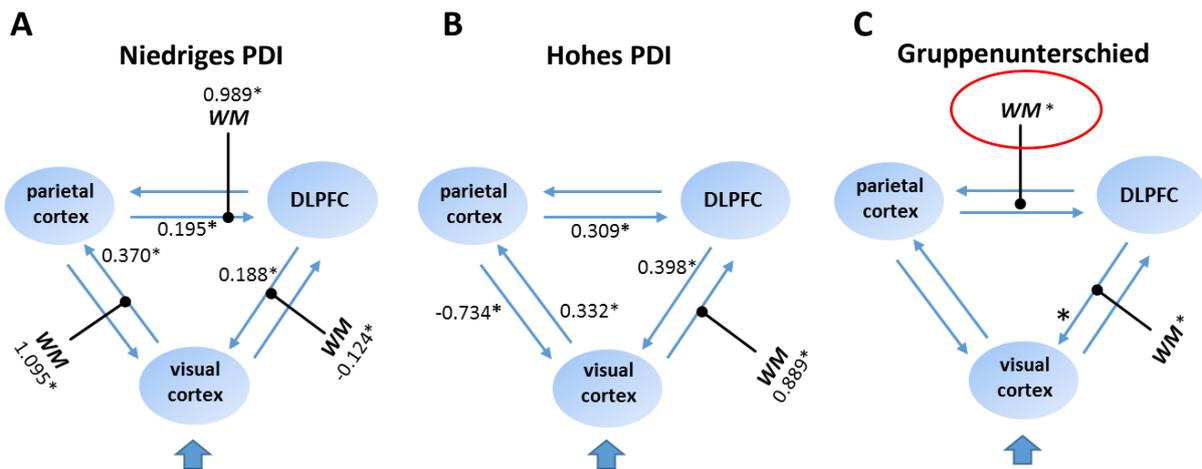
### 3. Effektive Konnektivität

Der Vergleich zwischen den Modellfamilien („backward“, „forward“, „bilateral“) zeigte, dass in der linken Hemisphäre das „Forward“-Modell mit einer arbeitsgedächtnisabhängigen Modulation der Konnektivität vom parietalen Kortex zum dlPFC die Daten aller Probanden am besten erklärt hat (EP = 66%), während das „Backward“-Modell sich als das mit dem besten Modellfit für alle Probanden in der rechten Hemisphäre herausstellte (EP > 90%) (**Abb. 4**). Hierbei war das „Backward“-Modell das beste Modell für die Kontrollgruppe als auch für die subklinische Gruppe, während in der linken Hemisphäre die beiden Gruppen sich im besten Modellfit unterschieden: für die Kontrollgruppe war das „Forward“-Modell das beste Modell (EP = 68%), für die subklinische Gruppe haben sowohl das „Backward“- (EP = 39%) als auch das „Forward“-Modell (EP = 36%) die Daten gleichermaßen erklärt.



**Abbildung 4:** **A:** Balkendiagramm der „Exceedence probabilities“ (Maß für den Modellfit) der verschiedenen Modellfamilien („bidirectional“, „backward“, „forward“) für alle (blau), Probanden mit niedrigem PDI (grün) und Probanden mit hohem PDI (rot) für die linke Hemisphäre (**A**) und die rechte Hemisphäre (**B**). (EP = ‘Exceedence probability’; entspricht dem Maß der Anpassungswahrscheinlichkeit eines Modells, BD = bidirectional, BW = backward, FW = forward). (entnommen aus Fukuda et al., **Figure 3** (1))

Der Gruppenvergleich der Konnektivitätsstärke („DCM Parameter“) zeigte, dass in der subklinischen Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe die arbeitsgedächtnisabhängige Modulation der Konnektivität vom parietalen Kortex zum dlPFC in der linken Hemisphäre signifikant reduziert war (**Abb. 5**) ( $t = 2.850, p = 0.007$ ). In der rechten Hemisphäre gab es keine Unterschiede in der Konnektivitätsstärke.



