

多巴胺在精神分裂症中作用的综合观点

An Integrative Perspective on the Role of Dopamine in Schizophrenia

Tiago V. Maia and Michael J. Frank

¹*Carney Center for Computational Brain Science, Carney Institute for Brain Science Psychiatry and Human Behavior, Brown University, Providence, RI, USA*

Accepted: 15 June 2020 by Biological Psychiatry

(translated by zang jie)

摘要: 我们认为精神分裂症涉及减少对相关刺激的多巴胺反应和自发的多巴胺释放。利用计算强化学习模型和多巴胺系统的基础科学研究得出的见解，我们表明这两种干扰均构成特定的症状域，并解释了与该域相关的大量实验结果。对相关刺激的阶段性反应减少有助于解释负面症状，并为以下精神分裂症的实验发现提供统一的解释，其中大多数已证明与负面症状相关：腹侧纹状体，中脑和其他边缘区域的钝化激活，以获得奖励和积极的预测错误；奖励预测期间腹侧纹状体钝化；对相关刺激的自主神经反应迟钝；钝性神经激活导致厌恶结果和厌恶预测错误；降低为奖励付出努力的意愿；和精神运动减慢。自发性阶段性多巴胺释放的增加有助于解释阳性症状，并为以下精神分裂症的实验发现提供统一的解释，其中大多数发现与阳性症状相关：对中性提示的异常学习（评估为行为和自主反应），以及异常的腹侧纹状体，中脑和其他边缘区域的激活增加，出现中性提示，中性结局和中性预测错误。综上所述，这两种疾病可以解释精神分裂症的许多发现。我们审查了支持它们同时出现的证据，并考虑了它们在治疗阳性和阴性症状方面的不同意义。

关键字: 计算精神病学，多巴胺，阴性症状，预测误差，精神病，强化学习，精神分裂症

1、引言

使用正电子发射断层扫描（PET）和单光子发射计算机断层扫描（SPECT）的研究表明，精神分裂症患者的突触前纹状体多巴胺功能增强，并与阳性症状相关（1）。具体而言，精神分裂症会增加纹状体中多巴胺的合成（1-3），即使是未经药物治疗的前驱患者（4）。此外，患有精神病的极高风险患者后来过渡到精神病患者比没有精神分裂症的患者多巴胺合成更高（5），并且从前驱阶段到精神病患者的多巴胺合成增加（6）。苯丙胺诱导的多巴胺释放在精神分裂症中也有所增加（1），包括未使用药物的患者（7），并且与苯丙胺恶化阳性症状的程度相关（7）。精神分裂症的基线多巴胺水平也升高（1）。这些异常主要分布在相关的纹状体中（4,8 - 10）。

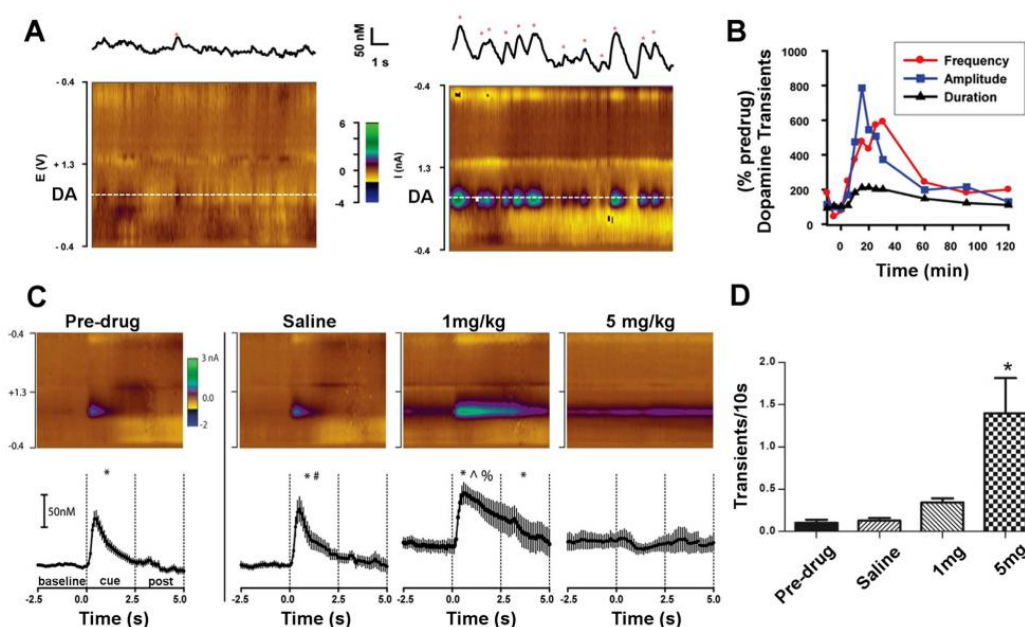


图 1. 高剂量苯丙胺可增加自发性多巴胺（DA）瞬变，同时减弱对相关刺激的适应性瞬变，如通过纹状体中的快速扫描循环伏安法测量的。（A）相对于未用药状态（左），高剂量的苯丙胺（右）显著增加了自发性瞬变（红色星号）的数量。（B）高剂量的苯丙胺会明显增加自发瞬变的频率，幅度和持续时间。指示的值是相对于前药状态增加的百分比。（C）奖励预测提示（在时间 0 出现）在未用药状态和生理盐水下引发提示锁定的瞬变（左两幅）。适量的苯丙胺会增加这种瞬态反应（第三组），但大剂量的苯丙胺实际上会使其消失（右图）。（D）即使高剂量的苯丙胺实际上消除了奖励预测提示的自适应瞬变，但在同一任务中（提示出现前的 10 秒钟测量）它明显增加了自发瞬变。改编自 Daberkow 等人。（13）

多巴胺神经元在相位上发放，分别在纹状体中导致补充多巴胺浓度和这些浓度的峰值，称为瞬态（11,12）。PET 和 SPECT 的时间分辨率差，意味着它们可

以测量强直性多巴胺或持续时间内瞬态的发生。

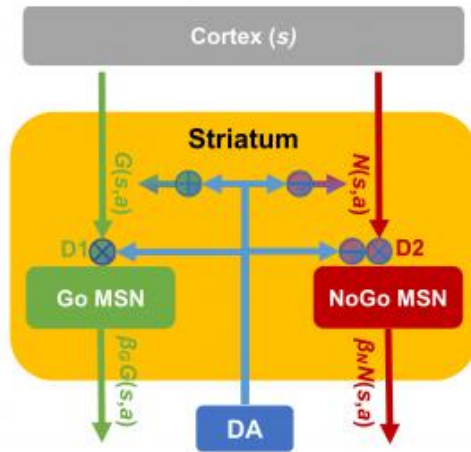
苯丙胺会增加纹状体中的自发性多巴胺瞬变（这些瞬变不受时限限制）（图 1A, B）（11,13）。此外，在中等剂量时，苯丙胺会增加适当的（适应性）纹状体多巴胺瞬变至可预测奖励的线索，在高剂量时，会钝化这些适应性瞬变（图 1C）并破坏适当的行为反应，同时仍会增加自发性瞬变（图 1D）（13）。苯丙胺也可增加强直纹状体多巴胺，但这种作用小且寿命短（13）。

因此，苯丙胺引起的精神分裂症中的纹状体多巴胺释放过多可能反映了自发性瞬态增加或强直性多巴胺增加。似乎不太可能反映出适应性刺激驱动的瞬态现象，因为这些研究是在静止时进行的，没有奖励或奖励预测线索。自发瞬态的增加和强直多巴胺的增加也可以解释所有其他的 PET 和 SPECT 发现。精神分裂症中自发性瞬态的增加可能反映了多巴胺神经元的不适当的，“混乱的”有相位的放电（14-16）。

有关苯丙胺对纹状体多巴胺的影响的发现可能与理解精神病直接相关。苯丙胺和其他精神兴奋剂可引起或加剧精神病（17,18）；高剂量时，所有精神兴奋剂都会增加纹状体中的自发多巴胺瞬变（11）。本文将证明精神分裂症可能类似地涉及纹状体自发性瞬态增加（或不太可能增加纹状体强直性多巴胺）的想法解释了许多与阳性症状相关的实验室检查结果，并可能有助于解释阳性症状本身。此外，精神分裂症还涉及减少纹状体对相关刺激的适应性瞬变的想法解释了许多实验室检查结果，这些结果与阴性症状相关，并且可能有助于解释阴性症状本身。在精神剂量高剂量的苯丙胺（13）下，两种精神分裂症并存的合理性得到了共存的支持。

这些多巴胺能紊乱可能是由多种致病机制引起的，包括影响其他神经递质系统的机制。例如，氯胺酮是一种精神病原性 N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）拮抗剂（19），会产生与精神分裂症类似的纹状体多巴胺紊乱，包括苯丙胺诱导的纹状体多巴胺释放增加和纹状体多巴胺增加。（尽管并不总是可以复制后者）（20）。因此，精神分裂症的 NMDA 功能减退（21）至少部分地通过对多巴胺的影响而引起精神病（22）。事实上，氯胺酮和苯环利定是另一种精神源性 NMDA 拮抗剂，会增加多巴胺神经元的自发放电和爆发（23,24），因此它们可能会增加自发瞬态。NMDA 功能障碍和多巴胺能功能障碍之间的因果相互作用可能是双向的（25）；例如，多巴胺能功能障碍可能会影响基于 NMDA 的突触可塑性，这可能在精神分裂症中起作用（26）。

A. Effects of dopamine on the striatum



B. Selection in the basal ganglia

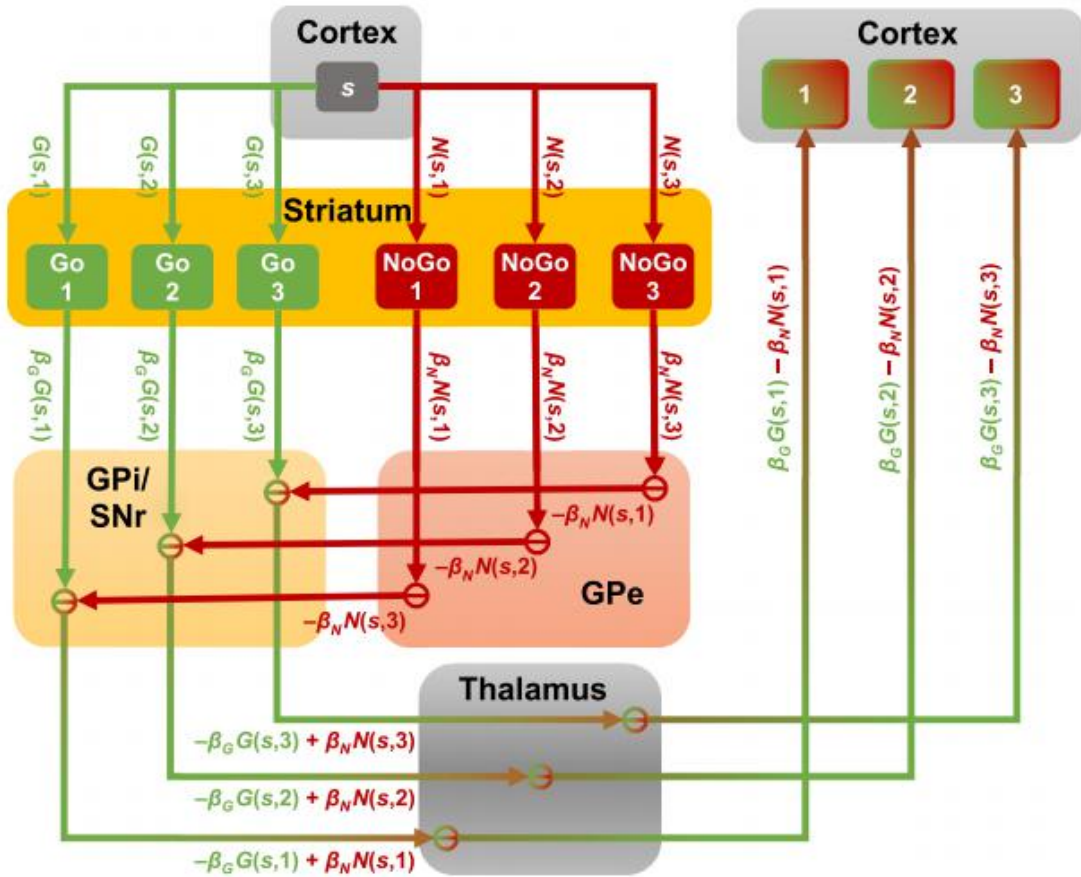


图 2. 多巴胺在纹状体中的作用以及基底神经节的作用选择机制。(A) 多巴胺 (DA) 对直接 (Go) 和间接 (NoGo) 基底神经节通路的纹状体中棘神经元 (MSNs) 的可塑性和兴奋性 (增益) 的影响。当前状态或刺激 s 在皮层表示。包含 D_1 的 MSN 上的皮质突触代表状态或刺激与动作之间学习的关联的正值 $a[G(s, a)]$, 方框 1; 含有 D_2 的 MSN 上的皮质纹状突触代表状态或刺激与动作之间学习的关联的负值 $[N(s, a)]$; 方框 1。动作后的多巴胺爆发会通过 D_1 介导的长期增强作用增强皮质口突触对 Go MSN 的作用, 并通过 D_2 介导的长期抑制作

