



HAL
open science

Les déficits de motivation dans schizophrénie : étude sous l'angle de la prise de décision liée à l'effort

Elodie Blouzard

► To cite this version:

Elodie Blouzard. Les déficits de motivation dans schizophrénie : étude sous l'angle de la prise de décision liée à l'effort. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2024. Français. NNT : 2024GRALS017 . tel-04948521

HAL Id: tel-04948521

<https://theses.hal.science/tel-04948521v1>

Submitted on 14 Feb 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

École doctorale : ISCE - Ingénierie pour la Santé la Cognition et l'Environnement

Spécialité : PCN - Sciences cognitives, psychologie et neurocognition

Unité de recherche : Grenoble Institut des Neurosciences

Les déficits de motivation dans schizophrénie : étude sous l'angle de la prise de décision liée à l'effort

Motivational deficits in schizophrenia: investigations from the perspective of effort-cost decision-making

Présentée par :

Elodie BLOUZARD

Direction de thèse :

Clément DONDE

PROFESSEUR DES UNIV. - PRATICIEN HOSP., UNIVERSITE
GRENOBLE ALPES

Directeur de thèse

Julien BASTIN

DIRECTEUR DE RECHERCHE, INSERM DELEGATION AUVERGNE-
RHONE-ALPES

Co-directeur de thèse

Rapporteurs :

MARIE IZAUTE

PROFESSEURE DES UNIVERSITES, UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

ANNE GIERSCH

DIRECTRICE DE RECHERCHE, INSERM DELEGATION EST

Thèse soutenue publiquement le **4 juillet 2024**, devant le jury composé de :

MIRCEA POLOSAN,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER,
UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Président

CLEMENT DONDE,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER,
UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Directeur de thèse

MARIE IZAUTE,

PROFESSEURE DES UNIVERSITES, UNIVERSITE CLERMONT
AUVERGNE

Rapporteuse

ANNE GIERSCH,

DIRECTRICE DE RECHERCHE, INSERM DELEGATION EST

Rapporteuse

Invités :

JULIEN BASTIN

DIRECTEUR DE RECHERCHE, INSERM DELEGATION AUVERGNE-RHONE-ALPES



Plan détaillé du manuscrit de thèse

Table des matières

Remerciements	v
Enjeux et problématiques de cette thèse	vi
Stakes and challenges of the PhD	viii
Glossaire.....	x
Table des figures	xi
Table des études	xi

Chapitre 1 - Cadre théorique 1

La prise de décision basée sur la valeur 2

1. Les différentes étapes de la prise de décision et leurs bases neurales 3
2. Les différents systèmes de prise de décisions et leurs bases neurales..... 9
3. Système dirigé vers des buts..... 12
4. Allocation de l'effort 15
5. Résumé 21

La schizophrénie..... 23

1. Symptomatologie et traitement..... 23
2. Etiologie..... 29
3. Epidémiologie..... 30
4. Neuropathophysiologie..... 30
5. Symptômes négatifs motivationnels..... 32
6. Fondements neurobiologiques des symptômes négatifs..... 34
7. Résumé 36

Les déficits de la prise de décision dans la schizophrénie..... 38

1. Prise de décision basée sur la valeur dans la schizophrénie 38
2. Comportements dirigés vers des buts dans la schizophrénie..... 41
3. Allocation de l'effort dans la schizophrénie..... 42
4. Résumé et perspectives..... 46

Problématiques et hypothèses 48

Chapitre 2 – Etudes expérimentales50

Etude 1 : Effort-Cost Decision-making Among Individuals With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis	51
Etude 2: Impaired effort monitoring in schizophrenia-spectrum disorders	84
Etude 3: Effort-based choices consistency and fixations in schizophrenia....	111

Chapitre 3 - Discussion générale.....130

Résumé des résultats expérimentaux..... 131

1. Effort-Cost Decision-making Among Individuals with Schizophrenia - A Systematic Review and Meta-analysis	131
2. Altération du suivi des efforts dans la schizophrénie	133
3. Cohérence des choix d'efforts et fixations oculaires dans la schizophrénie 133	

Apports et interprétations sur les mécanismes cliniques du déficit de l'allocation de l'effort dans la schizophrénie 134

1. Modèle d'allocation dynamique de l'effort	134
2. Déficit d'allocation de l'effort et contrôle cognitif	136
3. Neurotransmetteurs impliqués dans la schizophrénie et le calcul du coût de l'effort 138	

Regard clinique de l'apport des résultats 139

1. Utilité transdiagnostique de la prise de décision liée à l'effort pour comprendre les déficits de motivation	139
2. Utilité pour le phénotypage et la compréhension de l'hétérogénéité dans la schizophrénie.....	139
3. Lien avec le quotidien dans la schizophrénie	140

Limites et questions ouvertes 142

1. Limites	142
2. Questions ouvertes.....	143

Perspectives..... 145

1. Allocation dynamique de l'effort	145
2. Attention visuelle et jugements subjectifs	146

Conclusion générale	147
----------------------------------	------------

Remerciements

Merci à Clément Dondé et à Julien Bastin pour leur encadrement. J'ai beaucoup appris à votre contact. Merci spécifiquement à toi Clément d'avoir toujours répondu à mes questions. Merci Julien pour ta gentillesse et ta positivité. Je vous suis également reconnaissante d'avoir soutenu mes futurs projets.

Merci au Pr Mircea Polosan d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci aux Pre Anne Giersch et Marie Izaute d'avoir accepté de rapporter mon manuscrit et de faire partie de mon jury. Je tiens à remercier également les membres de mon comité de suivi individuel Nathan Faivre et Marine Mondino pour leurs retours qui m'ont été très utiles.

Merci à toutes les personnes qui se sont portées volontaires pour participer à mon étude comportementale. Merci aux doctorant.es et aux membres de l'équipe 21, vous m'avez beaucoup fait rire au fil de ces années de thèse et grâce à vous le travail était plus agréable : Audrey, Clarissa, Jessy, Aurélie et Mathilde.

Je voudrais remercier tous mes amis qui m'ont écouté et encouragé tout au long de cette aventure : Dorilys, Romain, Hugo, Mélanie, Clémence et Sidonie. Je remercie tout particulièrement Hugo, Dorilys et Sybille pour leur précieuse relecture de ce manuscrit. Je voudrais remercier ma mère, mon beau-père, mon frère et ma grand-mère pour nos moments en famille et leur soutien dans ma vie professionnelle et mes futurs projets.

Enjeux et problématiques de cette thèse

La schizophrénie est une maladie psychiatrique touchant près de 1% de la population. Les personnes souffrant de cette maladie ont des hallucinations et des délires mais ont souvent également un déficit de motivation qui est un des symptômes les plus handicapant au quotidien. Cela peut les empêcher de maintenir une activité professionnelle ou associatives, d'avoir des interactions sociales satisfaisantes avec leurs familles et/ou leurs amis. Ce déficit de motivation fait partie de ce que l'on appelle les symptômes négatifs de la schizophrénie. Ces symptômes sont mal compris et il n'existe pas de traitement.

Depuis le début des années 2000, un champ de recherche a émergé pour étudier la motivation à l'aide de tâches d'effort, originellement sur les rongeurs. Ce sont des tâches qui étudient le compromis coût/bénéfice entre plusieurs niveaux d'efforts et de récompenses. C'est-à-dire qu'il y a un choix à faire entre faire un petit effort pour une petite récompense ou un plus gros effort pour une plus grosse récompense. La motivation des rongeurs est amoindrie par le manque de dopamine. Or, l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie explique entre autre qu'une diminution de la transmission dopaminergique dans certaines régions participe au déficit de motivation. Ces tâches d'effort ont donc été directement reprises et adaptées chez l'homme où l'on a aussi retrouvé le lien entre un déficit dopaminergique et une moindre motivation.

Dans la schizophrénie particulièrement, il existe une vingtaine d'études utilisant ces tâches d'effort et examinant leur lien avec le déficit de motivation. C'est pourquoi nous avons regroupé ces études pour quantifier ce déficit dans les tâches d'effort à l'aide d'une méta-analyse. En parallèle, nous avons constaté que l'étude de l'effort dans cette pathologie était toujours statique, c'est-à-dire que les efforts demandés sont toujours les mêmes, ne laissant pas aux sujets la liberté d'adapter leurs efforts. Cela nous semblait donc plus écologique d'examiner l'effort sous cet angle car les compromis coût/bénéfice que nous faisons dans notre quotidien ne sont pas aussi explicites que dans les tâches d'effort proposé. Nous sommes plus libres d'allouer nos efforts selon nos choix et cela est mieux reflété par cette tâche d'allocation dynamique. Nous avons donc réutilisé une tâche d'allocation plus libre de l'effort qui avait participé à la modélisation des mécanismes de motivations chez des sujets sains. Pour compléter notre tour d'horizon de la perception de l'effort dans la schizophrénie, nous réutilisons le principe des tâches de jugements subjectifs c'est-à-dire que l'on demande la perception subjective des sujets d'items d'efforts sur une échelle de notation qui détermine à quel point un effort est déplaisant pour un sujet. Cela a pour avantage de permettre d'accéder directement au

processus de valuation des efforts dans la schizophrénie. Lors d'une deuxième étape, nous avons enregistré les données de regard des sujets lors de choix entre deux items d'efforts notés précédemment. Cela nous permet de vérifier que les sujets font bien leur choix en fonction des notes données aux efforts à l'étape précédente. Les données de regard nous donnent de précieuses informations sur la perception de la valeur de chaque item dans les choix qui est fortement influencé par l'attention visuelle chez les sujets sains.

Ces trois approches complémentaires nous ont permis de savoir, d'un point de vue comportemental, comment se déroule ce nous appelons la prise de décision liée à l'effort dans la schizophrénie et son lien avec le déficit de motivation. Cela nous permet, aussi, de répondre à plusieurs questions fondamentales pour comprendre les mécanismes sous-jacents au déficit de motivation. Premièrement, nous avons trouvé que la magnitude du déficit de la prise de décision liée à l'effort dans la schizophrénie était intermédiaire et robuste. Cette magnitude était corrélée au niveau de symptômes négatifs. Deuxièmement, nous avons examiné l'allocation dynamique de l'effort dans la schizophrénie et son lien avec le déficit de motivation grâce à une tâche de motivation jamais utilisée pour étudier ces symptômes. Nous avons trouvé que l'allocation des efforts chez les patients schizophrènes était moins guidée par la difficulté des efforts. En d'autres termes, face à un effort plus difficile les patients ne changeaient pas leur stratégie d'allocation. Cependant, cela n'était pas corrélé au niveau de symptômes négatifs. Troisièmement, nous avons examiné plus spécifiquement les étapes de valuation et de sélection des efforts et l'influence de l'attention visuelle dans l'étape de sélection. Bien que les analyses de cette troisième approche soient toujours en cours, nous voyons que les patients font des choix moins guidés par la valeur qu'ils ont donné aux efforts que les sujets contrôles. Il n'y a pas de corrélation avec les symptômes négatifs.

En conclusion, on voit de multiples déficits dans la prise de décision liée à l'effort mais leur lien avec les symptômes négatifs ne sont pas directs. Pour bien comprendre ces approches et les résultats obtenus, il me faut d'abord vous présenter ce qu'est la prise de décision basée sur la valeur, la schizophrénie et la prise de décision basée sur la valeur dans la schizophrénie.

Stakes and challenges of the PhD

Schizophrenia is a psychiatric disorder that affects nearly 1% of the population. Individuals experience hallucinations and delusions, but often also exhibit a deficit in motivation, which is one of the most debilitating symptoms in daily life. This deficit can hinder them from maintaining employment or engaging in social interactions with family and friends. This lack of motivation is part of what is known as the negative syndrome of schizophrenia. These symptoms are poorly understood, and there is no specific treatment.

Since the early 2000s, a field of research has emerged to study motivation using effort-cost decision-making tasks, originally conducted on rodents. These tasks examine the cost-benefit trade-off between different levels of effort and reward. Specifically, a choice is presented between exerting a small effort for a small reward or a greater effort for a larger reward. The motivation of rodents to choose greater efforts is diminished by dopamine depletion. In addition, the dopaminergic hypothesis of schizophrenia suggests, among other things, that a decrease in dopaminergic transmission in certain regions contributes to the deficit in motivation. These effort-cost decision-making tasks have thus been directly adapted for and applied to humans, where the link between dopamine deficiency and reduced motivation has also been observed.

In schizophrenia specifically, there are around twenty studies using these effort-cost decision-making tasks to examine their association with the motivation deficit. That's why we have grouped these studies to quantify the effort-cost decision-making deficit using a meta-analytic framework. Meanwhile, we observed that the study of effort in this pathology has always been static, meaning that the demanded efforts are always the same, not allowing subjects the freedom to adjust their efforts to the demand. Therefore, it seemed more ecological to examine effort from a dynamic perspective because the cost-benefit compromises we make in our daily lives are not as explicit as in the proposed effort-cost decision-making tasks. We are free to allocate our efforts according to our choices, and this is better reflected in this dynamic allocation task. So, we reused a dynamic effort-cost decision-making task that had contributed to modeling motivational mechanisms in healthy subjects. To complement our overview of effort perception in schizophrenia, we reused the principle of subjective judgment tasks, meaning we ask subjects their subjective valuation of effort items on a rating scale determining how unpleasant an effort is to them. This allows direct access to the effort valuation process in schizophrenia. In a second step, we recorded subjects' gaze data when choosing

between two previously rated effort items. This allows us to verify that subjects are indeed making choices based on ratings given to efforts in the previous step. Gaze data provides valuable information on the perception of the value of each item during choices, which is strongly influenced by visual attention in healthy subjects.

These three complementary approaches have allowed us to understand, from a behavioral perspective, how what we call effort-cost decision-making unfolds in schizophrenia and its link with the deficit in motivation. This also enables us to answer several fundamental questions to understand the underlying mechanisms of motivational deficits. First, we found that the magnitude of the effort-cost decision-making deficit in schizophrenia was medium and robust. This magnitude was correlated to the level of negative symptoms. Second, we examined the dynamic allocation of effort in schizophrenia and its link with the deficit in motivation using an effort allocation task never used to study these symptoms. We found that effort allocation in schizophrenia patients was less guided by the difficulty of efforts. In other words, when faced with a more difficult effort, patients did not change their allocation strategy. However, this was not correlated to the level of negative symptoms. Third, we specifically examined the valuation and selection steps of efforts and the influence of visual attention in the selection step. Although the analyses of this third approach are still ongoing, we see that patients make choices less guided by the value they have assigned to efforts compared to control subjects. There is no correlation with negative symptoms.

In conclusion, we see multiple deficits in effort-cost decision-making, but their direct link with negative symptoms is not straightforward. To fully understand these approaches and the results obtained, I first need to introduce value-based decision-making, schizophrenia, and value-based decision-making in schizophrenia.

