

Transdiagnostische und störungsspezifische Verstärkungslerndefizite in Depression und Schizophrenie

H. Kirschner, T. A. Klein, M. Ullsperger

Kognitive Defizite wie Störungen der Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen oder Lernprobleme stehen im Mittelpunkt vieler psychischer Erkrankungen, und beeinträchtigen die Lebensqualität und erhöhen das Rückfallrisiko der Betroffenen er-

heblich [7]. Eine Reihe von Studien hat die Bedeutung dieser Defizite aufgezeigt und versucht, die Mechanismen besser zu verstehen, die kognitive Einschränkungen bei Patienten mit Schizophrenie [8, 9] und Depression [10] verursachen.

Auf den ersten Blick sind Depression und Schizophrenie klar unterscheidbare Störungen. Dennoch teilen sie bestimmte klinische Merkmale, einschließlich veränderter Reaktionen auf verstärkende Reize, die als Anhedonie oder negative Symptome bezeichnet werden. Dies wurde wiederholt in experimentellen Studien zum Belohnungslernen nachgewiesen und führte zur Hypothese, dass Verstärkungslerndefizite dieser beiden (und möglicherweise anderer) psychiatrischer Störungsbilder auf transdiagnostischen Mechanismen beruhen könnten [13].

Was ist „Computational Psychiatry“?

Die „Computational Psychiatry“ ist eine noch relativ junge Disziplin, die eine Brücke zwischen der klinischen Psychiatrie und der mathematischen Naturwissenschaft schlägt [Übersicht in 1, 2–6]. Historisch ist die „Computational Psychiatry“ aus den computationalen Neurowissenschaften hervorgegangen, die sich mit der mathematischen Formulierung der Informationsverarbeitung auf allen Ebenen des Nervensystems beschäftigt.

Ein wesentliches Ziel der „Computational Psychiatry“ ist es, pathophysiologische Mechanismen zu beschreiben, die sichtbaren klinischen Daten (z. B. beobachtetem Verhalten, oder gemessener Hirnaktivität) zugrunde liegen. Hier wird mit computationalen Modellen versucht, diese Mechanismen in mathematischer und algorithmischer Form zu beschreiben und als Computersimulation zu implementieren. Dies ermöglicht es zu beschreiben, wie sich ein nicht direkt beobachtbarer Prozess in beobachtbaren Daten widerspiegelt. Ein Beispiel für ein computationales Modell, welches Entscheidungsfindung erklärt, ist das Verstärkungslernen („reinforcement learning“, RL) Modell. Zukünftige Entscheidungen werden hier durch die Gewichtung von sogenannten „Vorhersagefehlern“ (d. h. der Diskrepanz zwischen dem erwarteten und tatsächlichen Zustand/Ausgang einer Handlung) getrieben.

In empirischen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass sich Vorhersagefehler in der Aktivität dopaminerger Neurone unter anderem im Mittelhirn widerspiegeln [11]. RL-Modelle konnten bereits erfolgreich bei einigen psychiatrischen Störungsbildern eingesetzt werden, um mögliche Mechanismen veränderten Verhaltens zu beschreiben. So zeigte sich, dass Menschen, die an einer Depression erkrankt sind, Schwierigkeiten haben, den Wert von Handlungen adaptiv auf der Grundlage von Vorhersagefehlern zu aktualisieren und die daraus kumulativ entstehenden Wertvorstellungen zur Steuerung des Verhaltens zu verwenden [12].

Eine aktuelle Forschungsfrage ist, ob ähnliche Defizite in Verstärkungslernaufgaben tatsächlich gemeinsame Ursachen über verschiedene Störungen hinweg haben, oder eher die Tatsache widerspiegeln, dass es viele pathophysiologische Wege zu einem „anhedonischen Rom“ gibt. In diesem Beitrag gehen wir dieser Frage nach.