用减弱对 NoGo MSN 的皮质纹状体投射（由圆圈表示，并带有加号和（分别为减号）（方框 1 中的方程 3-4；图 3A, B）。动作后发生多巴胺浸润可能产生相反的效果（图 3C）。多巴胺在选择过程中通过增加 D1 受体的兴奋性来放大 Go MSNs (β_G) 的增益，并通过降低 D2 受体的兴奋性来降低 NoGo MSNs (β_N) 的增益（分别用带圆圈的圆圈表示）以及带有减号和乘号的串联圆圈）（方框 1 中的方程 6-9；图 3D）。Go MSN 的输出反映了学习的 Go 值 [$G(s, a)$]，该值由 Go 路径 (β_G) 的增益调制，可以用数学上表示为 $\beta_G \times G(s, a)$ 。同样，NoGo MSN 的输出反映了学习到的 NoGo 值 [$N(s, a)$]，该值由 NoGo 路径 (β_N) 的增益调制，该增益可以数学表示为 $\beta_N \times N(s, a)$ 。(B) 基底神经节中的动作选择机制。Go 和 NoGo 值[分别为 $G(s, a)$ 和 $N(s, a)$]对每个状态动作[(s, a)]对都是特定的。说明了给定状态 s 的三种可能的动作（标记为 1、2 和 3）。每个动作都有自己的 $G(s, a)$ 和 $N(s, a)$ 值，这些值取决于对于该状态动作对[(s, a)]，皮质皮质突触从状态 s 的皮质表示分别变为 Go 和 NoGo MSN。Go 和 NoGo MSN 的输出由这些获知的值[分别为 $G(s, a)$ 和 $N(s, a)$]确定，这些值分别由各自路径的增益（分别为 β_G 和 β_N ）调制，从而产生相同的乘积如面板 (A) 所示[分别为 $\beta_G \times G(s, a)$ 和 $\beta_N \times N(s, a)$]。所有基底神经节核，纹状体，苍白球外段 (GPe)，苍白球内段 (GPi) 和黑质网状结构 (SNr) 的投影均具有抑制作用。简而言之，如果一个区域中的投影神经元收到传入的抑制性投影，则该区域可以看作是在这些传入的投影中翻转信息的符号。此过程在图中由内部带有减号的圆圈表示。在这种简化的概念化下，GPe 可以看作是翻转 $\beta_N \times N(s, a)$ 的符号，产生 $-\beta_N \times N(s, a)$ 。然后，GPi 组合（求和）它的两个输入输入 [$\beta_G \times G(s, a)$ 和 $-\beta_N \times N(s, a)$]，但是由于其输入的投影是抑制性的，因此它会翻转这些输入的符号，从而产生 $-\beta_G \times G(s, a) + \beta_N \times N(s, a)$ 。最后，考虑到从 GPi 到丘脑的投射也具有抑制作用，丘脑再次翻转迹象，产生 $\beta_G \times G(s, a) - \beta_N \times N(s, a)$ 。因此，对于当前状态 s 中的每个动作 a ，皮质都会收到有关差值 $\beta_G \times G(s, a) - \beta_N \times N(s, a)$ 的信息。（请注意，这些差异是方框 1 中的公式 5 中的指数值。）然后，在皮质中进行横向抑制会产生竞争动力学，该动力学利用这些差异（在方框 1 中的公式 5 中使用 softmax 进行近似）进行动作选择。简而言之，根据状态 s 中可用的所有动作 a 的差值确定给定状态 s 的最佳动作（方框中的方程式 5 和 9）1）。当然，这一解释已大大简化了——例如，它没有考虑到基底神经节解剖结构的全部复杂性，它假设通过侧向抑制的竞争仅发生在皮质中，并且它假定除皮质外所有处理 softmax 近似的竞争是线性的。但是，它的优点是可将基底神经节中的每个结构和处理步骤清楚地链接到一个简单的，定义明确的数学运算，并且可以显示所有这些运算如何协同工作以实现明智的动作选择算法（专栏 1））。

2、多巴胺的计算作用

含有 D1 受体的纹状体中棘神经元 (MSN) 是直接 (Go) 途径的一部分，该途径促进 (门控) 最适当的作用。包含 D2 受体的纹状体 MSN 是间接 (NoGo)

途径的一部分，该途径可抑制不适当的行为（27-29）。从计算上看，Go 和 NoGo 的路径可能分别反映了行动的正值和负值，并且根据这两个值之间的差异来选择行动（方框 1；图 2）（30）。因此，要选择的动作可能会在其 Go 和 NoGo 纹状体表示中引起活动（31）。

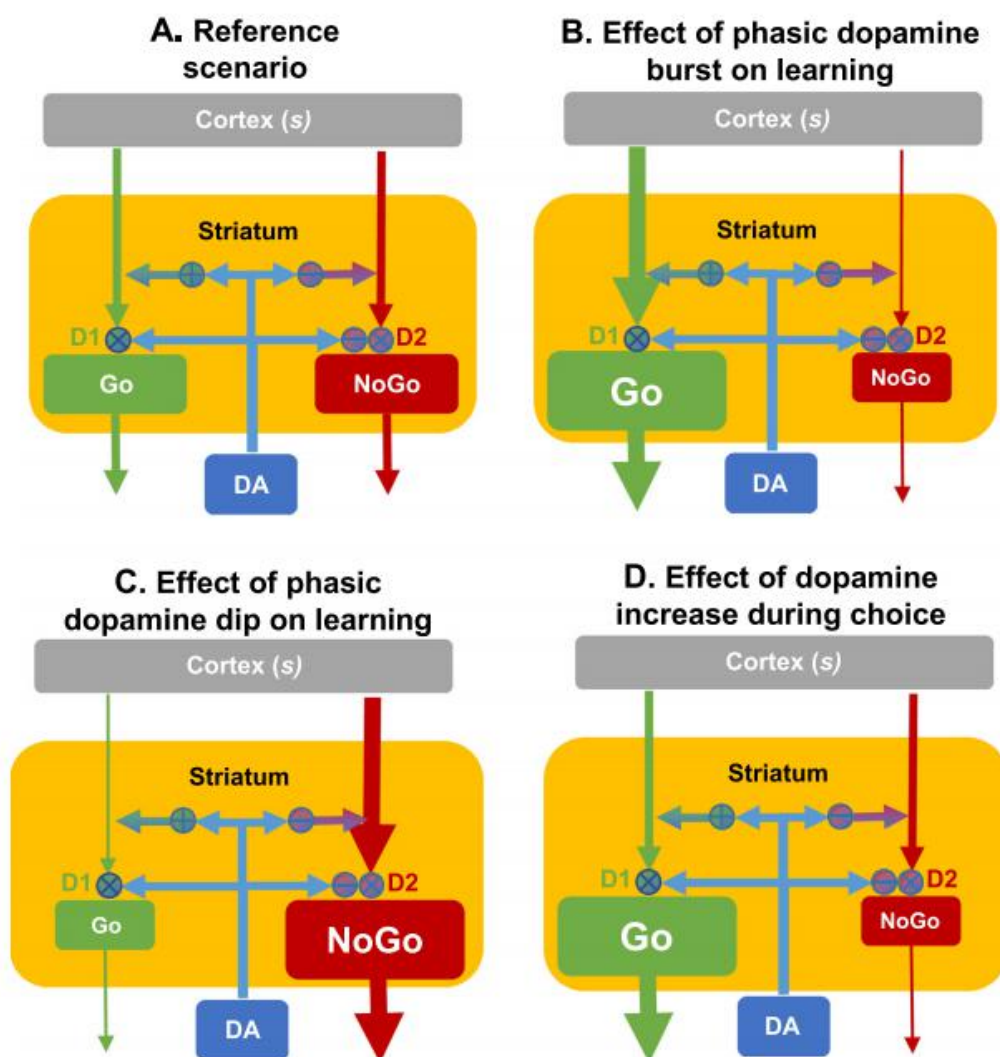


图 3。多巴胺 (DA) 对可塑性和兴奋性 (增益) 的影响

纹状体直接 (Go) 和间接 (NoGo) 中棘神经元 (MSN)。(A) 参考情景，应将其余面板中的数字进行比较。在这种情况下，我们假设经过仔细审查的状态动作对的 Go 和 NoGo 皮质前突触[分别为 $G(s, a)$ 和 $N(s, a)$]。(B) 如果某人 (或动物) 在状态 s 下执行动作 a ，然后发生阶段性多巴胺爆发 (对应于阳性预测误差; 框 1)，则该状态-动作对的 Go 权重 [$G(s, a)$] 增加，而该状态动作对 [$N(s, a)$] 的 NoGo 权重降低 [比较描绘皮质上皮突触的箭头的粗细与面板中的突触的粗细 (A)] (方框 1 中的公式 3 和 4; 图 2A)。因此，下一次该人 (或动物) 处于状态 s 时，它将更有可能选择该动作 [比较 Go 和 NoGo MSN 的大小，后者旨在描述激活水平，彼此之间以及与 (A) 中的箭头，或者比较 Go 和 NoGo MSN 箭头的大小，它们

传达相同的信息。(C) 如果某人(或动物)在状态 s 下执行动作 a , 然后是阶段性多巴胺浸渍(对应于负的预测误差), 则该状态动作对的 Go 权重 $[G(s, a)]$ 减小, 并且该状态动作对 $[N(s, a)]$ 的 NoGo 权重增加[比较描绘皮质上突触的箭头的粗细与面板中突触的箭头的粗细 (A)] (方框 1 中的公式 3 和 4; 图 2A)。因此, 下一次该人(或动物)进入状态 s 时, 选择[相互比较 Go 和 NoGo MSN (或离开它们的箭头) 的大小] 的动作的倾向较小。(A) 部分中的内容]。(D) 如果选择过程中的多巴胺增加, 或者是由于进补的多巴胺增加, 或者由于提示的提示会引起多巴胺爆发(阳性预测误差), 则 Go MSN 的活性会增加, 而 NoGo MSN 的活性会降低[比较 Go 和 NoGo MSN (或偏离它们的箭头) 彼此之间以及面板 (A) 中 MSN 的大小], 导致正值相对于负值的权重更大, 因此选择操作的趋势更大(方框 1 中的公式 6-9; 图 2A)。这种作用是由于皮质类固醇突触的增益调节而不是强度的改变[请注意, 描绘皮质类固醇突触重量的箭头相对于图 (A) 没有变化]。因此, 选择期间的这种影响与对学习的影响是分开的。然而, 由于增益调制作用于学习到的突触权重, 所以这两种效应相互作用(方框 1 中的方程 5 和 9)