Glossaire

Méthodes d'imagerie et de stimulation :

PET : positive emission tomography – Tomographie par émission de positons

IRM(f) : imagerie par résonance magnétique (fonctionnelle)

BOLD : blood oxygen level-dependent – dépendant du niveau d'oxygène sanguin

tDCS : transcranial direct-current stimulation - stimulation transcrânienne à courant continu

TMS : Transcranial magnetic stimulation – stimulation magnétique transcrânienne

Régions cérébrales :

(vm)PFC : (ventromedial) PreFrontal Cortex – cortex préfrontal ventro-médial

(dm)PFC : (dorsomedial) PreFrontal Cortex – cortex préfrontal dorso-médial

IPFC : lateral PreFrontal Cortex – cortex latéral préfrontal

OFC: Orbito-Frontal Cortex – cortex orbito-frontal

PCC: Posterior Cingulate Cortex – cortex postérieur cingulé

(d)ACC: (dorsal) Anterior Cingulate Cortex – cortex cingulaire antérieur (dorsal)

Pre-SMA : Pre-Supplementary Motor Area – aire motrice pré-supplémentaire

VS : Ventral Striatum – striatum ventral

NAcc : Nucleus Accumbens

Tâches comportementales :

WCST: Wisconsin Card Sorting Task

EEfRT: Effort Expenditure for Rewards Task

EDT: Effort Discounting Task

PRT: Progressive Ratio Task

EMA : Ecological Momentary assessment

Tests neuropsychologiques :

WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale

MCCB : MATRICS Consensus Cognitive Battery

Echelles de symptômes :

PANSS : Positive And Negative Symptom Scale – échelle des symptômes positifs et négatifs

BNSS : Brief Negative Symptom Scale – échelle de symptômes négatifs brefs

SNS : Self-evaluation of Negative Symptoms Scale – échelle d'auto-évaluation des symptômes négatifs

Autres :

DDM : Drift Diffusion Model – modèle de dérive-diffusion

Table des figures

Figure 1: Les étapes de la prise de décision.	3
Figure 2: Exemple de tâches de valuation suivie de choix.	5
Figure 3 : Courbe psychométrique de choix.	7
Figure 4: Processus d'accumulation d'evidence dans un DDM.	8
Figure 5: Décalage de la courbe psychométrique sous l'effet de la dernières fixations oculaires.	9
Figure 6 : Principes des tâches d'analyse du compromis coût bénéfice.	13
Figure 7 : Tâche utilisée pour évaluer la prise de décision liée à l'effort chez les rats.	16
Figure 8: Résultats de Meyniel et al., (2013, 2014).	19
Figure 9: Diagnostic de la schizophrénie.	24
Figure 10 : Description de la classification des symptômes négatifs.	26
Figure 11 : Transmission de la dopamine par le récepteur D2 en condition normale, dans un contexte psychotique et en présence d'un antagoniste dopaminergique.	28
Figure 12: Relation entre symptômes négatifs, performances cognitives et impact fonctionnel de la schizophrénie.	34
Figure 13: Fonctions intactes et déficitaires dans la prise de décision basée sur la valeur dans la schizophrénie.	38
Figure 14: Analyse de l'effet médiateur de l'effort sur les performances cognitives dans la schizophrénie.	42
Figure 15: Approches de l'études du coût de l'effort utilisées dans cette thèse. ...	49
Figure 16: Modèle d'accumulation du cost-evidence de Meyniel.	135
Figure 17: Régions impliquées dans le calcul du coût de l'effort.	146

Table des études

Etude 1 : Effort-Cost Decision-making Among Individuals With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis	51
Etude 2: Impaired effort monitoring in schizophrenia-spectrum disorders	84
Etude 3: Effort-based choices consistency and fixations in schizophrenia	111

Chapitre 1 - Cadre théorique

La prise de décision basée sur la valeur

Tout au long de ce manuscrit, j'utiliserai le cadre de la neuro-économie pour parler du processus de la prise de décision basée sur la valeur (Rangel et al., 2008). Chez le sujet sain, on postule que ces décisions reposent sur les valeurs subjectives attribuées à différentes options disponibles dans un choix. L'action choisie est un compromis qui maximise l'utilité subjective c'est-à-dire qui maximise la récompense tout en minimisant le coût associé à l'obtention de cette récompense. Il existe plusieurs types de coûts qui dévaluent la récompense, à savoir le coût de l'effort (c'est-à-dire le coût de l'expansion d'un effort), le coût d'opportunité (c'est-à-dire que le temps investi dans une action ne peut pas être investi dans une autre action), le coût du délai (c'est-à-dire le coût de recevoir une récompense différée dans le temps), le coût du risque (c'est-à-dire le coût de ne potentiellement pas recevoir la récompense) (Lopez-persem & Khamassi, 2021; Pessiglione, Vinckier, et al., 2018). Le choix optimal est fait par une série d'étapes durant lesquelles les sujets déterminent si une récompense est suffisante pour surmonter les coûts pour l'obtenir. Tout d'abord, la valeur de chaque option disponible est représentée dans une monnaie commune (« common currency ») et le coût associé est intégré pour estimer la valeur attendue de chaque option. Ensuite, les différentes options sont évaluées et se voient attribuer des valeurs subjectives. Puis, l'option ayant la plus haute valeur subjective est sélectionnée et l'information est envoyée aux régions effectrices pertinentes (Figure 1).

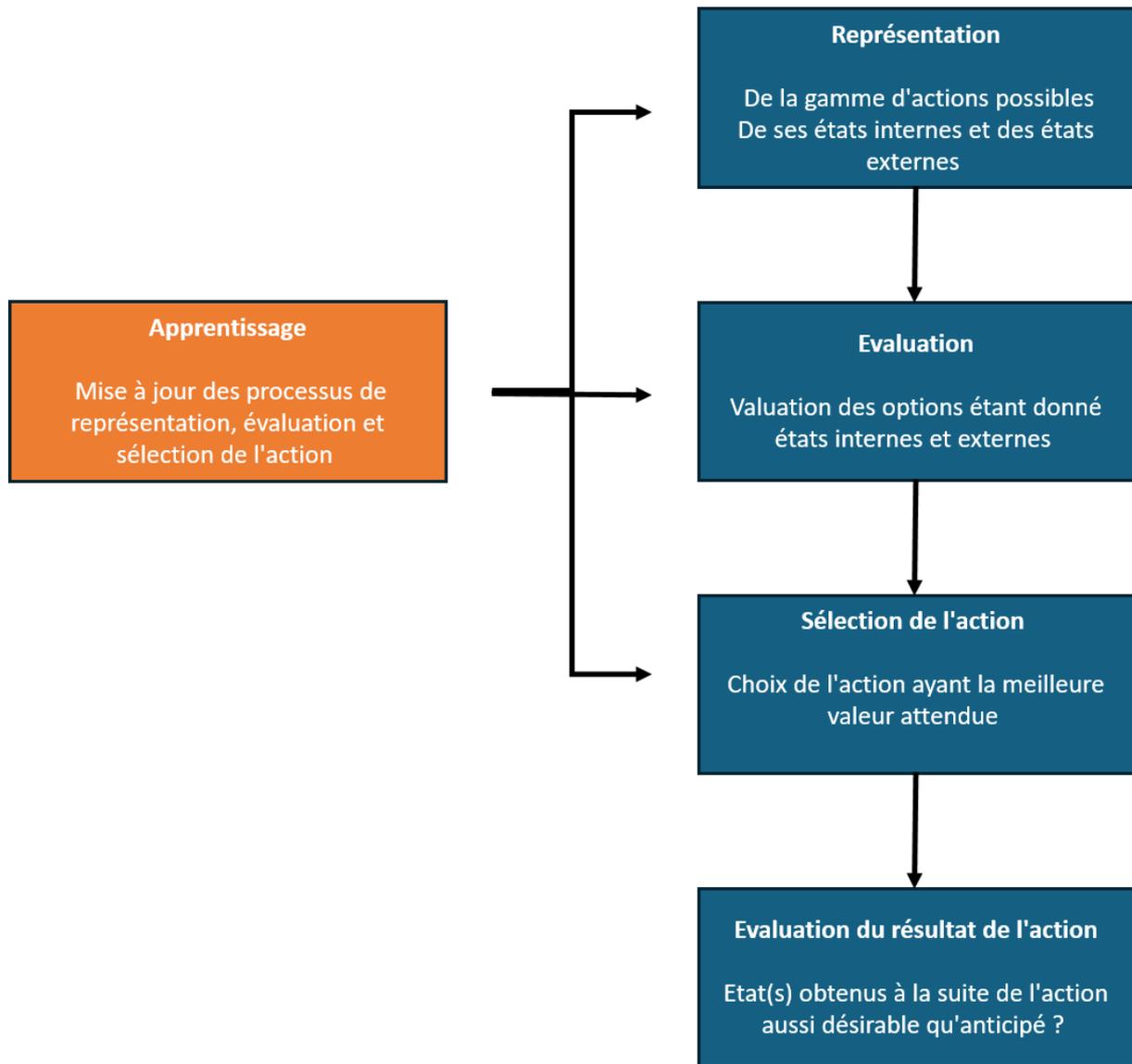


Figure 1: Les étapes de la prise de décision.

1. Les différentes étapes de la prise de décision et leurs bases neurales

a. Description des étapes

La prise de décision est un processus en plusieurs étapes impliquant de vastes réseaux cérébraux tels que :

- le réseau cérébral de valuation (« brain valuation network »), qui impute des valeurs aux différents coûts et bénéfices lié aux décisions et aux actions (Lopez-Persem et al., 2020),
- le réseau exécutif, qui coordonne nos comportements non automatiques (Ward, 2020)

- le réseau de la saillance, qui dirige l'attention vers des stimuli pertinents en fonction du contexte (Taylor et al., 2009 ; Boite 2).

Lors d'une prise de décision, les différentes options d'un choix sont tout d'abord représentées dans les aires cérébrales pertinentes. Les états internes (humeur, état physiologique, degrés d'éveil...) et externes (météo, disponibilité des ressources ...) sont également représentés et pris en compte. Une diversité de zones cérébrales est mise en jeu à ce moment-là et les informations sont ensuite intégrées pour l'évaluation. Les options sont donc évaluées, en tenant compte des états internes et externes, en terme du compromis coût/bénéfice qu'elles offrent. Les informations recueillies précédemment sont intégrées pour obtenir l'utilité subjective. Le système d'évaluation comprend des régions préfrontales telles que le vmPFC, l'OFC et le PCC et repose sur la neurotransmission dopaminergique en raison de son implication dans le système de la récompense (Nicolas Clairis & Pessiglione, 2022; Lopez-Persem et al., 2020). Le striatum ventral est, aussi certainement, impliqué au travers de ses nombreuses connections dopaminergiques. Puis l'information est envoyée vers les régions motrices effectrices de l'action. L'action optimale sélectionnée est mise en œuvre. Ses conséquences sont évaluées et peuvent conduire à des processus d'apprentissage en cas d'erreur de prédiction (Lopez-persem & Khamassi, 2021; Rangel et al., 2008; Boite 1).

b. Tâche d'évaluation d'options

Il existe des tâches qui étudient spécifiquement les étapes d'évaluation et de sélection de l'action pour investiguer leurs bases neurales. Nous utilisons une tâche de valuation/sélection d'effort dans cette thèse dans l'Etude 1 (Figure 15 : Approche des jugements subjectifs). Particulièrement, les tâches de valuation d'items suivies de choix multidimensionnels sont très utiles pour comprendre comment les valeurs sont représentées puis comment ces représentations influent sur la sélection de l'action (Voir Figure 2 pour un exemple de ce type de tâche). Brièvement, les sujets doivent donner des notes à des items qui peuvent représenter des efforts, des récompenses, ou des punitions (Figure 2A; étape d'évaluation). Ils notent ces items en fonction de leurs préférences personnelles généralement sur une échelle de Likert (Figure 2A).

Une des régions retrouvées le plus souvent dans la valuation est le vmPFC qui est présent dans tous les types de valuation i.e., efforts, récompenses, punitions (L. J. Chang et al., 2022; Nicolas Clairis & Pessiglione, 2022; Lopez-Persem et al., 2020) ; et quand la valuation est influencée par des processus externes tel que l'humeur du sujet ou de la musique par

exemple (Lopez-Persem et al., 2020; Vinckier et al., 2018). Cela fait également écho à l'hypothèse selon laquelle les récompenses sont toutes encodées dans une monnaie commune dans le vmPFC qu'elles soient monétaires, sous forme de nourriture, de visages, etc. (Lopez-Persem et al., 2020). D'autres régions sont impliquées plus spécifiquement dans la valuation de l'effort et/ou des punitions telles que le ACC et l'insula antérieure (Cecchi et al., 2022; Trevor T.J. Chong et al., 2017; N. Clairis & Pessiglione, 2020).

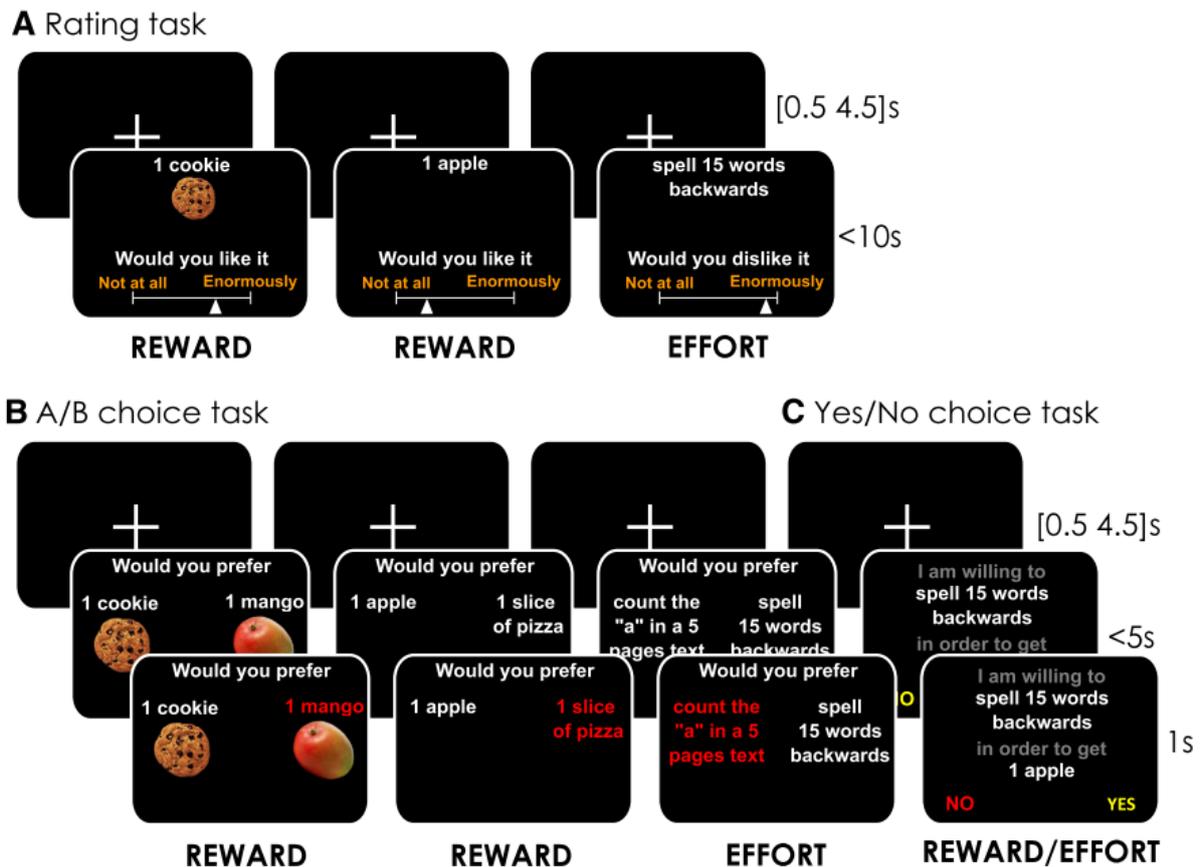


Figure 2: Exemple de tâches de valuation suivies de choix. **A.** Le sujet donne une valeur subjective à chaque item de récompense et d'effort. **B.** Le sujet fait des choix unidimensionnels c'est-à-dire entre deux items de la même catégorie ici entre deux efforts ou deux récompenses. **C.** Le sujet fait des choix bidimensionnels qui examinent s'il est prêt à faire un effort pour obtenir une récompense. Il peut accepter ou refuser ce compromis. Il n'aura pas à fournir l'effort, ces tâches examinent plutôt la cohérence des choix par rapport aux valeurs données aux items durant l'étape de valuation. Repris de Nicolas Clairis & Pessiglione, (2022).

c. Tâche de sélection d'action

Dans une deuxième partie de l'expérience, des choix sont présentés aux sujets entre les items précédemment notés (Figure 2B & C; étape de sélection de l'action). Ils peuvent être unidimensionnels, c'est-à-dire ne donner le choix qu'entre deux items d'une même dimension, tels que « Préférez-vous faire l'effort A ou l'effort B ? » ou « Préférez-vous obtenir la récompense C ou la récompense D ? » (Figure 2B). Ils peuvent également être multidimensionnels, c'est-à-dire impliqués un choix faisant un compromis entre plusieurs dimensions, tels que « Seriez-vous prêt à faire l'effort A pour obtenir la récompense C ? » ou « Seriez-vous prêt à faire l'effort C pour obtenir la récompense E ? » (Figure 2C). Cette étape de choix peut être couplée avec de l'eyetracking qui permet d'enregistrer les données des fixations oculaires des sujets durant leurs choix. L'attention visuelle prédit le choix des sujets, plus le sujet fixe un item longtemps plus il est susceptible de le choisir ensuite (Krajbich et al., 2010). Par exemple ici, si la récompense C est plus intéressante pour le sujet que la récompense D (Valeur de C > valeur de D), le modèle prévoit que le sujet passera plus de temps à regarder C et aura donc plus de probabilité de choisir la récompense C.