Computationale Ansätze helfen Lerndefizite formal zu beschreiben

Die relativ junge Forschungsdisziplin der „Computational Psychiatry“ unterstreicht den Nutzen, Experimente innerhalb eines computationalen Rahmens zu entwerfen und zu analysieren, um so Lernstörungen (und andere beobachtbare Daten) besser zu charakterisieren (► Infokasten „Was ist Computational Psychiatry“). So zeigte sich in früheren Arbeiten, dass Menschen, die an einer Depression oder Schizophrenie erkrankt sind,

Schwierigkeiten haben, den Wert („value“) von Handlungen und Zuständen adaptiv auf der Grundlage von Vorhersagefehlern zu aktualisieren und diese Wertvorstellungen zur optimalen Steuerung des Verhaltens zu verwenden [13–15].

Da mehrere kognitive Systeme interagieren, um das Belohnungslernen zu unterstützen, ist es schwierig, die Prozesse, die zu Defiziten im Belohnungslernen beitragen, genauer aufzuschlüsseln. Eine Reihe von Studien der Psychologen Anne Collins und Michael Frank zeigten, dass optimales Belohnungslernen auf der kooperativen Zusammenarbeit des Arbeitsgedächtnisses und des Verstärkungslernens beruht [16–19]. Hierbei ist der präfrontale Kortex daran beteiligt, das Arbeitsgedächtnis zu nutzen, um Werte zukünftiger Zustände/Handlungen zu repräsentieren und in Entscheidungskontexten zu nutzen, während das striatale Dopaminsystem die Signalgebung für Vorhersagefehler und deren Integration über eine längere Zeitspanne hinweg ermöglicht und so zum langfristigen Lernen beiträgt [20].

Bei Schizophrenie wurde gezeigt, dass Beeinträchtigungen im Belohnungslernen überwiegend aus Arbeitsgedächtnisdefiziten und einer reduzierten Fähigkeit, zukünftige Konsequenzen zu berücksichtigen, resultieren [16, 18]. Ähnlich wurden Arbeitsgedächtnisdefizite bei Depressionen gezeigt [21–24], und es gibt Hinweise auf eine verminderte Repräsentation der Belohnungsgeschichte bestimmter Stimuli in dieser Patientengruppe mit zunehmender Arbeitsgedächtnisbelastung im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen [25, 26]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Defizite im Belohnungslernen bei Depressionen auch mit einer ver-

änderten Interaktion von Verstärkungslernen und Arbeitsgedächtnissystemen verbunden sind.

Eine separate Forschungslinie verknüpft Defizite im Belohnungslernen bei Depressionen und Schizophrenie mit einer fehlerhaften Integration neuer Informationen in mentale Repräsentationen, wobei neue Informationen entweder ignoriert oder zu stark gewichtet werden [27]. Zum Beispiel hat der Neuropsychologe Matthew Nassar von der Brown University gezeigt, dass Patienten mit Schizophrenie eine „alles-oder-nichts“-Strategie zur Aktualisierung von mentalen Repräsentationen verwenden, was ihr Lernen weniger flexibel und präzise macht [28]. Aktuell fehlt es jedoch an transdiagnostischen Studien, die untersuchen, ob Verstärkungslerndefizite in Depression und Schizophrenie tatsächlich aus ähnlichen psychologischen und neuronalen Mechanismen hervorgehen.

Transdiagnostisch oder störungsspezifisch? Verändertes Verstärkungslernen in Depression and Schizophrenie

In einer kürzlich veröffentlichten Studie haben wir transdiagnostische und störungsspezifische Defizite im Belohnungslernen sowie deren neuronalen Korrelate bei Patienten mit Schizophrenie, Depression, und gesunden Kontrollprobanden untersucht [29]. In unsere Lernaufgabe wurde den Versuchspersonen wiederholt abstrakte Bilder von Tieren auf einem Bildschirm präsentiert (► Abbildung 1A), die entweder mit hoher oder mit niedriger Wahrscheinlichkeit mit einer Belohnung bzw. Bestrafung, also einem positiven oder negativen Feedback assoziiert sind. Die Probanden mussten entscheiden, ob sie auf das Tier setzen möchten oder nicht, und können so entweder 10 Punkte gewinnen oder verlieren. Wenn

