

精神分裂症的动机缺陷与皮质学习率信号异常有关

Motivational deficits in schizophrenia relate to abnormalities in cortical learning rate signals

D. Hernaus¹, Z. Xu², E. C. Brown³, R. Ruiz¹, M. J. Frank⁴, J. M. Gold¹ and J. A. Waltz¹

¹*Department of Psychiatry; Maryland Psychiatric Research Center, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA*

²*Duke University School of Medicine, Duke Neurobiology, Durham, NC, USA*

³*Hotchkiss Brain Institute, The University of Calgary, Calgary, AB, Canada*

⁴*Department of Cognitive, Linguistic & Psychological Sciences, Dept of Psychiatry and Human Behavior, Brown University, Providence, RI, USA*

Accepted: 2018 by Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience

(translated by zang jie)

摘要：来自精神病谱系的个体在强化学习中表现出障碍。在某些个体中，这些缺陷可能是由多巴胺能投射传递至腹侧纹状体（VS）的奖励预测误差（RPE）信号异常引起的。但是，越来越多的证据表明，在患有精神分裂症（PSZ）的药物治疗群中，VS RPE 信号相对完整。我们假设在 PSZ 中，强化学习缺陷通常与 RPE 信号传导本身无关，而是与前扣带回和背顶前额叶皮层（dmPFC）的功能障碍对学习和行为的影响（即学习速率调节）有关。26 名 PSZ 和 23 名健康志愿者在偶发性突发事件完成了概率增强学习范例。使用计算模型，我们发现了在增强应变变化之前和之后 PSZ 的学习速率调制（ α ）受到损害的证据，其中 PSZ 最多表现为严重的动机缺陷。在由 22 名 PSZ 和 22 名健康志愿者组成的子样本中，我们发现很少有证据显示使用 fMRI 测量的 VS RPE 和 dmPFC 学习速率信号的组间差异。然而，一项后续的心理生理学互动分析显示，与学习速率调节并发的 dmPFC-VS 连接性下降，最明显的是在最严重的动机缺陷患者中。这些发现表明 PSZ 的学习速率调节受到损害，导致响应意外结果调整任务行为的能力降低。在大脑的水平上，学习速率调制缺陷可能与更大的 RL 网络中 dmPFC 的参与减少有关。

1、引言

强化学习 (RL) 是通过奖励和惩罚从行动中学习的能力, 是优化决策的基本机制 (Dayan & Berridge, 2014)。从环境中学习的一个驱动因素是奖励预测误差 (RPE) 信号——结果与期望之间的失配, 认为是源自投射到腹侧纹状体 (VS) 的中脑多巴胺神经元所发出的信号 (Schultz, Dayan, & Montague, 1997; Steinberg et al., 2013)。现在有大量证据表明, 精神错乱谱系群中存在 RL 缺乏症, 从青少年和患有精神病的临床高风险的年轻到患有慢性多发性精神分裂症 (PSZ) 的 (Barch, 2017; Waltz, Demro, 2015b)。

尽管结果参差不齐 (Gold, 2012; Hartmann-Riemer, 2017; Reddy, Waltz, Green, Wynn & Horan, 2016), 但迄今为止有许多研究报道了两者之间的相关性 RL 缺陷和 (临床和亚临床) 阴性症状的严重性, 在某种程度上表明对环境刺激的适应性反应的改变可能在动机缺陷的发作中起重要作用 (Barch, 2017; Strauss, Waltz and Gold, 2014 年)。在一些但并非全部有精神病症状的个体中, RL 缺陷可能与神经水平的异常 VSRPE 信号有关 (Maia & Frank, 2017; Murray, 2008), 并可能与突触前多巴胺增加有关。在神经化学水平发挥功能 (Boehme, 2015)。尤其是在患有动机缺陷的个体中, RL 损伤可能是由于前行愉悦感降低 (Engel, Fritzsche 和 Lincoln, 2013 年; Frost 和 Strauss, 2016 年), 这取决于 VS 功能, 并且已被证明在 PSZ 中会受到影响 (Radua, 2015)。

也许令惊讶的是, 有一些证据表明, 药物 PSZ 中的 VSRPE 信号相对完整 (Dowd, Frank, Collins, Gold 和 Barch, 2016; Gradin, 2011; Waltz, 2010)。迄今为止, 该观察是迄今为止在该文献中最大的患者样本中重复的观察结果 (Culbreth, Westbrook, Xu, Barch, & Waltz, 2016)。此外, 我们实验室的研究表明, 药用 PSZ 的 RL 缺陷与预期值表示的特定损伤有关, 以驱动选择, 推测与眶额叶皮质 (OFC) 的功能相关, 而基于 RPE 的学习与基底节和多巴胺在 PSZ 中的影响较小 (Collins, 2014; Gold, 2012)。后者的观察结果与抗精神病药物治疗后纹状体中与奖赏相关的信号标准化相关 (Nielsen, 2012)。

因此, 尽管先前的工作报道了精神病谱中的纹状体 RPE 信号发生了改变 (Murray, 2008; Schlagenhauf, 2014), 但也有许多报道 (通常是用药的) PSZ 伴有 RL 缺陷但纹状体 RPE 信号完整 (Culbreth, 2016; Waltz, 2010)。基于这些观察, 我们假设一种确定 RPE 对学习 and 行为的影响的机制, 而不是信号化 RPE 本身,

可能会导致 PSZ 的 RL 缺乏。在 RL 的计算模型中 (Sutton 和 Barto, 1998), 称为学习率 (α) 的参数充当 RPE 的乘数 (表示为 δ), 以确定在更新 RPE 表示时对每个 RPE 信号加权的数量。刺激或作用值或刺激-反应关联强度。较高的学习率并不总是适应性的。在平稳但概率较大的环境中, 降低学习率有助于避免对随机结果过于敏感。但是, 当突发事件发生变化或不确定时, 就需要更高的学习率 (Behrens, Woolrich, Walton 和 Rushworth, 2007; Franklin 和 Frank, 2015)。有证据表明, 学习率是动态的, 随学习环境的波动而变化, 学习率调节的基础电路包括多个额叶皮质区域, 包括背侧扣带回皮层 (dACC) (Behrens, 2007 年) 和背侧前额叶皮层 (dmPFC) (Krugel, Biele, Mohr, Li 和 Heekeren, 2009 年; McGuire, Nassar, Gold 和 Kable, 2014 年), 大脑区域也牵涉到从结果中学习, 期望更新 (Behrens, 2007 年; McGuire, 2014 年) 以及快速, 灵活的决策制定 (Krugel, 2009 年)。

在药物性 PSZ 中, 我们先前曾报道额叶皮层中与结局相关的异常信号 (Waltz, 2010) 和预期值表示受损 (Gold, 2012), 这被认为取决于完整的眶额叶皮层功能 (Metereau & Dreher, 2015 年)。在这两项研究中, 这些障碍都随着动机缺陷的严重程度而扩大。在不确定的环境中, 其他多个小组也报告了异常的额叶前额活动性 (或额顶连接性), 并伴有更新 (Kaplan, 2016; Koch, 2010; Paulus, Frank, Brown 和 Braff, 2003)。尽管这些发现表明学习速率调制的异常可能导致 PSZ 的 RL 缺陷, 即使 RPE 信号完整无缺, 也没有对该群进行动态学习速率调制的系统研究。

为了直接检验该假设, 我们对药物治疗的 PSZ 和健康志愿者 (HV) 进行了概率 RL 范例处理, 涉及从三组不同补强率的纸牌中进行选择。使用决策的计算模型, 我们根据强化应急情况变化的试验, 量化了受试者对学习率的动态调节。利用功能性磁共振成像 (fMRI), 我们还使用基于模型的分析在大脑中分离了 RPE 和学习速率调节信号, 期望完整的 VS 但相对于 HV 改变了药物 PSZ 中的 dmPFC 信号。最后, 如果缺乏学习率调制导致含药 PSZ 的 RL 缺乏, 那么这可能是信号传递和利用 RPE 的区域之间耦合降低的结果。因此, 我们进行了心理-生理互动 (PPI) 分析, 调查了 dmPFC 与认为在任务稳定和不稳定阶段信号 RPE 的区域之间的相关性。对于所有这些分析, 我们希望观察到 PSZ 中与学习率相关的活动中最大的缺陷, 其中最严重的是动机缺陷。

