



Computational Psychiatry

Quentin J. M. Huys

Translational Neuromodeling Unit, Institute for Biomedical Engineering, University of Zürich and Swiss Federal Institute of Technology (ETH) Zürich, Switzerland

Zusammenfassung: „Computational Psychiatry“ ist eine neue Forschungsrichtung, die Fortschritte aus den theoretischen und experimentellen Neurowissenschaften in klinische Anwendungen für die Psychiatrie umzusetzen will. Der mögliche Nutzen mathematischer Modelle für psychiatrische Anwendungen ergibt sich vor allem aus der Komplexität psychiatrischer Phänomene, deren Beherrschung neue analytische Herangehensweisen erfordert. Konkret können mithilfe solcher Modelle erstens innerpsychische und ansonsten nicht direkt messbare Prozesse erfasst werden. Ein Beispiel hierfür sind Lernprozesse. Zweitens können Phänomene auf verschiedenen Ebenen quantitativ miteinander in Verbindung gebracht werden, z. B. der Effekt von Ionenkanalstörungen auf das Kurzzeitgedächtnis. Drittens können Methoden aus dem maschinellen Lernen mit diesen Modellen verbunden werden, um grosse Datensätze zu analysieren. Obwohl erste Ansätze aus dieser Forschung schon möglichen klinischen Nutzen erwiesen haben, ist das Feld noch jung. Der Artikel schliesst mit dem Vorschlag, Prozeduren aus der Entwicklung pharmazeutischer Produkte für die Validierung theoretischer Anwendungen herbeizuziehen.

Schlüsselwörter: computational psychiatry, reinforcement learning, mathematische Modelle

Computational Psychiatry

Abstract: Computational psychiatry is a young research field which attempts to bring advances from theoretical and experimental neurosciences to bear on clinical issues in psychiatry. The motivation for the use of computational techniques arises from the complexity of psychiatric phenomena. Computational techniques facilitate the measurement of intrapsychic processes that are not otherwise directly observable (e.g. learning processes) and allow phenomena arising at different levels of description to be related, for instance the impact of ion channel disturbances on short-term memory. Methods from machine learning can be combined with such models and facilitate the analysis of larger, complex datasets. Although there are promising leads, the effort is in its initial stages and it may be appropriate to adopt procedures from the development of pharmaceutical to speed up the validation and translation of computational efforts.

Keywords: computational psychiatry, reinforcement learning, machine learning

Auch nach Jahrzehnten intensivster Forschung und trotz wichtiger Fortschritte spielen moderne Neurowissenschaften in der Diagnose und Behandlung psychiatrischer Erkrankungen weiterhin eine kleine und kaum bemerkbare Rolle. Gründe hierfür gibt es viele. Allen voran sicherlich die Komplexität der Psyche und ihrer Erkrankungen. Beim menschlichen Gehirn handelt es sich um das komplexeste der Organe, das eine noch kaum verstandene Fülle verschiedener Funktionen ausführt. Ähnlich wie bei einem Computer können Störungen auf verschiedenen Ebenen entstehen und einander beeinflussen. Störungen auf (sub)zellulärer Ebene, z. B., NMDA Rezeptorstörungen im Präfrontalkortex spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung von schizophrenen Erkrankungen, während die Ursachen gewisser Angst- oder depressiven Erkrankungen rein auf der kognitiven Ebene in „Fehlverständnissen“ oder Denkfehlern liegen. Die Ursprünge dieser Störungen sind heterogen: zellulär sind genetische Aspekte, kognitiv aber oft Lebensumstände

und Erfahrungen wichtig, wobei diese Faktoren natürlich interagieren.

