

DISS. ETH NO. 27039

Brain function and mechanisms in adolescent depression: A computational psychiatry approach

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

David Willinger

MSc in Cognitive Science, University of Vienna

born on June 1, 1990
citizen of Austria

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Nicole Wenderoth
Prof. Dr. Silvia Brem
Prof. Dr. med. Susanne Walitza

2020

Summary

Adolescent major depressive disorder (MDD) is associated with major impairments in the quality of life and a dramatically heightened suicidality. To improve understanding of the etiology of adolescent MDD and advance the efficacy of treatments for affected individuals, computational cognitive neuroscience has developed novel methods that find a growing number of application in psychiatric research. This dissertation project examined the neurobiology of incentive and emotion processing in adolescent MDD with functional magnetic resonance imaging (fMRI) and provides a framework for integrating methods for studying healthy and impaired neurodevelopment.

The first study (Chapter 2) presented in this thesis investigated the neurodevelopment of the functional coupling within the incentive network in reward and loss contexts. In this study, participants with an age range from 11 to 35 years covering early adolescence until young adulthood performed a monetary incentive delay task, where they had to press a button to either receive a monetary reward or had to avoid a monetary loss during individual trials. The aim of the analysis was to (1) develop a computational model capturing effects of expected values and predictions errors on response vigor and (2) their association to the developmental, age-related state of corticostriatal connectivity. With increasing age, participants improved their behavioral discrimination of low and high expected values in tandem with keeping more stable value representations. This suggests that adult participants were less prone to be negatively affected by feedback when performing the task. Transient corticostriatal connectivity changes were associated with the developmental change. Particularly, a stronger influence from the prefrontal cortex over the striatum was found and suggests a shift towards a more incentive-driven, motivated behavior in adulthood.

In the second study (Chapter 3), we employed the same monetary incentive delay task in two matched groups of adolescents (11-18 years), of which one was a group of adolescents with major depressive disorder. The focus of this investigation was to identify possible behavioral or neural disruptions of incentive processing in adolescent MDD within corticostriatal networks. Behaviorally, we established that healthy adolescents used a more complex dual learning model to learn cue-outcome associations throughout the task. The behavior of participants with MDD was best described with a simpler learning model, with the learning rate of depressed individuals being lower compared to healthy controls. This suggests a limited capacity to update representations of value in adolescent MDD. Analysis of neural correlates during loss processing revealed that differential encoding of errors in the orbitofrontal cortex in depression was linked to aberrant gain control of this region. Previous reports of disrupted reward processing in depression were not confirmed in this work.

While the first two studies were testing incentive processing, the second focus of the thesis was to develop a task for the assessment of the emotion processing circuitry in adolescent MDD. In Chapter 4, the functional architecture of the prefrontal-amygdala network in a group of 33 healthy adults with a newly developed, ecologically more valid dynamic face- and shape-matching task was examined. The aim of this study was to identify valence-sensitive connectivity patterns within the prefrontal-amygdala network that could serve as candidate pathways underlying valence-specific dysfunctional processes in (adolescent) MDD. We identified valence-dependent coupling between the amygdala and the medial prefrontal cortex that showed sensitivity to aversive and ambiguous emotional information.

In a preliminary fourth study (Chapter 5), a similar face- and shape-matching task was performed by two groups of adolescents with and without a diagnosis of MDD. We used the linear ballistic accumulator model to split the decision process into mechanistically interpretable components (e.g. processing efficiency reflected as drift rate of the model). We found strong evidence that adolescents with MDD exhibited slower evidence accumulation of ambiguously/neutrally valenced faces. For processing ambiguous faces, this less efficient information processing was associated with hypoactivity in the subgenual part of the medial prefrontal cortex. We conclude that deficient perception and evaluation of ambiguous social cues underlie adolescent MDD, providing insights into a dysfunctional emotion processing mechanism of the disorder.