2、方法

2.1、参加者

招募了 27 名符合精神分裂症或精神分裂症诊断标准的参与者，并在年龄，性别，种族和父母教育方面匹配了 25 个 HV。所有参与者均提供了由马里兰大学医学院的机构审查委员会批准的方案的书面知情同意书（协议 HP-00051996）。我们通过马里兰州精神病学研究中心或附近其他社区精神卫生中心的诊所招募了 PSZ。使用 SCID-I 确认了 PSZ 中存在精神分裂症或精神分裂性情感障碍的诊断，以及 HV 中不存在临床疾患（First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 1997）。使用 SIDP-R 可以确定 HV 中没有 AxisII 格障碍（Pfohl, Blum, Zimmerman 和 Stangl, 1989）。所有 PSZ 均采用稳定的抗精神病药物治疗方案（在参加研究的 4 周内药物剂量或类型没有变化；抗精神病药物的详细信息和氟哌啶醇效物可在表 S1 中找到）。主要排除标准包括：怀孕，当前非法药物使用（通过尿液筛查验证），药物依赖史（SCID-I），神经系统疾病和/或影响研究参与的医疗状况（例如慢性，不受控制的高血压或糖尿病）。在研究开始之前的 24 小时内，要求参与者戒酒，并通过呼吸检测仪进行确认。为了避免尼古丁戒断的任何潜在影响，允许吸烟者在研究之前吸烟。

Table 1 Sample demographics

	HV (n = 23)	PSZ (n = 26)	t/X^2	<i>p</i>
Age	34.92 (10.80)	39.61 (11.88)	-1.44	0.16
Gender [F, M]	[9, 14]	[7, 19]	0.83	0.36
Race				
<i>African American, Caucasian, other</i>	[8,14,1]	[8,16,2]	0.28	0.87
Education level (years)	15.39 (1.70)	13.19 (2.50)	3.55	<0.01
Maternal education level	15.00 (2.86)	13.62 (2.79)	1.69	0.10
Paternal education level	13.70 (3.25)	14.08 (3.01)	-0.42	0.67
WASI-II IQ score	114.04 (12.81)	103.93 (13.00)	2.75	<0.01
MATRICES domains*				
<i>Processing speed</i>	52.71 (9.77)	42.41 (9.43)	3.52	<0.01
<i>Attention/vigilance</i>	49.38 (9.63)	46.59 (11.80)	0.85	0.40
<i>Working memory</i>	50.67 (9.89)	42.32 (11.03)	2.61	0.01
<i>Verbal learning</i>	51.48 (8.84)	43.23 (10.14)	2.84	<0.01
<i>Visual learning</i>	44.48 (11.70)	42.59 (13.35)	0.49	0.63
<i>Reasoning</i>	50.43 (9.57)	49.14 (8.59)	0.47	0.64
<i>Social cognition</i>	51.71 (8.98)	41.05 (11.75)	3.34	<0.01
Smoking status [yes, no]	[6, 17]	[13, 13]	2.94	0.09
Antipsychotic medication				
<i>Total haloperidol</i>		11.70 (7.18)		
Clinical ratings				
<i>BPRS positive</i>		1.97 (1.02)		
<i>BPRS negative</i>		1.76 (.68)		
<i>BPRS disorganization</i>		1.18 (.31)		
<i>BPRS total</i>		32.58 (7.77)		
<i>SANS avolition</i>		1.86 (1.43)		
<i>SANS anhedonia</i>		2.44 (1.01)		
<i>SANS total</i>		23.92 (13.54)		

2.2、临床和认知评估

为了研究动机缺陷严重程度对学习率调节的潜在影响，我们使用了阴性症状评估量表（SANS）。SANS 数据由训练有素且经验丰富的临床研究员收集。在同一疗程中收集了简短的精神病学评定量表（BPRS）评分，并使用阳性症状因素（可疑性，

幻觉, 不寻常的思想含量, 夸大程度)来衡量阳性症状的自觉程度(McMahon, 2002)。同一位临床研究员使用韦氏智能量表(WASI-II)(韦氏, 2011年)和在MATRICS共识认知电池上的表现评估了一般认知能力(智商; 智商)(Nuechterlein, 2008年)。根据Andreasen的观点, 抗精神病药物的剂量已转换为氟哌啶醇当量。(2010)。

2.3、强化学习范式

我们使用了Krugel先前研究改编的概率RL任务(2009)(图S1为图形概述)。参与者使用右手的食指(2,000ms)从三张纸牌中选择了一张, 用颜色(黑色, 红色和蓝色)标识。在短暂的刺激间隔(伪随机设置为2,000、4,000或6,000毫秒)和卡片翻转动画(~200毫秒)之后, 参与者被告知他们选择的结果(1,000毫秒), 这可能是一个胜利(+100点)或损失(-50点)。选择是概率性的, 选择“最佳选择”会在90%的试验中获得100分的收益(而在10%的试验中损失50分)。选择是概率性的, 选择“最佳选择”会在90%的试验中获得100分的收益(在10%的试验中损失50分)。指示参与者尝试尽快确定最佳套牌(即具有最高期望值的套牌); 他们还被告知, 有时新选项会成为最佳选项。实际上, 这发生在受试者在9项试验中选择了8次最佳套牌之后(允许1种非最佳选择)。该任务包括160个试验, 分为4轮, 每轮40个试验(每次试验持续约7分钟; 总任务持续时间刚刚超过28分钟)。选项位置仅在每轮之间改变, 而在每轮内没有改变。在执行任务之前, 参与者接受了培训课程, 他们在其中接受了任务指导, 完成了练习课程, 并有机会提出问题。实验后, 将获得的总积分除以1,000(表S2中报告的每个组的总收入)。

2.4、计算建模

我们使用针对强化意外情况的突然和动态变化而优化的算法对性能数据进行建模(Krugel, 2009; Sutton & Barto, 1998)。使用每个选项的预期奖励 $q_i(t)$, 根据式1中描述的softmax函数计算选择选项 $p_i(t)$ 的概率。

$$p_i(t) = \frac{e[\gamma \cdot q_i(t)]}{\sum_{j=1}^n e[\gamma \cdot q_j(t)]} \quad (1)$$

根据先前的工作(Rescorla 和 Wagner, 1972; Sutton 和 Barto, 1998), RPE $\delta_i(t)$ 可操作为期望奖励 $q_i(t)$ 与实际奖励 $r_i(t)$ 之间的差, 即如方程式 2 所示。

$$\delta_i(t) = r_i(t) - q_i(t) \quad (2)$$

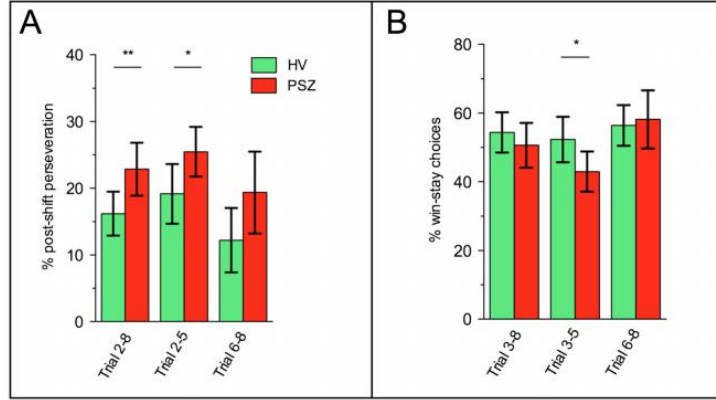


图 1: PSZ 中增加的轮班坚持和减少的获胜选择。a 与 HV 相比, PSZ 在紧急情况突然改变后表现出更大的坚持(即, 选择先前最好的卡片组), 尤其是在紧随其后的试验中。b 此外, 在权变发生后, 立即观察到从纸牌中重新采样的趋势有所降低, 从而导致了先前的测试获胜。请注意, 轮班后的坚持率是在轮班后 2-8 次试验中计算得出的; 试验 2 是参与者收到有关偶然性变化的反馈后的第一次试验。轮班 3-8 次试用时计算了获胜选择。试用 3 是参与者可以选择获胜的最早机会(在转移到新套牌之后)。估计数是根据前五个阶段计算的。** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, 条形图表示 95% 的置信区间