„Computational Psychiatry“ (CP) ist eine neue Forschungsrichtung, die versucht, Fortschritte in theoretischen Neurowissenschaften für klinische Zwecke einzusetzen (Huys et al., 2011; Huys, Maia & Frank, 2016; Maia & Frank, 2011; Montague, Dolan, Friston & Dayan, 2012). Der Begriff „computational“ dabei steht für die Nutzung von mathematischen Modellen und neuen statistischen Verfahren, die der Komplexität der Probleme eher gewachsen sind als ältere einfachere Herangehensweisen (Dayan & Abbott, 2001; MacKay, 2003). Die Aspekte der Komplexität lassen sich in drei nicht ganz scharf voneinander trennbare Aspekte unterteilen. Erstens sind die Objekte psychiatrischer Erkrankungen innere Prozesse deren Messung derzeit vor allem auf verbalen Äusserungen der Patienten beruht, die aber ansonsten nicht direkt beobachtbar sind. Sogenannte Bayesianische und Reinforcement Learning (RL) Modelle erlauben quantitative Rück-

schlüsse auf diese Prozesse und ihre Funktionsweisen. Zweitens erlauben theoretische Modelle die Verbindung von Phänomenen auf verschiedenen Ebenen. Genau wie ein Fahrrad aus verschiedenen Legierungen bestehen kann oder ein Programm auf verschiedenen Computern funktioniert können die gleichen psychischen Funktionen auf teilweise unterschiedlichen neurobiologischen Substraten beruhen. Quantitative theoretische Modelle erlauben es, die Effekte von Veränderungen auf einer Ebene auf andere Ebenen zu schätzen. Drittens haben die Fortschritte in den Informatikwissenschaften zu einer regelrechten Datenflut geführt, deren Bewältigung nur mithilfe neuer statistischer Verfahren aus dem Bereich des Maschinellen Lernens möglich ist. Im Folgenden werde ich diese drei Bereiche kurz anhand aktueller Beispiele beschreiben.

Quantifizierung innerpsychischer Prozesse

Der Nutzen mathematischer Modelle bei der Quantifizierung innerpsychischer Prozesse lässt sich gut anhand von zwei Beispielen darstellen: der Entscheidungsfindung und der Dynamik psychiatrischer Symptome.

Entscheidungsfindung

Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen scheinen oft suboptimale Entscheidungen zu treffen, z. B. in emotionalen Reaktionen auf soziale Situationen oder beim Konsum von Drogen. Optimale Entscheidungsfindung bedingt, dass nicht nur die unmittelbaren, sondern auch die langfristigen Konsequenzen in Betracht gezogen werden. Moderne Entscheidungsfindungsmodelle (Daw, Niv & Dayan, 2005) unterscheiden zwischen zwei Algorithmen, die zur Lösung dieser schwierigen Aufgabe herbeigezogen werden. Psychische Krankheiten scheinen mit Störungen dieser zwei Algorithmen einherzugehen.

Sogenannte prospektive Entscheidungsfindung beinhaltet die explizite Bewertung aller oder vieler möglicher Verhaltensstrategien. Das Problem lässt sich gut anhand von Schach illustrieren: um den optimalen Zug zu finden muss der Spieler für jeden seiner Züge alle Züge des Gegners bedenken; und für alle Züge des Gegners alle eigenen nächsten Züge etc. Da die Anzahl möglicher Zugkombinationen exponentiell zunimmt ist dies nur für einfache, kurze Entscheidungsprobleme realistisch, zum Beispiel im Endspiel wenn nur noch ganz wenige Figuren auf dem Brett stehen.

Am Anfang müssen die Spieler auf bewährte Formeln zurückgreifen, d. h. auf Eröffnungsstrategien, die schon oft

gespielt wurden und die tendenziell zu einer guten Spielanlage führen. Hier handelt es sich um die zweite Art von Entscheidungsfindung. Diese stützt sich retrospektiv, also zurückblickend, auf vergangene Erfahrungswerte. Gewohnheiten beruhen auf solchen retrospektiven Entscheidungsfindungsstrategien: Handlungen, die schon oft ausgeführt wurden und immer wieder belohnt wurden werden mit der Zeit automatisch, d. h. sie bedürfen nicht mehr der expliziten prospektiven Überlegung. Dopamin, ein im Hirnstamm produzierter Botenstoff, spielt beim Erlernen dieser Strategien eine zentrale Rolle (Schultz, Dayan & Montague, 1997). Dies erklärt die Beeinträchtigungen beim Erlernen neuer Gewohnheiten im Parkinsonismus (Frank, Moustafa, Haughey, Curran & Hutchison, 2007), und die starken Gewohnheiten, die das Bild stoffgebundener Abhängigkeiten prägen. Während beim Parkinsonismus das dopaminerge Signal geschwächt ist, geht man von einer Stärkung dieses Signals bei Suchtkrankheiten aus (Huys, Tobler, Hasler & Flagel, 2014). Schizophrene Negativsymptome scheinen ähnlich wie Parkinsonismus mit Reduktionen dieser dopaminergen Signale einherzugehen (Kirschner et al., 2016).