根据多巴胺神经元放电的相变来学习 Go 和 NoGo 值(图 2A 和 3A-C)。相当一部分多巴胺神经元的相放电表示阳性预测误差 (PEs), 当预后较好时会发生比预期的要高(32-34)。这些信号导致 Go 通路的长期增强和 NoGo 通路的长期抑制(29), 分别增加和降低 Go 和 NoGo 值(图 2A 和 3A, B)。因此, 正 PE 遵循的动作变得更有可能再次被选择。确实, 多巴胺神经元(35,36)或 D1MSN(37)的光遗传诱导阶段激发引起了食欲调节。相比之下, 射击时出现的间歇性停顿会导致信号负 PE(32)的发生, 其发生的时间比预期的要严重。多巴胺减少会导致 Go 通路长期抑制和 NoGo 通路长期增强(29,38,39);由间歇性停顿引起的多巴胺浸入可能具有类似的作用(图 2A 和 3C), 从而使得不太可能选择前面的动作。确实, 对多巴胺神经元的光遗传学抑制(36,40)或 D2MSNs 的激发(37)会引起厌恶性学习。这些想法已经在生物学上详细的形式(27)和更抽象的模型(方框 1; 图 2 和 3A-C)(30)中得到了形式化。

选择后多巴胺的变化除了支持学习的阶段性多巴胺外, 多巴胺在选择过程中还具有很强的作用, 影响性能。具体来说, 多巴胺会增加 GoMSN 的兴奋性, 并降低 NoGoMSN 的兴奋性(29), 从而分别增加 Go(正)的增益和 NoGo(负)值的增益(方框 1; 图 2A 和 3D)(27,30)。药理学研究证实, 多巴胺会影响性能和学习(30,39,41,42)。在选择过程中对多巴胺能的操作可能不会影响学习, 这表明增加多巴胺会增加正值相对于负值的权重, 从而确认对成绩的影响(43,44)。学习过程中的多巴胺能操纵以预测后续选择的方式(45-47)调节 PE 信号传导(45-48), 证实了对学习的影响。与这些双重效应相一致, 如果在结果上进行, 光遗传学刺激和多巴胺神经元抑制分别引起认知学习和厌恶学习, 但

是如果在选择过程中进行，则会分别增加和减少进近行为（36）。

这些基底神经节的学习和选择机制也适用于认知“动作”。例如，Go 信号导致工作存储器更新，而 NoGo 信号阻止这种更新，从而保护当前表示（49）。的确，多巴胺操纵对将相关刺激进入工作记忆的能力产生类似的影响，而不是像在从积极的结果向消极的结果学习中那样忽略干扰物（50）。

方框 1. 关于多巴胺在学习和表现中作用的计算说明

对抗行为学习（OpAL）计算模型提供了多巴胺在学习和绩效/动机中不同作用的综合说明（30）。OpAL 是标准行为者评论模型（32）的概括，它捕获了基底神经节的神经生物学的两个重要方面：存在单独的直接（Go）和间接（NoGo）途径，以及在学习和学习过程中多巴胺的影响。这些路径中每个路径的性能（图 2 和 3）。OpAL 是更详细的神经计算模型的抽象版本，其中包含了基底神经节结构和功能的这些方面（27）。像行为评论家一样，OpAL 包括一个评论者，该评论者使用标准的时差学习方程式来学习状态值 $V(s)$ ：

$$V(s) \leftarrow V(s) + \alpha_c \delta, \quad (1)$$

其中 α_c 是评论者的学习率， δ 是预测误差（PE），由下式给出：

$$\delta = r + V(s') - V(s), \quad (2)$$

其中 r 是实际收到的强化，而 $V(s')$ 是新状态的值（32）。

在行为评论中，只有一个行为学习给定状态下的动作偏好（32）。但是，OpAL 包括两个对抗行为，分别为 Go 和 NoGo 路径建模（图 2）。在这些途径中的学习分别由以下等式表征：

$$G(s, a) \leftarrow G(s, a) + \alpha_G G(s, a) \delta, \quad (3)$$

$$N(s, a) \leftarrow N(s, a) + \alpha_N N(s, a) [-\delta], \quad (4)$$

其中 $G(s, a)$ 和 $N(s, a)$ 表示状态 s 下动作 a 的 Go 和 NoGo 值，而 α_G 和 α_N 是每种路径的学习率。

δ 对 G 和 N 的对称影响反映了以下事实：相多巴胺的增加分别在直接和间接途径中引起长期增强和长期抑制，而相多巴胺的减少可能具有相反的作用（图 2A 和图 2A）。（3A - C）（29, 38）。

为简单起见，先前的方程式对 δ 使用单个值。但是，由正相多巴胺-神经元爆发和停顿分别表示我们由 δ_1 和 δ_- 表示的 δ 的正负值（32），并且在给定的疾病中可能会受到不同程度的破坏。例如，在未经药物治疗的帕金森氏病中，低水平的多巴胺可能导致较低的 δ_1 但未受损甚至夸张的 δ_- ，从而解释了为什么未经药物治疗的帕金森氏症患者损害了 Go 学习能力，但保留或改善了 NoGo 学习能力（28）。精神分裂症中发现的阳性 PE 的 Go 学习障碍和信号减弱可能同样反映了低适应性 δ_1 （参见文本）。

像行为评价（32）一样，使用 softmax 函数在 OpAL 中选择动作，但是允许独立调节每个路径的增益：

$$p(a | s) = \frac{e^{\beta_G G(s, a) - \beta_N N(s, a)}}{\sum_i e^{\beta_G G(s, i) - \beta_N N(s, i)}} \quad (5)$$

其中 $p(a | s)$ 是在状态 s 中选择动作 a 的概率， β_G 和 β_N 是分别确定 Go 和 NoGo 路径影

响选择程度的参数，并且总和是状态中所有可用动作的总和 s （另请参见图 2B）。

选择期间的多巴胺被认为会增加 β_G 并降低 β_N ，因为多巴胺通过其对 D1 受体的作用增加了 Go MSN 的兴奋性，并通过对 D2 受体的作用而降低了 NoGo MSN 的兴奋性（图 2A 和 3D）（29）。因此，例如，在未经药物治疗的帕金森氏病中，低水平的多巴胺会导致低 β_G 和高 β_N ，从而导致学习的 NoGo 值比学习的 Go 值加权得更重，从而产生无所作为的趋势。关于选择期间多巴胺对 β_G 和 β_N 的这些作用的简单数学公式是：

$$\beta_G = \beta(1 + \rho), \quad (6)$$

$$\beta_N = \beta(1 - \rho), \quad (7)$$

其中 β 是常数，而 ρ 在 -1 到 1 之间变化，代表选择过程中存在的多巴胺的量（30）。

在原始的 OpAL 模型中，假设 ρ 代表选择过程中的多巴胺水平，并操纵这些水平以模拟药理操作引起的补品多巴胺的变化（30）。但是，相态多巴胺反应（例如，通过奖励预测提示引起）也能激发动作和影响选择（61, 103, 119），就像多巴胺神经元的光遗传刺激一样，其使用的参数会引起类似自然主义的相反反应（36）。考虑到从纹状体 D1 和 D2 受体的角度来看，至少作为第一个近似值，可能最重要的是撞击在它们上的多巴胺总量，因此这些发现可能并不奇怪。因此，一个更好的模型是 ρ 代表选择过程中多巴胺的总量，这取决于选择过程中或选择之前不久出现的提示所引起的多巴胺的补充水平 τ 和任何 PEs δ ：

$$\rho = \tau + \delta. \quad (7)$$

结合方程式 5-8 给出以下选择方程式：

$$p(a | s) = \frac{e^{\beta(1+\tau+\delta)G(s,a) - \beta(1-\tau-\delta)N(s,a)}}{\sum_i e^{\beta(1+\tau+\delta)G(s,i) - \beta(1-\tau-\delta)N(s,i)}} \quad (9)$$

简而言之，选择或状态转变后的相态多巴胺会影响状态值（方程式 1）以及 Go 和 NoGo 状态作用值（方程式 3 和 4；分别为图 2A 和 3A - C）的学习。相反，选择过程中的补品和相性多巴胺会影响 Go 与 NoGo 值的放大（公式 9；图 2A 和 3D），从而影响性能。

3、精神分裂症患者不适当刺激的异常学习

3.1、发现

与对照相比，精神分裂症患者在行为上和自主性上对相关线索（即预示强化的线索）的反应较小，对中性线索的反应更大，尽管他们对相关线索的反应比中性线索的反应要大（51-54）。在一项提示特征预测奖励而另一项提示不预测奖励的任务中，精神病性（或类似精神病性）症状与考虑不相关特征的趋势增加相关，这些趋势也预示着患有超高精神病风险的未接受治疗的参与者的奖励（55），服用药物的精神分裂症患者（56）和帕金森氏病患者接受 D2 激动剂（57）。反应时间措施还显示出对于精神分裂症患者的无关特征的不适当的，增加的学习（58）。在明确的报告和反应时间中，药物治疗患者进一步了解确实可以预测奖

励的特征的趋势有所降低（56）。

这些研究的神经发现类似地表明，相对于对照，患者激活中脑，腹侧纹状体（VS）和其他边缘区域的中性提示和结果更多，而相关提示和结果更少（51-54）。在一项研究中，相对于相关的提示，中脑激活增加至中性，与妄想相关（52）。

3.2、与多巴胺功能的关系

简而言之，精神分裂症与（a）对中性刺激的行为，自主和神经反应增加有关，后者与阳性症状有关，（b）对相关刺激的反应减少。对中性刺激的反应增加可以通过自发瞬态的增加来解释，这会导致那些刺激的异常学习（图4），或者通过增加多巴胺的补充来增加整体增益（59），从而引起总体趋势。增加响应。对相关刺激的反应减少可以用钝化的适应性瞬态解释，这会导致这些刺激的学习受损。

3.3、精神分裂症的强化学习

精神分裂症患者表现出享乐性反应保持（60），从多巴胺能的角度来看并不奇怪，因为多巴胺不参与享乐主义（61）。

3.4、强化学习和体育信号传递中的障碍

药物治疗患者的 Go 学习障碍和 PE 信号钝化。药物性精神分裂症患者的 Go 学习受损，但 NoGo 学习得以保留（62-66）。由于进一步支持了 Go 学习中的障碍，有药患者无法学习加快线索的速度，而更快的响应会带来更大的回报（56,63,67）。围棋学习的障碍与消极症状相关（62,63,66），这似乎很直观：通过奖励获得的学习障碍和通过惩罚保持的学习可能会导致意志消极（60）。与围棋学习受损相一致的是，药物治疗的患者对纹状体，中脑和其他边缘区域阳性 PE 的神经反应减弱（53,60,68,69），与阴性症状相关（60,68）。

与多余的 NoGo 学习相一致，就医者对奖励遗漏引起的负性 PE 表现出正常的活动（68），而在纹状体外，甚至对损失的激活也有所增加（70）。但是，药物治疗的患者表现出厌恶性巴甫洛夫病条件降低（51,52），并且由厌恶性刺激引起的 PE 的活动减弱（52），这一发现可能反映了多巴胺神经元亚群中相反反应的厌恶性调节可能参与其中（71-73）。

抗精神病药诱导的 Go 学习障碍和 PE 信号钝化。简而言之，药物治疗患者的 Go 学习能力受损，奖励性 PE 的神经活动钝化，厌恶性条件降低，厌恶性 PE 的神经活动钝化。这些作用是否与精神分裂症或抗精神病药有关尚不清楚，因为抗精神病药会产生所有这些作用（41,46-48，74-76）。