然后, 可以将遵循 RPE 的奖励期望更新公式化为公式 3, 其中学习率 α 充当 RPE 的乘数。换句话说, α 确定 RPE 用于更新期望的强度。

$$q_i(t) = q_i(t-1) + \alpha \cdot \delta_i(t-1) \quad (3)$$

考虑到任务的动态性, 在奖励意外事件发生变化后, 特别有可能发生奖励期望更新, 因此, 除 RPE $\delta(t)$ 外, 还估算了学习率 $\alpha(t)$ 。试验基础, 类似于克鲁格(Krugel)。(2009)。一种有用的启发式方法是, 为了防止过度更新为单个伪造 RPE, 学习者可以跟踪 RPE 的最新历史, 并在整个试验中预测误差增加时提高学习率, 反之, 在误差减少时则相反。因此, 我们首先计算 RPE 的绝对值(无符号惊喜程度), 并将其累加(式 4)以表示最近的平均预测误差:

$$|\delta(t)| = |\delta(t-1) \cdot (1-\alpha(1))| + \delta(t) \cdot \alpha(t) \quad (4)$$

其中, $\alpha(t)$ 是确定试验 1 的初始学习率的参数。接下来, 是绝对平滑 RPE 的斜率 $m|\delta_i(t)|$ 。计算得出平均误差是增加还是减少的度量, 并标准化为平均 RPE (因此它与标度无关):

$$m(t) = \frac{|\delta(t)| - |\delta(t-1)|}{[(|\delta(t)| + |\delta(t-1)|)/2]} \quad (5)$$

如等式 6 所示，学习率 $\alpha(t)$ 固定在 0 和 1 之间， β 参数估计 RPE 斜率 m 对学习率 α 的影响。小的 β 值表示学习率的动态变化，而较高的学习率动态则可以忽略不计[即，学习率与 $\alpha(1)$ 的差异不大] (Krugel, 2009)。

$$f(m) = \text{sign}(m) \cdot \left[1 - e^{-(m/\beta)^2} \right] \quad (6)$$

最后，使用函数 f 计算 α 的逐次试验估计，其中 $\alpha(t)$ 根据正斜率 m 和负斜率 m 分别增加和减小 (式 7)。

$$\begin{aligned} \text{If } m > 0; \alpha(t) &= \alpha(t-1) + f[m(t)] \cdot [1 - \alpha(t-1)] \\ \text{If } m < 0; \alpha(t) &= \alpha(t-1) + f[m(t)] \cdot \alpha(t-1) \end{aligned} \quad (7)$$

因此，如果斜率 m 为正 (误差在增加)，则学习率将向 1 增加，而如果其为负，则学习率将被驱动为 0。请注意，当 β 值为 β 时，该模型将减小为恒定学习率模型很大，即 $f(m) \sim 0$ 。根据先前的工作，固定了 α ($0.01 > \alpha < 0.9$)， β (> 0.01) 和 γ (> 0.001) 的参数初始化范围 (Krugel, 2009)。补充文本 1 包含模型选择过程的详细说明，后验预测以及不同 β 值对模拟性能的影响的演示。表 S3 报告了模型拟合和获胜模型的各项参数。

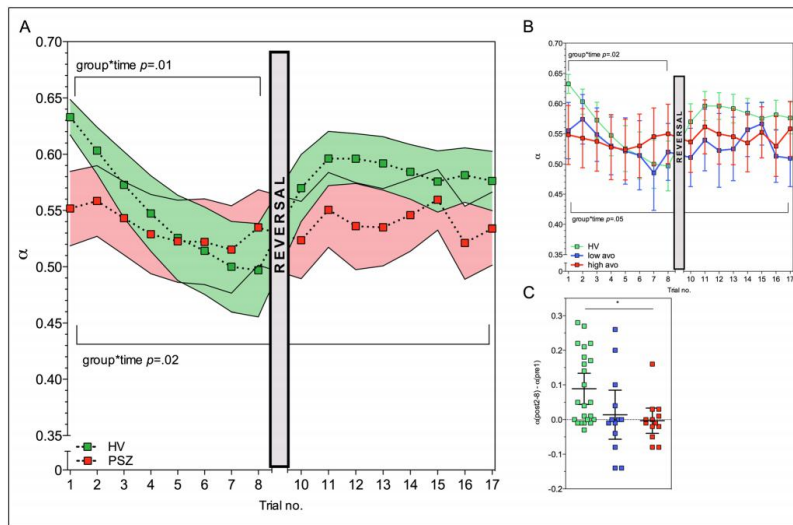


图 2 学习率调制缺陷随着动机缺陷严重程度的增加而增加。相对于 HV，PSZ 表现出学习速率调制的降低，尤其是在导致偶然性转变的试验中。实线代表 SEM。* $p < 0.05$ 。b 对于具有最严重的动机缺陷的 PSZ，在导致意外事件转变的试验中降低的学习率调制尤其明显。在所有试验中，这些 PSZ 几乎没有显示出学习速率调制。c 相对于 HV，具有更大的动机缺陷的 PSZ 进一步证明了偶然性转移后学习率的增加较小，偶然性转移被定义为试验后 8 班前与试验 2-8 (B11-17) 后班之间的差异

2.5、FMRI 采集和预处理

在参与者完成 RL 任务的同时，在 3T Siemens Trio 扫描仪（德国，埃尔兰根）上获取了全脑功能性 EPI 图像。我们使用以下参数获取了 852 个 T2* 加权图像：n 个切片=81；TR=2s；TE=30 毫秒；FA=90°；体素尺寸=1.5mm³；FOV=22x22 厘米；矩阵大小=128x128。此外，我们获得了具有标准参数的 T1 加权结构图像（MPRAGE）（n 个切片=192；TR=8.6s；TE=4ms；FA=20；体素大小=1mm³），以供解剖参考。为了最大程度地减少头部移动，使用了泡沫垫。

Table 2 No group differences in free parameters

Parameter	HV (n = 23)	PSZ (n = 26)	t	P p
$\alpha(1)$	0.68 (0.25)	0.64 (0.27)	0.52	0.61
β	3.77 (4.03)	3.70 (4.33)	0.06	0.95
γ	1.76 (0.69)	1.50 (0.50)	1.57	0.12

使用 AFNI 软件包对数据进行预处理和分析（Cox, 1996）。预处理步骤包括 EPI 和解剖图像的共配准，翘曲到 Talairach 空间（使用 452 国际大脑映射协会模板，这会将图像上采样到 1.5 毫米的各向同性体素），并使用 6 平滑-mmFWHM 内核。与其他工作保持一致（Shine et al., 2016），在任何平面上位移大于 0.5mm 的体积均被排除在分析之外，

超过 20% 的排除体积被排除在分析之外。在此基础上排除了三名参与者。使用 SPM12 的分割算法（默认设置）对解剖图像进行分割，并检查其是否合适。以与以前的工作类似的方式（Heraus, Casales Santa, Offermann 和 Van Amelsvoort, 2017），构建了整个样本的平均灰质图像，随后将其用于在小组级分析中全面掩盖灰质。

2.6、FMRI 数据分析

基于模型的功能磁共振成像 GLM 的关注回归指标为结局发作时间，通过 RPE[$\delta(t)$] 和学习率[$\alpha(t)$] 的逐次估算进行幅度调制（在单独的 GLM 中）。额外添加了 8 个无意义的回归变量（刺激引起无响应，Btoo 慢反馈和 6 个运动表情参数的表示时间）。所有感兴趣的回归变量和无关注的 Btoo 慢反馈回归变量均为 2s 的棚车函数。我们将线性回归模型与序列相关的 ARMA (1,1) 建模一起使用。

dmPFC 与其他大脑区域之间学习速率相关的功能连接的强度使用 PPI 分析进行了研究（O'Reilly, Woolrich, Behrens, Smith 和 Johansen-Berg, 2012 年）。我们为

每个参与者选择了每项强化偶发性转变之前的 8 个试验，以及每次移位后的 8 个试验，并区分了失速调节试验和 Bnonlearning 调节试验。标记为“失学率调节试验”，而班前 5-8 的试验和班后 5-8 的试验被标记为 Bnonlearning 速率调节试验。可以肯定的是，他们是在最佳平台上进行采样的，因此需要利用 RPE 信号来快速更新其期望值（学习率较高）。相反，非学习率试验被认为代表了一个稳定的环境，在这种环境中，参与者很可能意识到他们是从最佳平台中取样的，因此可以更新期望值，使其更逐渐地更新（学习率较小）。请注意，在可能发生强化应变突然变化之前，最少要进行 8 次试验。用于 PPI 分析的 GLM 包含心理回归指标（学习率调节试验=1，非学习率调节试验=-1）。