Modellierungsmethoden erlauben die Quantifizierung der verschiedenen Komponenten im Verhalten von Versuchspersonen. Zum Beispiel haben Sebold et al. (2014) eine Aufgabe untersucht, in der sowohl prospektives als auch retrospektives Verhalten vorhanden ist (Daw, Gershman, Seymour, Dayan & Dolan, 2011). Die Messung der verschiedenen Anteile mit mathematischen Modellen ergab, dass bei Patienten mit Alkoholerkrankungen retrospektive Tendenzen stärker ausgeprägt sind als prospektive. Ein ähnliches Muster ergab sich aus in einer grossen Studie mit über 1000 Teilnehmern (Gillan, Kosinski, Whelan, Phelps & Daw, 2016). Erste Resultate der DFG-Studie „Learning in Alcohol Disorders“ an der Charité Berlin und an der Technischen Universität Dresden lassen vermuten, dass solche Messungen bei der Vorhersage von Rückfällen nach Alkoholentzug nützlich sein könnten (Garbusow et al., 2016).

Dynamik von Symptomen

Ein weiteres interessantes Gebiet ist die Untersuchung von psychiatrischen Symptomen. Diese werden üblicherweise entweder in Interviews von qualifizierten Personen erhoben, oder von Probanden selbst beurteilt. Hierbei wird oft versucht, die Symptome über einen gewissen Zeitraum zu mitteln. Zum Beispiel verlangt das Beck'sche Depressionsinventar, dass ein Zeitraum von zwei Wochen berücksichtigt werden sollten. Hochfrequente Messungen von Symptomen haben klar aufgezeigt, dass solche geschätzten Mittelwerte leider nicht sehr zuverlässig sind

(Ben-Zeev & Young, 2010; Ben-Zeev, Young & Madsen, 2009; Treadway & Leonard, 2016).

Hochfrequente Messungen von Symptomen werden mit der Verbreitung von smartphones und ähnlichen Geräten immer einfacher. Dies hat auch den Vorteil, dass die Dynamik der Symptominteraktionen untersucht werden kann. Klassischerweise werden Symptome als Ausdruck einer unterliegenden Krankheit gesehen (Abbildung 1A). Zum Beispiel kann das Vorliegen einer Depression sowohl zu Schlafschwierigkeiten wie auch zu Müdigkeit führen. Nun ist es aber natürlich auch möglich, dass Schlafschwierigkeiten ganz unabhängig vom Vorliegen einer Depression zu Müdigkeit führen kann (Abbildung 1B). Ähnlich könnten Konzentrationsstörungen bei der Arbeit zu Gefühlen von Ineffizienz und Hilfslosigkeit, und wiederum zu Gefühlen von Traurigkeit führen. Solche Interaktionen können nun zu komplexen Verläufen der Symptome führen

(Abbildung 1C). van de Leemput et al. (2014) haben solche dynamischen Interaktionen in einer grossen Stichprobe charakterisiert. Dabei hat sich herausgestellt, dass die Interaktionen bei Beginn und beim Ende depressiver Episoden stärker werden, und ein Anzeichen für eine bevorstehenden Zustandveränderung des Krankheitsbildes sind. In der Tat ist eine stärkere Vernetzung von Symptomen ein negatives prognostisches Zeichen (van Borkulo et al., 2015). Simulationen zeigen, dass einzelne Interaktionen hierbei eine zentrale Rolle übernehmen können (Abbildung 1D).