La région impliquée dans les choix, retrouvée le plus souvent, est le vmPFC (Nicolas Clairis & Pessiglione, 2022) car il intègre les informations de processus impliqué dans plusieurs dimensions du choix (Roy et al., 2012). Les tâches de notation, dont fait partie la valuation des items, peuvent être vues comme une sorte de choix avec un nombre d'options plus élevés que les choix binaires, ce qui peut expliquer que les régions retrouvées sont similaires (Nicolas Clairis & Pessiglione, 2022; Lopez-Persem et al., 2020). Le dACC, le dmPFC et le striatum sont également souvent retrouvés mais impliqués dans des processus plus spécifiques d'intégration des coûts, de recrutement des ressources de la mémoire de travail et de signalement de l'erreur de prédiction (Lopez-persem & Khamassi, 2021; Schmidt et al., 2012; Shenhav et al., 2016). Ces tâches ont l'avantage de ne pas nécessiter de processus d'apprentissage, étant donné qu'il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse. Seule la préférence des sujets compte. Cela n'est pas faisable sur les animaux et nous apportent donc une plus-value d'information sur des étapes clés de la prise de décision (Lopez-Persem et al., 2020).

d. Comportement attendu

Dans les choix à une dimension, nous nous attendons à ce que le sujet choisisse la récompense à laquelle il a attribué la valeur la plus haute (= récompense préférée) quand il a le choix entre deux récompenses. Nous nous attendons à ce qu'il choisisse l'effort à laquelle il a

attribué la plus basse valeur (= effort le moins déplaisant) quand il a le choix entre deux efforts (Figure 3). Ici, je vais garder l'exemple du choix entre deux efforts (Exemple dans la Figure 2B – Effort). Pour prédire la probabilité de choisir l'effort de gauche (ceci est arbitrairement choisi et ce que j'explique vaudrait, donc, aussi pour la probabilité de choisir l'effort de droite), nous soustrayons la valeur de l'effort de gauche à la valeur de l'effort de droite. Si l'effort de gauche a une valeur supérieure à l'effort de droite, c'est-à-dire qu'il est plus déplaisant que l'effort de droite, alors l'effort de gauche est moins susceptible d'être choisi et donc $P(\text{choix gauche})$ tend vers 0 (Figure 3) et vice-versa quand l'effort de gauche a une valeur inférieure à l'effort de droite. Ce comportement est reflété par une courbe sigmoïde où le choix dépend de la différence de valeur entre deux items (Nicolas Clairis & Pessiglione, 2022).

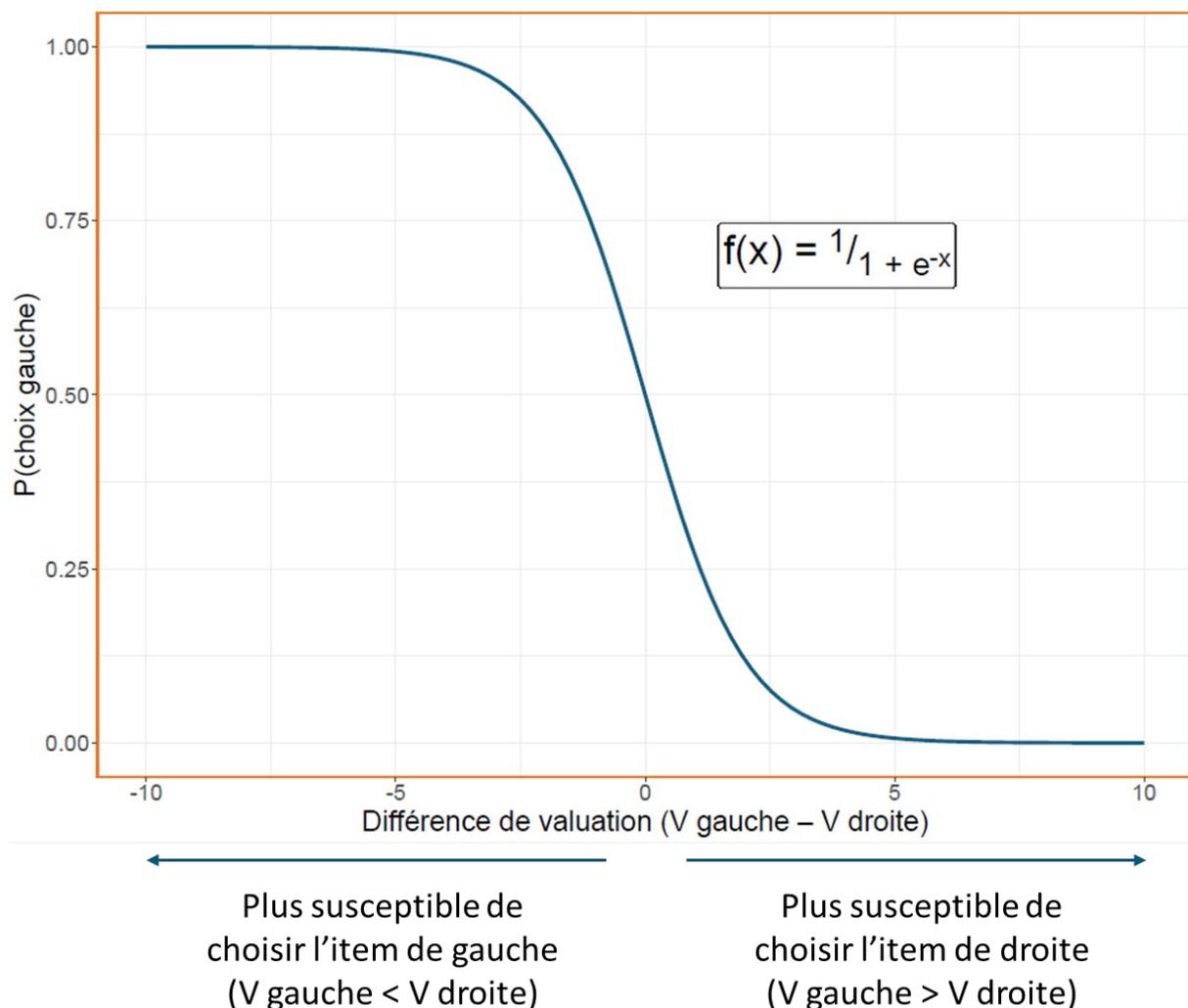


Figure 3 : Courbe psychométrique de choix. La probabilité de choisir l'item de gauche dépend de la différence de valeur entre les deux items de choix. Plus la valeur de l'item de gauche est petite, plus l'item a de chances d'être choisi (les efforts avec les plus petites valeurs sont les moins aversifs). En conséquence, dans ce contexte lorsque l'on soustrait la valeur de l'item de gauche (faible valeur) à celui de droite (valeur plus élevée), la différence de valeur est entre 0 et -10. De 0 à -10, comme en atteste la courbe sigmoïde bleue, la probabilité de choisir l'item d'effort de gauche augmente. C'est l'inverse qui se produit lorsque la différence de valeur est entre

0 et 10. Ici, c'est la valeur de l'item de droite qui sera inférieure à celle de gauche et donc l'item de droite a plus de chances d'être choisie. La fonction sur la courbe correspond à la forme standard de la fonction sigmoïde où x est la différence de valeur entre l'item de gauche et de droite.

e. Dynamique du choix

On peut modéliser comment un sujet fait un choix grâce à un DDM qui est un modèle d'accumulation d'évidence. L'évidence est une variable qui s'accumule jusqu'à atteindre une barrière de décision. Ce genre de modèle est utile pour modéliser les décisions et a déjà été utilisé dans des tâches de choix (après valuation) (Nicolas Clairis & Pessiglione, 2022). Cela révèle comment des décisions sont prises et dans quelle partie du cerveau l'évidence s'accumule. Le modèle stipule qu'une variable d'évidence s'accumule en continu entre deux frontières et lorsqu'une barrière décisionnelle est atteinte, une décision est prise. La vitesse d'accumulation de cette évidence peut être variée par le sujet en fonction de la difficulté du choix. Plus le choix est difficile, plus l'évidence s'accumule lentement et plus le temps de réaction est long et vice-versa. Les barrières décisionnelles peuvent aussi être variés pour prendre des décisions adaptées au contexte (Figure 4).

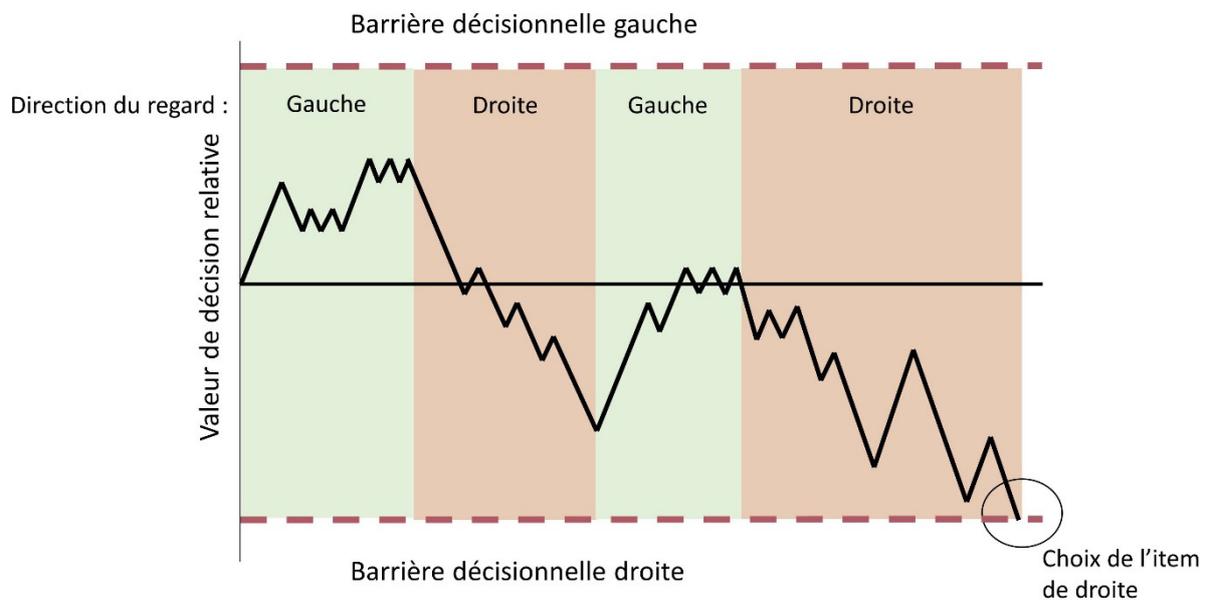


Figure 4 : Processus d'accumulation d'évidence dans un DDM. Repris et adapté de Xiaozhi Yang & Krajbich, (2023). La valeur de décision relative commence ici au milieu des deux barrières décisionnelles. Lorsque le regard se porte sur la gauche/droite, le sujet accumule de l'évidence pour l'item de gauche/droite, la valeur de décision relative se rapproche de la barrière décisionnelle de gauche/droite. Par exemple, quand le sujet regarde à gauche, il accumule de l'évidence pour l'item de gauche ce qui rapproche la valeur de décision relative de la barrière décisionnelle gauche et augmente la probabilité de le choisir. Par ailleurs, à la fin du processus d'accumulation, le dernier item fixé a plus de chance d'être choisi.

Une des sources d'accumulation d'évidence dans un choix est l'attention visuelle (Krajbich et al., 2010). Cela semble s'appliquer tant aux décisions perceptuelles qu'aux

décisions basées sur la valeur (Krajbich et al., 2010; Thomas et al., 2019). Plus nous regardons longtemps un item dans un choix, plus nous sommes susceptibles de le choisir. Le dernier item regardé est également plus susceptible d'être choisi (Figure 5). Cet effet est influencé par la difficulté du choix (Plus la différence de valeur entre deux items est faible, plus le choix est difficile). Cependant, si un item est beaucoup plus déplaisant qu'un autre, il ne sera pas forcément choisi, même s'il est fixé en dernier (Krajbich et al., 2010).

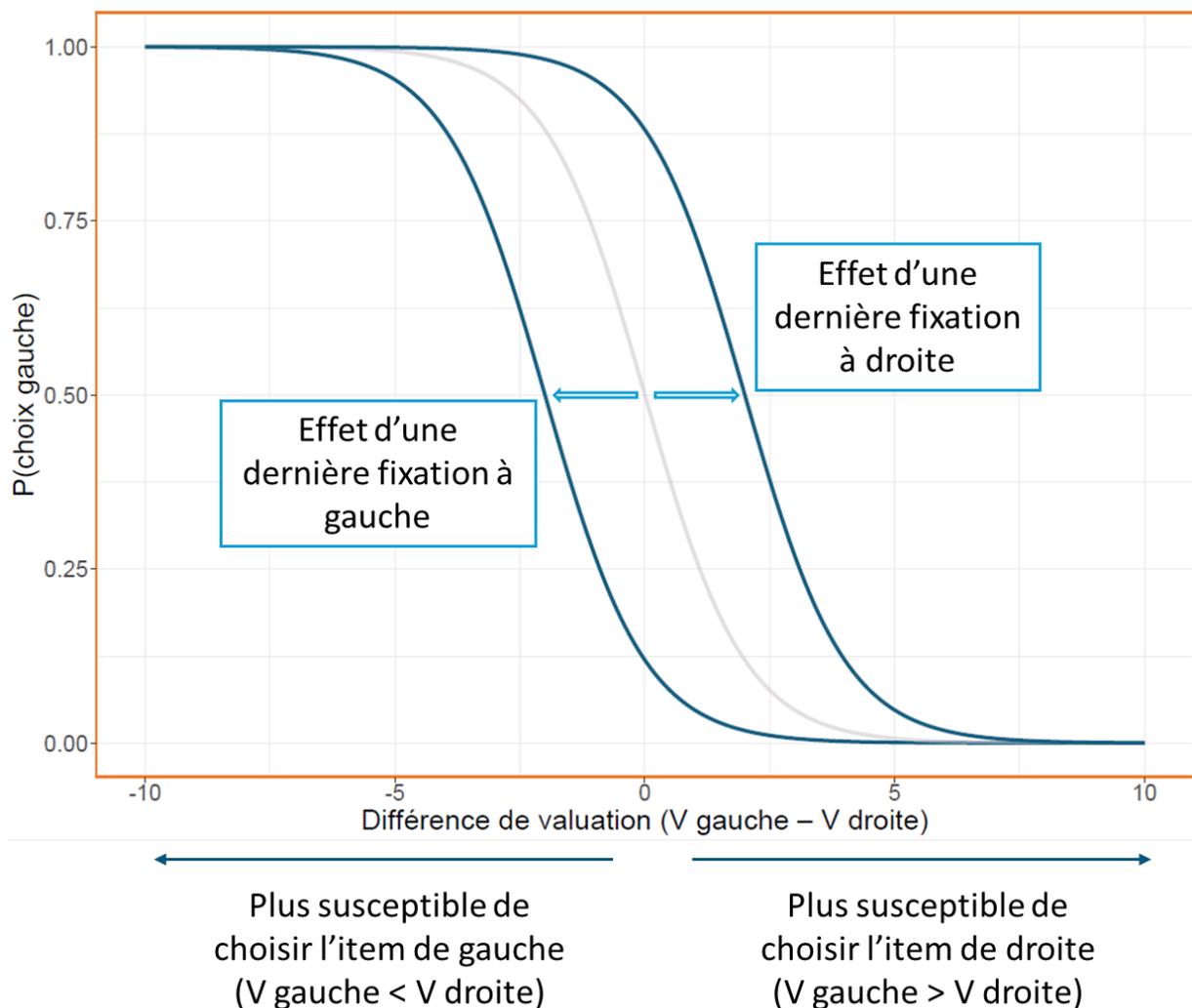


Figure 5: Décalage de la courbe psychométrique sous l'effet de la dernière fixation oculaire. Les choix, en plus d'être influencés par la différence de valeurs entre les items, sont également biaisés par la direction des fixations oculaires. En particulier, le choix est fortement influencé par la direction de la dernière fixation oculaire. Une dernière fixation à droite augmente la probabilité de choisir l'item de droite et vice-versa pour l'item de gauche.

2. Les différents systèmes de prise de décisions et leurs bases neurales

Trois systèmes de décision existent et nous permettent de nous adapter et de prendre des décisions optimales en fonction du contexte. Ces systèmes sont le système pavlovien, le système habituel et le système dirigé vers des buts. Je décrirai ici brièvement les systèmes

pavlovien et habituel mais je m'intéresse principalement aux systèmes dirigés vers des buts dans les études de cette thèse.

a. Le système pavlovien

Le système pavlovien concerne des décisions câblées au fil de l'évolution et fondamentales pour l'obtention de nourriture, l'évitement de situations dangereuses et le dilemme d'exploration/exploitation de situations par exemple. Des associations peuvent être créées pour attribuer des valeurs à des stimuli conditionnés. L'exemple le plus célèbre est l'expérience de Pavlov : un son de cloche était associé à la délivrance de nourriture, et ce stimulus conditionné (le son de cloche) devient prédictif de la réception de nourriture (Lopez-persem & Khamassi, 2021; Rangel et al., 2008). Ce système, contrairement au système habituel, concerne un ensemble réduit d'actions, tandis que les habitudes sont liées à nos actions quotidiennes.

b. Le système habituel

Les actions qui sont répétées et qui conduisent fréquemment à une récompense peuvent devenir des habitudes. Lorsque l'action entraîne une récompense suffisante, une valeur est attribuée à cette action, et tant que cette valeur est satisfaisante, l'habitude est maintenue. Des habitudes fréquentes sont par exemple prendre un café le matin pour son effet stimulant, se brosser les dents pour éviter la mauvaise haleine, faire une sieste pour son effet reposant, etc. (Lopez-persem & Khamassi, 2021).

c. Le système dirigé vers des buts

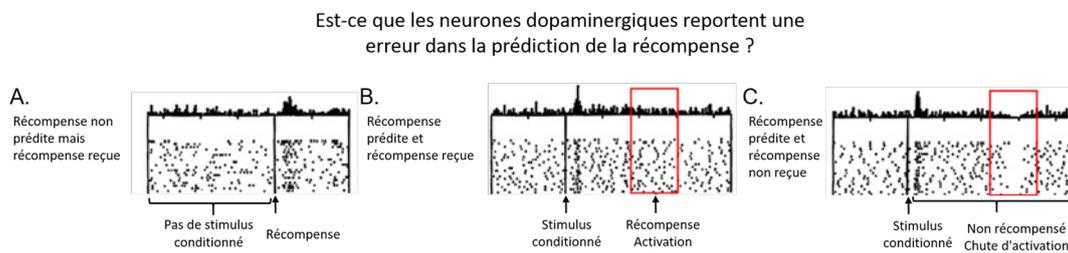
Le dernier système est le système dirigé vers des buts, qui est le plus adaptatif et peut répondre à de nouvelles situations où les contingences de récompense sont inconnues par exemple. Il sert aux sujets à atteindre leurs objectifs personnels et repose sur une planification consciente et une allocation de ressources appropriées. Il y a généralement une phase de délibération qui entraîne des temps de réaction plus longs lors de la prise de décision mais une réponse plus adaptée aux buts du sujet (Lopez-persem & Khamassi, 2021).

d. L'erreur de prédiction

Les valeurs qui permettent de prendre des décisions dans ces trois systèmes sont mises à jour grâce à l'erreur de prédiction. Il s'agit de la différence de valeur entre la récompense attendue et la récompense obtenue qui est signalée par des neurones dopaminergiques. Cette erreur est codée principalement dans le striatum ventral chez l'humain, qui reçoit des projections du mésencéphale particulièrement du noyau tegmentaire ventrale et de la substance noire compacte, et dans les régions frontales (Schultz, 2016). Ce signal guide l'apprentissage (A. Rescorla & Wagner, 1972), mais il est également présent lorsque la réception d'une récompense est incertaine et dans les décisions économiques lorsqu'il faut mettre à jour les valeurs subjectives de différentes options (Schultz et al., 1997; Boite 1).