This thesis extends the knowledge about typical and aberrant development of functional brain circuits during adolescence in the domains of incentive and emotion processing significantly. First, we found how the emergence of corticostriatal connectivity give rise to motivated behavior across adolescence. Second, we advanced the understanding of adolescent MDD by demonstrating that it is associated with (1) a maladaptive learning mechanism from loss and (2) inefficient processing from ambiguous emotional faces. Thus, this work provides novel mechanistic insights into one of the most debilitating psychiatric disorders and exemplifies a methodological framework of how the integration of behavioral and neural models can be harnessed to study the human brain during development and in psychiatric disorders.

Zusammenfassung

Depression im Kindes- und Jugendalter geht oft mit starken Einschränkungen der Lebensqualität und einer dramatisch erhöhten Suizidalität einher. Um das Verständnis der Ätiologie der Depression im Kindes- und Jugendalter zu verbessern und die Effektivität der Behandlungen von Betroffenen zu steigern, hat die komputationale kognitive Neurowissenschaft neue Methoden entwickelt, die eine wachsende Anzahl an Anwendungen in der psychiatrischen Forschung findet. Die vorliegende Dissertation untersuchte mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie die Neurobiologie der Anreiz- und Emotionsverarbeitung in Jugendlichen mit Depression und stellt ein integratives Framework vor, um die gesunde und beeinträchtigte Entwicklung des Gehirns zu untersuchen.

In der ersten Studie (Kapitel 2) der vorliegenden Arbeit wurde die Entwicklung der funktionellen Kopplung innerhalb des kortiko-striatalen Netzwerks bei Erhalt von Belohnungen und Erleiden von Verlust untersucht. In dieser Studie führten die Teilnehmer im Alter von 11 bis 35 Jahren, und damit von der frühen Adoleszenz bis ins junge Erwachsenenalter, den Monetary-Incentive-Delay-Task durch. Die Ziele der Studie waren (1) ein komputationales Modell zu entwickeln, das den Effekt von Erwartungswerten («expected value») und Vorhersagefehlern («prediction error») auf die Antwortzeit beschreibt und (2) die Assoziation mit dem altersbezogenen Entwicklungsstand der kortiko-striatalen Konnektivität zu bestimmen. Die Analyse ergab, dass die Teilnehmer mit zunehmendem Alter ihre Reaktionszeit verstärkt an höhere Erwartungswerte anpassten und gleichzeitig eine stabilere Repräsentation der Erwartungswerte behielten. Das legt nahe, dass das Verhalten erwachsener Teilnehmer während der Aufgabe weniger durch das Feedback beeinflusst wurden. Diese Verhaltensänderung über das Alter hinweg hing mit einer Verstärkung der kortiko-striatalen Konnektivität zusammen. Speziell wurde eine Verstärkung der Konnektivität vom präfrontalen Kortex zum Striatum gefunden, was eine Verschiebung in Richtung eines anreizbetonten motivierten Verhaltens im Erwachsenenalter kennzeichnet.

In der zweiten Studie (Kapitel 3) wurde die gleiche Aufgabe mit zwei passenden Gruppen von Jugendlichen (11-18 Jahre) mit und ohne Depression durchgeführt. Der Fokus dieser Untersuchung lag auf der Identifikation möglicher Abweichungen auf der Verhaltens- sowie der neuralen Ebene im kortiko-striatalen Netzwerk bei der Verarbeitung von Belohnung und Verlust. Auf der Verhaltensebene wurde erhoben, dass gesunde Jugendliche ein komplexeres Dual-Lernmodell verwendeten, um Assoziationen zwischen dem Hinweisreiz und dem Resultat in der Aufgabe zu lernen. Das Verhalten der Teilnehmer mit Depression wurde am besten mit einem einfacheren Lernmodell beschrieben, in welchem die einzige Lernrate der Patienten niedriger war als die der Kontrollprobanden. Das deutet darauf hin, dass Jugendliche mit Depression eine eingeschränkte Fähigkeit besitzen, die Wert-Repräsentationen zu ändern. Eine Analyse der Bildgebungsdaten bei der Verarbeitung von Geldverlust zeigte, dass die Fehlerkodierung im orbitofrontalen Cortex in der Depression mit mangelnder Kontrolle der Signalverstärkung in dieser Region in

Verbindung stand. Die Ergebnisse von früheren Studien, in denen Änderungen in der Belohnungsverarbeitung gezeigt wurden, konnten in dieser Studie nicht bestätigt werden.