如前所述，药物治疗患者的强化学习障碍与阴性症状相关。抗精神病药的作用类似于阴性症状（14,77,78），因此它们可能是加重学习障碍和某些形式的不良症状的常见原因。这将有助于解释这两种干扰之间的关系。当然，并非所有消极症状都是由抗精神病药引起的：自抗精神病药存在以来，就已经认识到消极症状（79）。实际上，抗精神病药会适度改善阴性症状（80），但这种改善似乎是继发性阴性症状，因此可能是由于阳性症状的改善（81）。

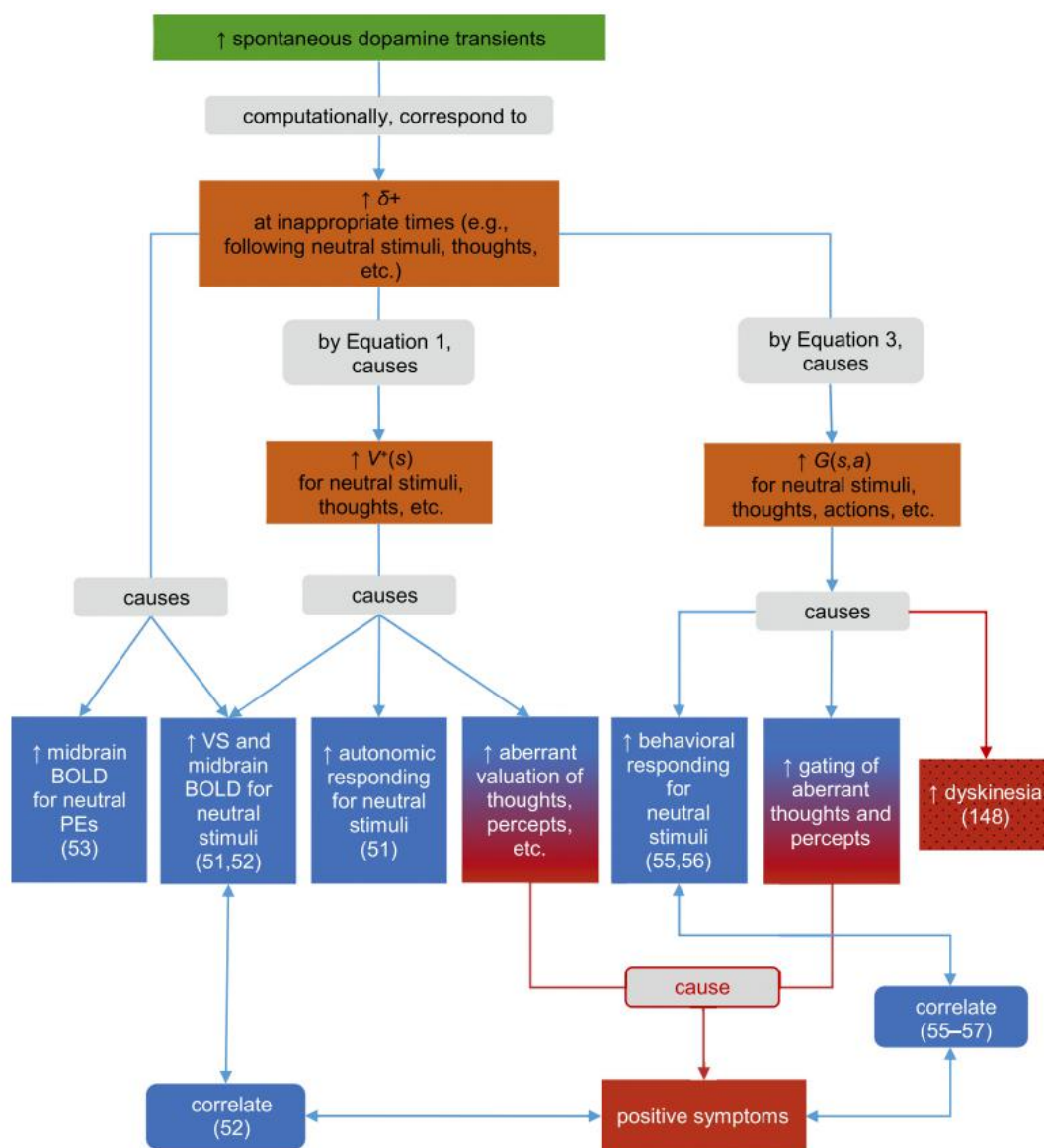


图 4. 纹状体中自发性多巴胺瞬变的增加解释了精神分裂症的几种神经和行为实验室发现，这些发现与阳性症状相关，并有助于解释阳性症状本身。自发性多巴胺瞬变增加（绿色）对计算变量（橙棕色）有特定影响，继而导致在精神分裂症实验室中发现的特定神经和行为障碍（蓝色，括号中的数字表示相关引用）。在现实生活中，计算变量中的相同变化可能会导致特定的神经认知障碍（蓝红色渐变），进而引起阳性症状（红色）。相同的计算变化也可以解释与精神分裂症相关的运动障碍（红色虚线）。更详细地讲，遵循中性刺激的自发性多

多巴胺瞬变增加了这些刺激的正向预测误差 (PEs)，导致“中性 PEs”的中脑活动增强，如在精神分裂症中观察到的 (53)。根据等式 1 (方框 1)，这些不适当的正 PE 导致中性刺激的价值学习增加，不适当，进而导致中性刺激的腹侧纹状体 (VS) 等价值区域的激活增加，正如已经观察到的在精神分裂症中 (51, 52)。这种激活，特别是对中脑 (52) 的激活，也可能反映了当出现刺激时发生的 PE 增加。如在精神分裂症中也观察到的那样，对中性刺激的不适当的价值学习也可能导致这些刺激的自主神经激活增加 (51)。在现实生活中，不适当的价值学习可能会导致对刺激，思想，观念等的错误评估，从而可能导致积极的症状。此外，根据等式 3 (方框 1)，不适当的阳性 PE 会导致对中性刺激-动作对的不正确的直接通路 (Go) 学习，从而导致对中性刺激做出不适当的行为响应，正如在精神分裂症中也已观察到的那样 (55)，56)。当应用于认知领域时，这种不适当的 Go 学习可能会导致对异常思想和知觉的博学门控，可能有助于产生积极的症状。当应用于运动领域时，这种不适当的围棋学习可能会导致运动障碍，即使在初次使用抗精神病药的患者中也与精神分裂症有关 (148)。自发性多巴胺瞬变增加可能是上述所有基于实验室的赤字 (蓝框) 的常见原因，并且也导致阳性症状 (红框)，这说明了这些实验室赤字与阳性症状之间的相关性 (52, 55 - 57)。灰色框标识概念之间的关系。↑表示增加；↓表示减少。粗体，取决于血氧水平。

未经药物治疗的患者的 Go 学习障碍和 PE 信号钝化。对无药患者的研究提供了一些证据，证明了围棋学习受损 (特别是减少了从奖励中学习) (82) 和降低了线索的速度，而对于这些线索而言，更快的响应会带来更大的回报 (67)；以及对 PE 的 VS 和中脑活动钝化 (53, 82)。但是，研究数量太少，不足以支持可靠的结论。

其他证据也表明，这些缺陷可能与精神分裂症有关，而不仅仅是抗精神病药。在对照组中，以致精神病剂量服用去氧麻黄碱会损害从奖励和钝性 VSPE 信号传导中获得的学习能力 (83)。同样在对照中，VS 中多巴胺合成的增加与 VSPE 信号减弱，与中性刺激的异常学习有关，而 VSPE 信号减弱与异常学习相关 (85)。这些发现表明，VS 合成增加，VSPE 信号钝化和学习异常之间可能存在关联，所有这些都发现在精神分裂症中发现。

与多巴胺功能的关系。多巴胺的增加通常会改善围棋，并损害 NoGo 的学习或性能 (28,30)。因此，在未接受药物治疗的患者中发现的 Go 学习障碍和奖励 PE 信号传导减弱似乎很难与简单的纹状体多发性神经痛假说相吻合。然而，针对相关线索和结果减少的适应性多巴胺瞬变可解释先前发现的所有发现：受损的围棋学习和平均调节，以及阳性和厌恶性 PE 的钝化激活 (图 5)。

3.5、奖励预期期间钝化 VS 激活

发现。在未曾接受过药物治疗的患者，未接受药物治疗的患者，使用第一代抗精神病药的患者，未患病的兄弟姐妹以及患有精神病样症状的健康对照患者中，预期奖励期间的 VS 激活减弱（86-94）。VS 激活减少与阴性症状增加相关，即使在没有药物治疗的患者中也是如此（86-88,93,94）。

与多巴胺功能的关系。预期报酬期间的 VS 激活与 VS 多巴胺成正相关（95-97），因此平淡的 VS 激活很难与简单的纹状体高多巴胺假说调和。然而，减少的 PE 信号传导（即减少的适应性多巴胺瞬变）通过两种机制直接解释了奖励预期期间钝化的 VS 激活（图 5）。首先，考虑到 PE 也出现在奖励预测提示的提示中（32），减少的 PE 信号会在提示提示时直接导致 VS 激活钝化。其次，PE 减少会导致信号值减小（方框 1 中的公式 1）；假设 VS 可能代表值(32)，则减少值的信号将在奖励预期期间产生钝化的 VS 激活。有趣的是，给予健康参与者苯丙胺也可减少预期奖励期间的 VS 激活（98）[但见 O'Daly 等。（99）]并钝化 PE 信令和值表示（83）。

3.6、降低为奖励付出努力的意愿

发现。在评估愿意付出努力的任务中，有精神分裂症的患者选择高努力选择的频率低于对照组，特别是在高奖励条件下，其选择程度与不良症状相关（100）。抗精神病药减少了繁重的工作选择（101），因此尚不清楚这些发现是否归因于药物。然而，一项研究在少量未接受治疗的患者子样本中发现了相同的效果（102）。

与多巴胺功能的关系。适应性瞬变的减少说明了患者选择为获得高回报而努力的选项的趋势有所降低（图 5）。提示高奖励可得性的提示会释放多巴胺，从而使纹状体相对于 NoGo 值放大（方框 1 中的方程式 9；图 2A 和 3D），增强了行为并强调了收益（30）。钝性提示诱发的多巴胺瞬变相对于 NoGo 值产生的 Go 扩增较小，因此较少选择高强度选项的趋势。正如在精神分裂症中确实报道的那样，这种效果在高回报时尤其明显（100），因为高回报会导致对照而不是患者的大量活跃。

3.7、决定和挑战：思想和观念的错误控制

纹状体自发性多巴胺瞬态或补充多巴胺的增加如何引起精神病？一种假设表明，不适当定时的多巴胺能信号会给外部和内部刺激与事件分配异常的激励显著性（61）（14）。根据我们的计算概念，等效的想法是，自发的多巴胺瞬态将异常的值分配给无关的刺激，事件，思想，感知以及其他外部和内部经验（图 4）。然而，价值和激励显著性主要取决于边缘而不是相关性纹状体中的多巴胺

(97,103)。认知领域的 Go/NoGo 门控提供了一种机制，将多巴胺特异性地结合在纹状体中，与妄想和幻觉有关（图 4）。具体来说，高补充的多巴胺会导致异常思想和观念的失控。另外，自发性多巴胺瞬变可增强异常门控。此外，自发瞬态的高频率可能意味着，越多的异常思想或知觉被控制，则越多地被强化，从而使妄想和幻觉结晶。

一些初步证据支持这种门控假设。特别是，多巴胺注入到尾足突节中，通过纹状体-帕利多-丘脑-皮质投影激活听觉皮层，从而证明过多的纹状体多巴胺如何引起听觉幻觉（104，105）。此外，D2 拮抗剂的共融合可防止多巴胺诱导的听觉皮层活化（104）。