sie nicht setzten, gewannen oder verloren sie nichts, sahen aber anschließend, ob sie es hätten, hätten sie gesetzt (d. h. fiktives Feedback). Der Wert jedes Stimulus konnte im Laufe des Experiments gelernt werden, sodass die Teilnehmer besser bestimmen konnten, wann das Spielen am vorteilhaftesten ist. Um das Lernen zu erschweren, war jedes Tiersymbol nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit mit Gewinnen oder Verlusten assoziiert. So gewann beispielsweise ein Pferd in 80 Prozent aller Fälle (probabilistische positive Rückmeldung), in 20 Prozent dagegen verlor es (probabilistische negative Rückmeldung) – beim Bären war es wiederum genau umgekehrt (die Wahrscheinlichkeitsassoziationen wurden für jede Versuchsperson permutiert).

Die Aufgabe wurde absichtlich so konzipiert, dass eine optimale Leistung eine anfänglich hohe Lernrate erforderte (d. h. hohe Gewichtung von Ergebnissen, wenn die Werte der Stimuli noch unbekannt waren), die sich im Laufe der Zeit verringern sollte, um den Einfluss von wenig wahrscheinlichen Ergebnissen (probabilistische Fehler, also z. B. negatives Feedback bei Auswahl des eigentlich gewinnträchtigen Pferd-Stimulus) in späteren Wiederholungen der Stimuli zu verringern.

Unter Verwendung eines computationalen Ansatzes haben wir entdeckt, dass im Vergleich zu gesunden Kontrollen, Patienten mit einer Schizophrenie- oder Depressionsdiagnose eine geringere dynamische Anpassung des Lernens zeigten. Das bedeutet, dass Personen in beiden Patientengruppen anfälliger für „Überanpassungen“ nach probabilistischen Fehlern waren, insbesondere später im Lernverlauf der Aufgabe. (► Abbildung 1B&C). Diese veränderten

Lerndynamiken erklären, warum beide Patientengruppen insgesamt weniger Punkte in der Aufgabe erspielten. Interessanterweise fanden wir aber auch störungsspezifische Unterschiede im Lernen, die Performanzunterschiede erklären. Speziell waren depressive Patienten besonders von negativen Ereignissen beeinflusst, wie z. B. realen Verlusten oder entgangenen Gewinnen. Diese übermäßige Gewichtung negativer Informationen bei Depressionen steht im Einklang mit zahlreichen Studien zu Aufmerksamkeitsverzerrungen, die relativ störungsspezifisch für Depression und Angststörungen sind [30]. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit einer Schizophreniediagnose eine generelle Neigung auf Sti-

mulu zu setzen, auch wenn diese neu waren und die Teilnehmenden noch keine Repräsentation des Wertes des Stimulus aufbauen konnten. Dieses Ergebnis deutet auf einen Schizophrenie-spezifischen Mechanismus hin, der zu schlechteren Leistungen in unserer Lernaufgabe führte.

Aufgabenbeschreibung und Zusammenfassung der Kernbefunde (► Abb. 1)

A) Zeitlicher Ablauf der probabilistischen Lernaufgabe. In jeder Runde werden ein Fixationspunkt und Wahlmöglichkeiten präsentiert. Anschließend wird der Stimulus gezeigt und die Teilnehmenden müssen entscheiden, ob sie auf den Stimulus setzen wollen oder nicht. Schließlich wird, je nach Wahl, ent-

weder reales oder fiktives Feedback präsentiert.