Boîte 1 : Erreur de prédiction (Schultz et al., 1997) :

Dans les années 1990, Schultz et al., ont découvert des neurones codant pour ce qu'on appelle l'erreur de prédiction. Quand un être vivant reçoit une récompense, cela est signalé par une décharge importante dans les neurones dopaminergiques (Panneau A). Lors d'un processus d'apprentissage, des associations sont apprises entre une action et une récompense. Des singes apprennent, par exemple, que le fait d'actionner un levier (stimulus conditionné) délivre une récompense. Une fois cela appris, si le singe effectue l'action supposée apporter une récompense (actionner le levier) et qu'il reçoit la récompense attendue, les neurones dopaminergiques maintiennent une activité stable après avoir effectué l'action qui signale la récompense (Panneau B). Si, au contraire, il ne reçoit pas la récompense attendue, cela est signalé par un creux d'activité dans les neurones dopaminergiques (Panneau C). L'association entre l'action effectuée et la récompense devient alors moins forte.



e. Les décisions du point de vue de la neuro-économique

Notons que cette subdivision en trois systèmes est utile pour décrire les processus de prise de décision mais qu'ils peuvent parfois être activés simultanément et peser plus ou moins dans certaines décisions qui relèvent alors de plusieurs domaines. Par exemple, quand on veut acquérir une nouvelle habitude telle que la pratique régulière du sport. Nous allons d'abord passer par le système dirigé vers des buts puis de plus en plus avoir recours au système habituel au fur et à mesure que l'action devient plus habituelle (Rangel et al., 2008).

3. Système dirigé vers des buts

Ce système hautement adaptatif permet à chacun de maximiser ses bénéfices en intégrant les conséquences de ses actions dans son processus d'évaluation plutôt que d'apprendre simplement des associations. Contrairement au système habituel et pavlovien, la délibération permet l'intégration d'informations contextuelles pour choisir la meilleure option disponible pour soi-même, option ayant la plus haute valeur subjective (Balleine & Dickinson, 1998; Lopez-persem & Khamassi, 2021; Rangel et al., 2008). Le contexte peut impliquer des états internes (humeur, satiété ...) et externes (coût, météo ...) que l'on peut faire varier dans des tâches en laboratoire pour étudier leurs influences respectives.

Les méthodes classiques pour étudier l'équilibre coût/bénéfice dans la prise de décision consistent à estimer le compromis entre un coût et une récompense. Dans la tâche de dévaluation de délai, les sujets se voient souvent présenter une récompense élevée retardée dans le temps par rapport à une récompense plus petite plus proche dans le temps. La magnitude de la récompense et du délai sont variées pour étudier comment le délai dévalue la récompense (Green & Myerson, 2004 ; Figure 6.2). Dans la tâche de dévaluation des probabilités, le même principe est appliqué pour étudier l'effet de la probabilité sur la dévaluation de la récompense. On étudie le compromis entre la possibilité d'obtenir une récompense élevée, mais incertaine, et celle d'obtenir une récompense plus modeste, mais plus sûre. La magnitude de la récompense et les probabilités sont variées pour évaluer l'effet de la probabilité sur la dévaluation de la récompense (Green & Myerson, 2004 ; Figure 6.3). Dans les tâches de dévaluation de l'effort, il y a généralement un choix à faire entre un petit effort pour une petite récompense et un plus gros effort pour une récompense plus conséquente, les efforts peuvent être mentaux ou physiques (Chong et al., 2016; Treadway et al., 2009; Figure 2.1; 4.Allocation de l'effort).

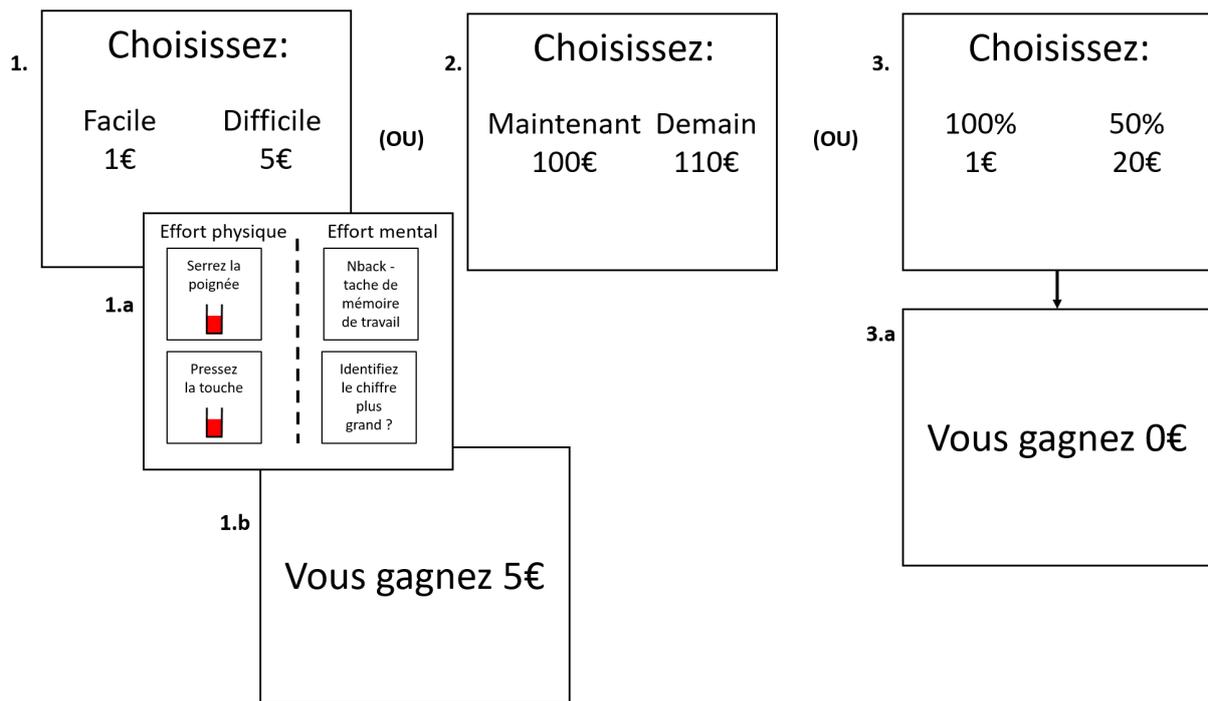


Figure 6 : Principes des tâches d'analyse du compromis coût/bénéfice. **1.** Analyse du coût de l'effort. Les choix examinés sont généralement entre un item demandant peu d'effort, sans délai ou peu risqué pour peu d'argent et un item difficile, avec un délai, ou risqué pour plus d'argent. **1.a:** Les efforts demandés peuvent être physiques ou mentaux et sont généralement sous l'une des quatre formes présentées ici. Serrez une poignée dynamomètre jusqu'à un niveau prédéterminé avec un feedback visuel en direct. Pressez une touche un certain nombre de fois avec le doigt indiqué avec une jauge qui se remplit en direct jusqu'à la complétion de l'essai. Effectuez une tâche de *n*-back qui consiste à se souvenir de chiffres ou de lettres *n* essais avant. Plus le *n* est grand plus l'essai devient dur. Comparez des nombres selon leur valeur. **1.b:** Feedback. Si réussite de l'effort, le sujet reçoit l'argent sinon il ne reçoit rien. **2.** Analyse du coût du délai sur l'obtention d'une récompense. Les choix consistent généralement à choisir entre recevoir une somme d'argent moins élevée immédiatement ou attendre pour obtenir une somme plus importante plus tard. **3.** Analyse du coût du risque. Les choix sont généralement entre gagner une petite somme de manière plus sûre (<80%) et gagner une grosse somme de manière moins sûre. **3.a:** Feedback. Le sujet découvre s'il a gagné ou non la somme mise en jeu.

Les coûts dévaluent la récompense à venir selon certaines fonctions de dévaluation. Par exemple, le délai et la probabilité dévaluent la récompense selon une fonction hyperbolique. Cela reflète bien la plupart des comportements humains tels que la préférence pour les récompenses immédiates, l'évitement des risques, la surestimation de la probabilité de recevoir une récompense lorsque la probabilité est petite (par exemple à la loterie) (Green & Myerson, 2004). La dévaluation des récompenses par le délai est affectée par de nombreuses maladies neuropsychiatriques telles que la schizophrénie (Heerey et al., 2007), la maladie de parkinson, la dépression, les addictions etc. Ces patients ont tendance à avoir une préférence accrue pour les récompenses encore plus immédiates (Amlung et al., 2019). La dévaluation des efforts physiques et mentaux semble suivre une fonction concave soit parabolique soit une fonction puissance à deux paramètres. Les deux reflètent les données comportementales sur l'effort à savoir que les hauts efforts sont dévalués plus fortement que les faibles efforts. Cela signifie

qu'une augmentation d'un effort difficile à un effort encore plus difficile dévaluera plus la valeur subjective de la récompense que la même augmentation entre deux efforts plus faciles (Białaszek et al., 2017; Hartmann et al., 2013). Cela fait écho l'aversion générale des humains pour l'effort. Il est à noter que ces tendances sont spécifiques à notre espèce et varient chez les primates non humains, les rats, les souris et d'autres animaux en fonction de l'adaptation environnementale (Santos & Rosati, 2015).

Par ailleurs, dans tout comportement dirigé vers un but, il y a un besoin d'allouer certaines ressources (attentionnelle, physique, cognitive ...) de manière contrôlée et optimale à l'opposé des comportements habituels qui sont plus automatiques. L'allocation est supervisée par un système de contrôle cognitif qui guide la répartition de ces ressources (Frömer & Shenhav, 2022). Par exemple, en présence de fatigue nous serions biaisés à accepter des décisions demandant de faibles efforts mais un contrôle peut se mettre en place et promouvoir des actions plus difficiles à réaliser si la récompense associée augmente (Botvinick et al., 2001). Le contrôle peut aussi être moteur mais son but reste le même : allouer des ressources de manière optimale afin de ne pas les épuiser tout en restant capable d'augmenter les performances si une récompense assez intéressante se présente. Ce système semble être soutenu par le réseau cortico-striatal dans lequel la transmission dopaminergique promeut le contrôle quand cela est nécessaire, en alignement avec le rôle de la dopamine dans les comportements d'approche et d'accumulation de la récompense (Westbrook et al., 2021). Le contrôle cognitif est amélioré par des agonistes dopaminergiques tel que le methylphenidate (Westbrook et al., 2021). Il semble être également partiellement soutenu par le système des opioïdes qui régule la perception de la douleur (van Steenbergen et al., 2019). A l'origine, ce système était vu comme un simple système de surveillance des conflits entre les différents systèmes de décisions. Cependant, des hypothèses récentes sur l'origine et la fonction du contrôle cognitif affirment que c'est un coût en soi qui est pesé dans la balance coût/bénéfice lors de la prise de décision. Cela implique que le contrôle à allouer est directement prédit par le niveau de motivation d'un sujet. Cela semble être signalé dans le dACC (Frömer & Shenhav, 2022; Shenhav et al., 2016). C'est pourquoi un contrôle cognitif est nécessaire au quotidien pour mener à bien nos actions dirigées vers des buts. Le niveau de contrôle varie selon de nombreux paramètres intrinsèques (humeur, fatigue, état d'éveil ...) et extrinsèques (deadline à respecter, météo ...) et selon le niveau d'effort cognitif ou physique demandé ainsi que la durée de ces efforts mais surtout selon la motivation de chaque sujet à faire telle ou telle action en alignement avec ses buts.

4. Allocation de l'effort

a. Chez l'animal

L'étude de la motivation par des tâches de prise de décision liée à l'effort a commencé sur le rongeur. Correa et al., (2002) ont initialement examiné l'effet de la dopamine sur les composantes directionnelles et activationnelles de la motivation. La composante directionnelle de la motivation se réfère à des comportements d'approches et d'évitements de stimuli tandis que la composante activationnelle désigne plutôt l'énergie qui est investie dans l'accomplissement de ces tâches comme la vigueur, la vitesse de réalisation, l'intensité de la force investie ... (J. D. Salamone et al., 2007). Pour étudier ces composantes chez le rongeur, il existe des tâches de choix étudiant le compromis entre effort et récompense. Il y a les tâches de choix binaires : effectuer un petit/gros effort pour une petite/grosse récompense, respectivement, ou les tâches de ratio progressif où la demande en effort pour obtenir une récompense augmente continuellement jusqu'à abandon. Les efforts sont généralement le franchissement de barrières de hauteur variable ou devoir actionner un levier, tandis que les récompenses sont distribuées sous forme de nourriture plus ou moins appétissante ou de sucre (J. D. Salamone et al., 2007 ; Figure 7 pour un exemple). Le résultat principal est que la déplétion dopaminergique cause un déficit motivationnel mais plutôt sur la composante activationnelle. Les rats recevant des antagonistes dopaminergiques continuent de s'alimenter normalement (même apport calorique) mais cesse de faire des efforts pour avoir des récompenses plus plaisantes (meilleures croquettes). Les rats gardent cependant les mêmes réactions associées à la réception d'une récompense en accord avec le fait que la dopamine est associée à l'envie d'obtenir une récompense plutôt qu'au plaisir associé à ladite récompense. La déplétion dans le nucleus accumbens réduit la motivation plus spécifiquement pour les efforts plus élevés et les animaux ne semblent plus avoir la motivation de faire des efforts pour de la meilleur nourriture (Correa et al., 2002; J. D. Salamone et al., 2007; John D. Salamone, Pardo, et al., 2016). Dans les régions frontales, si le rongeur a le choix entre une récompense peu intéressante sans faire d'effort et une meilleure récompense en faisant un effort, il choisira plus de ne pas faire d'effort. Par contre, s'il a le choix entre faire un petit effort pour une récompense peu intéressante et un gros effort pour une meilleure récompense, ils choisira de faire le plus gros effort (J. D. Salamone et al., 2007). Injecter des antagonistes des récepteurs D1 et D2 de la dopamine chez le rongeur produit des effets similaires en diminuant

spécifiquement la sélection des choix demandant des efforts difficiles (John D. Salamone, Pardo, et al., 2016).