Die Quantifizierung solcher Symptominteraktionen beruht auf einer mathematischen Charakterisierung von Netzwerken, die nicht in einzelnen Symptomen oder im Mittelwert oder der Summe über viele Symptome einfach erfassbar ist. Solche Modelle sind bisher vor allem auf grosse Gruppen angewandt worden, und die Entwicklung

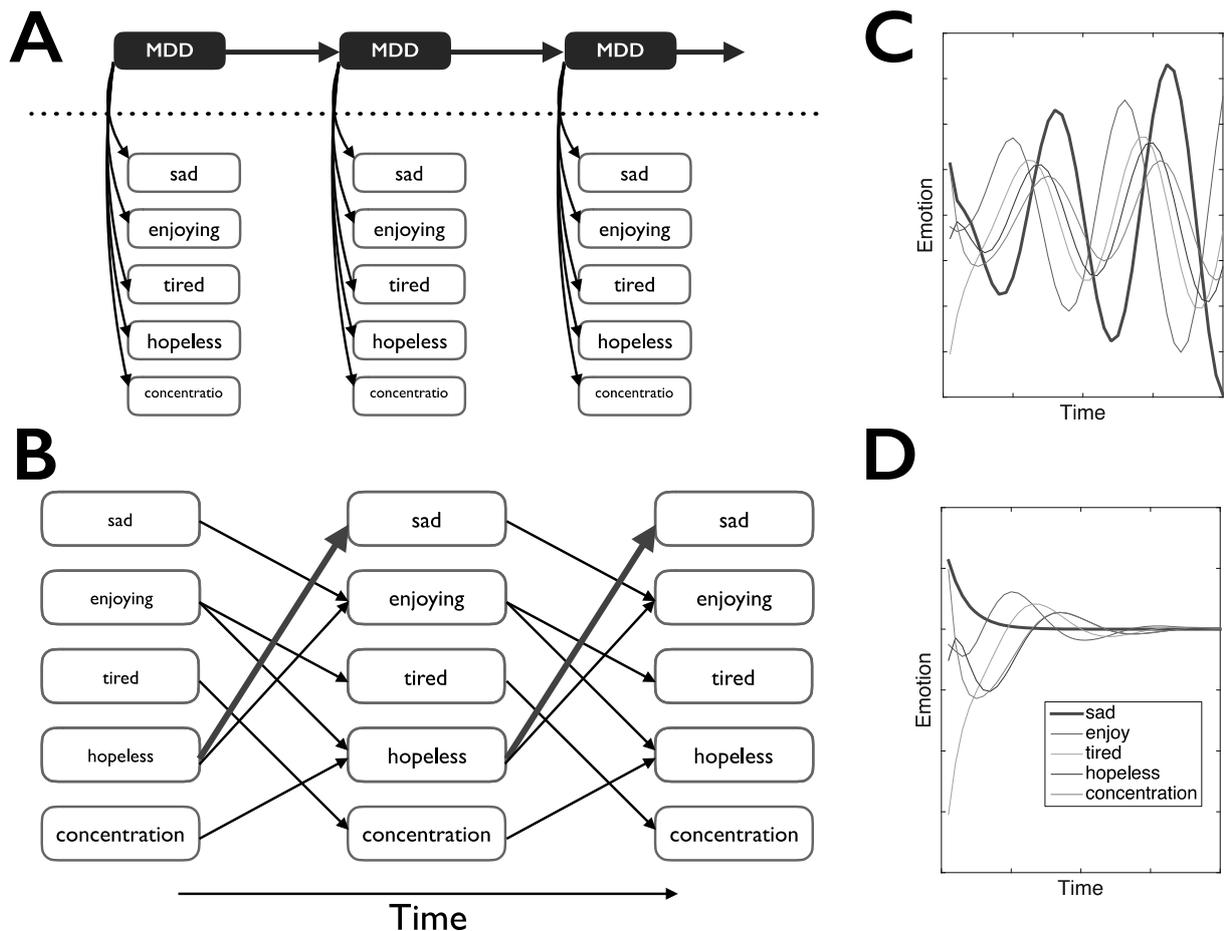


Abbildung 1. Symptomdynamik. **A:** Die traditionelle Sichtweise. Hier geht man davon aus, dass die Symptome der Majorer Depression (MDD) davon abhängen, wie sehr diese ausgeprägt ist. Veränderungen der Symptome hängen dann ganz von Veränderungen der darunterliegenden aber nicht direkt beobachtbaren Krankheitsausprägung ab. **B:** Alternativ könnten sich Symptome aber auch direkt beeinflussen. Zum Beispiel könnte ein Gefühl der Hilfslosigkeit zu Traurigkeit führen, oder Schlafprobleme könnten zu Müdigkeit führen. **C:** In dieser Simulation führen die Interaktionen zwischen Symptomen in Abbildung B zu dynamischen Veränderungen aller Symptome über die Zeit. **D:** Einzelne Symptominteraktionen können starke Effekte auf die Dynamik haben. Hier wurde nur der Effekt von Hilfslosigkeit auf Traurigkeit entfernt, und statt dem Verlauf in C wird ein stabiler Verlauf mit temporärer Symptomatik beobachtet.

individueller Masse ist ein aktives Forschungsgebiet (Wichers, Groot, Psychosystems, ESM Group & EWS Group, 2016).

Integration verschiedener Funktionsebenen

Ein weiteres Gebiet auf dem mathematische Modelle nützlich sind ist die Integration von Phänomenen auf verschiedenen Ebenen. Ein elegantes Beispiel hierbei sind die Effekte von NMDA-Ionenkanaldysfunktionen auf das Arbeitsgedächtnis in der Schizophrenie.