(B) Optimale Leistung in unserer Aufgabe erforderte eine anfänglich hohe Lernrate (d. h., hohe Gewichtung von Ergebnissen, wenn die Werte der Stimuli noch unbekannt waren), die sich im Laufe der Zeit verringern sollte, um den Einfluss von wenig wahrscheinlichen Ergebnissen (probabilistischen Fehlern) in späteren Wiederholungen der Stimuli zu verringern. Unter Verwendung des computationalen Ansatzes haben wir entdeckt, dass im Vergleich zu gesunden Kontrollen, Patienten mit einer Schizophrenie oder Depressionsdiagnose eine geringere dynamische Anpassung des Lernens zeigten.

(C) Der Verlauf von Entscheidungen in der Aufgabe könnte in etwa so aussehen: Man spielt mit einem Symbol, das mehrmals hintereinander gewinnt, dann tritt ein realer Verlust auf, der ignoriert werden sollte (probabilistischer Fehler). Unsere Ergebnisse zeigen, dass im Vergleich zu gesunden Kontrollen, Patienten mit einer Schizophrenie oder Depressionsdiagnose eine geringere dynamische Anpassung des Lernens über die Zeit zeigten. Das bedeutet, dass Personen in beiden Patientengruppen anfälliger für „Überanpassungen“ nach probabilistischen Fehlern waren, insbesondere später in der Aufgabe.

(D) Topographische Darstellungen der Regressionsgewichte für den Zeitraum der *feedback-related negativity* (FRN, siehe Text) zeigen eine Ko-Aktivierung von Vorhersagefehlern und EEG-Aktivität bei der Verarbeitung realen Feedbacks. In den Balkendiagrammen sind die Regressionsgewichte für die Komponenten des Vorhersagefehlers (Ergebnis und Belohnungs-

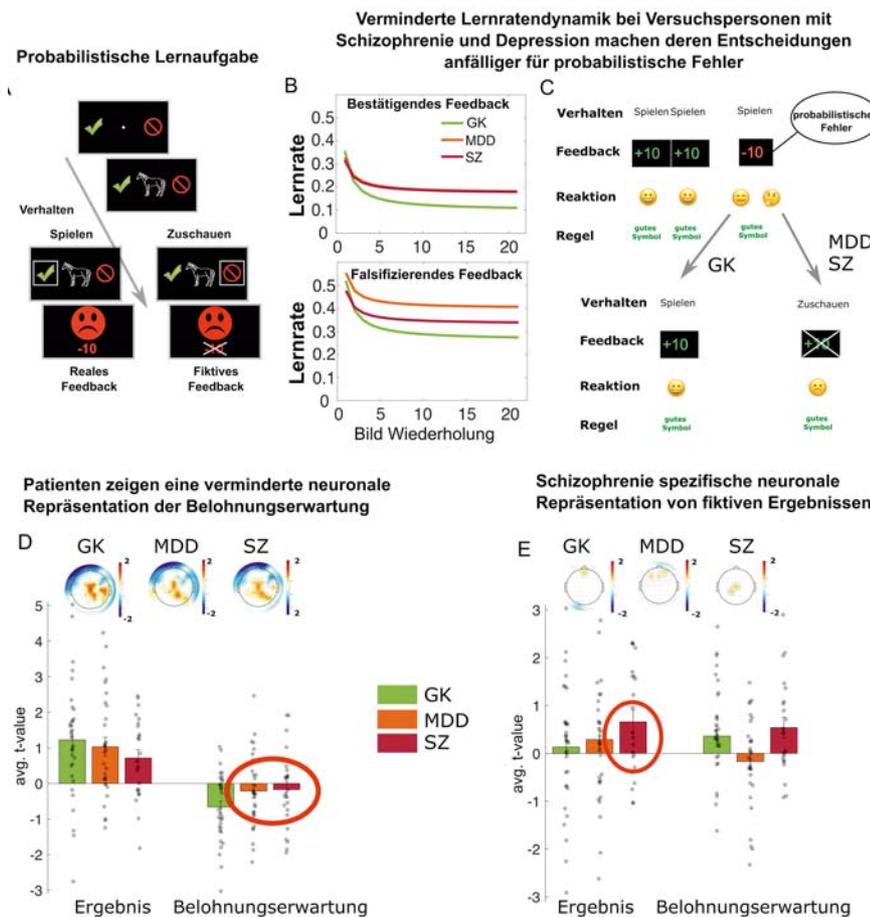


Abb. 1: Aufgabenbeschreibung und Zusammenfassung der Kernbefunde; mod. nach [29]. GK = Gesunde Kontrollen; SZ = Patienten mit Schizophreniediagnose; MDD = Patienten mit Depressionsdiagnose.