3.8、自发性多巴胺瞬态增加与补充多巴胺增加

到目前为止，文章中自发的多巴胺瞬态的增加和强直性多巴胺的增加解释了相同的发现，因此很难在它们之间进行裁决。精神分裂症患者的强直性多巴胺和自发性瞬态都可能增加。的确，补充和相性多巴胺可能呈正相关，因为可能只有调性起火的神经元才能募集到爆发火（106）。然而，精神分裂症涉及自发性多巴胺瞬变增加的假设似乎与现有证据相符，而不是相反或另外涉及强直性多巴胺增加的假设。

通过增强学习方程，自发瞬态的增加直接解释了对中性刺激和中性 PE 的行为，自主和神经反应的增加（图 4）。补充多巴胺的增加仅在假定增加纹状体增益的情况下解释了神经发现。补充多巴胺确实会增加 GoMSN 的增益（兴奋性），但会降低 NoGoMSN 的兴奋性（27,29）。因此，依赖于纹状体血氧水平的反应将不得不大部分反映 Go 神经元的激活，以被强直性多巴胺放大：一个可能但未经检验的假设。

精神分裂症涉及进补多巴胺增加的假说也与某些证据不一致。相对于 NoGo 纹状体表达，增加的多巴胺补剂会增强 Go 含量（方框 1 中的方程 9；图 2A 和 3D），这将（a）增加工作量；（b）增强活力，例如减少反应时间；（c）增加正值的权重，从而增加具有不同正值的选项之间的可分辨性（30）。精神分裂症患者显示相反的效果：（a）精力减少（100）；（b）心理运动减慢（107）；（c）降低正值（和负值）的权重和区分能力（108,109）。此外，对纹状体多巴胺能受体的强直刺激（例如帕金森氏病中的多巴胺激动剂）会损害 NoGo 学习（110,111），这在精神分裂症中得以保留。最后，强直性多巴胺的增加不能解释特定的，反复出现的妄想和幻觉的形成。

4、临床意义

4.1、抗精神病药对阳性和阴性症状的影响

如前所述，精神分裂症会涉及 Go 学习障碍和 PE 信号减弱，这可能与消极症状有关，而抗精神病药可能会加剧这些强化学习的缺陷和某些消极症状。的确，长期服用抗精神病药可以减少多巴胺神经元放电（112），因此除了通过 D2 阻断使突触后作用减弱之外，它们还可能使适应性多巴胺瞬变变钝。强化学习缺陷的加重和某些不良症状可能有助于解释抗精神病药物依从性差。

然而，多巴胺瞬变的钝化可能正是改善阳性症状的方法，尽管可以通过减少自发性瞬变来实现。

4.2、治疗负面症状

如果某些负面症状是由适应性多巴胺瞬变减弱引起的，则逐渐增加多巴胺可以改善负面症状。的确，低剂量或中等剂量的精神兴奋剂会增加适应性瞬变（图 1C，第三幅图），而低剂量的氨磺必利通过优先阻断 D2 受体来增加多巴胺（113），可能会改善不良症状（113-115）。然而，这些治疗也可能会增加自发性短暂性发作，加重阳性症状。确实，苯丙胺诱导的多巴胺释放量与阴性症状的改善和阳性症状的加重相关（7）。

在本文的前面，我们发现高剂量的精神兴奋剂会导致自发性瞬态增加和适应性瞬变降低（图 1），以此证明这些障碍可以共存。但是，这并不意味着在精神分裂症中和引起高剂量精神兴奋剂时，引起这些障碍的机制是相同的。如果是这样的话，即使低剂量的精神兴奋药也可能加重不良症状，因为患者可能已经处于“高度精神兴奋药样状态”（图 1C，右图）。有趣的是，事实上，据报苯丙胺有时会加剧阴性症状（116）。可以想象，精神兴奋剂可能会改善或加剧消极症状，具体取决于给定患者是否分别增加或减少适应性瞬变，而这又可能取决于该患者钝化的适应性瞬变的潜在机制。

4.3、物质使用障碍和精神分裂症

自我药物治疗可减少适应性短暂性疾病及其相关的不良症状，这可以解释精神分裂症患者中药物滥用的普遍性（117）。重复使用药物可能会增加有关刺激和预后的阶段性多巴胺信号（118,119），这可能解释了药物使用障碍与阴性症状减轻的相关性（120）。不幸的是，所有精神分裂症患者通常滥用的药物都会增加多巴胺神经元的自发爆发性放电和自发性纹状体多巴胺瞬变（11,118,119），这很可能解释了它们与阳性症状增加的关联（120）以及药物滥用障碍会增加精神分裂症的风险（117）。

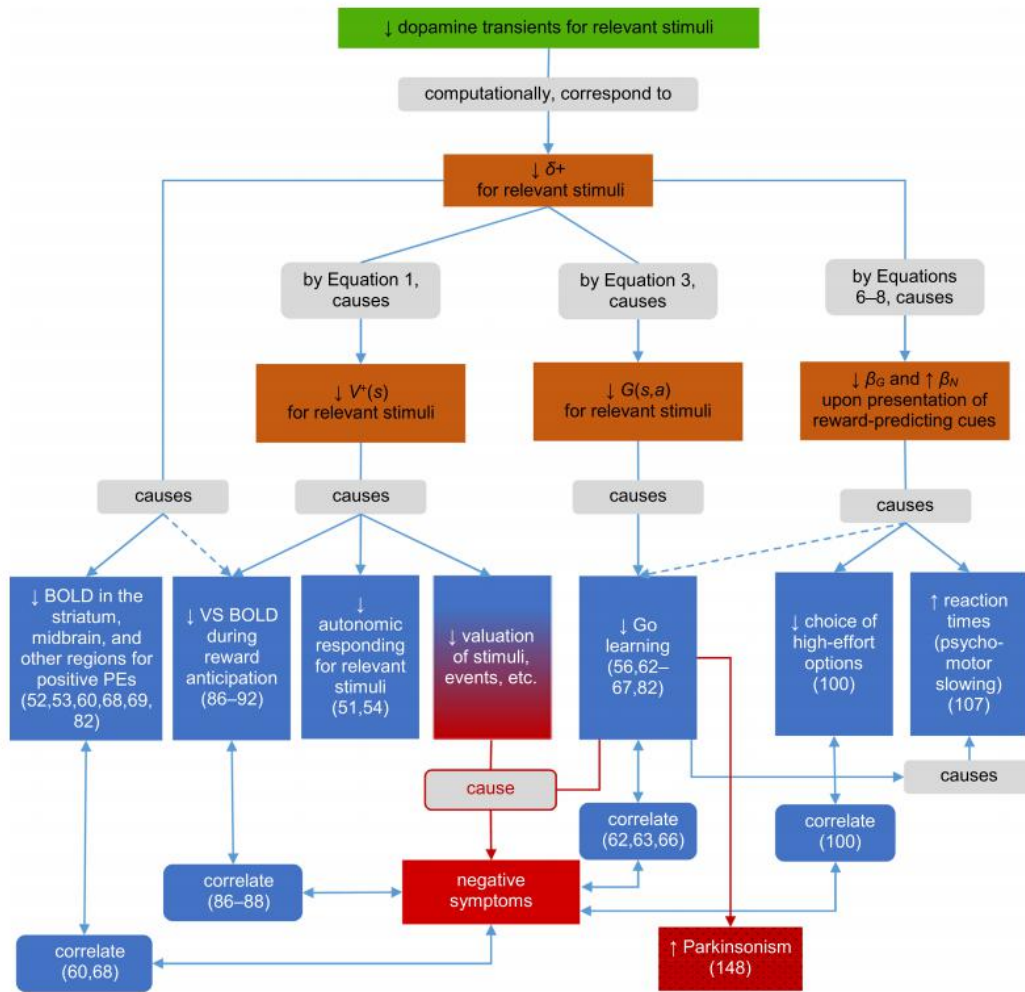


图 5. 纹状体钝化的适应性多巴胺瞬态现象说明了精神分裂症的几种神经和行为实验室检查结果, 这些发现与阴性症状相关, 并有助于解释阴性症状本身。钝化的适应性多巴胺瞬变(绿色)对计算变量(橙棕色)有特定影响, 继而会导致在精神分裂症实验室中发现的特定神经和行为障碍(蓝色, 括号中的数字表示相关引用)。在现实生活中, 计算变量中的相同变化可能会导致刺激和事件(蓝红色渐变)的价值降低, 进而导致至少某些形式的主要阴性症状(红色)。相同的干扰也可以解释与精神分裂症(红色虚线)相关的帕金森氏症。更详细地说, 钝化的适应性多巴胺瞬变(即针对相关刺激和结果的钝化瞬变)导致钝化的预测错误(PE)信号传导, 这在精神分裂症的许多研究中均已观察到(52, 53, 60, 68, 69, 82)。根据等式 1 (方框 1), 减少的 PE 信号传导导致值学习减少, 鉴于腹侧纹状体(VS)代表值(32), 这反过来又导致在奖励预期期间减少 VS 激活, 正如在精神分裂症中也观察到的那样在许多研究中(86-92)。奖励预期期间 VS 激活降低的一些发现也可能归因于 PE 信号钝化(虚线箭头), 因为在学习过程中, PE 从结果转移到可预测其的线索(12), 并且依赖于血氧水平(粗体)对提示的响应可能会延长到奖励预期期。在现实生活中, 价值降低的学习可能会导致刺激, 事件和情况的评估价值降低, 从而可能导致不良症状。根据等式 3 (方框 1), 减少的 PE 信号也会导致减少的直接通路(Go)学习, 从而导致从奖励中减少学习, 正如在

精神分裂症的多项研究中所观察到的 (56, 62 - 67, 82)。在现实生活中, 障碍的 Go 学习可能会导致学习行为的减少, 从而导致积极成果的发生, 尤其是在保留间接途径 (NoGo) 学习的情况下, 这可能会导致消极症状。围棋学习减少也可能导致帕金森氏症, 尽管通常与抗精神病药有关, 但即使在未接受抗精神病药的患者中也与精神分裂症有关 (148)。根据等式 6-8 (方框 1), 当呈现奖励预测提示时出现的自适应瞬变会放大 Go 信号 (即增加 βG) 并减少 NoGo 信号 (即减小 βN)。结果, 正值比负值具有更大的权重, 从而有利于 (a) 奖励选项的选择, (b) 奖励的努力响应以及 (c) 快速, 积极的响应 (30)。过钝的自适应瞬变会降低这些影响, 从而导致 (a) 困难的人选择奖励选择, 这可能有助于在 Go 学习后观察到的选择缺陷, (b) 降低了对奖励做出努力反应的趋势, 并且 (c) 更长反应时间, 所有这些都已在精神分裂症中发现 (56, 62-67, 82, 100, 107, 109)。确实, 在动物中, 在选择过程中抑制多巴胺神经元放电会减少奖励行动的选择 (149), 而奖励预测线索的多巴胺神经元放电与反应时间负相关 (150)。减少 Go 学习, 也可能导致反应时间增加。奖励预测线索的自适应瞬变的减少可通过降低价值的学习进一步加剧, 这将使这些线索具有较低的价值, 并因此引起较小的 PE (由于 PE 信令钝化, 其信令本身将进一步降低)。钝化的适应性多巴胺瞬变可能是所描述的所有基于实验室的缺陷 (蓝框) 和至少某些形式的原发性阴性症状 (红框) 的常见原因, 解释了这些实验室缺陷与阴性症状之间广泛复制的相关性 (60, 62, 63, 66, 68, 86 - 88, 100)。灰色框标识概念之间的关系。↑表示增加; ↓表示减少。