**Abbildung 5:** Übersicht der Konnektivitätsparameter innerhalb des Arbeitsgedächtnis-Netzwerks innerhalb der beiden Gruppen (**A, B**) sowie Gruppenunterschiede (**C**, hoher PDI-Score vs. niedriger PDI-Score). Rot eingekreist weist auf die reduzierte arbeitsgedächtnisabhängige Konnektivität vom parietalem Kortex zum dlPFC in der linken Hemisphäre hin. (WM = working memory; \* signifikante Effekte mit  $p < 0.05$ ). (entnommen aus Fukuda et al., **Figure 4** (1))

## V. DISKUSSION

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage nach potentiellen Veränderungen im Arbeitsgedächtnis-Netzwerk bei Menschen mit subklinischer Wahnerfahrung und trägt somit zum erweiterten Verständnis der fronto-parietalen Integrationsstörung über das klinische Psychosespektrum hinaus. Es können 3 wesentliche Befunde zusammengefasst werden:

Menschen mit subklinischer Wahnerfahrung zeigen:

- 1) keinen Unterschied im Hinblick auf die Arbeitsgedächtnisleistung
- 2) eine erhöhte dlPFC Aktivierung in der linken Hemisphäre
- 3) eine reduzierte arbeitsgedächtnisabhängige Modulation der Konnektivität zwischen dem linken parietalen Kortex und dem linken dlPFC.

### *Arbeitsgedächtnisleistung und dlPFC-Aktivierung bei Menschen mit subklinischer Wahnerfahrung*

Menschen mit wahnhafter Erfahrung zeigen auf der Verhaltensebene keinen Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe. Diese Beobachtung stimmt mit der Tatsache überein, dass sie im Alltag wenig Einschränkungen aufweisen (15). Auf neuronaler Ebene unterschieden sie sich dagegen sowohl durch eine erhöhte lokale Aktivierung des präfrontalen Kortex als auch durch eine reduzierte Verbindungsstärke zwischen dieser Region und dem parietalen Kortex. Diese verstärkte Aktivierung des dlPFC kann als kompensatorischer Mechanismus interpretiert werden, die die Aufrechterhaltung der Arbeitsgedächtnisleistung ermöglicht. Untersuchungen der arbeitsgedächtnisabhängigen dlPFC-Aktivierung haben gezeigt, dass die präfrontale Aktivierung von der individuellen kognitiven Belastung abhängt, was sich wiederum in der individuellen Arbeitsgedächtnisleistung widerspiegelt (5).

Im Rahmen dieser These können Menschen mit wahnhafter Erfahrung durch die Arbeitsgedächtnisaufgabe kognitiv stärker belastet sein, was eine zusätzliche Rekrutierung frontaler Regionen nötig macht, um dieselbe Leistung wie die der Vergleichsgruppe zu erzielen. Ein ähnliches Muster wurde beispielsweise auch in anderen Gruppen beobachtet wie bei erstgradigen Verwandten mit Schizophrenie (28), Hochrisikopatienten (29) oder bei schizophrenen Patienten (7, 30). Des Weiteren weisen alkoholabhängige Patienten (31) oder ältere Probanden (32) eine ähnliche präfrontale Ineffizienz auf. Dies weist darauf hin, dass die zusätzliche Aktivierung des dlPFC einen gemeinsamen Mechanismus darstellt, die zur Beibehaltung der kognitiven Leistungsfähigkeit beiträgt. Somit scheint die dlPFC-Aktivierung primär die kognitive Leistungsfähigkeit widerzuspiegeln und stellt kein neurobiologisches Korrelat einer krankheitsspezifischen kognitiven Beeinträchtigung dar.

### *Parieto-frontale effektive Konnektivität*

Die vorliegende Analyse der effektiven Konnektivität hat zudem gezeigt, dass Menschen mit subklinischer Wahnerfahrung eine signifikante Reduktion der arbeitsgedächtnisabhängigen Konnektivität vom linken parietalen Kortex zum linken dlPFC aufweist. Dies ist in Übereinstimmung mit einer Studie von Nielsen und seinen Kollegen (33), die einen verminderten modulatorischen Einfluss vom linken parietalen zum linken dlPFC bei Erst-Episode Patienten beobachtet haben. Dieser Befund kann im Rahmen der Dyskonnektivitäts-Hypothese interpretiert werden (10). Die reduzierte effektive Konnektivität könnte auf eine verminderte Fähigkeit der parietalen Afferenzen hinweisen, die die präfrontale Sensitivität während der Arbeitsgedächtnis-Aufgabe modulieren.