erwartung) dargestellt. Es zeigt sich, dass beide Patientengruppen eine verminderte neuronale Repräsentation der Belohnungserwartung im Zeitraum der FRN haben (rote Kreisrahmung). (E) Topographische Darstellung der Regressionsgewichte für den Zeitraum der FRN für die Verarbeitung fiktiven Feedbacks. Unsere Befunde zeigen eine schizophreniespezifische Repräsentation von fiktiven Ergebnissen im EEG (rote Kreisrahmung).

Um die neuronalen Korrelate dieser Verhaltensunterschiede zu untersuchen, haben wir während der Aufgabenbearbeitung gleichzeitig die EEG-Aktivitäten der Versuchspersonen gemessen.

Für diese Analyse haben wir die Einzeldurchgangs-Vorhersagefehler unseres computationalen RL-Modells (unabhängige Variable) gegen die EEG-Aktivität (abhängige Variable) regressiert. Es zeigte sich eine Ko-Aktivierung im EEG, die räumlich mit der Feedback-bezogenen Negativität (*feedback-related negativity*, FRN) und der P300 assoziiert war, zwei umfassend untersuchten ereigniskorrelierten Potenziale (EKP), die mit Belohnungs- und Aufmerksamkeitsverarbeitung verbunden sind. Die FRN ist eine frontozentrale Negativierung im EEG, die etwa 230–350 ms nach der Darbietung von negativen Rückmeldungen oder Vorhersagefehlern beobachtet wird [31]. Die P300 ist eine zentroparietale Positivierung, die etwa 250–500 ms nach der Darbietung eines Stimulus auftritt und mit Kontext- und Gedächtnisaktualisierung verbunden ist [32].

Unsere Ergebnisse zeigen, dass beide Patientengruppen eine verminderte neuronale Repräsentation der Belohnungserwartung (als

Teil des Vorhersagefehlers) im Zeitraum der FRN haben (► Abbildung 1D). Dies legt nahe, dass in beiden Patientengruppen die Gewinnwahrscheinlichkeit eines Stimulus schwächer abgespeichert wird und so eventuell auch schneller überschrieben werden kann. Im Einklang mit vorherigen Studien zeigen Patienten mit Schizophrenie intaktes Verarbeiten von realen positiven und negativen Rückmeldungen in der FRN [33] und eine abgeschwächte P300 [34, 35].

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten mit einer Schizophreniediagnose Rückmeldungsinformationen initial relativ normal verarbeiten, diese Information aber nicht optimal zur adäquaten Kontext-/Gedächtnisaktualisierung nutzen. Ein überraschendes Ergebnis haben wir bei der neuronalen Verarbeitung fiktiven Feedbacks gefunden. In einer Reihe von früheren experimentellen Studien haben wir bestätigt, dass fiktives Feedback die FRN nicht moduliert [36, 37].

Diese Befunde haben sich bei unseren Patienten mit Depressionen und den gesunden Kontrollen betätigt. Überraschenderweise haben wir bei Patienten mit Schizophrenie jedoch eine FRN-ähnliche Aktivität gefunden, die fiktive Gewinne und Verluste differenzierte – ein Novum innerhalb der FRN-Literatur. Diese Kodierung fiktiven Feedbacks erinnert an frühere Arbeiten, die unter Verwendung funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) striataler Vorhersagefehler in Bezug auf aufgabenirrelevante Reize bei Patienten mit Schizophrenie zeigten [38]. Man ist geneigt zu spekulieren, dass dieses Ergebnis aus einem gestörten Empfinden, selbst für die Handlung und ihre Ergebnisse verantwortlich zu sein, resultiert, das

oft bei psychotischen Störungen beobachtet wird [39].