Wie Abbildung 2A zeigt, sind kortikale Pyramidenneuronen miteinander verbunden. Da diese sich gegenseitig anregen, braucht es inhibierende Interneuronen um die positive Rückkopplung zu kontrollieren. Durch eine geschickte Anordnung der positiven und negativen Rückkopplungen werden sogenannte Attraktorzustände ermöglicht, in denen die positive Rückkopplung zwischen den pyramidalen Neuronen die Aktivität aufrecht erhält, der negative Input der Interneuronen jedoch eine explosionsartige Zunahme verhindert. Sensorische oder andere

Informationen können somit kurzfristig in der neuronalen Aktivität gespeichert werden, bis neue Informationen eingespeist werden. Diese stabilen Aktivitätsmuster entsprechen wahrscheinlich dem Kurzzeitgedächtnis, das in der Schizophrenie gestört ist. Veränderungen der Kopplungsstärken verändern die Stabilität der Aktivitätsmuster. Mathematische Modelle konnten nun zeigen, dass die Veränderungen der NMDA Kanäle in der Schizophrenie zu breiteren und weniger stabilen Aktivitätsmustern führen (Abbildung 2B; Murray et al., 2014).

Solche Modelle können also erklären, wie Veränderungen von Ionenkanälen in sehr spezifischen Zellen im Kortex zur Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses in der Schizophrenie führen (Abbildung 2C, D).

Ähnlich detaillierte Voraussagen konnten mithilfe von detaillierten Modellen der Basalganglien erreicht werden (Frank, 2005; Frank et al., 2007).

Maschinelles Lernen

Das dritte Gebiet auf dem mathematische Modelle der Psychiatrie unter die Arme greifen können ist bei der Mustererkennung in grossen, hochkomplexen Datensätzen.