Es ist aus Studien bekannt, dass die Kopplung zwischen parietalen und präfrontalen Kortexen unabdingbar ist für die Enkodierung, Speicherung und das Wiederabrufen von Informationen (34), sodass die vorliegende Reduktion im Sinne einer Störung der funktionellen Integration innerhalb des Arbeitsgedächtnis-Netzwerks interpretiert werden kann. Insbesondere ist die parieto-frontale Verbindung für die Enkodierung und Aufrechterhaltung sensorischer Inputs verantwortlich (35). Da der parietale Kortex an der Zahlenrepräsentation beteiligt ist (36), können Menschen mit wahnhafter Erfahrung eine ineffiziente Top-Down Kontrolle aufweisen mit der Folge einer reduzierten Aufmerksamkeit während der Zahlenenkodierung und eine geschwächte Aktualisierung der Stimuli (hier der numerischen Stimuli) während der Verarbeitung des Arbeitsgedächtnisses.

#### *Vergleich zwischen subklinischen und klinisch-relevanten Psychosen*

Ob und inwiefern Unterschiede zwischen prodromalen Stadien der Psychose und subklinische Wahnsymptomatik bestehen, ist eine interessante Forschungsfrage für zukünftige Untersuchungen.

Im Hinblick auf das Arbeitsgedächtnis können folgende Vergleiche gezogen werden. Während Hochrisiko-Patienten eine reduzierte Arbeitsgedächtnisleistung aufweisen (8, 9), gab es in der vorliegenden Studie keinen Unterschied zwischen Menschen mit subklinischer Wahnerfahrung und der Population ohne Wahnerfahrung. Auf neuronaler Ebene war der dlPFC in der subklinischen Gruppe vermehrt aktiviert im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine ähnliche Beobachtung wurde in einer Hochrisiko-Gruppe berichtet (9), allerdings auch ein hypoaktives Bild der dlPFC-Aktivierung gezeigt werden (8). Diese inkonsistenten Befunde weisen möglicherweise auf die instabile Lage der präklinischen Gruppe hin. Im Sinne einer umgekehrten U-Kurve kann die Hyperaktivierung als präfrontale Insuffizienz interpretiert werden, während die Hypoaktivierung eine verfehlte dlPFC-Aktivierung abbildet aufgrund zu hoher kognitiven Belastung (7).

Störung in der arbeitsgedächtnisabhängigen fronto-parietalen Konnektivität wurde als zentraler Mechanismus beschrieben, der die kognitiven Defizite bei schizophrenen Patienten charakterisiert (7). Die konsistenten Befunde veränderter fronto-parietaler Konnektivität entlang des Psychosespektrums und die negative Korrelation zwischen der Konnektivitätsstärke und der Schwere der psychotischen Symptome bei Menschen mit erhöhtem Risiko für psychische Erkrankungen haben zur Hypothese geführt, dass Störungen innerhalb dieses Weges einen potentiellen biologischen Marker für die Entwicklung einer Psychose darstellen

könnten (9, 14). Die Ähnlichkeit des neuronalen Musters in unserer Kohorte bekräftigt weiterhin die Hypothese.

Andererseits sollen vergleichende Aussagen zwischen der subklinischen und der (prä-)klinischen Gruppe mit großer Vorsicht formuliert werden, da die Zuordnung dieser Gruppe innerhalb der Psychosegruppe unklar bleibt. Das Vorliegen einer vergleichbaren Arbeitsgedächtnisleistung mit der Kontrollgruppe kann auf der einen Seite dadurch bedingt sein, dass sie trotz der („krankhaft“) reduzierten parieto-frontalen Konnektivität ihre kognitive Leistung mithilfe kompensatorischer dlPFC-Rekrutierung aufrechterhalten. Auf der anderen Seite kann das Fehlen kognitiver Defizite auch dafür sprechen, dass die reduzierte Konnektivitätsstärke weniger einen Vulnerabilitätsmarker darstellt, sondern eher ein intrinsisches Feature von wahrerlebenden Menschen.

Deren Erforschung erfordert Langzeitstudien, um potentielle Überlappungen fronto-parietaler Konnektivitätsunterschiede zwischen Menschen mit transienter Wahnsymptomatik und denjenigen, die klinisch relevante Wahnsymptomatik entwickeln, aufzudecken. Zukünftige Studien erfordern eine präzise Charakterisierung der Probanden mit nicht-klinischer Psychose als auch eine klare Spezifikation der neurokognitiven Überlappungen zwischen diesen Populationen, um die Menschen mit subklinischen Psychosen besser zu charakterisieren und sie entsprechend innerhalb des Psychose Spektrums einzuordnen.