除了全脑分析之外，还从文献中选择了无偏 ROI。作为与学习速率调制始终相关的区域（McGuire, 2014），我们决定了 dmPFC 的 1026mm³（304 个功能体素）区域（图 S3A）。dmPFC 区域（峰值体素 x=3, y=8, z=51）是在对意外，不确定和奖励驱动学习的联合分析中确定的，表明可靠参与了学习率调制（McGuire）（2014 年）。此外，该区域与先前与结果驱动的行动选择相关的区域表现出高度重叠（Mars, 2005）。在体素水平阈值 $p < 0.005$ 时，在整个样本中观察到了一个大的簇，该簇包含 dmPFC（簇大小=381 体素，峰值体素坐标 x=1, y=13, z=52），这表明 dmPFC 活性跟踪我们样本中的逐项试验学习率。

鉴于 VS 已在 RPE 信号中建立了良好的参与，因此我们另外决定了由 DesaiLabAFNI 地图集（https://afni.nimh.nih.gov/pub/dist/doc/program_help/whereami.html；图 S3B）。因此，我们的 ROI 涵盖了与信号 RPE 有关的区域，以及被认为使用 RPE 更新期望的区域。对于组级分析，从上述 ROI 中提取平均 beta 值并将其转换为 Z 分数。将 ROI 活动阈值设置为 $p < 0.005$ （相对于 0），并针对大量统计 ROI 测试（ $n=2$ ）对活动的组差异进行 Bonferroni 校正。

2.7、统计分析

在 52 名参与者的总样本中，排除了两个 HV，因为它们从未经历过紧急情况突然改变的情况。一个 PSZ 在所有试验中大约一半（48.75%）均未产生反应，也被排除在外。因此，对来自 26PSZ 和 23HV 的 RL 性能数据进行了进一步分析。与先前的工作一致（denOuden, 2013; Waltz & Gold, 2007），这些分析包括：逆转次数，收益总额，无论结果如何均在后续试验之间切换，在每次试验后重新取样获胜（获

胜），损失后换牌（输球），以及在不考虑结果的情况下（逆转后的持球），有选择逆转牌组的趋势。

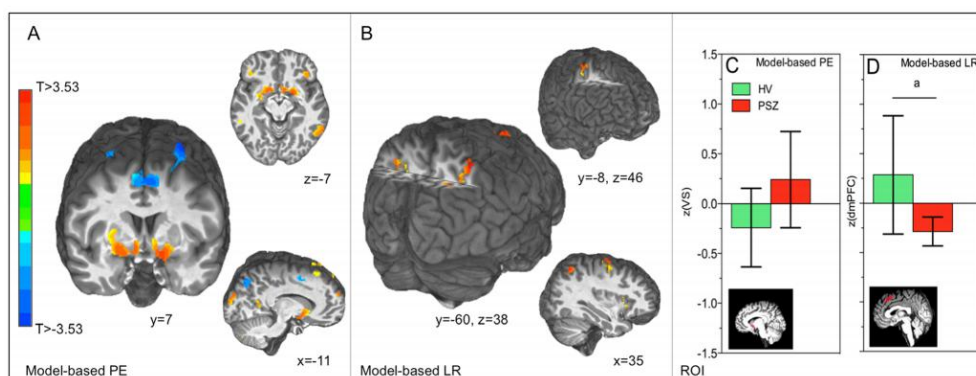


图3 全脑和ROI fMRI分析。在(a) VS, (b) 顶叶小叶和其他多个脑区中观察到了强健的RPE和LR信号(表3)。在随后的ROI分析中, (c) VSRPE信号未观察到组差异, 而(d) dmPFC学习速率信号观察到了组差异的趋势。a=趋势显著($p=0.06$), 条形图表示95%的置信区间。PE=预测误差, LR=学习率

对于功能磁共振成像分析, 由于与采集方案相关的相位不稳定伪像($n=3$), 技术失误导致功能磁共振成像数据集不完整($n=1$)和运动过度($n=1$; 请参阅其他信息), 另外五名参与者被排除在外详情请参阅第2.5节。因此, 对22HV和22PSZ的样品进行了fMRI分析。

根据我们小组先前的工作(Gold, 2012; Waltz, Brown, 2015a), 我们使用SANS自愿分量表的平均项目得分作为动机缺陷严重程度的量度, 以评估动机缺陷严重程度和与学习率调节相关的神经信号之间的潜在关系。鉴于我们的许多SANS项目都是双峰分布的, 以及先前的工作报告了在高动机缺陷者中最大的表现障碍(Gold, 2012), 我们创建了高和低的动机缺陷亚组。SANSavolition子量表的中位评分(以PSZ计)为1.50, 得出了合理的亚组截止评分(所有PSZ样本中的13分对13; 具有可用fMRI数据的所有PSZ样本中的11分对11)。我们还研究了症状严重的影响。平均BPRS阳性症状因子得分的中位数也为1.50, 这导致在具有可用fMRI数据的所有PSZ样本中分别为14vs.12和13vs.9的亚组。

3、结果

3.1、统计样本

参加者的年龄，性别，种族和父母受教育程度进行了匹配。参加者的教育程度，通过 WASI-II 测量的智商得分以及 MATRICS 共识认知电池表现的某些子量表（表 1）存在显着的群体差异。

3.2、强化学习表现

当比较所有试验的组时，HV 和 PSZ 在完成的阶段数（图 S4），总收益，转换，胜任或失班行为（表 S2）方面没有显著差异。但是，有证据表明，逆转后 PSZ 的性能会有细微的缺陷。在前 5 个阶段之后的试验 2-8 中（所有参与者达到了 79.59%），PSZ 显示出班后坚持性增加。也就是说，在意外情况突然发生变化之后，更经常从选项上采样出在发生变化之前最佳的 PSZ ($t_{47}=-2.63$, $p=0.01$; 图 1a; 图 S5 为逐次试验概述)，这是在早期试验中尤其明显（试验 2-5; $t_{47}=-2.26$, $p=0.03$; 图 1a）。当比较所达到的所有阶段时，趋势水平上仍存在班际坚持后的组间差异，其中包括表现特别出色的参与者 ($t_{47}=-1.9$, $p=0.06$)。PSZ 轮班后坚持率的增加可能会导致反转后其他牌组的采样不足，这反映在早期试验中胜任选择的减少 ($t_{47}=2.19$, $p=0.03$; 图 1b)。虽然损失保持不变（即损失后重新对选项进行采样），但在逆转后的早期试验中，PSZ 的数值较大 ($M=10.26\%$, $SD=14.87$)，而 HV 的数值更大 ($M=5.46\%$, $SD=8.64$)，这没有达到显著性 ($t_{47}=1.34$, $p=0.19$)。

3.3、计算建模参数

除了第 3.4 节中报告的逐次试验学习率估计值的变化以外，在自由参数方面未观察到显着的组差异，包括第一次试验的学习率（表 2）。

3.4、学习率调制

接下来，我们在强化意外情况突然发生变化之前和之后提取了 8 个试验的逐项试验学习率估算值。重复测量方差分析，以组为受试者间因素，并以 1-8 班前预试作为受试者内因素，揭示了学习率预班斜率的显著组差异 ($F_{2,116}=4.27$, $p=0.01$)，因为 HV 显示出比 PSZ 更大的学习前下降率（图 2a）。当比较所有 16 个时间点上的组时，学习率斜率差异也很明显 ($F_{6,257}=2.74$, $p=0.02$; 图 2a)，其中 HV 的学习率遵循显着的 ($p<0.001$) 二次趋势。这些结果表明，HV 显示出学习速率调制的动态变化，这是环境稳定性的函数，而 PSZ 中不存在这种变化。

有趣的是，班前学习率斜率的群体差异似乎是由 PSZ 驱动的，其动机缺陷评分最高。当对高和低意志力亚组重复分析时，观察到了显着的逐时交互作用

($F_{5,114}=2.73$, $p=0.02$; 图 2b)。比较各个斜率(总体组主效应 $F_{2, 46}=4.44$, $p=0.02$)，我们观察到 HV 与高消散亚组 ($p_{\text{Bonferroni 校正}}=0.02$) 之间存在显著差异，但在 HV 与低消散亚组 ($p_{\text{Bonferroni}}$) 之间没有显著差异。低和高阳性症状亚组之间的轮班前学习率斜率没有差异 ($p_{\text{Bonferroni 校正}}=0.99$)。