4.4、抗精神病药的时效作用

抗精神病药可迅速改善积极症状 (121), 然后继续发展。研究表明, D2 封锁既影响绩效, 导致立即效应, 又影响学习, 导致逐步积累效应, 这是对即时效果和渐进效果相结合的解释 (30,39,122)。D2 封锁会增加 NoGoMSN 中的活动性和可塑性 (39,123,124), 它们分别参与 NoGo 的性能和学习 (27、28、30)。在运动领域, 对性能的影响立即降低了行动倾向 (39,123,124); 对学习的影响还导致逐渐学会的无所作为 (39,122), 这与抗精神病药物治疗的帕金森病的进展加重一致 (125)。这些假设自然而然地扩展到了精神病, 其假设是阳性症状对应于异常思想和知觉的过度控制 (过度使用 Go)。具体而言, 抗精神病药可以通过增加 NoGo 活动来立即减少精神病症状的门控, 并通过 NoGo 学习逐渐减少此类门控。

4.5、与其他缺陷和神经系统的关系

我们集中讨论了精神分裂症中纹状体多巴胺紊乱的作用。其他人则通过计算方法探索了其他生物干扰的作用 (126-132)。分层预测编码模型概括了我们解决的一些问题 (专栏 2)。

纹状体多巴胺的紊乱可能起源于上游脑区或认知过程。例如，精神分裂症患者存在模式分离缺陷（133），可能是由于海马紊乱（134）和工作记忆（135），可能是由于前额叶多巴胺紊乱（136, 137）和相关的低体位（138）。这些缺陷可以使对刺激和意外情况的跟踪变得困难，导致患者不适当地跨刺激进行泛化，这可以解释对相关刺激的反应减少而对中性刺激的反应增加。的确，精神分裂症患者过度泛化（139），并且他们的强化学习不足可能是由于工作记忆障碍引起的（140）。患者在明确报告提示结果突发事件中的损伤（55, 56）进一步表明了认知困难。前额叶多巴胺紊乱本身可引起纹状体多巴胺紊乱（137）。相反，纹状体多巴胺紊乱可能引起这些认知缺陷：自发性增加和适应性瞬变减少可能导致无关信息的门控增加，相关信息的门控增加，分别进入工作记忆和可能的情节记忆。

方框 2. 分层贝叶斯预测编码模型

多层贝叶斯预测编码模型提供了我们解决的一些问题的概括。这些模型将预期和预测误差（PE）的概念概括为关于大脑分层组织的一般理论，其中从上到下的皮层区域的自上而下的谷氨酸能投射表示期望，从下到上的谷氨酸能投射表示信号。区域信号 PE（132）。这些模型涉及范围广泛的发现，表明精神分裂症中超越预期学习的领域在精神分裂症中普遍存在对预期的形成或使用以及 PE 信号传递的干扰（129-131, 144）。一种源于氯胺酮诱发的精神病的理论表明，N-甲基-D-天门冬氨酸（NMDA）受体功能低下可能会损害皮层自上而下的谷氨酸能预期的形成和使用（145）。这种自上而下的期望信号可能解释了精神分裂症的各种发现，例如失配阴性信号的减少和对感知错觉的敏感性的降低（129, 144），也可能导致强化学习的障碍（66）。根据大鼠的微透析发现，氯胺酮会增加额叶前额叶皮质中的谷氨酸（146），该理论进一步表明，精神分裂症还可能涉及 PE 的皮质谷氨酸自上而下谷氨酸能信号过度 and 失调（通过 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸（AMPA）受体），反过来又可能引起无关信息的异常感知和异常门控（145）。有趣的是，与我们关于精神分裂症涉及类似于由高剂量精神兴奋药引起的生物干扰的提议相一致，苯丙胺还在包括额叶皮层在内的多个区域增加谷氨酸，并在这些区域引起谷氨酸能受体的各种改变（147）。

由于工作记忆或眶额皮质（OFC）的干扰，患者的期望值（60,66,108,109）也可能受损。的确，即使在没有学习的任务中，患者的基于价值的选择也会受到损害（108,109）。在逆向学习任务中使用任务空间模型（82），与 OFC 相关的功能（141）时，他们也会受到损害。代表价值观的困难有时可以解释围棋学习中的障碍（66）。但是，OFC 值表示会影响（142），并且会受到（45,143）多巴胺能信号传导的影响。此外，引起精神分裂症的精神兴奋剂剂量（与我们建议的精神分裂症相似，引起多巴胺能紊乱）破坏了腹侧前额叶皮层中预期值的表达（83）。

作为唯一的解释，认知障碍意味着与精神分裂症的特异性发现不一致的非特异性损伤（例如，对于阳性 PE 的 Go 学习和激活减少，对于 NoPE 保留的 NoGo 学习和激活则减少）。此外，没有假定 PE 信号不足的解释会遇到困难：在数学上，PE 和值应为负相关（方框 1 中的方程式 2），因此解释一个信号减少的信号帐户通常会预测另一信号的增加。但是，可以通过假定精神分裂症患者的主要缺陷是钝性 PE 信号来解释两者的钝性信号传导，如精神分裂症，这会导致学习值降低（方框 1 中的公式 1；图 5）。

5、结论

精神分裂症涉及自发性瞬态增加和适应性瞬态减少的假设解释了多种发现（图 4 和图 5），并做出了新的预测（补充）。自发性瞬态的增加解释了许多与阳性症状相关的发现，并可能有助于解释阳性症状本身（图 4）。减少的适应性瞬变可以解释许多与负面症状相关的发现，并且可能有助于解释主要的负面症状本身（图 5）。假定这两种多巴胺能紊乱不违反基本原则，因为精神兴奋剂的高精神兴奋剂剂量会引起这两种紊乱（11,13）。此外，有几种机制可以解释它们在精神分裂症中的共存（补编）。例如，Cav1.2 通道中的干扰可能会增加自发瞬变并降低自适应瞬变或破坏奖励学习所需的其他机制（补充）。

我们的说法对治疗有重要影响。许多药物（包括抗精神病药）可能会类似地影响自发性和适应性短暂性疾病，因此它们可能对阳性症状和原发性阴性症状产生相反的影响。摆脱这种困境可能需要独立地影响自发与适应性瞬变。

致谢和公开

这项工作得到了图雷特综合症协会（TVM），里斯本大学医学院分子医学研究所的突破性思想资助（TVM）以及国家心理健康研究所（TVM）的资助。NIMH）（授予 MJF 的 NIMHR 01 MH 080066-01 授权书）。

我们感谢四位匿名审稿人的周到评论和建议。

TVM 没有任何生物医学金融利益或潜在的利益冲突。MJF 是 F.Hoffmann-La Roche Pharmaceuticals 的顾问。

文章信息

来自葡萄牙里斯本大学里斯本大学医学院分子医学研究所（TVM）；以及罗德岛普罗维登斯布朗大学的认知，语言和心理科学系，精神病学和人类行为系

以及布朗脑科学研究所（MJF）。

地址为里斯本大学医学院分子医学研究所 TiagoV.Maia 博士的通讯。
EgasMoniz 教授, 1649-028 里斯本, 葡萄牙; 电子邮件: tiago.v.maia@gmail.com。

2015 年 11 月 12 日收到; 修订于 2016 年 4 月 19 日; 2016 年 5 月 19 日接受。

本文引用的补充材料见 <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.021>。

correlate with negative symptoms and may help explain primary negative symptoms themselves (Figure 5). Postulating these two dopaminergic disturbances does not violate parsimony because high psychostimulant doses, which are psychotogenic, cause these two disturbances (11,13); furthermore, several mechanisms could explain their coexistence in schizophrenia (Supplement). For example, disturbances in Ca_v1.2 channels may increase spontaneous transients and decrease adaptive transients or disrupt other mechanisms necessary for reward learning (Supplement).

Our account has important implications for treatment. Many drugs, including antipsychotics, likely affect spontaneous and adaptive transients similarly, so they may have opposite effects on positive symptoms and primary negative symptoms. Escaping this predicament may require independently affecting spontaneous versus adaptive transients.

ACKNOWLEDGMENTS AND DISCLOSURES

This work was supported by funding from the Tourette Syndrome Association (to TVM), from a Breakthrough Idea Grant from the Institute for Molecular Medicine, School of Medicine, University of Lisbon (to TVM), and from National Institute of Mental Health (NIMH) (Grant No. NIMH R01 MH080066-01 to MJF).

We thank the four anonymous reviewers for their thoughtful comments and suggestions.

TVM has no biomedical financial interests or potential conflicts of interest. MJF is a consultant for F. Hoffmann-La Roche Pharmaceuticals.

ARTICLE INFORMATION

From the Institute for Molecular Medicine (TVM), School of Medicine, University of Lisbon, Lisbon, Portugal; and the Department of Cognitive, Linguistic and Psychological Sciences, the Department of Psychiatry and Human Behavior, and the Brown Institute for Brain Science (MJF), Brown University, Providence, Rhode Island.

Address correspondence to Tiago V. Maia, Ph.D., Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal; E-mail: tiago.v.maia@gmail.com.

Received Nov 12, 2015; revised Apr 19, 2016; accepted May 19, 2016.

Supplementary material cited in this article is available online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.021>.

REFERENCES

- Howes OD, Kambaitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, Kapur S (2012): The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 69: 776–786.
- Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A (2013): Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, part II: Meta-analysis of [18F/11C]-DOPA PET studies. *Schizophr Bull* 39:33–42.
- Weinberger DR, Laruelle M (2002): Neurochemical and neuropharmacological imaging in schizophrenia. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams, & Wilkins, 833–855.
- Howes OD, Montgomery AJ, Asselin M-C, Murray RM, Valli I, Tabraham P, et al. (2009): Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 66:13–20.
- Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Valmaggia LR, et al. (2011): Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry* 168:1311–1317.
- Howes OD, Bose S, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Stahl D, et al. (2011): Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: A PET study. *Mol Psychiatry* 16: 885–886.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles LS, Innis R (1999): Increased dopamine transmission in schizophrenia: Relationship to illness phases. *Biol Psychiatry* 46:56–72.
- Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, Gil R, Cooper TB, Slifstein M, et al. (2010): Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 67: 231–239.
- Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM, Suridjan I, Ng A, Boileau I, et al. (2012): Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biol Psychiatry* 71:561–567.
- Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT, Bloomfield MAP, Bhattacharyya S, Allen P, et al. (2013): Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: Findings in a second cohort. *Biol Psychiatry* 74:106–112.
- Covey DP, Roitman MF, Garris PA (2014): Illicit dopamine transients: Reconciling actions of abused drugs. *Trends Neurosci* 37:200–210.
- Clark JJ, Sandberg SG, Wanat MJ, Gan JO, Horne EA, Hart AS, et al. (2009): Chronic microensors for longitudinal, subsecond dopamine detection in behaving animals. *Nat Methods* 7:126–129.
- Daberkow DP, Brown HD, Bunner KD, Kraniotis SA, Doelman MA, Ragozzino ME, et al. (2013): Amphetamine paradoxically augments exocytotic dopamine release and phasic dopamine signals. *J Neurosci* 33:452–463.
- Kapur S (2003): Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:13–23.
- Heinz A, Schlagenhauf F (2010): Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: Salience attribution revisited. *Schizophr Bull* 36: 472–485.
- King R, Barchas JD, Huberman BA (1984): Chaotic behavior in dopamine neurodynamics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81:1244–1247.
- Paparelli A, Di Forti M, Morrison PD, Murray RM (2011): Drug-induced psychosis: How to avoid star gazing in schizophrenia research by looking at more obvious sources of light. *Front Behav Neurosci* 5:1.
- Lieberman JA, Kane JM, Alvir J (1987): Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 91:415–433.
- Corlett PR, Honey GD, Fletcher PC (2007): From prediction error to psychosis: Ketamine as a pharmacological model of delusions. *J Psychopharmacol* 21:238–252.
- Poels EM, Kegeles LS, Kantrowitz JT, Slifstein M, Javitt DC, Lieberman JA, et al. (2014): Imaging glutamate in schizophrenia: Review of findings and implications for drug discovery. *Mol Psychiatry* 19:20–29.
- Coyle JT (2012): NMDA receptor and schizophrenia: a brief history. *Schizophr Bull* 38:920–926.
- Lisman JE, Coyle JT, Green RW, Javitt DC, Benes FM, Heckers S, Grace AA (2008): Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends Neurosci* 31:234–242.
- French ED (1994): Phencyclidine and the midbrain dopamine system: Electrophysiology and behavior. *Neurotoxicol Teratol* 16: 355–362.
- Belujon P, Grace AA (2014): Restoring mood balance in depression: Ketamine reverses deficit in dopamine-dependent synaptic plasticity. *Biol Psychiatry* 76:927–936.
- Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A (2003): Glutamate, dopamine, and schizophrenia: From pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci* 1003:138–158.
- Stephan KE, Friston KJ, Frith CD (2009): Dysconnection in schizophrenia: From abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull* 35:509–527.
- Frank MJ (2005): Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: A neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated Parkinsonism. *J Cogn Neurosci* 17: 51–72.