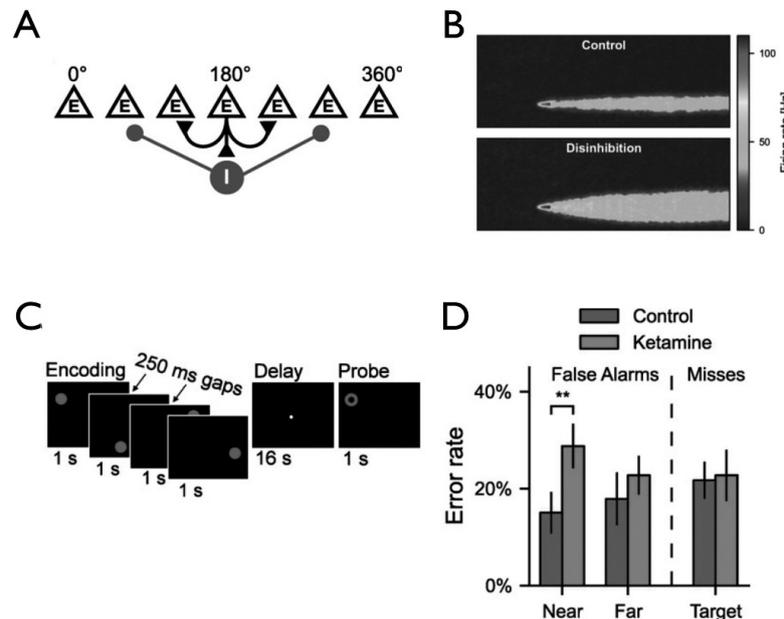


Abbildung 2. Einfluss von NMDA Ionenkanälen auf das Arbeitsgedächtnis. **A:** Kortikale Pyramidenneuronen (E) erregen ihre Nachbarn und gleichzeitig auch Interneuronen (I), die wiederum alle Neuronen hemmen. **B:** Im Normalzustand führt diese Balance erregender und hemmender Interaktionen zu stabilen Aktivitätsmustern, die es erlauben, Informationen im Arbeitsgedächtnis aufrecht zu erhalten (oberes Bild). Eine Hemmung oder Dysfunktion der NMDA Kanäle im Modell führt zu einer Destabilisierung dieses Aktivitätsmusters. Das Arbeitsgedächtnis sollte also insgesamt gestört sein, aber vor allem anfällig sein auf ablenkende Stimuli, die dem im Arbeitsgedächtnis gespeicherten Stimulus ähnlich sind. **C:** Diese Voraussage wurde mit einem Versuch getestet, in dem Probanden sich den Ort eines ersten Stimulus (Encoding) merken sollten während mehrere zusätzliche ablenkende Stimuli gezeigt wurden. **D:** Ketamin, ein NMDA Hemmer, führt nicht nur zu psychotischen Symptomen (Krystal et al., 1994), aber auch spezifisch zu höheren Fehlerraten wenn die ablenkenden Stimuli nah (near) aber nicht fern (far) vom Stimulus sind, das gespeichert wurde (target). Alle Abbildungen von Murray et al. (2014).

Hier kommen statistische Verfahren zur Anwendung, die auch in vielen anderen Bereichen beeindruckende Fortschritte ermöglicht haben, zum Beispiel in der automatischen Erkennung von Gesichtern in digitalen Bildern.

In der Psychiatrie wurden diese zuerst auf Daten aus der Bildgebung angewandt. So haben Fu et al. (2008) in einer frühen Arbeit versucht, anhand von magnetresonanztomographischen (MRT) Daten vorauszusagen, welche Patienten mit depressiven Erkrankungen auf kognitive Verhaltenstherapie ansprechen würden. Solche Ansätze wurden mittlerweile auch auf die Diagnose von Schizophrenie, Autismus, Demenz, ADHS und anderen Krankheiten angewandt, und auf die Voraussage von Therapieerfolg. Insgesamt sind die Resultate bisher meistens noch nicht robust genug für klinische Anwendungen (Wolfers, Buitelaar, Beckmann, Franke & Marquand, 2015), wobei eine wichtige Ausnahme hervorzuheben ist. Hier handelt es sich um eine multizentrische randomisierte Studie, im Rahmen derer Patienten mit depressiven Erkrankungen in zwei Behandlungsarme randomisiert wurden. Im ersten Behandlungsarm wurde die Medikation nach einem optimierten Schema nach STAR*D ausgewählt. In zweiten Arm hingegen wurde die antidepressive Medikation anhand eines EEGs ausgewählt. Dieses EEG wurde mit EEGs einer grossen EEG Datenbank verglichen. Sodann wurde diejenige Medikation empfohlen, die bei Patienten mit ähnlichen EEGs gute Erfolge erzielt hatte. Beeindruckenderweise konnten mit dieser Medikationsverschreibung bessere Resultate erzielt werden als mit dem optimierten Behandlungsprotokoll nach STAR*D (DeBattista et al., 2011).