此外，我们还观察到了空战严重程度对班后学习率的影响。当我们观察班次前 8 次试验的学习率变化时，参与者显然已经确定了最佳套牌；班次 10-17 次试验后，学习者的学习率变化了，参与者需要找到新的最佳套牌，我们观察到参与者组的主要影响 ($F_{2,46}=4.58$, $p=0.02$; 图 2c)，从而使 HV 显示出比高通量 PSZ 更高的班次前后学习率变化 ($p_{\text{Bonferroni 校正}}=0.03$)，与 HV ($p_{\text{Bonferroni 校正}}=0.09$) 相比，低容量 PSZ 表现出相似但不明显的缺陷。在低和高阳性症状亚组之间未观察到班后学习率的差异 ($p_{\text{Bonferroni 校正}}=0.99$)。

Table 3. Whole-brain one-sample *t* tests

Region	Coordinates (MNI)			Direction	Cluster	Min. clust. size
	X	Y	Z			
Model-based PE (3A)						459
L inf. parietal lobule	-43	-38	41	<0	2052	
L mid. temporal gyrus	-53	-68	17	>0	1291	
L precentral gyrus	-29	-18	77	<0	1007	
L putamen	-14	5	-11	>0	904	
L cerebellum	-24	-75	-62	>0	888	
L pos. cingulate	-2	-50	14	>0	804	
R putamen	19	3	-11	>0	773	
L sup. frontal gyrus	-5	5	53	<0	639	
R precentral gyrus	30	-16	69	<0	589	
R inf. parietal lobule	36	-49	41	<0	562	
R inf. temporal gyrus	60	-57	-15	>0	497	
L inf. frontal gyrus	-49	30	15	>0	472	
Model-based LR (3B)						167
R sup. parietal lobule	39	-65	55	>0	306	
L sup. parietal lobule	-38	-68	48	>0	267	
R sup. frontal gyrus	32	-11	70	>0	218	
dmPFC PPI (3C)						222
R inf. Parietal lobule	48	-46	59	>0	340	

总而言之，这些结果表明 PSZ 在通过学习率调节动态地更新期望方面显示出缺陷，这种缺陷在具有严重动机缺陷的 PSZ 中更为明显，而在具有较大积极症状的 PSZ 中则没有。

3.5、全脑分析

不出所料，在具有可用 MRI 数据的所有样本中，RPE 的试验估计与 VS 中的 BOLD 信号时程密切相关 (图 3a; 表 3A) ($n=44$)。另一方面，对学习率的试验性估计与额叶和顶叶皮质的 BOLD 信号时程相关 (图 3b; 表 3B)，这与先前的研

究表明，在此过程中额叶顶网络的活动增加有关易变环境中的决策任务（Behrens, 2007; Koch, 2010; McGuire, 2014）。在体素水平阈值为 $p < 0.005$ 时，还观察到 dmPFC 中与学习率相关的活动（集群大小：381，峰体素： $x=3, y=8, z=51$ ）。全脑分析显示，在足以校正整个大脑的多个比较中幸存下来的任何簇中，RPE 或 LR 相关活性之间没有组间差异。

3.6、感兴趣区域分析

在整个样本中，VSRPE ($t_{43}=5.75, p < 0.001$) 和 dmPFC 学习速率信号 ($t_{43}=3.04, p=0.004$) 显著大于零，这与我们的全脑分析结果一致。此外，更大的 dmPFCLR 信号与整个样本中最佳选择的百分比呈正相关（Pearson 的 $r=0.36, p=0.02, n=41$ ，3 个参与者从均值中去除了 $>2.5SD$ ）。与以前的工作一致，VSRPE 两组之间的信号无差异 ($t_{42}=-1.61, p=0.12$; 图 3c)。对于基于模型的 LR 分析，有一个趋势是 dmPFC 中的差异，HV 显示 dmPFC 中学习率和活动的试验评估之间的联系比 PSZ 更大 ($t_{42}=1.93, p=0.06$; 图 3d)。尽管 dmPFC 有观察到的趋势，但这些分析并未为与 RPE 的预期更新或信号传递相关的区域损伤提供清晰的证据。

3.7、学习速率调制相关的功能连接

接下来，我们进行了 PPI 分析，以研究 dmPFC 与大脑其余部分之间学习速率调制相关的功能连通性。在整个样本中，dmPFC 和顶叶小叶之间的功能连接从非学习速率调节试验变为学习速率调节试验（表 2C; 图 4a）。在后续的 ROI 分析中，我们观察到 dmPFC-VS 功能连接的整体差异 ($F_{2,46}=3.74, p=0.03$)，在去除一个小于 2.5 的 HV 离群值之后，该差异变得非常重要。IQR ($F_{2,45}=3.95, p=0.008$)。具体来说，我们观察到从非学习到学习速率调节试验，HV 和低意志力亚组显示出增加的 dmPFC-VS 功能。DMPFC-VS 的功能连通性在高航空组中有所降低（HV 与高航空亚组 $p_{\text{Bonferroni}} \text{校正}=0.01$ ；低与高航空亚组 $p_{\text{Bonferroni}} \text{校正}=0.02$; 图 4b）。在低和高阳性症状亚组之间，DMPFC-VS 的功能连接性无差异（ $p_{\text{Bonferroni}} \text{校正}=0.99$ ）。综上所述，这些结果表明发信号通知 RPE 的区域与利用 RPE 更新预测的区域之间的耦合减少。根据我们的建模结果，在具有较高运动缺陷的 PSZ 中，连接性变化最多。

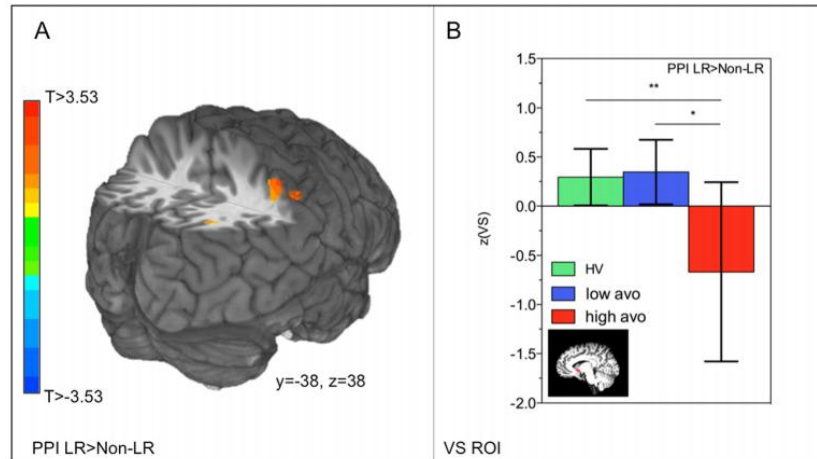


图 4 PSZ 中学习速率调制相关的 dmPFC-VS 耦合降低。在整个样本中，dmPFC 与壁下小叶之间的全脑功能连接从非学习率提高到学习率试验。b 在 VS 的后续 ROI 分析中，观察到从功能较弱 HV 和 PSZ 的功能性连接性增加到非学习型到学习率试验，而在动机性更严重的 PSZ 中观察到 dmPFC-VS 连接性降低。 $**p < 0.01$ ， $*p < 0.05$ ，条形图表示 95% 的置信区间。LR=学习率

3.8、与临床变量的相关性

总氟哌啶醇效的抗精神病药水平与上述报告的绩效指标或功能磁共振成像分析均不相关（所有 $p < 0.46$ ）。在具有 MATRICS 数据的所有参与者样本中（ $n=43$ ），总体 MATRICS 得分与总阶段数之间的相关性呈显著趋势（Spearman 的 $\rho=0.29$ ， $p=0.06$ ），但我们未发现总体 MATRICS 得分之间存在显著关系逆向学习率调制的斜率（Spearman $\rho=0.01$ ， $p=0.98$ ）。在整个样本中（ $n=49$ ），年龄与达到的阶段呈负相关（Spearman 的 $\rho=-0.41$ ， $p=0.003$ ），而不与逆向学习率调制的斜率相关（Spearman 的 $\rho=-0.18$ ， $p=0.22$ ）。添加 MATRICS 得分，吸烟状况或年龄作为协变量不会改变结果。