Die Erforschung der arbeitsgedächtnisabhängigen Netzwerkkonnektivität in unterschiedlichen Stichproben, die spezifische phänomenologische Charakteristika teilen, liefert einen vielversprechenden Ansatz für die Charakterisierung und Klassifizierung der Phänomenologie der Psychose. Dieses Konzept ist im Einklang mit einem neuen Ansatz, der auf die Entwicklung eines daten-getriebenen Klassifikationssystems abzielt, basierend auf einem dimensional Ansatz der Psychopathologie, d.h. die Eingliederung der „vollen Reichweite der Variationen, von normal bis abnormal“ (37)

### *Limitationen*

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie, in der keine Kausalitäten abgebildet werden kann. Durch die fehlende langzeitige Beobachtung der subklinischen Gruppe bleibt die Zuordnung dieser Probanden ungenau, sodass es offen bleibt, ob diese Gruppe eine Risikogruppe oder eher eine resiliente Gruppe darstellt. Langzeitstudien sind wünschenswert, um die Frage nach der Persistenz subklinischer Symptome und / oder nach einer möglichen Transformation in eine klinische Psychose zu beantworten, als auch einen potentiell prädiktiven Wert der beobachteten Netzwerkänderungen zu beurteilen.

## VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Fukuda Y, Katthagen T, Deserno L, Shayegan L, Kaminski J, Heinz A, Schlagenhauf F. Reduced parietofrontal effective connectivity during a working-memory task in people with high delusional ideation. *J Psychiatry Neurosci*. 2019;44(3):195-204.
2. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2005;25(1):46-59.
3. Chafee MV, Goldman-Rakic PS. Inactivation of parietal and prefrontal cortex reveals interdependence of neural activity during memory-guided saccades. *Journal of neurophysiology*. 2000;83(3):1550-66.
4. Manoach DS, Press DZ, Thangaraj V, Searl MM, Goff DC, Halpern E, Saper CB, Warach S. Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biol Psychiatry*. 1999;45(9):1128-37.
5. Manoach D. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*. 2003;60(2-3):285-98.
6. Perlstein WM, Dixit NK, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2003;53(1):25-38.
7. Deserno L, Sterzer P, Wustenberg T, Heinz A, Schlagenhauf F. Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. *J Neurosci*. 2012;32(1):12-20.
8. Schmidt A, Smieskova R, Aston J, Simon A, Allen P, Fusar-Poli P, McGuire PK, Riecher-Rossler A, Stephan KE, Borgwardt S. Brain connectivity abnormalities predating the onset of psychosis: correlation with the effect of medication. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(9):903-12.
9. Schmidt A, Smieskova R, Simon A, Allen P, Fusar-Poli P, McGuire PK, Bendfeldt K, Aston J, Lang UE, Walter M, Radue EW, Riecher-Rossler A, Borgwardt SJ. Abnormal effective connectivity and psychopathological symptoms in the psychosis high-risk state. *J Psychiatry Neurosci*. 2014;39(4):239-48.
10. Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ. Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2006;59(10):929-39.
11. Friston K. The disconnection hypothesis. *Schizophr Res*. 1998;30:115-25.
12. Lewis DA, Gonzalez-Burgos G. Neuroplasticity of neocortical circuits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2008;33(1):141-65.
13. Marsman A, van den Heuvel MP, Klomp DW, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of (1)H-MRS studies. *Schizophr Bull*. 2013;39(1):120-9.