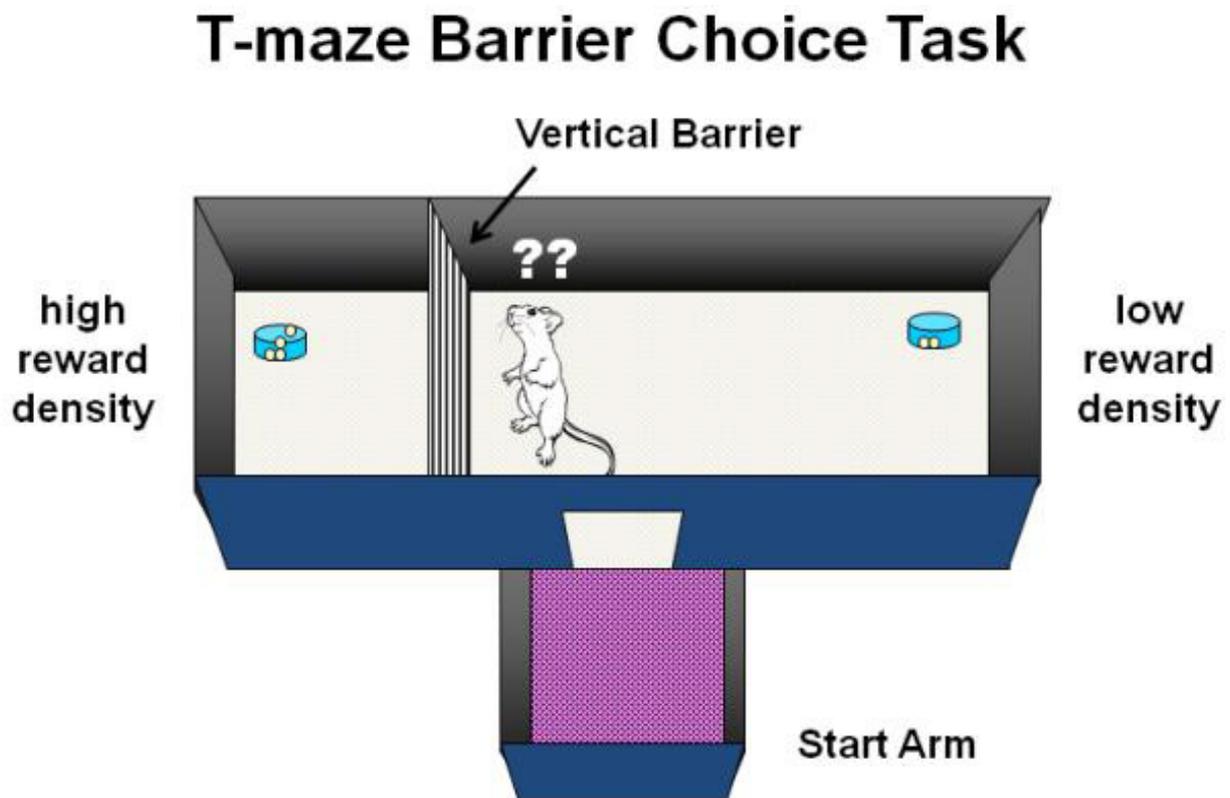


Figure 7 : Tâche utilisée pour évaluer la prise de décision liée à l'effort chez les rats. Les rats ont le choix entre escalader une barrière pour obtenir une récompense alimentaire à haute densité ou choisir le bras sans barrière pour accéder à une récompense à faible densité. Repris de (Markou et al., 2013).

Chez le primate non-humain, peu d'études ont été réalisées sur la prise de décision liée à l'effort. Cependant, une étude qui s'est penchée sur les contributions noradrénergiques et dopaminergiques a montré que les neurones noradrénergiques étaient plus spécifiquement associés à la mobilisation des ressources physiques nécessaires à l'effort, en tenant compte de l'état physiologique, tandis que les neurones dopaminergiques intégraient principalement les informations relatives à la récompense (Varazzani et al., 2015). La régulation dopaminergique de la prise de décision est contextuelle et sa déplétion impact plus fortement les hauts efforts mais ses effets dépendent aussi des régions et des récepteurs considérés. Ces résultats montrent aussi que la dopamine est plutôt impliquée dans le désir/la recherche de récompense plutôt que dans le plaisir lié à la récompense (J. D. Salamone et al., 2007). De manière générale, les agonistes augmentent la motivation tandis que les antagonistes ont un effet opposé : les animaux choisiront alors les récompenses moins intéressantes pour éviter les efforts importants.

b. Chez l'humain

Chez l'humain, les mêmes types de paradigmes d'efforts ont été utilisés que chez le rongeur à savoir les choix binaires, la dévaluation et le ratio progressif. Je vais les détailler ici étant donné que les études de cette thèse portent sur les paradigmes de coût de l'effort chez l'homme. Les efforts à fournir sont souvent opérationnalisés comme l'appui sur une touche de clavier un certain nombre de fois prédéterminé pour obtenir la récompense attendue (Treadway et al., 2009) ou devoir serrer une poignée dynamomètre à un certain niveau de force affiché sur un écran (Docx et al., 2015). Les niveaux d'effort requis sont parfois calibrés à la performance maximale des sujets (Gagan Fervaha, Graff-Guerrero, et al., 2013). Par ailleurs, il existe un marqueur biologique robuste du coût de l'effort subjectif chez l'individu, la dilatation de la pupille. La difficulté d'un effort mental ou physique est indexée par la taille de celle-ci, plus elle est dilatée plus l'effort anticipé est élevé (van der Wel & van Steenbergen, 2018; Zénon et al., 2014). Il existe trois paradigmes classiques de prise de décision liée à l'effort qui utilisent des efforts statiques, c'est-à-dire que le sujet ne peut pas s'adapter à l'effort demandé, s'il réussit il gagne la somme indiquée sinon il ne gagne rien. C'est ce genre de paradigme d'efforts statiques qui est le plus couramment utilisé dans la schizophrénie et qui ont été méta-analysés dans l'Etude 1 (Figure 15 : Approche méta-analytique). D'autres paradigmes d'efforts moins utilisés existent aussi comme les paradigmes d'allocation dynamique de l'effort (Meyniel et al., 2013) et les paradigmes examinant la contribution de la difficulté et de la récompense séparément (Y. Saleh et al., 2023).

(i) Tâches de prise de décision liée à l'effort statique

Les paradigmes de choix binaires chez l'humain sont généralement sous forme de la tâche d'EEfRT (Treadway et al., 2009) utilisés pour étudier la motivation et l'anhédonie dans la dépression à l'origine. Cela consiste à choisir entre un effort faible pour une récompense faible et un effort plus élevé pour une récompense plus élevée (Figure 6.1). La variable d'intérêt extraite est la proportion de choix d'effort plus élevé. Ils ont été utilisés dans de nombreuses études pour analyser la dévaluation des récompenses par l'effort et dans la prise de décision liée à l'effort dans différentes pathologies neuropsychiatriques caractérisées par des déficits de la motivation (maladie de parkinson, dépression, schizophrénie ...). Les paradigmes de dévaluation, qui utilisent les mêmes types de choix (effort facile/petite récompense vs. effort difficile/haute récompense), cherchent à estimer le compromis coût/bénéfice subjectif pour chaque niveau d'effort chez chaque participant. Ceci a pour avantage de délimiter finement la valeur subjective de chaque effort pour chaque sujet (A. Culbreth et al., 2016). Le paradigme

du ratio progressif est une tâche où le niveau d'effort augmente constamment et on demande à chaque étape au sujet s'il veut continuer ou abandonner. La variable d'intérêt est le moment où le sujet choisit d'abandonner (T. T.J. Chong et al., 2016).

(ii) Tâche d'allocation dynamique de l'effort

Il existe, aussi, des paradigmes d'allocation dynamique de l'effort qui ont été réalisés exclusivement chez l'humain. Je présente, ici, le principe général de la tâche utilisée dans l'Etude 2 (Figure 15 : Approche dynamique). Les sujets réalisent des efforts physiques librement pendant 30s à un niveau de difficulté (réel ou annoncé) et de récompense donnés. L'effort consiste, ici, à serrer une poignée dynamomètre qui est calibrée à la force maximale des sujets. Cela permet d'étudier l'adaptation à l'effort en direct (Meyniel et al., 2013). Les essais de 30s sont redécoupées en période d'effort et de repos en fonction du comportement des sujets (Figure 8A). Les sujets diminuent leurs durées d'efforts quand la difficulté augmente, ils augmentent leurs durées d'efforts quand la récompense augmente. Les sujets diminuent leurs durées de repos avec la récompense mais le niveau de difficulté n'a pas d'impact sur la durée de repos (Figure 8B).

La modélisation computationnelle couplée aux données électro-physiologiques et d'imagerie cérébrale nous apprennent comment les sujets allouent leurs efforts et repos en situation dynamique (Figure 8C). Le meilleur modèle pour décrire cela inclut une variable d'accumulation/dissipation appelée cost-evidence qui est limitée entre deux barrières décisionnelles (paramètre A : amplitude entre les barrières ; Figure 8C équation). Atteindre la barrière supérieure déclenche une période de repos. Atteindre la barrière inférieure déclenche une période d'effort. La pente d'accumulation/dissipation varie selon plusieurs variables (paramètre Se : pente d'accumulation de cost-evidence durant un effort ; paramètre Sr : pente de dissipation du cost-evidence durant un repos; Figure 8C équation). L'amplitude entre les deux barrières décisionnelles est augmentée par un plus haut niveau de récompense. Cela a pour effet de rallonger la durée d'effort et diminuer la durée de repos. La pente d'accumulation du cost-evidence est influencée par le niveau de difficulté réel. La pente augmente avec le niveau de difficulté réel ce qui diminue la durée d'effort mais n'influence pas la durée de repos. La pente de dissipation du cost-evidence est influencée par le niveau de difficulté annoncé. La pente diminue avec le niveau de difficulté annoncé ce qui augmente la durée de repos mais n'influence pas la durée d'effort.

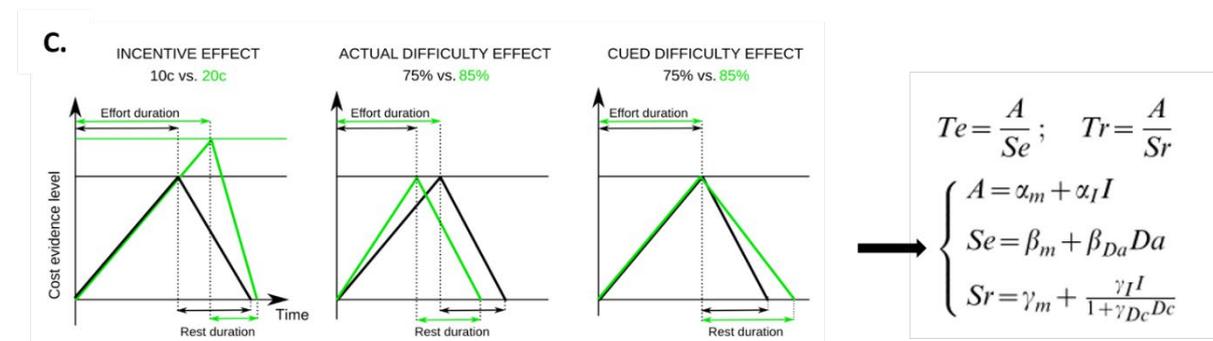
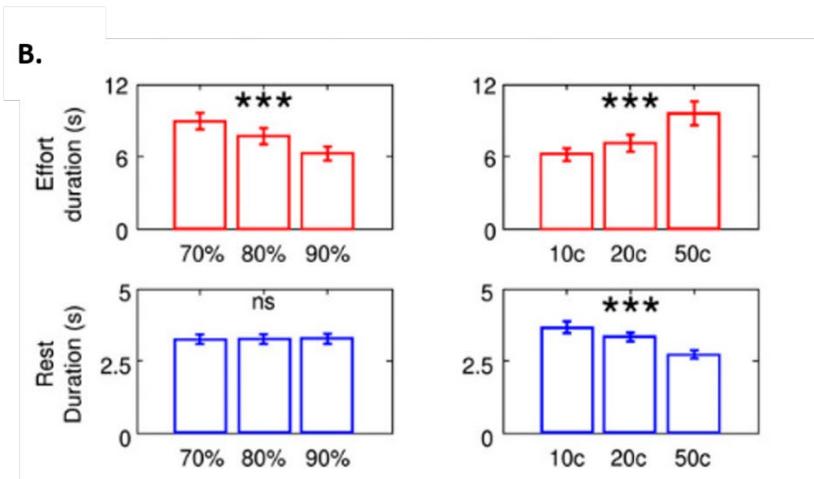
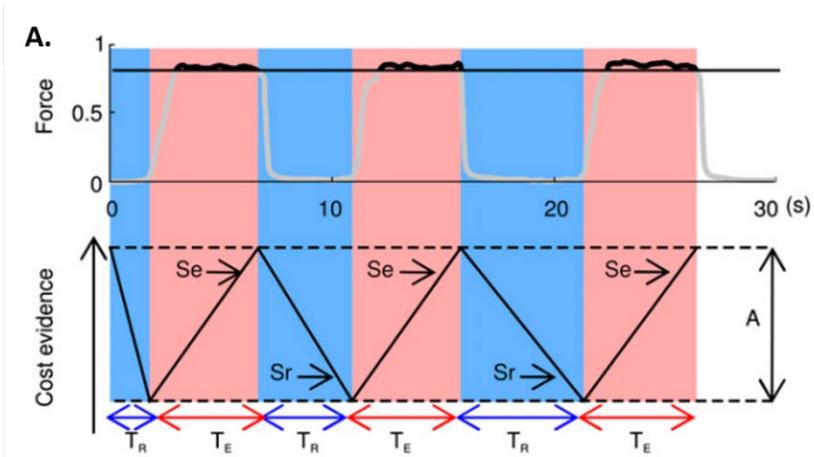


Figure 8: Résultats de Meyniel et al., (2013, 2014). **A.** Signal de force obtenu de la poignée dynamomètre que les sujets devaient serrer pendant les essais de 30s. Il est redécoupé par un algorithme en périodes d'effort et de repos. Modélisation du cost-evidence qui est le signal d'accumulation/dissipation qui varie durant les essais. **B.** Résultats comportementaux de la tâche d'allocation dynamique de l'effort chez des sujets sains. Dans les équations, Te et Tr sont la durée de l'effort et du repos, respectivement. α, β, γ sont les coefficients. I, Da et Dc sont le niveau d'incentive, la difficulté réelle (« actual difficulty ») et la difficulté annoncée (« cued difficulty »).

(iii) Tâches étudiant la contribution de la récompense et du niveau de difficulté

Un autre paradigme de choix binaires de prise de décision liée à l'effort utilisant des efforts statiques existe. Il ressemble à un paradigme de choix binaire mais il examine tout l'espace de 5 niveaux de récompense croisés à 5 niveaux de difficulté, à l'opposé des paradigmes

binaires classiques qui proposent des choix entre un petit effort constant et divers efforts plus importants. Le participant a le choix entre accepter ou refuser de faire l'effort pour le niveau de récompense donné. Tous les niveaux de difficultés sont rencontrés par le sujet à tous les niveaux de récompenses et vice versa (T. T.J. Chong et al., 2016; Y. Saleh et al., 2023).

(iv) Bases neurales de la prise de décision liée à l'effort

Les effets de la dopamine semblent aussi dépendre de la disponibilité des récompenses dans le milieu, de la proximité de ces récompenses, des besoins en énergie pour accomplir une action etc. Cela se traduit par des états dans lesquels la dopamine est présente en quantité variable, sur les récepteurs D1 ou D2 et a une activité tonique ou phasique (Soutschek et al., 2023). Spécifiquement, les inhibiteurs de la dopamine entraînent une diminution de l'allocation stratégique de l'effort et une baisse de la vigueur motrice dans une tâche d'allocation dynamique de l'effort (Michely et al., 2020). La fonction dopaminergique dans la prise de décision liée à l'effort est proportionnelle à l'activité des neurones du striatum, du vmPFC et de l'insula. L'insula étant plutôt activé lors des décisions impliquant des petits efforts pour des petites récompenses et le striatum et le vmPFC plutôt impliqué dans la volonté de faire de plus gros efforts pour de meilleures récompenses (Treadway et al., 2012). L'administration de sérotonine quant à elle semble diminuer spécifiquement le coût de l'effort et participe donc à surmonter le coût quand une action est associée à une récompense subjectivement intéressante. A noter que la sérotonine semble être un réducteur général de la valeur des coûts du risque et du délai (Meyniel, Goodwin, William Deakin, et al., 2016).