28. Maia TV, Frank MJ (2011): From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nat Neurosci* 14:154–162.
29. Gerfen CR, Surmeier DJ (2011): Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci* 34:441–466.
30. Collins AGE, Frank MJ (2014): Opponent actor learning (OpAL): Modeling interactive effects of striatal dopamine on reinforcement learning and choice incentive. *Psychol Rev* 121:337–366.
31. Cui G, Jun SB, Jin X, Pham MD, Vogel SS, Lovinger DM, Costa RM (2013): Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature* 494:238–242.
32. Maia TV (2009): Reinforcement learning, conditioning, and the brain: Successes and challenges. *Cogn Affect Behav Neurosci* 9:343–364.
33. Schultz W (2013): Updating dopamine reward signals. *Curr Opin Neurobiol* 23:229–238.
34. Cohen J, Uchida N (2012): Neuron-type specific signals for reward and punishment in the ventral tegmental area. *Nature* 482:85–88.
35. Tsai H-C, Zhang F, Adamantidis A, Stuber GD, Bonci A, de Lecea L, Deisseroth K (2009): Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning. *Science* 324:1080–1084.
36. Hamid AA, Pettibone JR, Mabrouk OS, Hetrick VL, Schmidt R, Vander Weele CM, *et al.* (2015): Mesolimbic dopamine signals the value of work. *Nat Neurosci* 19:117–126.
37. Kravitz AV, Tye LD, Kreitzer AC (2012): Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nat Neurosci* 15: 816–818.
38. Shen W, Flajolet M, Greengard P, Surmeier DJ (2008): Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science* 321: 848–851.
39. Beeler JA, Frank MJ, McDaid J, Alexander E, Turkson S, Sol Bernandez M, *et al.* (2012): A role for dopamine-mediated learning in the pathophysiology and treatment of Parkinson's disease. *Cell Rep* 2:1747–1761.
40. Danjo T, Yoshimi K, Funabiki K, Yawata S, Nakanishi S (2014): Aversive behavior induced by optogenetic inactivation of ventral tegmental area dopamine neurons is mediated by dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111: 6455–6460.
41. Wise RA (2004): Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci* 5:483–494.
42. Cagniard B, Beeler JA, Britt JP, McGehee DS, Marinelli M, Zhuang X (2006): Dopamine scales performance in the absence of new learning. *Neuron* 51:541–547.
43. Smittenaar P, Chase HW, Aarts E, Nusslein B, Bloem BR, Cools R (2012): Decomposing effects of dopaminergic medication in Parkinson's disease on probabilistic action selection—learning or performance? *Eur J Neurosci* 35:1144–1151.
44. Shiner T, Seymour B, Wunderlich K, Hill C, Bhatia KP, Dayan P, Dolan RJ (2012): Dopamine and performance in a reinforcement learning task: evidence from Parkinson's disease. *Brain* 135: 1871–1883.
45. Jocham G, Klein TA, Ullsperger M (2011): Dopamine-mediated reinforcement learning signals in the striatum and ventromedial prefrontal cortex underlie value-based choices. *J Neurosci* 31: 1606–1613.
46. Jocham G, Klein TA, Ullsperger M (2014): Differential modulation of reinforcement learning by D2 dopamine and NMDA glutamate receptor antagonism. *J Neurosci* 34:13151–13162.
47. Worbe Y, Palminteri S, Hartmann A, Vidailhet M, Lehericy S, Pessiglione M (2011): Reinforcement learning and Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 68:1257–1266.
48. Menon M, Jensen J, Vitcu I, Graff-Guerrero A, Crawley A, Smith MA, Kapur S (2007): Temporal difference modeling of the blood-oxygen level dependent response during aversive conditioning in humans: Effects of dopaminergic modulation. *Biol Psychiatry* 62:765–772.
49. O'Reilly RC, Frank MJ (2006): Making working memory work: A computational model of learning in the prefrontal cortex and basal ganglia. *Neural Comput* 18:283–328.
50. Frank MJ, O'Reilly RC (2006): A mechanistic account of striatal dopamine function in human cognition: Psychopharmacological studies with cabergoline and haloperidol. *Behav Neurosci* 120: 497–517.
51. Jensen J, Willeit M, Zipursky RB, Savina I, Smith AJ, Menon M, *et al.* (2008): The formation of abnormal associations in schizophrenia: Neural and behavioral evidence. *Neuropsychopharmacology* 33: 473–479.
52. Romaniuk L, Honey GD, King JRL, Whalley HC, McIntosh AM, Levita L, *et al.* (2010): Midbrain activation during Pavlovian conditioning and delusional symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 67: 1246–1254.
53. Murray GK, Corlett PR, Clark L, Pessiglione M, Blackwell AD, Honey G, *et al.* (2008): Substantia nigra/ventral tegmental reward prediction error disruption in psychosis. *Mol Psychiatry* 13:267–276.
54. Diaconescu AO, Jensen J, Wang H, Willeit M, Menon M, Kapur S, McIntosh AR (2011): Aberrant effective connectivity in schizophrenia patients during appetitive conditioning. *Front Hum Neurosci* 4:239.
55. Roiser JP, Howes OD, Chaddock CA, Joyce EM, McGuire P (2013): Neural and behavioral correlates of aberrant salience in individuals at risk for psychosis. *Schizophr Bull* 39:1328–1336.
56. Roiser JP, Stephan KE, den Ouden HEM, Barnes TRE, Friston KJ, Joyce EM (2009): Do patients with schizophrenia exhibit aberrant salience? *Psychol Med* 39:199–209.
57. Nagy H, Levy-Gigi E, Somlai Z, Takáts A, Bereczki D, Kéri S (2012): The effect of dopamine agonists on adaptive and aberrant salience in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology* 37:950–958.
58. Pankow A, Katthagen T, Diner S, Deserno L, Boehme R, Kathmann N, *et al.* (2016): Aberrant salience is related to dysfunctional self-referential processing in psychosis. *Schizophr Bull* 42:67–76.
59. Rebec GV (2006): Behavioral electrophysiology of psychostimulants. *Neuropsychopharmacology* 31:2341–2348.
60. Strauss GP, Waltz JA, Gold JM (2014): A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull* 40: S107–S116.
61. Berridge KC (2007): The debate over dopamine's role in reward: The case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)* 191: 391–431.
62. Yilmaz A, Simsek F, Gonul AS (2012): Reduced reward-related probability learning in schizophrenia patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 8:27–34.
63. Strauss GP, Frank MJ, Waltz JA, Kasonova Z, Herbener ES, Gold JM (2011): Deficits in positive reinforcement learning and uncertainty-driven exploration are associated with distinct aspects of negative symptoms in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 69:424–431.
64. Waltz JA, Frank MJ, Wiecki TV, Gold JM (2011): Altered probabilistic learning and response biases in schizophrenia: Behavioral evidence and neurocomputational modeling. *Neuropsychology* 25:86–97.
65. Waltz JA, Frank MJ, Robinson BM, Gold JM (2007): Selective reinforcement learning deficits in schizophrenia support predictions from computational models of striatal-cortical dysfunction. *Biol Psychiatry* 62:756–764.
66. Gold JM, Waltz JA, Matveeva TM, Kasonova Z, Strauss GP, Herbener ES, *et al.* (2012): Negative symptoms and the failure to represent the expected reward value of actions: Behavioral and computational modeling evidence. *Arch Gen Psychiatry* 69: 129–138.
67. Murray GK, Clark L, Corlett PR, Blackwell AD, Cools R, Jones PB, *et al.* (2008): Incentive motivation in first-episode psychosis: A behavioural study. *BMC Psychiatry* 8:34.
68. Waltz JA, Schweitzer JB, Gold JM, Kurup PK, Ross TJ, Jo Salmeron B, *et al.* (2009): Patients with schizophrenia have a reduced neural response to both unpredictable and predictable primary reinforcers. *Neuropsychopharmacology* 34:1567–1577.
69. Gradin VB, Kumar P, Waiter G, Ahearn T, Stickle C, Milders M, *et al.* (2011): Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. *Brain* 134:1751–1764.
70. Waltz JA, Schweitzer JB, Ross TJ, Kurup PK, Salmeron BJ, Rose EJ, *et al.* (2010): Abnormal responses to monetary outcomes in cortex, but not in the basal ganglia, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35:2427–2439.