Ein wichtiger Schritt bei der Anwendung von Methoden aus dem Maschinellen Lernen ist die Vorverarbeitung, bei der die Komplexität der Daten reduziert wird. Diese Reduktion geschieht oft „blind“, mit Methoden, die die eigentliche Biologie oder Psychologie nicht respektieren. Eine neue Alternative eröffnet sich durch die Kombination der hier beschriebenen Methoden. Maschinelle Lernmethoden greifen besser, wenn die Vorverarbeitung von biologischen Daten mit Modellen geschieht, die die innerpsychischen oder darunterliegenden neurobiologischen Prozesse erfasst (Huys et al., 2016; Wiecki et al., 2015a; Wiecki, Poland & Frank, 2015b).

Klinische Anwendungen

Wie aus dieser kurzen Beschreibung ersichtlich ist, können mathematische Modelle die psychiatrische Forschung in vielfältiger Weise unterstützen. Es ist aber auch klar, dass die meisten dieser Techniken bisher keine klinische Anwendung gefunden haben. Um diese Hoffnungen in

Realität umzuwandeln schlagen Paulus, Huys und Maia (2016) in Anlehnung an den Entwicklungspfad pharmazeutischer Produkte vor, fünf Phasen in der Entwicklung theoretischer Anwendungen aus der Computational Psychiatry zu unterscheiden. In einer ersten präklinischen Phase werden mögliche Messwerte und Methoden entwickelt. In der Phase I werden diese dann auf Robustheit geprüft und normiert. Phase II bezieht sich auf den Nachweis der Effizienz der Methoden in randomisierten klinischen Versuchen, und Phase III auf den Nachweis des klinischen Nutzens in grösseren Studien. Schlussendlich würden Weiterentwicklungen und Ausdehnungen des Gebrauchs in Phase IV getestet. Derzeit befinden sich einige Methoden in Phase I. In Phase II wurde bisher nur die EEG-basierte Depressionsbehandlung von DeBattista et al. (2011) getestet.

Acknowledgements

QH wird vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützt.

Literatur

- Ben-Zeev, D. & Young, M. A. (2010). Accuracy of hospitalized depressed patients' and healthy controls' retrospective symptom reports: an experience sampling study. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 198, 280–285.
- Ben-Zeev, D., Young, M. A. & Madsen, J. W. (2009). Retrospective recall of affect in clinically depressed individuals and controls. *Cognition and Emotion*, 23, 1021–1040.
- Daw, N. D., Gershman, S. J., Seymour, B., Dayan, P. & Dolan, R. J. (2011). Model-based influences on humans' choices and striatal prediction errors. *Neuron*, 69, 1204–1215.
- Daw, N. D., Niv, Y. & Dayan, P. (2005). Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nature Neuroscience*, 8, 1704–1711.
- Dayan, P. & Abbott, L. F. (2001). *Theoretical Neuroscience. Computational and mathematical modeling of neural systems*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press.
- DeBattista, C., Kinrys, G., Hoffman, D., Goldstein, C., Zajecka, J., Kocsis, J., ... Fava, M. (2011). The use of referenced-eeg (reeg) in assisting medication selection for the treatment of depression. *Journal of Psychiatry Research*, 45, 64–75.
- Frank, M. J. (2005). Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: a neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated Parkinsonism. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17, 51–72.
- Frank, M. J., Moustafa, A. A., Haughey, H. M., Curran, T. & Hutchison, K. E. (2007). Genetic triple dissociation reveals multiple roles for dopamine in reinforcement learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104, 16311–16316.
- Fu, C. H. Y., Williams, S. C. R., Cleare, A. J., Scott, J., Mitterschiffthaler, M. T., Walsh, N. D., ... Murray, R. M. (2008). Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. *Biological Psychiatry*, 64, 505–512.