Par ailleurs, une méta-analyse a trouvé que les régions impliquées dans la prise de décision liée à l'effort étaient principalement le vmPFC et la pré-SMA (Lopez-Gamundi et al., 2021). Le vmPFC est généralement considéré comme un hub intégrant toutes sortes de valeurs utiles à la prise de décision (Roy et al., 2012) et en effet dans cette méta-analyse, il était plutôt impliqué dans le signalement de la valeur nette de l'action (prenant en compte le niveau d'effort demandé et la valeur subjective de la récompense attendue) plutôt que dans la valeur de l'effort uniquement (Lopez-Gamundi et al., 2021). La pré-SMA est impliquée dans la génération de signaux pré-effecteurs de l'effort car elle est située directement en amont des régions motrices qui enverront la commande motrice pour réaliser l'effort. Sa stimulation diminue spécifiquement le coût de l'effort et promeut donc la réalisation d'efforts (Zénon et al., 2015). Le vmPFC était négativement associé à la valeur nette de l'action alors que la pré-SMA avait une association positive avec la valeur de l'effort suggérant un rôle complémentaire de ces deux régions sur la motivation. L'ACC, souvent retrouvé dans les études sur l'effort, est probablement une région impliquée dans le traitement des coûts en général (effort mais aussi

délai et risque) et avec un pattern d'activation hétérogène en fonction de la sous-région considérée. D'après la méta-analyse, il semble que sa partie dorsale soit spécifiquement impliqué dans le calcul du coût de l'effort (Lopez-Gamundi et al., 2021) et de plus se trouve à proximité de la pré-SMA (Cai & Padoa-Schioppa, 2021; Shenhav et al., 2016).

c. Impact de la fatigue

Et finalement, je ne peux pas parler d'allocation de l'effort sans mentionner la fatigue : faire des efforts, physiques ou mentaux, consomme des ressources et accumule donc de la fatigue. La fatigue semble émerger d'un signal d'accumulation proportionnel au niveau de glutamate dans le IPFC (Wiehler et al., 2022). Elle semble sélectivement augmenter le coût de l'effort pour réduire le niveau d'effort exercé et éviter au sujet d'atteindre un niveau de performance menaçant l'homéostasie corporelle (Hogan et al., 2020). Cette accumulation est signalée dans le IPFC et peut être partiellement surmontée par des niveaux de récompense plus élevés. Cette région est souvent mentionnée dans la littérature sur la fatigue (ainsi que le DIPFC qui sont deux régions pouvant être confondues selon les atlas considérés) ainsi que l'ACC et l'insula, qui pourraient médier l'interaction entre la fatigue et le calcul du coût de l'effort (Müller & Apps, 2019). Fatigue et contrôle cognitif sont deux paramètres corrélés mais distincts sous tendus par des régions différentes. La fatigue est reliée à la notion du temps passé à faire un effort, elle est étudiée à l'aide de paradigmes qui font faire des efforts sur plusieurs heures/jours (Blain et al., 2016; Le Bouc & Pessiglione, 2022; Wiehler et al., 2022). Le contrôle dépend plutôt de la difficulté de la tâche dans l'instant. Plus la fatigue s'accumule, plus de contrôle est nécessaire pour maintenir les performances dans diverses tâches. Les deux processus sont distincts mais dépendent bien l'un de l'autre. La notion de fatigue est intéressante à étudier car la fatigue et la perte d'énergie sont parmi les symptômes les plus courant et son accumulation accrue sous-tend certainement l'amotivation (APA, 2013; Müller & Apps, 2019; John D. Salamone, Yohn, et al., 2016).

5. Résumé

Les décisions basées sur la valeur nous permettent de maximiser les bénéfices en faisant des choix optimaux selon le contexte tout en utilisant des systèmes de prise de décision plus ou moins automatiques. Les différentes options de choix sont représentées, sélectionnées (Figure 1) et les résultats affinent nos futures décisions grâce à l'erreur de prédiction (Boite 1). Lorsque le résultat est inattendu, une erreur de prédiction est signalée par la dopamine et nous mettons

à jour notre représentation pour éviter les futures erreurs (Rangel et al., 2008). Ce cadre permet une évaluation fine des étapes de la prise de décision, nous permettant ainsi d'étudier comment les anomalies dans ces processus peuvent conduire à des symptômes neuropsychiatriques notamment motivationnels dans des troubles tels que la schizophrénie, la maladie de Parkinson et la dépression (Pessiglione, Vinckier, et al., 2018). Le système orienté vers des buts est particulièrement pertinent à étudier dans le contexte du déficit de motivation, car il oriente notre comportement vers des actions pertinentes pour atteindre nos objectifs et ses altérations ont un impact significatif sur la vie des patients. Le déficit de motivation qui se traduit par la réduction des comportements dirigés vers des buts et a un impact fonctionnel majeur sur la vie quotidienne (Gagan Fervaha et al., 2014). Dans la schizophrénie, les déficits de ces différentes étapes de la prise de décision sont nombreux et seront détaillés dans les parties suivantes de ce manuscrit. Cependant, il n'existe pas encore de compréhension fine des mécanismes derrière ce déficit de motivation (Gold et al., 2015).

La schizophrénie

1. Symptomatologie et traitement

Le diagnostic de la schizophrénie repose sur une évaluation clinique complète et n'est posé qu'en cas de présence d'au moins un des symptômes suivants : hallucinations, délires ou parole désorganisée ayant un impact fonctionnel majeur sur la vie du patient et présent pour une durée de 6 mois au moins. Des symptômes négatifs et/ou un comportement désorganisé ou catatonique peuvent aussi être présent lors du diagnostic (APA, 2013; Figure 8). Il y a trois classes de symptômes : positifs, négatifs et de désorganisation. Les symptômes positifs font référence aux hallucinations et à la psychose (Jauhar et al., 2022). Les symptômes négatifs se réfèrent à l'avolition (une réduction ou une absence d'acte volontaire), une réduction ou une absence d'interactions sociales et des affects émoussés qui conduisent à la diminution des comportements dirigés vers des buts (Marder & Galderisi, 2017). La désorganisation fait référence à des symptômes tels que la désorganisation de la pensée, du discours et du comportement (Jauhar et al., 2022; Marder & Galderisi, 2017). La schizophrénie se caractérise également par une diminution des performances dans tous les domaines cognitifs, à savoir l'intelligence, l'attention, les fonctions exécutives, le langage et la mémoire. Cela ne constitue pas une classe de symptômes en soi, mais sous-tend en partie les trois classes de symptômes mentionnées ci-dessus (Fioravanti et al., 2005). Ce travail se concentrera sur l'allocation des efforts et sur la manière dont elle est liée à l'amotivation et à l'anhédonie, qui sont des symptômes négatifs motivationnels.

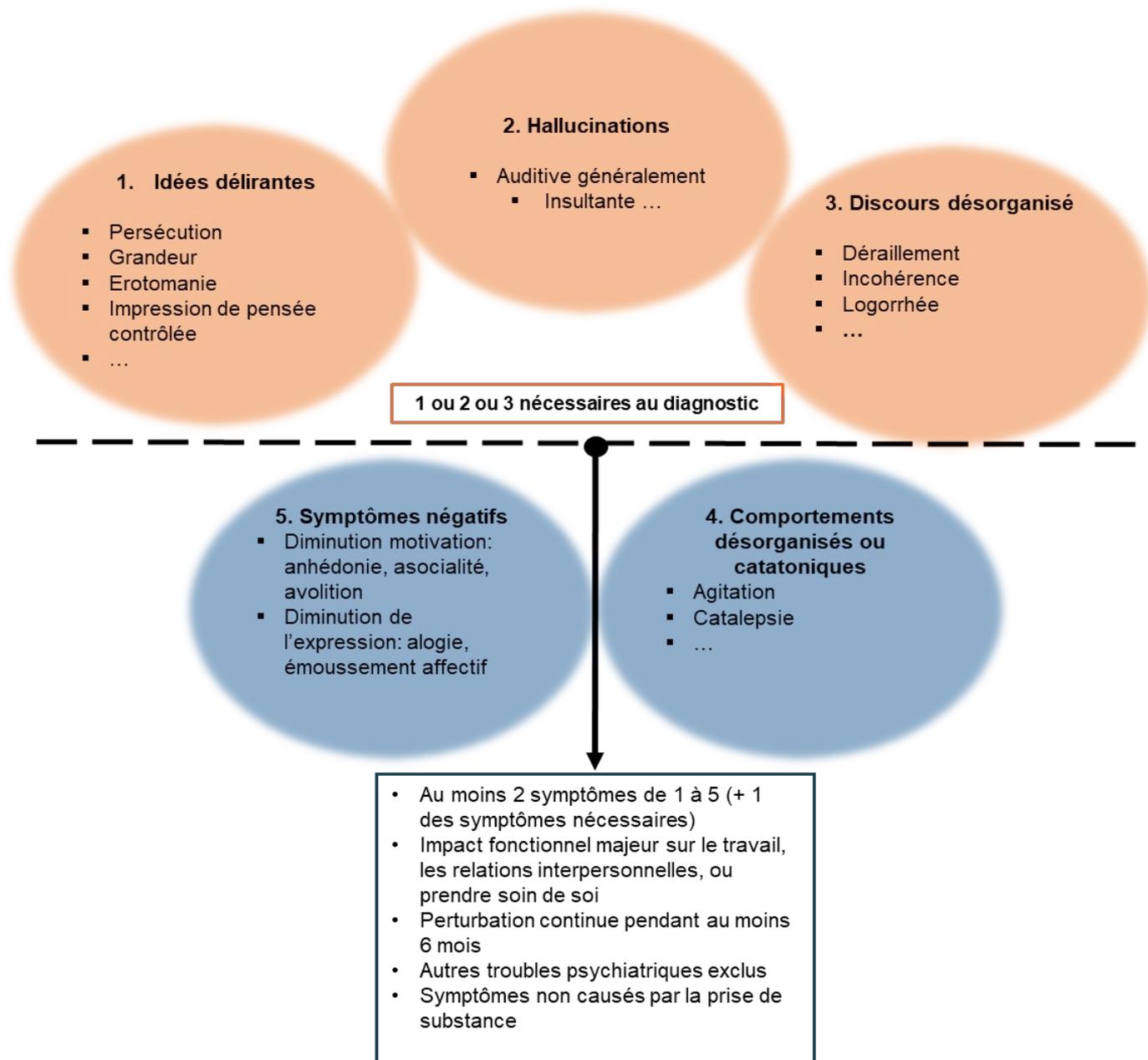


Figure 9: Diagnostic de la schizophrénie. Repris de [La schizophrénie](#) et (APA, 2013)

a. Symptômes négatifs

Il y a deux types de symptômes négatifs : l'affect émoussé et le déficit de motivation. Le premier se réfère à un déficit d'expression émotionnel. Il y a souvent un déficit d'expression facial en réponse à des stimuli, une réduction de la gamme des émotions ressenties et des capacités à les communiquer (Marder & Galderisi, 2017). Les symptômes motivationnels seront décrits en détails dans le paragraphe suivant, ils se réfèrent à la diminution des comportements dirigés vers des buts (Figure 10). Les mécanismes cérébraux derrière ces symptômes sont

encore peu compris et il n'existe pas de consensus quant à leur origine. Il existe plusieurs échelles permettant de les mesurer. Elles sont réalisées soit par des psychiatres (Kay et al., 1987; Mucci et al., 2015) soit par les patients eux-mêmes sous forme d'auto-questionnaires (Dollfus et al., 2016).

La PANSS est une évaluation de 40 items qui évalue plusieurs tableaux dimensionnels de symptômes cliniques. Chaque item quantifie un symptôme (par exemple, comportement hallucinatoire, perturbation de la volonté, dépression) sur une échelle de Likert à 7 points allant de 1 (absent) à 7 (extrême). Le score total peut être divisé en dimensions selon le modèle à 3 facteurs (positif, négatif et psychopathologie générale) ou le modèle à 5 facteurs (positif, négatif, cognitif, excitation/hostilité et anxiété/dépression) (Kay et al., 1987). C'est une échelle qui ne tient pas compte de la nouvelle classification des symptômes négatifs (Marder & Galderisi, 2017). Contrairement à cela, la BNSS tient compte de la nouvelle classification des symptômes négatifs et évalue 13 items exclusivement en rapport avec les symptômes négatifs et classé en 6 facteurs : l'anhédonie (absence de plaisir), la détresse, l'asocialité, l'avolition, l'affect émoussé et l'alogie (réduction du discours). Les items sont notés sur une échelle Likert à 6 points. Dernièrement, la SNS contient elle 20 items qui se décompose en sous-score d'alogie, avolition, anhédonie, retrait social et diminution de la gamme émotionnelle et sont notés sur une échelle de Likert à 4 points (Dollfus et al., 2016).

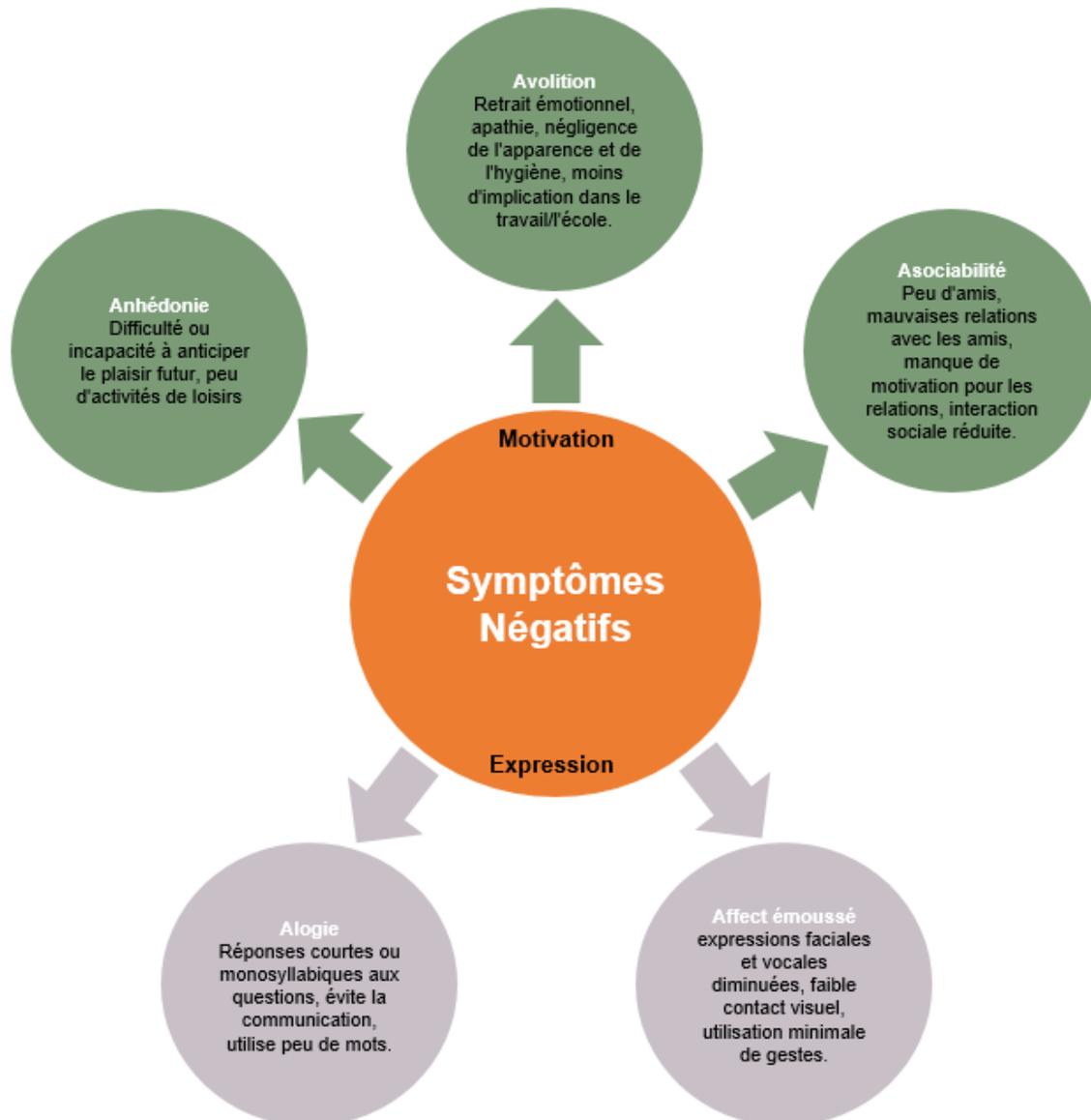


Figure 10 : Description de la classification des symptômes négatifs. Ils sont divisés en deux facteurs : l'amotivation et la diminution de l'expression. Ces symptômes ne sont pas indépendants les uns des autres et ont des effets sur d'autres facettes de la maladie comme les performances cognitives et les capacités fonctionnelles des sujets (Rocca et al., 2018). Repris, modifié et traduit de Correll & Schooler et al. (2020).

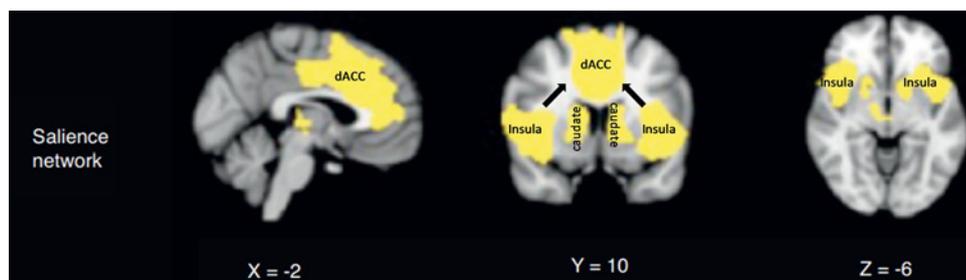
b. Symptômes positifs

Les symptômes positifs regroupent les hallucinations et les délires et sont généralement traités à l'aide d'antipsychotiques. Leur origine vient probablement d'un excès de synthèse de dopamine dans le striatum (Fusar-Poli & Meyer-Lindenberg, 2013). L'excès de dopamine rendrait des stimuli apparemment sans importance plus saillant, ce phénomène est appelé saillance aberrante (Figure 11 ; Boîte 2). Il produirait des hallucinations suivies de délire associé

à ces hallucinations (Kapur, 2003). Ils sont également évalués par des échelles notamment la PANSS qui contient une sous-partie évaluant les illusions, la désorganisation conceptuelle, les comportements hallucinatoires, l'agitation psychomotrice, les idées de grandeur, la paranoïa et l'hostilité (Kay et al., 1987).