14. Schmidt A, Diwadkar VA, Smieskova R, Harrisberger F, Lang UE, McGuire P, Fusar-Poli P, Borgwardt S. Approaching a network connectivity-driven classification of the psychosis continuum: a selective review and suggestions for future research. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:1047.
15. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med.* 2009;39(2):179-95.
16. Lenzenweger MF, Gold JM. Auditory working memory and verbal recall memory in schizotypy. *Schizophrenia Research.* 2000;42(2):101-10.
17. Spitznagel MB, Suhr JA. Executive function deficits associated with symptoms of schizotypy and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research.* 2002;110(2):151-63.
18. Keefe RS, Perkins DO, Gu H, Zipursky RB, Christensen BK, Lieberman JA. A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2006;88(1-3):26-35.
19. Broome MR, Day F, Valli I, Valmaggia L, Johns LC, Howes O, Garety P, McGuire PK. Delusional ideation, manic symptomatology and working memory in a cohort at clinical high-risk for psychosis: a longitudinal study. *Eur Psychiatry.* 2012;27(4):258-63.
20. Griffa A, Baumann PS, Klauser P, Mullier E, Cleusix M, Jenni R, van den Heuvel MP, Do KQ, Conus P, Hagmann P. Brain connectivity alterations in early psychosis: from clinical to neuroimaging staging. *Translational psychiatry.* 2019;9(1):62.
21. Peters ER, Joseph SA, Garety PA. Measurement of delusional ideation in the normal population: introducing the PDI (Peters et al. Delusions Inventory). *Schizophr Bull.* 1999;25(3):553-76.
22. Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *NeuroImage.* 2003;19(4):1273-302.
23. Peters E, Joseph S, Day S, Garety P. Measuring delusional ideation: the 21-item Peters et al. Delusions Inventory (PDI). *Schizophr Bull.* 2004;30(4):1005-22.
24. McTeague LM, Huemer J, Carreon DM, Jiang Y, Eickhoff SB, Etkin A. Identification of Common Neural Circuit Disruptions in Cognitive Control Across Psychiatric Disorders. *The American journal of psychiatry.* 2017;174(7):676-85.
25. Friston KJ, Mechelli A, Turner R, Price CJ. Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics. *Neuroimage.* 2000;12(4):466-77.
26. Stephan KE, Penny WD, Daunizeau J, Moran RJ, Friston KJ. Bayesian model selection for group studies. *Neuroimage.* 2009;46(4):1004-17.
27. Penny WD, Stephan KE, Daunizeau J, Rosa MJ, Friston KJ, Schofield TM, Leff AP. Comparing families of dynamic causal models. *PLoS Comput Biol.* 2010;6(3):e1000709.

28. Choi JS, Park JY, Jung MH, Jang JH, Kang DH, Jung WH, Han JY, Choi CH, Hong KS, Kwon JS. Phase-specific brain change of spatial working memory processing in genetic and ultra-high risk groups of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012;38(6):1189-99.
29. Yaakub SN, Dorairaj K, Poh JS, Asplund CL, Krishnan R, Lee J, Keefe RSE, Adcock RA, Wood SJ, Chee MWL. Preserved Working Memory and Altered Brain Activation in Persons at Risk for Psychosis. *American Journal of Psychiatry.* 2013;170(11):1297-307.
30. Potkin SG, Turner JA, Brown GG, McCarthy G, Greve DN, Glover GH, Manoach DS, Belger A, Diaz M, Wible CG, Ford JM, Mathalon DH, Gollub R, Lauriello J, O'Leary D, van Erp TG, Toga AW, Preda A, Lim KO, Fbirm. Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: the FBIRN study. *Schizophr Bull.* 2009;35(1):19-31.
31. Charlet K, Beck A, Jorde A, Wimmer L, Vollstädt-Klein S, Gallinat J, Walter H, Kiefer F, Heinz A. Increased neural activity during high working memory load predicts low relapse risk in alcohol dependence. *Addiction Biology.* 2014;19(3):402-14.
32. Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR. Aging Gracefully: Compensatory Brain Activity in High-Performing Older Adults. *NeuroImage.* 2002;17(3):1394-402.
33. Nielsen JD, Madsen KH, Wang Z, Liu Z, Friston KJ, Zhou Y. Working Memory Modulation of Frontoparietal Network Connectivity in First-Episode Schizophrenia. *Cereb Cortex.* 2017:1-10.
34. Karlsgodt KH, van Erp TG, Poldrack RA, Bearden CE, Nuechterlein KH, Cannon TD. Diffusion tensor imaging of the superior longitudinal fasciculus and working memory in recent-onset schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2008;63(5):512-8.
35. Ma L, Steinberg JL, Hasan KM, Narayana PA, Kramer LA, Moeller FG. Working memory load modulation of parieto-frontal connections: evidence from dynamic causal modeling. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(8):1850-67.
36. Eger E, Sterzer P, Russ MO, Giraud AL, Kleinschmidt A. A supramodal number representation in human intraparietal cortex. *Neuron.* 2003;37(4):719-25.
37. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC medicine.* 2013;11:126.