4、讨论

在本报告中，我们提供了 PSZ 学习速率调制受损的证据，从而导致了针对意外结果调整任务行为的能力降低。此外，我们在变化的任务环境中观察到 dmPFC-VS 功能连接异常，这可能暗示着 PSZ 中缺乏学习速率动态可能与 RL 网络完整性的降低有关。在行为和神经方面的询问中，我们观察到动机障碍高的 PSZ 缺陷更大，这再次将强化学习受损的方面与不良症状严重程度联系起来。

长期以来，精神分裂症与持续的坚持感增加（Lysaker, Bell, Bryson 和 Kaplan, 1998 年）和对绩效反馈的自适应反应能力下降（Cicero, Martin, Becker 和 Kerns,

2014年; Mahurin, Velligan, & Miller, 1998)。这种无法自适应地调节行为的行为以前与计划未来决策时对响应历史的依赖增加有关 (Paulus, Geyer 和 Braff, 1999年), 也与选择的期望值的下降表示有关 (Gold, 2012; Waltz & Gold, 2016)。在这里, 我们对这项工作进行了扩展, 并提供了一种可能会使期望值降低的机制。就是说, 对正确传播的教学信号的利用不足可能是选择坚持的基础, 从而阻碍了期望值的精确和自适应表示的形成。我们观察到在相对稳定的情况下 (预移位) 学习速率调制的减小较小, 这表明相对于 HV, PSZ 中动态学习速率调制的减小。我们的观察进一步支持了这种观点, 即相对于 HV, 在不稳定的情况下 (移位后), PSZ 中学习速率调制的增加较小。我们的亚组特异性效应表明, 学习速率调节缺陷可能与耐力缺陷的承受能力特别相关, 但与阳性症状无关。重要的是, 应该注意的是, 这些分析是在 PSZ 的亚组中进行的, 因此应谨慎解释症状的特异性。

与先前的多项研究结果一致 (Culbreth, 2016; Dowd, 2016; Waltz, 2013; Waltz, 2010), 我们发现 HV 和 PSZ 之间的纹状体 RPE 信号无差异。具体而言, 对于使用 RPE 的逐项评估进行基于模型的分析, 在 VS 中未观察到明显的组差异。正如我们在引言中指出的那样, 并且鉴于先前的工作显示 RPE 编码存在缺陷 (Murray, 2008; Reinen, 2016; Schlagenhauf, 2014), 这些结果可能表明 RL 损伤整个精神病连续体都受不同机制的束缚。尽管我们在当前研究中未观察到抗精神病药物剂量与性能, 模型或 fMRI 结果指标之间有任何关联, 但 RL 损伤的机制仍可能取决于疾病阶段 (处于危险状态, 首发或 PSZ) 或与抗精神病药物对奖励系统的影响有关 (Diederer, 2017; Nielsen, 2012)。总而言之, 我们与 VSRPE 信号相关的结果可能会增加这样的观念, 即在某些 PSZ 组中, 发出意外结果的基本机制不受影响。对不同患者组的直接比较或对抗精神病药物作用的系统研究对于更好地理解可能是精神病连续体中 RL 损伤的不同神经机制至关重要。

值得注意的是, 我们在 ROI 分析中发现了与学习速率调节相关的 dmPFC 活动中组间差异的细微证据。在基于模型的分析中, 我们观察到了一种趋势, 即 HV 会显示出比 PSZ 更大的学习速率调制信号, 鉴于样本量和多个比较的校正, 应谨慎解释。观察到 dACC 中与错误和反应冲突相关的活动减少 (Culbreth, 2016; Dowd, 2016), 与 dmPFC 重叠, 并且改变了 ACC 和额下回中与结果相关的信号 (Kerns) (2005年; Polli, 2008年) 之前在 PSZ 中已经观察到过。此外, 科赫的研究 (2010年) 表明, 药物 PSZ 中没有因环境波动而引起的额叶皮层活动变化。综上所述, 越来越多的证据表明与 PSZ 中预期更新相关的额叶皮质信号传导受阻。在这里, 我们

首次展示了其中一些信号可能特别与学习速率调制受损有关。考虑到学习速率信号已显示出依赖于儿茶酚-邻甲基转移酶（COMT）基因型（Krugel, 2009）并受儿茶酚胺增强的影响（Jepma, 2016），这些缺陷可能归因于脑儿茶酚胺功能的改变。最后，Collins。先前在 HV（2017）和 PSZ（2014）中表明，学习学习能力受到工作记忆的严重影响，这表明我们观察到的某些发现可能是由于工作记忆不足造成的。未来的研究应该研究动态学习速率调制如何受到工作记忆需求（例如负载和延迟）的影响。

当前的结果还为以下想法提供了初步的支持：PSZ 中自适应更新期望值的能力降低可能与发信号并利用 RPE 更新行为的区域之间的耦合降低有关。PSZ 中学习率调制相关的 dmPFC-VS 连接的强度降低，尤其是在动机缺陷更为严重的 PSZ 中。这一发现与 Kaplan 的发现相呼应。（2016 年），他观察到了变更检测网络中 ACC 有效连接的变化。在那项研究中，PFC-中脑有效连接性的增加与妄想严重性有关，而我们观察到，dmPFC-VS 连接性的下降是动机缺陷严重程度的函数。因此，额叶皮质连通性的变化可能与 RL 缺陷密切相关，该机制可能受到某些症状尺寸的不同影响。后者的主张得到了静息状态下皮质-纹状体连通性的正负症状特异性变化的支持（Sarpal, 2015; Wang, 2016; White, 2016）。

总而言之，我们目前的结果表明，异常的学习速率调制是含药 PSZ 中 RL 缺陷的主要特征，即使存在相对未受影响的 RPE 信号传导，也可以解决此类缺陷。在行为方面，学习速率调制障碍可能表现为坚持不懈和/或降低采样环境的倾向，从而干扰了期望值的形成。在功能上，我们为学习速率调制缺陷可能涉及减少 dmPFC 在更大的 RL 网络中的嵌入提供了初步支持。鉴于其对动机缺陷的敏感性，学习速率调节可能会作为一种机械手段来评估旨在减轻精神分裂症阴性症状的未来治疗的疗效。首先，某些报道的功能磁共振成像结果仅在较低的体素阈值下在 ROI 或全脑分析中观察到。我们在严格的全脑阈值下检测全脑组差异的能力可能受到我们样本量和患者亚组使用情况（基于症状严重性）的限制。因此，应初步考虑这些结果，并且有必要进行复制。此外，尽管我们发现具有高阴性症状的个体在神经（PPI）和行为（转换后坚持）方面的学习速率调节缺陷的证据一致，但这些指标并没有直接相关。这可能表明我们的 PPI 表型可能不是所观察到的行为缺陷的基础，尽管我们认为这也很大程度上取决于我们的分析方法。具体而言，我们的 PPI 分析使用了所有可用的实验试验，而我们的建模结果与围绕偶然性变化的高度特定的试验有关。

其次，检测 RL 的神经信号中的组差异的能力与自由参数的计算方式直接相关（Wilson&Niv, 2015）。虽然基于模型的功能磁共振成像分析的学习率对参数估计值的变化具有鲁棒性，但目前尚不清楚...

其次，检测 RL 的神经信号中的组差异的能力与自由参数的计算方式直接相关（Wilson&Niv, 2015）。尽管基于模型的功能磁共振成像分析的学习率对参数估计的变化具有鲁棒性，但尚不确切知道这如何影响 RPE 的估计。尽管如此，我们认为，较差的模型拟合仍应能够解决与 RL 的大脑相关性（以及其中的组间差异）的位置有关的问题。

第三，尽管先前的研究发现 PSZ 在逆向学习任务中受损（Schlagenhauf, 2014; Waltz&Gold, 2007），但我们仅发现了细微的损伤证据。虽然我们的三选项任务可能适合研究学习率动态，但参与者平均只能达到 6-7 个阶段，这表明在大多数试验中，他们都在寻找最佳套牌。样本数量的增加可能使参与者更难以实现逆转，并因此降低了我们检测团队绩效差异的能力。

虽然这项研究的特定目的是弄清大脑中的 RPE 和 LR 信号，以及如何在 PSZ 中改变这些信号，但 PSZ 可能显示出异常的精确加权 RPE（LE 和 RPE 的乘积），已显示其依赖多巴胺功能（Diederer, 2017）。未来的研究可能希望解决 PSZ 中学习率动态变化（具有动机缺陷）如何影响 RPE 权重。

最后，这项研究是在一个慢性药物 PSZ 样本中进行的。尽管我们没有发现抗精神病药物的剂量与任何已报道的结局指标有关，但直接与首发或前驱队列进行比较可能有助于了解整个精神病连续体学习速率调节缺陷的作用。

While the specific aim of this study was to disentangle RPE and LR signals in the brain, and how these may be altered in PSZ, there is a possibility that PSZ may show abnormal precision-weighted RPEs (the product of the LE and RPE), which has been shown to depend on dopamine function (Diederer et al., 2017). Future studies may wish to address how changes in learning rate dynamics in PSZ (with motivational deficits) may affect RPE-weighting.