Boite 2: Saillance

Tendance qu'a un stimulus à se démarquer des autres. Plus un stimulus est saillant, plus il a de chance d'être remarqué par un sujet. Ce mécanisme requiert le recrutement de ressources attentionnelles qui permettent au sujet de se concentrer sur le/les stimuli pertinents pour lui. Cela est sous-tendu par un réseau cérébrale incluant l'insula et le cortex cingulaire antérieur et par la transmission dopaminergique qui confère à certains stimuli pertinents une plus grande valeur pour qu'ils attirent l'attention du sujet.



c. Symptômes de désorganisation

La désorganisation se traduit par une difficulté à organiser ses pensées et son discours. Les patients peuvent mélanger les mots ou répéter les mêmes mots à la suite. Il y a également des difficultés à organiser le quotidien (APA, 2013).

d. Traitement

Les antipsychotiques sont le principal traitement de la schizophrénie et visent à réduire les symptômes positifs en limitant les hallucinations et les états psychotiques. Ce sont principalement des antagonistes du récepteur D2 de la dopamine (Figure 11). Ils réduisent également le risque de rechute et améliore la qualité de vie des patients notamment le

fonctionnement social. Environ 70% de personnes ayant eu un épisode psychotique entrent en rémission après 10 semaines de traitement (Jauhar & Lawrie, 2022). Il existe deux types d'antipsychotiques : ceux dit typiques ou de première génération qui sont des antagonistes des récepteurs D2 de la dopamine et ceux dit atypiques ou de seconde génération qui se lient à un plus large spectre de récepteurs. Ces antipsychotiques de secondes générations sont des antagonistes des récepteurs dopaminergique D2, tout comme ceux de première génération. Cependant, ils sont également antagonistes ou agonistes partiels des récepteurs 5HT_{2A} de la sérotonine et ont des actions sur d'autres neurotransmetteurs tels que le glutamate et la noradrénaline (Jauhar & Lawrie, 2022). Cibler d'autres systèmes de neurotransmission permet de limiter les effets secondaires.

Les effets secondaires les plus courant sont des anomalies motrices. En effet, les antipsychotiques de première génération se lient aux récepteurs D2 de la voie nigro-striatale qui est fondamentale pour la motricité. Cela cause des symptômes moteurs handicapant tels que le syndrome parkinsonien (tremblement, rigidité musculaire, bradykinésie, akinésie) et d'autres mouvements involontaires (akathisie, dystonie) (Stahl, 2021). Les antipsychotiques causent aussi des symptômes négatifs secondaires (Kaar et al., 2020). Le système dopaminergique est impliqué dans la motivation et le fait de diminuer sa neurotransmission peut en théorie causer encore davantage de déficit motivationnel (Kirschner et al., 2017).

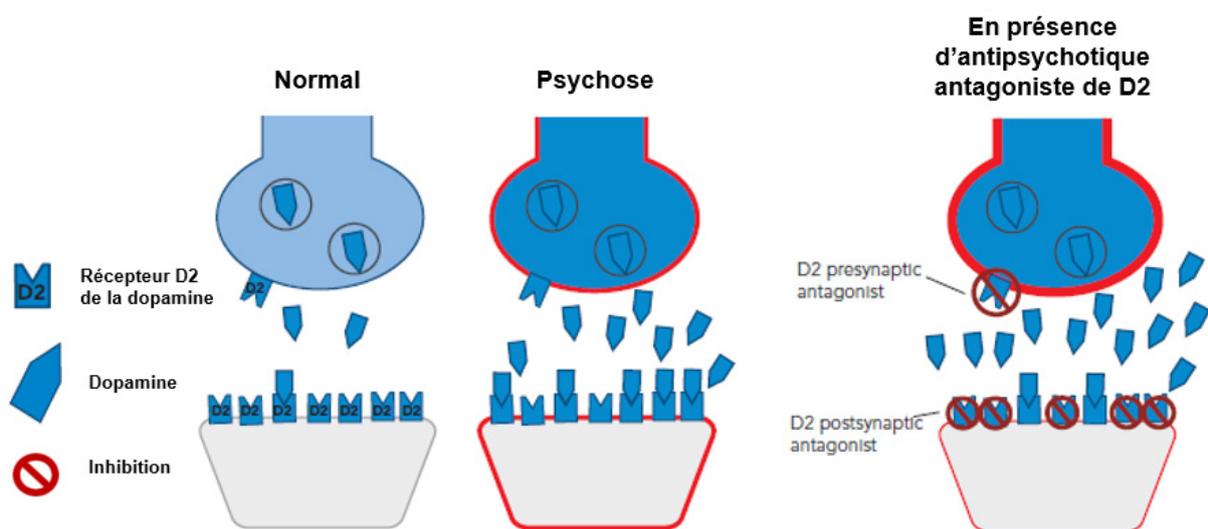


Figure 11 : Transmission de la dopamine par le récepteur D2 en condition normale, dans un contexte psychotique et en présence d'un antagoniste dopaminergique. **Normal :** Les récepteurs D2 sont pré- et post-synaptiques. La liaison aux récepteurs D2 post-synaptiques est inhibitrice de la transmission dopaminergique. Les récepteurs D2 présynaptiques sont des autorécepteurs régulant la diffusion de la dopamine dans le compartiment synaptique. **Psychose :** La synthèse et la libération de dopamine sont augmentées ce qui entraîne une stimulation excessive des récepteurs D2. Ce mécanisme est responsable de la saillance aberrante de stimuli sans importance. **En présence d'antagonistes du récepteur D2 :** C'est un des mécanismes d'actions principaux des médicaments antipsychotiques. En bloquant les récepteurs D2 pré- et post-synaptiques, la transmission est diminuée par rapport au contexte psychotique ce qui participe à diminuer ces symptômes. (Repris

et modifié de Stahl (2021)). A noter : ce schéma est un schéma simplifié de la transmission dopaminergique ainsi que du développement des symptômes psychotiques pour mieux comprendre ce développement.

Il n'existe pas de traitement de première ligne pour les symptômes négatifs. Les effets des psychothérapies et des différentes interventions comportementales et psychosociales sont mixtes et les études ont de nombreux biais et n'examinent souvent pas l'effet spécifique de la thérapie sur les symptômes négatifs. Il n'y a donc pas de consensus quant à leur efficacité (Cella et al., 2023; Jauhar & Lawrie, 2022). Il existe aussi des thérapies basées sur la neuromodulation non-invasive telles que la tDCS et la TMS. Leur efficacité est encore discutée pour le traitement des symptômes négatifs. Une méta-analyse sur les effets de la TMS a montré un effet globalement positif sur les symptômes négatifs de ce traitement spécifiquement quand le dlPFC gauche est stimulé (Lorentzen et al., 2022). En revanche, les effets thérapeutiques de la tDCS sont moins flagrants sur les symptômes négatifs. Il faudrait deux séances par jour pour avoir un effet thérapeutique mais d'autres facteurs non élucidés semblent entrer en jeu dans son efficacité (Yu et al., 2020). Ces méta-analyses ont cependant un risque de biais et une hétérogénéité élevée et il faut des études supplémentaires pour définir les paramètres et les régions de stimulation optimale.

2. Etiologie

La schizophrénie est une maladie multifactorielle dont les déterminants génétiques et les facteurs de risque sont divers et complexes. Les études intrafamiliales et les études de jumeaux montrent qu'il y a des déterminants génétiques sous-jacent à la maladie. Les études de génotypage estiment que le déterminisme génétique de la maladie est d'environ 80% et que le reste vient de facteurs de risque individuels et environnementaux (Zamanpoor, 2020). Des études récentes montrent que c'est certainement un assemblage de variantes génétiques, souvent rares, ayant seule peu d'effet qui sont à l'origine de la maladie, ce qui les rend difficile à étudier et identifier (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2015). Les facteurs de risque biologiques incluent les complications *in utero* ou à la naissance, la saison de naissance (les enfants nés en hiver sont statistiquement plus exposés au virus hivernaux), et l'âge avancé du père. Les facteurs de risque psychosociaux sont la consommation de cannabis (notamment à l'adolescence), avoir subi des traumatismes durant l'enfance (abus, négligence, violence ...), vivre en milieu urbain, appartenir à une minorité ethnique et avoir un statut de migrant (Welham et al., 2009). La majorité de ces facteurs peuvent avoir des

conséquences sur le développement des connexions synaptiques et c'est par ce mécanisme qu'ils contribueraient au risque de développer la schizophrénie (Fatemi & Folsom, 2009).

3. Epidémiologie

La prévalence de la schizophrénie dans la population générale est de 1 % (Jauhar et al., 2022). Le taux d'incidence chez les hommes est légèrement plus élevé que chez les femmes (ratio hommes/femmes : 1,70) (Jongsma et al., 2019). Le début de la schizophrénie survient généralement entre la fin de l'adolescence et le début de l'âge adulte (18-25 ans) et en moyenne un peu plus tard chez les femmes que chez les hommes (Jauhar et al., 2022). Le prodrome de la maladie peut être marqué par des symptômes sub-psychotiques (psychose atténuée, pensée anormale et trouble du discours) qui apparaissent dès l'adolescence (Larson et al., 2010). Les patients diagnostiqués ont généralement déjà eu des troubles psychiatriques diagnosticables durant leur enfance/adolescence (Welham et al., 2009). Une partie des symptômes négatifs et cognitifs peuvent également être présents durant la phase prodromale (Larson et al., 2010). Par ailleurs, la schizophrénie est associée à une mauvaise qualité de vie, une faible satisfaction et un mauvais fonctionnement, bien qu'il existe une hétérogénéité parmi les patients (He et al., 2022). Les taux de tabagisme, d'alcoolisme et de consommation de substances sont systématiquement plus élevés dans les populations psychotiques sévères (Hartz et al., 2014) et participent certainement à l'augmentation de la prévalence des maladies non transmissibles dans la schizophrénie (He et al., 2022). Les patients ont une espérance de vie réduite de 10 à 20 ans (Chesney et al., 2014). Parmi les symptômes négatifs, l'amotivation est un prédicteur robuste des conséquences fonctionnelles de la maladie sur le patient (G. Fervaha et al., 2014a). Les symptômes négatifs représentent un besoin thérapeutique non satisfait important et touchent jusqu'à 60 % des patients atteints de schizophrénie (Correll & Schooler, 2020). Les performances neurocognitives sont également prédictives des conséquences fonctionnelles et représentent un autre besoin thérapeutique non satisfait (Gagan Fervaha et al., 2014).

4. Neuropathophysiologie

a. Neuroanatomie

Des anomalies neuroanatomiques sont présentes dès les premiers stades de la schizophrénie et peuvent être en lien avec les symptômes cognitifs, négatifs et positifs (Bora et al., 2011). Les ventricules cérébraux sont des structures produisant le liquide céphalo-rachidien

qui est essentiel pour la protection du cerveau. Ils sont élargis chez les patients présentant un premier épisode psychotique et continuent de s'élargir avec l'évolution de la maladie (Shepherd et al., 2012). Le volume de l'hippocampe est réduit et pourrait avoir un lien avec les déficits de mémoire et la dérégulation des émotions dans la schizophrénie (Shepherd et al., 2012). Plusieurs régions du réseau de la saillance et leurs interconnexions sont anormales dès le premier épisode psychotique (Bora et al., 2011). Ces régions comprennent le dACC et l'insula qui sont les principaux nœuds du réseau de la saillance dont la dérégulation est à l'origine des symptômes positifs (Bora et al., 2011; Menon, 2011; Taylor et al., 2009; Boite 1). Le circuit fronto-thalamique et les régions associées présentent également des anomalies plutôt associées aux symptômes négatifs. Le cortex médial frontal est associé au niveau des symptômes négatifs et le volume du thalamus est réduit dès le premier épisode psychotique (Bora et al., 2011; Shepherd et al., 2012). Une méta-analyse plus récente a mis au jour une relation entre les symptômes négatifs et une diminution de l'épaisseur corticale dans un grand échantillon de patients (N = 1985) contrôlant l'âge, la durée de la maladie, le genre et la sévérité (Walton et al., 2018). En conclusion, de nombreuses régions impliquées dans divers processus cognitifs liés notamment à la saillance et aux fonctions exécutives ont un volume anormal et/ou sont incorrectement connectées entre elles. Nombre de ces régions partagent des connexions dopaminergiques.

b. Neurotransmission

Initialement, l'hypothèse de la dopamine était prédominante pour expliquer l'origine de la schizophrénie. L'excès de transmission dopaminergique est la cause de la saillance aberrante. De plus, la découverte que l'effet des antipsychotiques était expliqué par leur antagonisme dopaminergique ont été déterminant pour confirmer cette hypothèse qui a été raffinée depuis pour expliquer aussi l'émergence des symptômes négatifs (Abi-Dargham, 2004; Fusar-Poli & Meyer-Lindenberg, 2013; Kapur, 2003). De plus, on sait maintenant que d'autres neurotransmetteurs sont aussi impliqués comme la sérotonine et le glutamate (Javitt et al., 2012; Selvaraj et al., 2014; Stahl, 2021). Les anomalies dopaminergiques ont été les plus étudiées. Elles sont présentes dès le prodrome de la maladie et sont probablement responsables des hallucinations et du déficit motivationnel (Larson et al., 2010). L'augmentation de la capacité de synthèse dopaminergique dans le striatum en particulier augmente sa transmission dans le système méso-limbique et contribue vraisemblablement au développement des hallucinations en conférant une saillance inappropriée à certains stimuli (Fusar-Poli & Meyer-Lindenberg,

2013). Ce phénomène pouvant, avec le temps, conduire à l'émergence d'un état délirant (Kapur, 2003).

Les mécanismes du déficit motivationnel sont, eux, moins bien définis. Plusieurs études de PET ont mis au jour une diminution de la transmission dopaminergique dans certaines régions frontales comme le cortex préfrontal qui est corrélée au niveau de symptôme négatif (Okubo et al., 1997; Potkin et al., 2002). Chez le rongeur, la réduction de la transmission dopaminergique dans les régions frontales, par lésion ou antagonisme, réduit la motivation (Floresco et al., 2008; J. D. Salamone et al., 2007). Le système dopaminergique a été historiquement le plus étudié dans le contexte des maladies neuropsychiatriques. Mais il est vraisemblable que l'émergence et l'évolution des symptômes soient également sous-tendues par les systèmes sérotoninergiques et glutamatergiques qui peuvent aussi être à l'origine d'un excès de dopamine méso-limbique impliqué dans les symptômes positifs. Ils peuvent également sous-tendre les symptômes négatifs et cognitifs car ils peuvent théoriquement réduire les niveaux dopaminergiques sous-corticaux (Stahl, 2021).

5. Symptômes négatifs motivationnels

Les symptômes négatifs motivationnels conduisent à une diminution des comportements orientés vers des buts. Il y a trois types de symptômes qui participent à cette diminution : l'anhédonie, l'asocialité et l'avolition.

a. Anhédonie

L'anhédonie est souvent conceptualisée comme une capacité diminuée à éprouver du plaisir. Dans la schizophrénie, plusieurs études comportementales ont montré que c'était plutôt la capacité à anticiper le plaisir qui est déficitaire et non le plaisir ressenti dans l'instant (Marder & Galderisi, 2017; Strauss & Gold, 2012). Cela s'appelle l'anhédonie motivationnelle, c'est-à-dire qu'une récompense ne produit pas l'effet énergisant nécessaire pour initier un effort même si cette récompense est potentiellement voulue. L'anhédonie consummatrice correspond mieux à la conceptualisation initiale de l'anhédonie dans laquelle un sujet ne ressent tout simplement pas de plaisir à la réception de la récompense. Certaines mesures de l'anhédonie dans la schizophrénie ne font pas la différence entre ces deux types de déficit (Treadway & Zald, 2011).

b. Asocialité

L'asocialité est définie comme une réduction d'initiative sociale due un intérêt amoindri pour former des relations avec autrui, elle se regroupe sur le même facteur que l'amotivation. Ce domaine a été moins étudié que les autres symptômes négatifs et son origine est incertaine. Il pourrait provenir d'un développement social pathologique ou d'un manque de plaisir associé aux interactions sociales (Marder & Galderisi, 2017). Cet aspect des symptômes négatifs sera peu abordé dans ce manuscrit.

c. Avolition

L'avolition se traduit par une diminution de l'initiation et de la persistance de comportements dirigés vers des buts (Marder & Galderisi, 2017). Une diminution du plaisir anticipé couplée à une diminution de la dopamine dans les régions frontales peut expliquer le fait qu'il y a des difficultés à surmonter le coût de l'effort pour initier des comportements motivés (Okubo et al., 1997; J. D. Salamone et al., 2007; Strauss & Gold, 2012). Plusieurs études, examinant des processus tels que le traitement de la récompense, le traitement de l'effort, l'apprentissage par renforcement etc., ont tenté de circonscrire leurs apports respectifs à l'avolition et seront examinées dans la suite de ce manuscrit (Voir Gold et al., (2015); Strauss et al., (2014); Waltz & Gold, (2015b) pour des revues, § Prise de décision basée sur la valeur dans la schizophrénie).

d. Conclusion

En résumé, les symptômes négatifs se traduisent par une capacité amoindrie pour les patients à se fixer des objectifs nécessitant des efforts importants et moins d'objectifs à long terme (Gard et al., 2014). Ils s'engagent en moyenne moins dans des activités sociales, dans des loisirs, et ont moins d'amis (Correll & Schooler, 2020). 90% des patients ont au moins un symptôme négatif lors de leur admission à l'hôpital et ces symptômes sont souvent déjà présents durant le prodrome de la schizophrénie (Piskulic et al., 2012; Strauss, Bartolomeo, & Luther, 2021). La prévalence des symptômes négatifs dans la population schizophrène est de 60% et entre 20% et 40% des patients ont des symptômes persistants (Correll & Schooler, 2020). Les symptômes négatifs motivationnels sont un des principaux médiateurs de l'effet négatif de la neurocognition sur l'impact fonctionnel de la maladie (Hu et al., 2022; Ventura et al., 2009; Figure 12). Particulièrement, l'avolition est le prédicteur le plus robuste de l'impact fonctionnel

de la maladie sur les patients (G. Fervaha et al., 2014b). Ces symptômes résultent probablement en partie d'une dérégulation pathologique de la dopamine dans le système de la récompense qui sera détaillé plus tard (Saleh et al., 2021; Strauss et al., 2014; § 6. Fondements neurobiologiques des symptômes négatifs). D'autres neurotransmetteurs pourraient être impliqués interférant avec l'estimation du coût de l'effort et les processus d'accumulation de fatigue (Blain et al., 2016; Meyniel, Goodwin, William Deakin, et al., 2016; Varazzani et al., 2015).