## VII. EIDESSTAATLICHE VERISCHERUNG

„Ich, Yu Fukuda, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Eine Studie zur effektiven Konnektivität im Arbeitsgedächtnis-Netzwerk bei subklinischer Wahnerfahrung“ („Dysconnectivity in participants with subclinical delusional ideation“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

---

Unterschrift

## VIII. ANTEILSERKLÄRUNG

Yu Fukuda hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

1. Reduced parietofrontal effective connectivity during a working-memory task in people with high delusional ideation. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2019 May 1;44(3):195-204.

**Fukuda Yu**, Katthagen Teresa, Deserno Lorenz, Shayegan Leila, Kaminski Jakob, Heinz Andreas, Schlagenhaut Florian.

Rekrutierung aller Probanden der Kontrollgruppe, Durchführung aller fMRT-Messungen, Durchführung aller neuropsychologischen Testungen der Kontrollgruppe, statistische Analyse der Verhaltens- und fMRT-Daten aller Probanden (Vorverarbeitung, Einzel- und Gruppenstatistik), Entwurf der Publikation (Manuskript inklusive Tabellen, Graphiken, Supplement), Korrektur des Manuskripts mit Einarbeitung der Kommentare der Koautoren, Revision, Entwurf des Response Letters.

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"NEUROSCIENCES"** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 258 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE	36,952	28.880	0.071380
2	NATURE NEUROSCIENCE	54,399	17.839	0.160740
3	Annual Review of Neuroscience	13,211	15.630	0.020660
4	TRENDS IN COGNITIVE SCIENCES	23,273	15.402	0.046360
5	BEHAVIORAL AND BRAIN SCIENCES	8,195	14.200	0.010940
6	NEURON	82,253	14.024	0.227070
7	PROGRESS IN NEUROBIOLOGY	12,163	13.217	0.018020
8	MOLECULAR PSYCHIATRY	17,452	13.204	0.049670
9	ACTA NEUROPATHOLOGICA	16,462	12.213	0.037060
10	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	41,859	11.412	0.067400
11	TRENDS IN NEUROSCIENCES	19,178	11.124	0.029690
12	JOURNAL OF PINEAL RESEARCH	7,278	10.391	0.008040
13	BRAIN	48,061	10.292	0.077590
14	ANNALS OF NEUROLOGY	34,215	9.890	0.057310
15	FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY	3,516	9.425	0.006600
16	SLEEP MEDICINE REVIEWS	4,980	8.958	0.009730
17	NEUROSCIENCE AND BIOBEHAVIORAL REVIEWS	20,452	8.299	0.047230
18	NEUROSCIENTIST	4,325	7.391	0.009890
19	Molecular Neurodegeneration	2,946	6.780	0.009540
20	CEREBRAL CORTEX	27,496	6.559	0.063240
21	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	23,920	6.403	0.046670
22	NEUROPSYCHOLOGY REVIEW	2,478	6.352	0.004650
23	GLIA	12,781	6.200	0.021920
24	Alzheimers Research & Therapy	1,699	6.196	0.007180
25	MOLECULAR NEUROBIOLOGY	7,338	6.190	0.017440
26	NEURO SIGNALS	653	6.143	0.000670
27	CURRENT OPINION IN NEUROBIOLOGY	13,188	6.133	0.036730
28	Brain Stimulation	3,905	6.078	0.013020
29	JOURNAL OF NEUROSCIENCE	171,800	5.988	0.319910
30	BRAIN BEHAVIOR AND IMMUNITY	10,719	5.964	0.026460
31	NEUROIMAGE	85,630	5.835	0.173210
32	PAIN	35,333	5.445	0.044460
33	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,413	5.347	0.006400
34	NEURAL NETWORKS	8,741	5.287	0.010250
35	BRAIN PATHOLOGY	4,580	5.272	0.008450
36	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	12,787	5.190	0.021640
37	Neurotherapeutics	3,451	5.166	0.008220
38	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	2,759	5.165	0.004970
39	NEUROBIOLOGY OF AGING	20,010	5.117	0.046250

## X. PUBLIKATION

Reduced parietofrontal effective connectivity during a working memory task in people with high delusional ideation. *Journal of psychiatry & neuroscience JPN*. 2019; 44(3):195-204.