Klinische Implikationen

Grundsätzlich gilt es hierbei zu berücksichtigen, dass unsere Befunde (noch) nicht geeignet sind, um im Einzelfall Vorhersagen über Diagnose, Verlauf oder Prognose einer psychischen Störung zu ermöglichen. Dennoch können unsere Befunde und die Erkenntnisse der „Computational Psychiatry“ verschiedene mögliche klinische Implikationen haben. Eine präzisere Beschreibung veränderten Verhalten zugrundeliegender kognitiver Mechanismen kann im Rahmen der Psychoedukation zu einem besseren Verständnis der eigenen Erkrankung bei Patienten beitragen sowie unter Umständen zutreffendere Diagnosen ermöglichen.

Ein konkretes Beispiel aus unseren Ergebnissen ist die suboptimale Feedbackverarbeitung (Überge-wichtung probabilistischer Fehler) die zu Überanpassungen von handlungsleitenden Überzeugungen führen kann. Die Verfügbarkeit eines solchen Erklärungsansatzes für kognitive Veränderungen und deren Konsequenzen kann bei Patienten subjektiv Erleichterung schaffen und somit entpathologisierend wirken, bzw. gezielt als Ansatzpunkt für therapeutische Interventionen genutzt werden, in dem Sinne, dass Strategien für den Umgang mit probabilistischen Informationen entwickelt und eingeübt werden (im Sinne einer kognitiven Umstrukturierung bzw. eines metakognitiven Trainings).

Weiterhin können durch eine differenziertere Quantifizierung und Charakterisierung kognitiver Defizite Therapieformen wie ein kognitives Funktionstraining spezifischer und zielgerichteter gestaltet werden, z. B. indem gestörte An-

Zusammenfassung

Kognitive Defizite wie Störungen der Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen oder Lern- und Gedächtnisprobleme stehen im Mittelpunkt vieler psychischer Störungen und beeinträchtigen die Lebensqualität und das Rückfallrisiko der Betroffenen erheblich. In diesem Beitrag charakterisieren wir transdiagnostische und störungsspezifische Verstärkungslerndefizite bei Depression und Schizophrenie. Unter Verwendung eines computationalen Ansatzes konnten wir zeigen, dass im Vergleich zu gesunden Kontrollen, Patientinnen und Patienten mit einer Schizophrenie oder Depressionsdiagnose eine geringere dynamische Anpassung des Lernens zeigten. Das bedeutet, dass Personen in beiden Patientengruppen anfälliger für „Überanpassungen“ nach probabilistischen Fehlern waren. Im EEG zeigte sich, dass beide Patientengruppen eine verminderte neuronale Repräsentation der Belohnungserwartung haben. Wir identifizierten aber auch störungsspezifische Lerndefizite, wie eine Hypersensitivität für negative Information bei Depression. Unsere Befunde unterstreichen den Nutzen, umfassende und gut validierte computationale Ansätze mit neuronalen Maßen zu kombinieren, um diffizile pathophysiologische Prozesse besser zu verstehen.

Schlüsselwörter: Computational Psychiatry – Kognitive Defizite – Depressionen – Schizophrenie – Klinische Implikationen

teile eines kognitiven Prozesses (in unserem Beispiel der Handlungskontrolle und Entscheidungsfindung) identifiziert und diese kritischen Anteile in einem kognitiven Training beübt werden können (z. B. die Gewichtung bestimmter Feedbackarten für zukünftige Entscheidungen).

Auch haben computationale Ansätze das Potential zur Reform der psychiatrischen Nosologie und Diagnostik beizutragen. Im Rahmen der Research Domain Criteria (RDoC) Initiative vom US-amerikanischen National Institute of Mental Health (NIMH) gibt es das Bestreben von einer syndromorientierten zu einer auf physiologischen und kognitiven Mechanismen beruhenden Klassifikation von psychischen Störungen zu wechseln. Ein computationales Verständnis heterogener Erkrankungen wie Schizophrenie oder Depression kann möglicherweise dabei helfen, diese Spektrumser-

krankungen in Subgruppen aufzulösen, die durch bestimmte kognitive oder neurophysiologische Prozesse charakterisiert sind.