Finally, this study was conducted in a sample of chronic, medicated PSZ. Although we did not find antipsychotic medication dose to be related to any of the reported outcome measures, direct comparison to a first-episode or prodromal cohort may be informative of the role of learning rate modulation deficits across the psychosis continuum.

Conclusions

RL deficits are common across the psychosis continuum. We show that aberrations in learning rate modulation in PSZ may drive RL deficits in some PSZ, even in the presence of accurately signaled RPEs. Our fMRI results additionally hint at the idea that learning rate modulation impairments relate to changes in dmPFC function and connectivity between dmPFC and other regions of the brain RL network. Furthermore, we observed greater abnormalities in learning rate modulation and associated neural signals in individuals with high motivational deficits. Abnormal learning rate modulation and associated brain function therefore might be an important mechanism involved in motivational deficits.

Acknowledgements This work was supported by the National Institute of Mental Health (Grant No. RO1 MH094460 to JAW). JAW, JMG, and MJF report that they perform consulting for Hoffman La Roche. JMG has also consulted for Takeda and Lundbeck and receives royalty payments from the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia. JAW also consults for NCT Holdings. The current experiments were not related to any consulting activity. All authors declare no conflict of interest.

References

- Andreasen, N. C., Pressler, M., Nopoulos, P., Miller, D., & Ho, B. C. (2010). Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biological Psychiatry*, *67*(3), 255–262. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.040>
- Barch, D. M., Carter, C. S., Gold, J. M., Johnson, S. L., Kring, A. M., MacDonald, A. W., ... Strauss, M. E. (2017). Explicit and Implicit Reinforcement Learning Across the Psychosis Spectrum. *Journal of Abnormal Psychology* <https://doi.org/10.1037/abn0000259>
- Behrens, T. E., Woolrich, M. W., Walton, M. E., & Rushworth, M. F. (2007). Learning the value of information in an uncertain world. *Nature Neuroscience*, *10*(9), 1214–1221. <https://doi.org/10.1038/nn1954>
- Boehme, R., Deserno, L., Gleich, T., Katthagen, T., Pankow, A., Behr, J., ... Schlagenhauf, F. (2015). Aberrant Salience Is Related to Reduced Reinforcement Learning Signals and Elevated Dopamine Synthesis Capacity in Healthy Adults. *Journal of Neuroscience*, *35*(28), 10103–10111. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0805-15.2015>
- Cicero, D. C., Martin, E. A., Becker, T. M., & Kerns, J. G. (2014). Reinforcement learning deficits in people with schizophrenia persist after extended trials. *Psychiatry Research*, *220*(3), 760–764. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.08.013>
- Collins, A. G., Brown, J. K., Gold, J. M., Waltz, J. A., & Frank, M. J. (2014). Working memory contributions to reinforcement learning impairments in schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, *34*(41), 13747–13756. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0989-14.2014>
- Collins, A. G. E., Ciullo, B., Frank, M. J., & Badre, D. (2017). Working Memory Load Strengthens Reward Prediction Errors. *Journal of Neuroscience*, *37*(16), 4332–4342. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2700-16.2017>
- Cox, R. W. (1996). AFNI: Software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Computers and Biomedical Research*, *29*(3), 162–173. <https://doi.org/10.1006/Cbmr.1996.0014>
- Culbreth, A. J., Westbrook, A., Xu, Z., Barch, D. M., & Waltz, J. A. (2016). Intact Ventral Striatal Prediction Error Signaling in Medicated Schizophrenia Patients. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *1*(5), 474–483. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.07.007>
- Dayan, P., & Berridge, K. C. (2014). Model-based and model-free Pavlovian reward learning: revaluation, revision, and revelation. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *14*(2), 473–492. <https://doi.org/10.3758/s13415-014-0277-8>
- Diederer, K. M., Ziauddeen, H., Vestergaard, M. D., Spencer, T., Schultz, W., & Fletcher, P. C. (2017). Dopamine Modulates Adaptive Prediction Error Coding in the Human Midbrain and Striatum. *Journal of Neuroscience*, *37*(7), 1708–1720. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1979-16.2016>
- Dowd, E. C., Frank, M. J., Collins, A., Gold, J. M., & Barch, D. M. (2016). Probabilistic Reinforcement Learning in Patients With Schizophrenia: Relationships to Anhedonia and Avolition. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *1*(5), 460–473. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.05.005>
- Engel, M., Fritzsche, A., & Lincoln, T. M. (2013). Anticipatory pleasure and approach motivation in schizophrenia-like negative symptoms. *Psychiatry Research*, *210*(2), 422–426. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.07.025>
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (1997). Structured Clinical Interview for DSM-IV- Axis I Disorders (SCID-I). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Franklin, N. T., & Frank, M. J. (2015). A cholinergic feedback circuit to regulate striatal population uncertainty and optimize reinforcement learning. *Elife*, *4*. <https://doi.org/10.7554/eLife.12029>
- Frost, K. H., & Strauss, G. P. (2016). A Review of Anticipatory Pleasure in Schizophrenia. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, *3*(3), 232–247. <https://doi.org/10.1007/s40473-016-0082-5>
- Gold, J. M., Waltz, J. A., Matveeva, T. M., Kasanova, Z., Strauss, G. P., Herbener, E. S., ... Frank, M. J. (2012). Negative symptoms and the failure to represent the expected reward value of actions: behavioral and computational modeling evidence. *Archives of General Psychiatry*, *69*(2), 129–138. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1269>
- Gradin, V. B., Kumar, P., Waiter, G., Ahearn, T., Stickle, C., Milders, M., ... Steele, J. D. (2011). Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. *Brain*, *134*(Pt 6), 1751–1764. <https://doi.org/10.1093/brain/awr059>
- Hartmann-Riemer, M. N., Aschenbrenner, S., Bossert, M., Westermann, C., Seifritz, E., Tobler, P. N., ... Kaiser, S. (2017). Deficits in reinforcement learning but no link to apathy in patients with