- Garbusow, M., Schad, D. J., Sebold, M., Friedel, E., Bernhardt, N., Koch, S. P., ... Heinz, A. (2016). Pavlovian-to-instrumental transfer effects in the nucleus accumbens relate to relapse in alcohol dependence. *Addiction Biology*, *21*, 719–731.
- Gillan, C. M., Kosinski, M., Whelan, R., Phelps, E. A. & Daw, N. D. (2016). Characterizing a psychiatric symptom dimension related to deficits in goal-directed control. *Elife*, *5*.
- Huys, Q. J. M., Cools, R., Gölzer, M., Friedel, E., Heinz, A., Dolan, R. J. & Dayan, P. (2011). Disentangling the roles of approach, activation and valence in instrumental and Pavlovian responding. *PLoS Computational Biology*, *7*, 1002028.
- Huys, Q. J. M., Maia, T. V. & Frank, M. J. (2016). Computational psychiatry as a bridge from neuroscience to clinical applications. *Nature Neuroscience*, *19*, 404–413.
- Huys, Q. J. M., Tobler, P. N., Hasler, G. & Flagel, S. B. (2014). The role of learning-related dopamine signals in addiction vulnerability. *Progress in Brain Research*, *211*, 31–77.
- Kirschner, M., Hager, O. M., Bischof, M., Hartmann, M. N., Kluge, A., Seifritz, E., ... Kaiser, S. (2016). Ventral striatal hypoactivation is associated with apathy but not diminished expression in patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, *41*, 152–161.
- Krystal, J. H., Karper, L. P., Seibyl, J. P., Freeman, G. K., Delaney, R., Bremner, J. D., ... Charney, D. S. (1994). Subanesthetic effects of the noncompetitive nmda antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of General Psychiatry*, *51*, 199–214.
- Mackay, D. J. (2003). *Information theory, inference and learning algorithms*. Cambridge, UK: CUP.
- Maia, T. V. & Frank, M. J. (2011). From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nature Neuroscience*, *14*, 154–162.
- Montague, P. R., Dolan, R. J., Friston, K. J. & Dayan, P. (2012). Computational psychiatry. *Trends in Cognitive Science*, *16*, 72–80.
- Murray, J. D., Anticevic, A., Gancsos, M., Ichinose, M., Corlett, P. R., Krystal, J. H. & Wang, X.-J. (2014). Linking microcircuit dysfunction to cognitive impairment: effects of disinhibition associated with schizophrenia in a cortical working memory model. *Cerebral Cortex*, *24*, 859–872.
- Paulus, M. P., Huys, Q. J. & Maia, T. V. (2016). A roadmap for the development of applied computational psychiatry. *Biological Psychiatry: CNNI*, im Druck.
- Schultz, W., Dayan, P. & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, *275*, 1593–1599.
- Sebold, M., Deserno, L., Nebe, S., Schad, D. J., Garbusow, M., Hägele, C., ... Huys, Q. J. M. (2014). Model-based and model-free decisions in alcohol dependence. *Neuropsychobiology*, *70*, 122–131.
- Treadway, M. T. & Leonard, C. V. (2016). Isolating biomarkers for symptomatic states: considering symptom-substrate chronometry. *Molecular Psychiatry*, *21*, 1180–1187.
- van Borkulo, C., Boschloo, L., Borsboom, D., Penninx, B. W. J. H., Waldorp, L. J. & Schoevers, R. A. (2015). Association of symptom network structure with the course of longitudinal depression. *JAMA Psychiatry*, *72*, 1219–1226.
- van de Leemput, I. A., Wichers, M., Cramer, A. O. J., Borsboom, D., Tuerlinckx, F., Kuppens, P., ... Scheffer, M. (2014). Critical slowing down as early warning for the onset and termination of depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*, 87–92.
- Wichers, M., Groot, P. C., Psychosystems, ESM Group & EWS Group (2016). Critical slowing down as a personalized early warning signal for depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *85*, 114–116.
- Wiecki, T. V., Antoniadis, C. A., Stevenson, A., Kennard, C., Borowsky, B., Owen, G., ... Frank, M. J. (2015a). A computational cognitive biomarker for early-stage huntington's disease. *PLoS One*, *11*, e0148409.
- Wiecki, T. V., Poland, J. & Frank, M. J. (2015b). Model-based cognitive neuroscience approaches to computational psychiatry clustering and classification. *Clinical Psychological Science*, *3*, 378–399.
- Wolfers, T., Buitelaar, J. K., Beckmann, C. F., Franke, B. & Marquand, A. F. (2015). From estimating activation locality to predicting disorder: A review of pattern recognition for neuroimaging-based psychiatric diagnostics. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *57*, 328–349.

Quentin JM Huys

Translational Neuromodeling Unit
Wilfriedstrasse 6
8032 Zürich
Schweiz

qhuys@cantab.net