Abschließend lässt sich festhalten, dass unsere Ergebnisse die Bedeutung der Berücksichtigung unterschiedlicher kognitiver Prozesse und Teilprozesse hervorhebt, die ähnliche Verhaltensdefizite während verstärkungsbezogener Aufgaben erzeugen können [14]. Insbesondere verdeutlichen unsere Befunde den Nutzen der Kombination umfassender und gut validierter computationaler Ansätze mit neuronalen Maßen, um diffizile pathophysiologische Prozesse besser zu verstehen.

Literatur:

1. Huys QJM et al. Advances in the computational understanding of mental illness. *Neuropsychopharmacology* 2021; 46(1): 3–19
2. Palminteri SV et al. The Importance of Falsification in Computational Cognitive Modeling. *Trends Cogn Sci* 2017; 21(6): 425–33

3. Stephan KE et al. Hat Computational Psychiatry Relevanz für die klinische Praxis der Psychiatrie? *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 2017. 65(1): 9–19
4. Wilson RC & Collins AG. Ten simple rules for the computational modeling of behavioral data. *Elife* 2019; 8.
5. Hitchcock PF et al. Computational Psychiatry Needs Time and Context. *Annu Rev Psychol* 2022; 73: 243–70
6. Huys QJ et al. Computational psychiatry as a bridge from neuroscience to clinical applications. *Nat Neurosci* 2016; 19(3): 404–13
7. Millan MJ et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11(2): 141–68
8. Dickinson et al. Overlooking the Obvious: A Meta-analytic Comparison of Digit Symbol Coding Tasks and Other Cognitive Measures in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2007; 64(5): 532–42
9. Schaefer J et al. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr Res* 2013. 150(1): 42–50
10. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull* 2013; 139(1): 81–132
11. Schultz WP et al. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997; 275(5306): 1593–9
12. Maia TV & Frank MJ. From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nat Neurosci* 2011; 14(2): 154–62
13. Whitton AE et al. Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2015; 28(1): 7–12
14. Culbreth et al. Effort-cost decision-making in psychosis and depression: could a similar behavioral deficit arise from disparate psychological and neural mechanisms? *Psychol Med* 2018; 48(6): 889–904
15. Gold JM et al. Reward processing in schizophrenia: a deficit in the representation of value. *Schizophr Bull* 2008; 34(5): 835–47
16. Collins AG et al. Working memory contributions to reinforcement learning impairments in schizophrenia. *J Neurosci* 2014. 34(41): 13747–56.
17. Collins AG et al. How much of reinforcement learning is working memory, not reinforcement learning? A behavioral, computational, and