- schizophrenia (40352). *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/Srep44510>
- Hernaus, D., Casales Santa, M. M., Offermann, J. S., & Van Amelsvoort, T. (2017). Noradrenaline transporter blockade increases frontoparietal functional connectivity relevant for working memory. *European Neuropsychopharmacology* <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.02.004>
- Jepma, M., Murphy, P. R., Nassar, M. R., Rangel-Gomez, M., Meeter, M., & Nieuwenhuis, S. (2016). Catecholaminergic Regulation of Learning Rate in a Dynamic Environment. *PLoS Computational Biology*, 12(10), e1005171. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005171>
- Kaplan, C. M., Saha, D., Molina, J. L., Hockeimer, W. D., Postell, E. M., Apud, J. A., ... Tan, H. Y. (2016). Estimating changing contexts in schizophrenia. *Brain*, 139(Pt 7), 2082–2095. <https://doi.org/10.1093/brain/aww095>
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., 3rd, Johnson, M. K., Stenger, V. A., Aizenstein, H., & Carter, C. S. (2005). Decreased conflict- and error-related activity in the anterior cingulate cortex in subjects with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1833–1839. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1833>
- Koch, K., Schachtzabel, C., Wagner, G., Schikora, J., Schultz, C., Reichenbach, J. R., ... Schlosser, R. G. (2010). Altered activation in association with reward-related trial-and-error learning in patients with schizophrenia. *Neuroimage*, 50(1), 223–232. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.031>
- Krugel, L. K., Biele, G., Mohr, P. N., Li, S. C., & Heekeren, H. R. (2009). Genetic variation in dopaminergic neuromodulation influences the ability to rapidly and flexibly adapt decisions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(42), 17951–17956. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905191106>
- Lysaker, P. H., Bell, M. D., Bryson, G., & Kaplan, E. (1998). Neurocognitive function and insight in schizophrenia: support for an association with impairments in executive function but not with impairments in global function. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 97(4), 297–301.
- Mahurin, R. K., Velligan, D. I., & Miller, A. L. (1998). Executive-frontal lobe cognitive dysfunction in schizophrenia: a symptom subtype analysis. *Psychiatry Research*, 79(2), 139–149.
- Maia, T. V., & Frank, M. J. (2017). An Integrative Perspective on the Role of Dopamine in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 81(1), 52–66. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.021>
- Mars, R. B., Coles, M. G., Grol, M. J., Holroyd, C. B., Nieuwenhuis, S., Hulstijn, W., & Toni, I. (2005). Neural dynamics of error processing in medial frontal cortex. *Neuroimage*, 28(4), 1007–1013. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.041>
- McGuire, J. T., Nassar, M. R., Gold, J. I., & Kable, J. W. (2014). Functionally dissociable influences on learning rate in a dynamic environment. *Neuron*, 84(4), 870–881. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.013>
- McMahon, R. P., Kelly, D. L., Kreyenbuhl, J., Kirkpatrick, B., Love, R. C., & Conley, R. R. (2002). Novel factor-based symptom scores in treatment resistant schizophrenia: implications for clinical trials. *Neuropsychopharmacology*, 26(4), 537–545. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00387-6](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00387-6)
- Metereau, E., & Dreher, J. C. (2015). The medial orbitofrontal cortex encodes a general unsigned value signal during anticipation of both appetitive and aversive events. *Cortex*, 63, 42–54. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.08.012>
- Murray, G. K., Corlett, P. R., Clark, L., Pessiglione, M., Blackwell, A. D., Honey, G., ... Fletcher, P. C. (2008). Substantia nigra/ventral tegmental reward prediction error disruption in psychosis. *Molecular Psychiatry*, 13(3), 239, 267–276. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002058>
- Nielsen, M. O., Rostrup, E., Wulff, S., Bak, N., Broberg, B. V., Lublin, H., ... Glenthøj, B. (2012). Improvement of brain reward abnormalities by antipsychotic monotherapy in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 69(12), 1195–1204. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.847>
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., ... Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *The American Journal of Psychiatry*, 165(2), 203–213. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042>
- O'Reilly, J. X., Woolrich, M. W., Behrens, T. E., Smith, S. M., & Johansen-Berg, H. (2012). Tools of the trade: psychophysiological interactions and functional connectivity. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(5), 604–609. <https://doi.org/10.1093/scan/nss055>
- den Ouden, H. E., Daw, N. D., Fernandez, G., Elshout, J. A., Rijpkema, M., Hoogman, M., ... Cools, R. (2013). Dissociable effects of dopamine and serotonin on reversal learning. *Neuron*, 80(4), 1090–1100. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.08.030>
- Paulus, M. P., Frank, L., Brown, G. G., & Braff, D. L. (2003). Schizophrenia subjects show intact success-related neural activation but impaired uncertainty processing during decision-making. *Neuropsychopharmacology*, 28(4), 795–806. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300108>
- Paulus, M. P., Geyer, M. A., & Braff, D. L. (1999). Long-range correlations in choice sequences of schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 35(1), 69–75.
- Pföhl, B., Blum, N., Zimmerman, M., & Stangl, D. 1989. Structured Interview for DSM-III-R Personality Disorders (SIDP-R). Iowa City: University of Iowa, Department of Psychiatry.
- Polli, F. E., Barton, J. J., Thakkar, K. N., Greve, D. N., Goff, D. C., Rauch, S. L., & Manoach, D. S. (2008). Reduced error-related activation in two anterior cingulate circuits is related to impaired performance in schizophrenia. *Brain*, 131(Pt 4), 971–986. <https://doi.org/10.1093/brain/awm307>
- Radua, J., Schmidt, A., Borgwardt, S., Heinz, A., Schlagenhauf, F., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2015). Ventral Striatal Activation During Reward Processing in Psychosis: A Neurofunctional Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(12), 1243–1251. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2196>
- Reddy, L. F., Waltz, J. A., Green, M. F., Wynn, J. K., & Horan, W. P. (2016). Probabilistic Reversal Learning in Schizophrenia: Stability of Deficits and Potential Causal Mechanisms. *Schizophrenia Bulletin*, 42(4), 942–951. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv226>
- Reinen, J. M., Van Snellenberg, J. X., Horga, G., Abi-Dargham, A., Daw, N. D., & Shohamy, D. (2016). Motivational Context Modulates Prediction Error Response in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 42(6), 1467–1475. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw045>
- Rescorla, R. A., & Wagner, A. R. (1972). *in* Classical Conditioning II: Current Research and Theory, eds Black AH, Prokasy WF. New York City: Appleton–Century Crofts.
- Sarpal, D. K., Robinson, D. G., Lencz, T., Argyelan, M., Ikuta, T., Karlsgodt, K., ... Malhotra, A. K. (2015). Antipsychotic treatment and functional connectivity of the striatum in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 72(1), 5–13. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1734>
- Schlagenhauf, F., Huys, Q. J., Deserno, L., Rapp, M. A., Beck, A., Heinze, H. J., ... Heinz, A. (2014). Striatal dysfunction during reversal learning in unmedicated schizophrenia patients. *Neuroimage*, 89, 171–180. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.034>
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275(5306), 1593–1599.
- Shine, J. M., Bissett, P. G., Bell, P. T., Koyejo, O., Balsters, J. H., Gorgolewski, K. J., ... Poldrack, R. A. (2016). The Dynamics of Functional Brain Networks: Integrated Network States during Cognitive Task Performance. *Neuron*, 92(2), 544–554. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.018>

- Steinberg, E. E., Keiflin, R., Boivin, J. R., Witten, I. B., Deisseroth, K., & Janak, P. H. (2013). A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning. *Nature Neuroscience*, *16*(7), 966-973. <https://doi.org/10.1038/nn.3413>
- Strauss, G. P., Waltz, J. A., & Gold, J. M. (2014). A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *40 Suppl 2*, S107-116. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt197>
- Sutton, R. S., & Barto, A. G. (1998). Reinforcement Learning: An Introduction. Cambridge: MIT Press.
- Waltz, J. A., Brown, J. K., Gold, J. M., Ross, T. J., Salmeron, B. J., & Stein, E. A. (2015a). Probing the Dynamic Updating of Value in Schizophrenia Using a Sensory-Specific Satiety Paradigm. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(5), 1115-1122. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv034>
- Waltz, J. A., Demro, C., Schiffman, J., Thompson, E., Kline, E., Reeves, G., ... Gold, J. (2015b). Reinforcement Learning Performance and Risk for Psychosis in Youth. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *203*(12), 919-926. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000420>
- Waltz, J. A., & Gold, J. M. (2007). Probabilistic reversal learning impairments in schizophrenia: further evidence of orbitofrontal dysfunction. *Schizophrenia Research*, *93*(1-3), 296-303. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.03.010>
- Waltz, J. A., & Gold, J. M. (2016). Motivational Deficits in Schizophrenia and the Representation of Expected Value. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, *27*, 375-410. https://doi.org/10.1007/7854_2015_385
- Waltz, J. A., Kasanova, Z., Ross, T. J., Salmeron, B. J., McMahon, R. P., Gold, J. M., & Stein, E. A. (2013). The roles of reward, default, and executive control networks in set-shifting impairments in schizophrenia. *PLoS One*, *8*(2), e57257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057257>
- Waltz, J. A., Schweitzer, J. B., Ross, T. J., Kurup, P. K., Salmeron, B. J., Rose, E. J., ... Stein, E. A. (2010). Abnormal responses to monetary outcomes in cortex, but not in the basal ganglia, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *35*(12), 2427-2439. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.126>
- Wang, Y., Liu, W. H., Li, Z., Wei, X. H., Jiang, X. Q., Geng, F. L., ... Chan, R. C. (2016). Altered corticostriatal functional connectivity in individuals with high social anhedonia. *Psychological Medicine*, *46*(1), 125-135. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001592>
- Wechsler, D. (2011). Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, Second Edition (WASI-II). San Antonio: NCS Pearson.
- White, T. P., Wigton, R., Joyce, D. W., Collier, T., Fornito, A., & Shergill, S. S. (2016). Dysfunctional Striatal Systems in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *41*(5), 1274-1285. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.277>
- Wilson, R. C., & Niv, Y. (2015). Is Model Fitting Necessary for Model-Based fMRI? *PLoS Computational Biology*, *11*(6), e1004237. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004237>