71. Zweifel LS, Fadok JP, Argilli E, Garelick MG, Jones GL, Dickerson TMK, *et al.* (2011): Activation of dopamine neurons is critical for aversive conditioning and prevention of generalized anxiety. *Nat Neurosci* 14:620–626.
72. Matsumoto M, Hikosaka O (2009): Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature* 459:837–841.
73. Gore BB, Soden ME, Zweifel LS (2014): Visualization of plasticity in fear-evoked calcium signals in midbrain dopamine neurons. *Learn Mem* 21:575–579.
74. Palminteri S, Lebreton M, Worbe Y, Grabli D, Hartmann A, Pessiglione M (2009): Pharmacological modulation of subliminal learning in Parkinson's and Tourette's syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:19179–19184.
75. McCabe C, Huber A, Harmer CJ, Cowen PJ (2011): The D2 antagonist sulpiride modulates the neural processing of both rewarding and aversive stimuli in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 217:271–278.
76. Pezze MA, Feldon J (2004): Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Prog Neurobiol* 74:301–320.
77. Voruganti L, Awad AG (2004): Neuroleptic dysphoria: Towards a new synthesis. *Psychopharmacology (Berl)* 171:121–132.
78. Artaloytia JF, Arango C, Lahti A, Sanz J, Pascual A, Cubero P, *et al.* (2006): Negative signs and symptoms secondary to antipsychotics: A double-blind, randomized trial of a single dose of placebo, haloperidol, and risperidone in healthy volunteers. *Am J Psychiatry* 163:488–493.
79. Kraepelin E (1919): *Dementia Praecox and Paraphrenia*. New York, NY: Robert E. Kreiger Publishing Co., Inc.
80. Leucht S, Arbtter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM (2009): How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 14:429–447.
81. Buckley PF, Stahl SM (2007): Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: Therapeutic opportunity or cul-de-sac? *Acta Psychiatr Scand* 115:93–100.
82. Schlagenhauf F, Huys QJM, Deserno L, Rapp MA, Beck A, Heinz HJ, *et al.* (2014): Striatal dysfunction during reversal learning in unmedicated schizophrenia patients. *Neuroimage* 89:171–180.
83. Bernacer J, Corlett PR, Ramachandra P, McFarlane B, Turner DC, Clark L, *et al.* (2013): Methamphetamine-induced disruption of frontostriatal reward learning signals: Relation to psychotic symptoms. *Am J Psychiatry* 170:1326–1334.
84. Schlagenhauf F, Rapp MA, Huys QJM, Beck A, Wüstenberg T, Deserno L, *et al.* (2013): Ventral striatal prediction error signaling is associated with dopamine synthesis capacity and fluid intelligence. *Hum Brain Mapp* 34:1490–1499.
85. Boehme R, Deserno L, Gleich T, Katthagen T, Pankow A, Behr J, *et al.* (2015): Aberrant salience is related to reduced reinforcement learning signals and elevated dopamine synthesis capacity in healthy adults. *J Neurosci* 35:10103–10111.
86. Deserno L, Boehme R, Heinz A, Schlagenhauf F (2013): Reinforcement learning and dopamine in schizophrenia: Dimensions of symptoms or specific features of a disease group? *Front Psychiatry* 4:172.
87. Winton-Brown TT, Fusar-Poli P, Ungless MA, Howes OD (2014): Dopaminergic basis of salience dysregulation in psychosis. *Trends Neurosci* 37:85–94.
88. Knutson B, Heinz A (2015): Probing psychiatric symptoms with the monetary incentive delay task. *Biol Psychiatry* 77:418–420.
89. Nielsen MQ, Rostrop E, Wulff S, Bak N, Lublin H, Kapur S, Glenthøj B (2012): Alterations of the brain reward system in antipsychotic naïve schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 71:898–905.
90. Schlagenhauf F, Sterzer P, Schmack K, Ballmaier M, Rapp M, Wrase J, *et al.* (2009): Reward feedback alterations in unmedicated schizophrenia patients: Relevance for delusions. *Biol Psychiatry* 65:1032–1039.
91. de Leeuw M, Kahn RS, Vink M (2014): Fronto-striatal dysfunction during reward processing in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 41:94–103.
92. Simon JJ, Cordeiro SA, Weber M-A, Friederich H-C, Wolf RC, Weisbrod M, Kaiser S (2015): Reward system dysfunction as a neural substrate of symptom expression across the general population and patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 41:1370–1378.
93. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Wüstenberg T, Villringer A, Knutson B, *et al.* (2006): Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage* 29:409–416.
94. Radaua 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* 72:1243–1251.
95. Schott BH, Minuzzi L, Krebs RM, Elmenhorst D, Lang M, Winz OH, *et al.* (2008): Mesolimbic functional magnetic resonance imaging activations during reward anticipation correlate with reward-related ventral striatal dopamine release. *J Neurosci* 28:14311–14319.
96. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppel RA, Zubieta J-K (2007): Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron* 55:325–336.
97. Knutson B, Gibbs SEB (2007): Linking nucleus accumbens dopamine and blood oxygenation. *Psychopharmacology (Berl)* 191:813–822.
98. Knutson B, Bjork JM, Fong GW, Hommer D, Mattay VS, Weinberger DR (2004): Amphetamine modulates human incentive processing. *Neuron* 43:261–269.
99. O'Daly OG, Joyce D, Tracy DK, Azim A, Stephan KE, Murray RM, Shergill SS (2014): Amphetamine sensitization alters reward processing in the human striatum and amygdala. *PLoS One* 9:e93955.
100. Gold JM, Waltz JA, Frank MJ (2015): Effort cost computation in schizophrenia: A commentary on the recent literature. *Biol Psychiatry* 78:747–753.
101. Salamone JD, Correa M, Nunes EJ, Randall PA, Pardo M (2012): The behavioral pharmacology of effort-related choice behavior: Dopamine, adenosine and beyond. *J Exp Anal Behav* 97:125–146.
102. Barch DM, Treadway MT, Schoen N (2014): Effort, anhedonia, and function in schizophrenia: Reduced effort allocation predicts amotivation and functional impairment. *J Abnorm Psychol* 123:387–397.
103. Berridge KC (2012): From prediction error to incentive salience: Mesolimbic computation of reward motivation. *Eur J Neurosci* 35:1124–1143.
104. Parga A (2014): Cortical auditory functional activation by cortico-striato-thalamo-cortical circuits [unpublished doctoral dissertation], Tempe, AZ: Arizona State University.
105. Parga A, Munoz G, Hammer RP (2015): Excessive striatal dopamine activates auditory cortex via striato-pallido-thalamo-cortical projections in the rat. *Biol Psychiatry* 77:62S.
106. Lodge DJ, Grace AA (2011): Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia. *Trends Pharmacol Sci* 32:507–513.
107. Morrens M, Hulstijn W, Sabbe B (2007): Psychomotor slowing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 33:1038–1053.
108. Brown JK, Waltz JA, Strauss GP, McMahon RP, Frank MJ, Gold JM (2013): Hypothetical decision making in schizophrenia: The role of expected value computation and “irrational” biases. *Psychiatry Res* 209:142–149.
109. Strauss GP, Robinson BM, Waltz JA, Frank MJ, Kasanova Z, Herbener ES, Gold JM (2011): Patients with schizophrenia demonstrate inconsistent preference judgments for affective and non-affective stimuli. *Schizophr Bull* 37:1295–1304.
110. Voon V, Pessiglione M, Brezing C, Gallea C, Fernandez HH, Dolan RJ, Hallett M (2010): Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive behaviors. *Neuron* 65:135–142.
111. Astrup A, Greenway FL, Ling W, Pedicone L, Lachowicz J, Strader CD, Kwan R (2007): Randomized controlled trials of the D1/D5 antagonist ecopipam for weight loss in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 15:1717–1731.
112. Grace AA, Bunney BS, Moore H, Todd CL (1997): Dopamine-cell depolarization block as a model for the therapeutic actions of antipsychotic drugs. *Trends Neurosci* 20:31–37.

113. McKeage K, Plosker GL (2004): Amisulpride: A review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 18:933–956.
114. Murphy BP, Chung Y-C, Park T-W, McGorry PD (2006): Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: A systematic review. *Schizophr Res* 88:5–25.
115. Lindenmayer J-P, Nasrallah H, Pucci M, James S, Citrome L (2013): A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: Challenges and therapeutic opportunities. *Schizophr Res* 147:241–252.
116. Angrist B, Rotrosen J, Gershon S (1980): Differential effects of amphetamine and neuroleptics on negative vs. positive symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 72:17–19.
117. Green AI, Drake RE, Brunette MF, Noordsy DL (2007): Schizophrenia and co-occurring substance use disorder. *Am J Psychiatry* 164:402–408.
118. Wanat MJ, Willuhn I, Clark JJ, Phillips PEM (2009): Phasic dopamine release in appetitive behaviors and drug addiction. *Curr Drug Abuse Rev* 2:195–213.
119. Willuhn I, Wanat MJ, Clark JJ, Phillips PEM (2010): Dopamine signaling in the nucleus accumbens of animals self-administering drugs of abuse. *Curr Top Behav Neurosci* 3:29–71.
120. Talamo A, Centorrino F, Tondo L, Dimitri A, Hennen J, Baldessarini RJ (2006): Comorbid substance-use in schizophrenia: Relation to positive and negative symptoms. *Schizophr Res* 86:251–255.
121. Agid O, Seeman P, Kapur S (2006): The “delayed onset” of antipsychotic action—an idea whose time has come and gone. *J Psychiatry Neurosci* 31:93–100.
122. Wiecki TV, Riedinger K, von Ameln-Mayerhofer A, Schmidt WJ, Frank MJ (2009): A neurocomputational account of catalepsy sensitization induced by D2 receptor blockade in rats: context dependency, extinction, and renewal. *Psychopharmacology (Berl)* 204:265–277.
123. Durieux PF, Schiffmann SN, de Kerchove d’Exaerde A (2012): Differential regulation of motor control and response to dopaminergic drugs by D1R and D2R neurons in distinct dorsal striatum subregions. *EMBO J* 31:640–653.
124. Bateup HS, Santini E, Shen W, Birnbaum S, Valjent E, Surmeier DJ, et al. (2010): Distinct subclasses of medium spiny neurons differentially regulate striatal motor behaviors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:14845–14850.
125. Miller DD, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL, et al. (2008): Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry* 193:279–288.
126. Rolls ET, Deco G (2011): A computational neuroscience approach to schizophrenia and its onset. *Neurosci Biobehav Rev* 35:1644–1653.
127. Durstewitz D, Seamans JK (2008): The dual-state theory of prefrontal cortex dopamine function with relevance to catechol-o-methyltransferase genotypes and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 64:739–749.
128. Anticevic A, Murray JD, Barch DM (2015): Bridging levels of understanding in schizophrenia through computational modeling. *Clin Psychol Sci* 3:433–459.
129. Adams RA, Stephan KE, Brown HR, Frith CD, Friston KJ (2013): The computational anatomy of psychosis. *Front Psychiatry* 4:47.
130. Corlett PR, Taylor JR, Wang XJ, Fletcher PC, Krystal JH (2010): Toward a neurobiology of delusions. *Prog Neurobiol* 92:345–369.
131. Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ (2006): Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 59:929–939.
132. Friston KJ, Stephan KE, Montague PR, Dolan RJ (2014): Computational psychiatry: The brain as a phantastic organ. *Lancet Psychiatry* 1:148–158.
133. Das T, Ivleva EI, Wagner AD, Stark CEL, Tamminga CA (2014): Loss of pattern separation performance in schizophrenia suggests dentate gyrus dysfunction. *Schizophr Res* 159:193–197.
134. Tamminga CA, Stan AD, Wagner AD (2010): The hippocampal formation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 167:1178–1193.
135. Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM (2009): Working memory in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychol Med* 39:889–905.
136. Slifstein M, van de Giessen E, Van Snellenberg J, Thompson JL, Narendran R, Gil R, et al. (2015): Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: A positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study. *JAMA Psychiatry* 72:316–324.
137. Abi-Dargham A, Slifstein M, Kegeles LS, Laruelle M (2010): Dopamine dysfunction in schizophrenia. In: Iversen LL, Iversen SD, Dunnett SB, Bjorklund A, editors. *Dopamine Handbook*. New York, NY: Oxford University Press, 511–519.
138. Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD (2001): Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158:1105–1113.
139. Mednick SA (1969): A learning theory approach to research in schizophrenia. In: Buss AH, Buss EH, editors. *Schizophrenia: Seven Approaches*. New York, NY: Atherton Press, 76–95.
140. Collins AGE, Brown JK, Gold JM, Waltz JA, Frank MJ (2014): Working memory contributions to reinforcement learning impairments in schizophrenia. *J Neurosci* 34:13747–13756.
141. Wilson RC, Takahashi YK, Schoenbaum G, Niv Y (2014): Orbitofrontal cortex as a cognitive map of task space. *Neuron* 81:267–279.
142. Takahashi YK, Roesch MR, Wilson RC, Toneson K, O’Donnell P, Niv Y, Schoenbaum G (2011): Expectancy-related changes in firing of dopamine neurons depend on orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 14:1590–1597.
143. van Eimeren T, Ballanger B, Pellecchia G, Miyasaki JM, Lang AE, Strafella AP (2009): Dopamine agonists diminish value sensitivity of the orbitofrontal cortex: A trigger for pathological gambling in Parkinson’s disease? *Neuropsychopharmacology* 34:2758–2766.
144. Adams RA, Huys QJM, Roiser JP (2016): Computational psychiatry: Towards a mathematically informed understanding of mental illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87:53–63.
145. Corlett PR, Honey GD, Krystal JH, Fletcher PC (2011): Glutamatergic model psychoses: prediction error, learning, and inference. *Neuropsychopharmacology* 36:294–315.
146. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D (1997): Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 17:2921–2927.
147. Gass JT, Olive MF (2008): Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochem Pharmacol* 75:218–265.
148. Koning JP, Tenback DE, van Os J, Aleman A, Kahn RS, van Harten PN (2010): Dyskinesia and Parkinsonism in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia, first-degree relatives and healthy controls: A meta-analysis. *Schizophr Bull* 36:723–731.
149. Stopper CM, Tse MTL, Montes DR, Wiedman CR, Floresco SB (2014): Overriding phasic dopamine signals redirects action selection during risk/reward decision making. *Neuron* 84:177–189.
150. Satoh T, Nakai S, Sato T, Kimura M (2003): Correlated coding of motivation and outcome of decision by dopamine neurons. *J Neurosci* 23:9913–9923.