<https://doi.org/10.1503/jpn.180043>

### **Abstract**

**Background:** Working-memory impairment is a core cognitive dysfunction in people with schizophrenia and people at mental high risk. Recent imaging studies on working memory have suggested that abnormalities in prefrontal activation and in connectivity between the frontal and parietal regions could be neural underpinnings of the different stages of psychosis. However, it remains to be explored whether comparable alterations are present in people with subclinical levels of psychosis, as experienced by a small proportion of the general population who neither seek help nor show constraints in daily functioning.

**Methods:** We compared 24 people with subclinical high delusional ideation and 24 people with low delusional ideation. Both groups performed an n-back working-memory task during functional magnetic resonance imaging. We characterized frontoparietal effective connectivity using dynamic causal modelling.

**Results:** Compared to people who had low delusional ideation, people with high delusional ideation showed a significant increase in dorsolateral prefrontal activation during the working-memory task, as well as reduced working-memory-dependent parietofrontal effective connectivity in the left hemisphere. Group differences were not evident at the behavioural level.

**Limitations:** The current experimental design did not distinguish among the working-memory subprocesses; it remains unexplored whether differences in connectivity exist at that level.

**Conclusion:** These findings suggest that alterations in the working-memory network are also present in a nonclinical population with psychotic experiences who do not display cognitive deficits. They also suggest that alterations in working-memory-dependent connectivity show a putative continuity along the spectrum of psychotic symptoms.

## LEBENS LAUF

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

## PUBLIKATIONSLISTE

Fukuda Y, Katthagen T, Deserno L, Shayegan L, Kaminski J, Heinz A, Schlagenhauf F: 'Reduced parietofrontal effective connectivity during a working-memory task in people with high delusional *ideation*' *J. Psychiatry Neurosci.* 2019 May; 44(3): 195-204

Kaminski J, Gleich T, Fukuda Y, Katthagen T, Gallinat J, Heinz A, Schlagenhauf F: 'Association of cortical glutamate and working memory activation in patients with schizophrenia: A multimodal proton magnetic resonance spectroscopy and functional magnetic resonance imaging study' *Biol Psychiatry* 2020 Feb 1; 87(3): 225-233

Kaminski J, Mascarell-Maricic L, Fukuda Y, Katthagen T, Heinz A, Schlagenhauf F: 'Glutamate in dorsolateral prefrontal cortex in patients with schizophrenia: A meta-analysis of 1-HMRS studies' *Biol Psychiatry* 2021 Feb 1;89(3):270-277

Fukuda Y, Deserno L, Koch S, Heinz A, Schlagenhauf, F: 'Neural correlates of action and expected value during the anticipation of monetary reward' (in prep.)

## DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. Dr. Andreas Heinz danken, der mir die Möglichkeit gab, meine Dissertation durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Florian Schlagenhaut. Mit seiner intensiven Betreuung und seiner fachlichen Kompetenz habe ich mich stets gut aufgehoben gefühlt und er hat meine wissenschaftliche Ausbildung deutlich vorangetrieben und geprägt. Zudem war er ein wertvoller Mentor, der meine Zeit als Master- und Medizinstudentin mit seiner Gesprächsbereitschaft und Offenheit stets supportiv begleitet hat.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meiner lieben Freundin und Kollegin, Teresa Katthagen. Sie war eine sehr wertvolle Ansprechpartnerin – in guten und schlechten Zeiten –, hat mich wissenschaftlich beraten, ermutigt und meine Zeit als Doktorandin versüßt.

Ich danke auch Lorenz Deserno für die Einführung in die Methodik und die fachliche Beratung.

Auch meinen Freunden und Kollegen, Tobias Gleich, Jakob Kaminski, Rebecca Boehme, Leila Shayegan, Charlotte Pietrock möchte ich danken, die mir so viel Freunde an der Arbeit bereitet hatten, insbesondere auch Markus Rothkirch und Apoorva Rajiv, die uns mit heiteren Büro-Talks beschert haben.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich mit so viel Geduld und Verständnis für eine solange Zeit unterstützt hat. Aus ganzem Herzen bedanke ich mich bei meiner Mutter. Sie war immer für mich da, hat mich beraten, gefordert und immer wieder ermuntert in allen Phasen meiner Ausbildung. Vielen Dank.

Zum Schluss sei den Probanden und den Patienten vielmals gedankt, die überhaupt die Durchführung der Studien ermöglicht hatten.