- neurogenetic analysis. *Eur J Neurosci* 2012; 35(7): 1024–35
18. Collins AGE et al. Interactions Among Working Memory, Reinforcement Learning, and Effort in Value-Based Choice: A New Paradigm and Selective Deficits in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2017; 82(6): 431–9
 19. Collins AGE & Frank MJ. Within- and across-trial dynamics of human EEG reveal cooperative interplay between reinforcement learning and working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(10): 2502–7
 20. Frank MJ et al. By Carrot or by Stick: Cognitive Reinforcement Learning in Parkinsonism. *Science* 2004; 306(5703): 1940–3
 21. Culbreth AJ et al. Reduced model-based decision-making in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2016; 125(6): 777–87
 22. McIntyre RS et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety* 2013; 30(6): 515–27
 23. Nikolin S et al. An investigation of working memory deficits in depression using the n-back task: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2021; 284: 1–8
 24. Rock PL et al. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014. 44(10): 2029–40
 25. Ang YS et al. Cognitive effort-based decision-making in major depressive disorder. *Psychol Med* 2023; 53(9): 4228–35
 26. Rupprechter S et al. Major Depression Impairs the Use of Reward Values for Decision-Making. *Sci Rep* 2018; 8(1): 13798
 27. Kube T & Rozenkrantz L. When Beliefs Face Reality: An Integrative Review of Belief Updating in Mental Health and Illness. *Perspect Psychol Sci* 2021; 16(2): 247–74
 28. Nassar MR et al. All or nothing belief updating in patients with schizophrenia reduces precision and flexibility of beliefs. *Brain* 2021; 144(3): 1013–29
 29. Kirschner H et al. Transdiagnostic inflexible learning dynamics explain deficits in depression and schizophrenia. *Brain* 2023; 147(1): 201–14
 30. LeMoult J & Gotlib IH. Depression: A cognitive perspective. *Clin Psychol Rev* 2019; 69: 51–66
 31. Sambrook TD & Goslin J. A neural reward prediction error revealed by a meta-analysis of ERPs using great grand averages. *Psychol Bull* 2015; 141(1): 213–35
 32. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(10): 2128–48
 33. Kirschner H & Klein TA. Beyond a blunted ERN – Biobehavioral correlates of performance monitoring in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2022; 133: 104504
 34. Ford JM. Schizophrenia: the broken P300 and beyond. *Psychophysiology* 1999; 36(6): 667–82
 35. Qiu YQ et al. P300 aberration in first-episode schizophrenia patients: a meta-analysis. *PLoS One* 2014. 9(6): e97794
 36. Fischer AG & Ullsperger M. Real and fictive outcomes are processed differently but converge on a common adaptive mechanism. *Neuron* 2013; 79(6): 1243–55
 37. Kirschner H et al. Feedback-related EEG dynamics separately reflect decision parameters, biases, and future choices. *Neuroimage* 2022; 259: 119437
 38. Morris RW et al. Disambiguating ventral striatum fMRI-related BOLD signal during reward prediction in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2012. 17(3); 235: 280–9
 39. Synofzik M & Voss M. Disturbances of the Sense of Agency in Schizophrenia. In *Neuropsychology of the Sense of Agency: From Consciousness to Action*, Michela B, Hrsg. Springer Milan 2010. S. 145–155.

Danksagung:

Die Autoren bedanken sich bei Matthew R. Nassar, Adrian G. Fischer, Thomas Frodl, Gabriela Meyer-Lotz, Sören Frobose und Stephanie Seidenbecher für die Beteiligung an der Originalstudie.

Interessenkonflikt:

Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrages keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des Internationalen Committee of Medical Journals Editors bestanden.

© mgo fachverlage, all rights reserved

Korrespondenzadresse:

Dr. Hans Kirschner
Abteilung für Neuropsychologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Universitätsplatz 2
39106 Magdeburg
Hans.kirschner@ovgu.de

H. Kirschner



Summary

Transdiagnostic and disorder-specific reinforcement learning deficits in depression and schizophrenia

H. Kirschner, T. A. Klein, M. Ullsperger

Cognitive impairments such as attentional deficits, executive dysfunctions, or learning difficulties are at the core of many mental disorders and significantly affect the quality of life and the risk of relapse for those affected. In this article, we characterize transdiagnostic and disorder-specific reinforcement learning deficits in depression and schizophrenia. Using a computational framework, we show that compared to healthy controls, patients diagnosed with schizophrenia or depression showed reduced dynamic adaptation in learning rendering their choices more susceptible to misleading feedback. Simultaneously recorded EEG activity revealed that both patient groups showed reduced neural representation of reward expectation. Moreover, we identified disorder-specific learning deficits, such as hypersensitivity to negative information in depression. Our findings highlight the benefits of combining a comprehensive and well-validated computational framework with neural measures to reveal novel insights of complex pathophysiological processes.

Keywords: computational psychiatry – cognitive deficits – depressions – schizophrenia – clinical implications