Während in den Kapiteln 2 und 3 die Motivationsprozesse untersucht wurden, war der Fokus der nächsten Studie (Kapitel 4) die Entwicklung einer Aufgabe zur Testung der Emotionsverarbeitung im Gehirn von Jugendlichen mit Depression. Hier wurde die funktionelle Architektur des Präfrontal-Amygdala-Netzwerks in 33 gesunden Erwachsenen mit einer neuentwickelten, ökologisch valideren Zuordnungsaufgabe mit dynamischen Gesichtern und Formen untersucht. Das Ziel dieser Studie war valenz-sensitive Konnektivitätsmuster innerhalb des Präfrontal-Amygdala-Netzwerks zu identifizieren, die möglicherweise valenzspezifischen dysfunktionalen Prozessen in Jugendlichen mit Depression potenziell zu Grunde liegen. Unsere Ergebnisse zeigten eine valenzabhängige Kopplung zwischen der Amygdala und dem medialen präfrontalen Cortex, die eine Sensitivität zu aversiver und uneindeutiger emotionaler Information besass.

In der vorläufigen Studie in Kapitel 5 wurde eine ähnliche Zuordnungsaufgabe wie in Kapitel 4 von zwei Gruppen Jugendlicher mit und ohne Depression durchgeführt. Wir modellierten den Entscheidungsprozess mit dem Linear-Ballistic-Accumulator Modell, um ihn in mechanistisch interpretierbare Komponenten aufzutrennen (z.B. in die in der «drift rate» des Modells widerspiegelte Verarbeitungseffizienz). Wir fanden Hinweise, dass Jugendliche mit Depression langsamere Evidenzakkumulation bei Gesichtern mit uneindeutiger Emotion zeigten. Bei der Verarbeitung dieser Gesichter war die weniger effiziente Informationsverarbeitung mit Hypoaktivität im subgenualen Teil des medialen präfrontalen Cortex assoziiert. Dies lässt darauf schliessen, dass mangelndes Wahrnehmungsvermögen und eine veränderte Evaluation von undeutlichen sozialen Reizen der Depression im Kindes- und Jugendalter zu Grunde liegen. Dies liefert neue Einblicke in die dysfunktionalen Mechanismen der Emotionsverarbeitung bei der Depression.

Diese Arbeit liefert neue bedeutende Erkenntnisse über die funktionellen Hirnnetzwerke bei Kinder und Jugendlichen mit und ohne Depression in den Gebieten der Anreiz- und Emotionsverarbeitung. Wir fanden neue Befunde, wie eine Veränderung der kortikostriatalen Konnektivität das motivierte Verhalten über das Jugendalter hinweg beeinflusst. Ausserdem konnten wir das Verständnis der Depression im Kindes- und Jugendalter verbessern, indem wir (1) einen maladpativen Lernmechanismus von Verlust und (2) ineffiziente Verarbeitung von Gesichtern mit uneindeutiger Emotion zeigten. Auf diese Weise liefert diese Arbeit neue mechanistische Erkenntnisse in eine der kräftezehrendsten psychiatrischen Störungen und veranschaulicht einen methodologischen Rahmen zur Integration von Modellen der Verhaltensebene und der Neurobiologie, um das menschliche Gehirn bei der Entwicklung oder bei psychiatrischen Störungen zu charakterisieren.