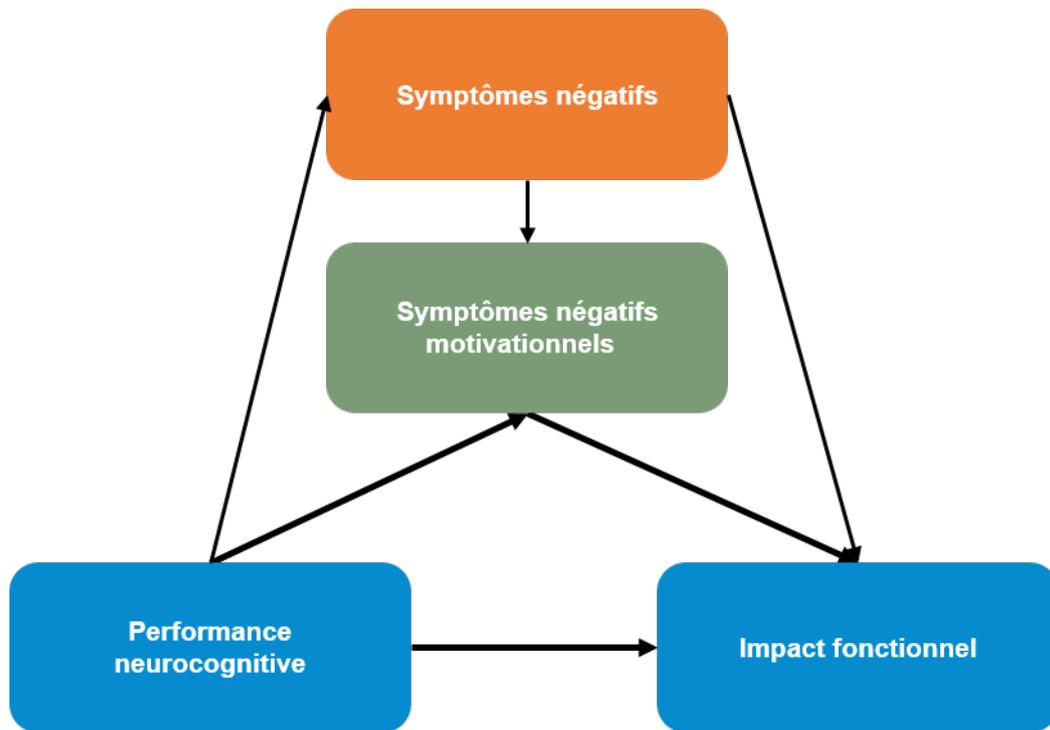


Figure 12: Relation entre symptômes négatifs, performances cognitives et impact fonctionnel de la schizophrénie. Les symptômes négatifs et particulièrement les symptômes négatifs motivationnels médient la relation entre les performances cognitives et leur impact fonctionnel sur la vie des patients (Ventura et al., 2009).

6. Fondements neurobiologiques des symptômes négatifs

Le système de la récompense et la dopamine jouent un rôle clé dans la pathophysiologie des symptômes positifs et négatifs. Une augmentation de la capacité de synthèse dopaminergique dans le striatum serait à l'origine de la saillance aberrante de stimuli sans importance, ce qui expliquerait la symptomatologie positive (Fusar-Poli & Meyer-Lindenberg, 2013). Cependant, les études ayant examiné les bases neurobiologiques des symptômes négatifs ont des résultats moins clairs, probablement en raison de la diversité des symptômes négatifs et de leur gravité, de l'hétérogénéité des échelles de mesure utilisées, des études peu robustes, du statut médicamenteux hétérogène des patients et/ou d'une combinaison de ces facteurs (Galderisi et al., 2015). Les études examinant l'association entre les symptômes négatifs et les régions frontales sont mitigées. Le volume total ne semble pas être réduit mais certaines zones

ont un volume augmenté ou diminué selon les études considérées (voir Galderisi et al., (2015) pour une revue). Des études d'imagerie fonctionnelle ont montré une diminution du signal BOLD dans le cortex frontal et préfrontal pendant l'activité et l'inactivité. Cependant, d'autres études n'ont pas réussi à déterminer quelles régions spécifiques du PFC ont un métabolisme réduit (Galderisi et al., 2015). Des résultats plus récents et plus cohérents suggèrent qu'il existe une altération dans le réseau fronto-striatal (Youssuf Saleh et al., 2021). Cela met en relation les études indiquant que les régions du PFC et du striatum font partie du système de valuation de la récompense (Lopez-persem & Khamassi, 2021) qui est altéré dans la schizophrénie (Galderisi et al., 2015).

Au niveau neuronal, la dopamine pourrait médier l'avolition et l'anhédonie dans la schizophrénie. Nous voyons que le niveau d'effort chez les rats peut être modulé par la manipulation du récepteur de la dopamine D2 (J. D. Salamone et al., 2007). Cela suggère que l'altération de la voie dopaminergique dans la schizophrénie est probablement en partie responsable de l'avolition (Pessiglione, Le Bouc, et al., 2018). Chez l'humain, une série de données indique que l'hypofonction de la dopamine dans des régions du PFC pourrait être responsable des symptômes négatifs, mais la plupart des études datent d'il y a plus de 15 ans et il n'existe pas de méta-analyse sur le sujet. Okubo et al., (1997) ont trouvé des niveaux inférieurs de récepteurs de la dopamine dans le cortex préfrontal particulièrement le récepteur D1 qui avait une plus faible disponibilité et dont le niveau était corrélé avec les symptômes négatifs. La déplétion de la dopamine diminue également l'activité striatale chez des sujets en bonne santé entraînant des symptômes similaires aux symptômes négatifs ce qui renforce l'hypothèse que le système dopaminergique est aussi impliqué dans les symptômes négatifs (voir Galderisi et al., (2015) pour une revue). Des travaux plus récents sur le système dopaminergique pointent vers un rôle de la transmission glutamatergique de l'hippocampe dans le système limbique vers le cortex cingulaire qui conduit à une dérégulation des réponses émotionnelles dans les symptômes négatifs (Grace, 2016; Grace & Gomes, 2019). Une autre hypothèse est que la temporalité de la libération dopaminergique est anormale et qu'elle conduit à une saillance aberrante responsable des symptômes positifs. Cette libération chaotique pourrait également expliquer pourquoi l'erreur de prédiction ne guide pas le comportement vers des récompenses dans la schizophrénie. L'erreur de prédiction deviendrait non informative en raison de cette libération chaotique (Heinz & Schlagenhauf, 2010).

7. Résumé

La schizophrénie est une maladie dont l'origine est multifactorielle et qui a un impact majeur sur la vie des personnes qui en souffrent. Les symptômes positifs non traités sont handicapants mais la prise régulière d'antipsychotiques permet de les traiter dans la plupart des cas, non sans effets secondaires qui peuvent être importants et participer à réduire l'adhérence aux traitements (Jauhar et al., 2022). Toutefois, ce sont les symptômes négatifs qui sont le plus handicapant. Ils prédisent les conséquences de la maladie sur les patients et ne sont toujours pas efficacement traité que ce soit pharmacologiquement, par psychothérapie ou par neuromodulation (G. Fervaha et al., 2014a). L'avolition semble être un symptôme négatif central, son amélioration pourrait donc contribuer à améliorer les autres dimensions de cette classe de symptômes et donc améliorer les conséquences fonctionnelles de la maladie (Strauss, Bartolomeo, & Harvey, 2021). Bien que l'origine neurale de l'avolition ait fait l'objet de moins d'études que celle des symptômes positifs, il est admis qu'elle est au moins en partie soutenue par une diminution de la transmission dopaminergique méso-corticale et/ou méso- limbique. Comme expliqué dans la partie 1 (La prise de décision basée sur la valeur) pour étudier la motivation, la sensibilité à la récompense et à l'effort, de nombreuses tâches ont été développées pour analyser le compromis coût/bénéfice. Elles ont ensuite été utilisées dans la schizophrénie pour investiguer les mécanismes responsables des symptômes négatifs motivationnels.

La prochaine et dernière partie de cette introduction portera donc sur la thématique des tâches de prise de décision basée sur la valeur dans la schizophrénie. Nous tenterons de comprendre les relations entre ces tâches et les symptômes négatifs. Le traitement de la récompense ainsi que l'apprentissage par renforcement seront abordés puis nous zoomerons sur la prise de décision liée à l'effort et les comportements dirigés vers des buts dans le cadre de cette pathologie. Les tâches de prise de décision liée à l'effort ont été utilisées pour étudier la motivation tout d'abord chez l'animal puis les tâches ont été adaptées et réutilisées chez l'humain. La motivation peut être conceptualisée comme la capacité à surmonter le coût d'un effort pour obtenir une récompense, c'est pourquoi ces tâches ont été développées. Elles ont permis de comprendre l'implication de la dopamine dans l'apprentissage par renforcement et la poursuite de récompenses. Les circuits méso- limbique et méso-corticale semblent être nécessaires pour une prise de décision optimale et sont impactés par la schizophrénie. C'est pourquoi je vais passer en revue ce que ces tâches de prise de décision nous ont appris sur les déficits motivationnels dans la schizophrénie jusqu'ici.

Les déficits de la prise de décision dans la schizophrénie

Après avoir introduit la prise de décision basée sur la valeur et la schizophrénie, je vais examiner la littérature croisant ces deux sujets. Les études de cette thèse portent sur la prise de décision liée à l'effort dans la schizophrénie et réutilisent des tâches héritées des études sur les rongeurs. Cependant, il existe aussi une quantité d'études ayant étudié d'autres processus de prise de décision dans la schizophrénie depuis le début des années 2000. Je vais tenter ici d'introduire l'émergence de l'importance du calcul du coût de l'effort comme possible mécanisme derrière l'amotivation dans les symptômes négatifs. Toutefois, cette littérature sur l'effort provient de l'observation que le traitement anormal de la récompense ne peut pas expliquer seul l'amotivation dans la schizophrénie.

Préservée	Déficiente
Apprentissage graduel	Apprentissage rapide
Apprentissage par la perte	Apprentissage par la récompense
Plaisir en direct	Plaisir anticipé

Figure 13: Fonctions intactes et déficientes dans la prise de décision basée sur la valeur dans la schizophrénie.

1. Prise de décision basée sur la valeur dans la schizophrénie

La schizophrénie est caractérisée par de nombreux déficits neurocognitifs qui sont étudiés à l'aide de tâches comportementales de décisions économiques faisant appel à des fonctions exécutives ou perceptuelles pour examiner le compromis coût/bénéfice. L'approche des tâches en laboratoire nous a appris que les patients ont de nombreux déficits dans ces domaines bien que certaines fonctions demeurent intactes (Fioravanti et al., 2005; Strauss et al., 2014).

a. Fonction hédonique

A l'origine, l'hypothèse était que les patients schizophrènes réalisaient moins de comportements dirigés vers des buts en raison d'une moindre capacité à ressentir du plaisir c'est ce qui était appelé communément l'anhédonie. Cependant, des études d'induction émotionnelle utilisant des stimuli à valence positive ont montré des activations physiologiques (fréquence

cardiaque, électrophysiologie, conductance ...) similaires entre des sujets contrôles et des patients schizophrènes (Heerey & Gold, 2007; Strauss et al., 2011; Strauss & Gold, 2012). D'autres études utilisant des images à valence positive provenant d'une base de données normative (International Affective Picture System) ont montré que les patients donnaient des notes similaires aux sujets contrôles dans les jugements de valeur demandés à la présentation de ces images et faisaient ensuite des choix similaires aux sujets contrôles attestant de la similitude entre les niveaux de plaisir ressentis dans chaque groupe (Heerey & Gold, 2007). Cela a été expliqué par la théorie de Robinson et Clore qui démontre que le plaisir anticipé et le plaisir ressenti dans l'instant sont le résultat de deux processus cognitifs distincts (Robinson & Clore, 2002). Le premier se base sur la mémoire pour imaginer le plaisir associé à des événements futurs basé sur les événements similaires passés. Le second est la composante émotionnelle de ce qui est ressenti dans l'instant par le sujet lors d'une activité plaisante (un souvenir de cette activité peut être encodé dans la mémoire et réutilisé plus tard pour anticiper une future activité plaisante ou non). Or dans la schizophrénie, les troubles de la mémoire sont fréquents et sous-tendent ce déficit de plaisir anticipé qui se traduit par une moindre initiation d'activité apparemment plaisante (Fioravanti et al., 2005; Strauss & Gold, 2012).

b. L'apprentissage par renforcement

(i) Positif

Il existe plusieurs types de paradigmes d'apprentissage par renforcement. Les plus simples consistent à associer un stimulus à une récompense avec une probabilité assez élevée (généralement $< 75\%$) et un autre stimulus associé à une absence de récompense (ou une perte) dans le reste des cas (généralement $< 25\%$). Les patients n'ont généralement pas de problème avec l'acquisition des contingences¹ de récompense mais cette acquisition se fait plus lentement que chez les sujets contrôles. Cette acquisition est sous-tendue par les ganglions de la base qui montre un pattern d'activation normal durant l'apprentissage chez les patients. Cela suggère que la fonction des ganglions de la base est relativement épargnée, mais que cette région ne permet pas de répondre de manière flexible face à de nouvelles contingences de récompense. En conséquence, lorsque l'acquisition devient plus complexe, les performances des patients s'effondrent, notamment dans les paradigmes où il y a une inversion des contingences (le stimulus le plus souvent renforcé est inversé avec le stimulus moins souvent renforcé ; les sujets doivent donc changer le stimulus qu'ils sélectionnent le plus souvent pour pouvoir obtenir de

¹ Apprentissage qu'un stimulus est associé plus souvent avec une récompense que l'autre.

nouveau des récompenses). Ceci est confirmé par la performance moindre des patients dans la WCST, une tâche où les sujets doivent apprendre une règle de classification (par exemple sélectionner les cartes de même couleur) seulement en fonction des feedbacks précédemment donnés. Lorsque que les sujets ont donné plusieurs bonnes réponses d'affilées, la règle change (par exemple sélectionner les cartes ayant le même nombre de symbole), les sujets doivent s'adapter de nouveau aux feedbacks. Cette tâche fait appel à la mémoire de travail, la flexibilité cognitive, et la résolution de problème, des processus altérés dans la schizophrénie. L'incapacité à traiter correctement les feedbacks, couplée à une moindre capacité à assimiler rapidement de nouvelles règles changeant d'un essai à l'autre, explique le déficit de performance à la WCST et l'apprentissage par renforcement lorsqu'il y a des changements de contingences. Ces tâches font appel à des processus d'apprentissage rapide, sous-tendus par des régions du PFC qui sont altérées dans la schizophrénie (Voir Gold et al., 2008; Strauss et al., 2014 pour des revues plus complètes de la littérature).

(ii) Négatif

Parallèlement au renforcement positif par des récompenses, il existe du renforcement négatif où le sujet apprend à éviter les pertes plutôt qu'à accumuler des gains. Les patients schizophrènes ont des performances d'apprentissage graduel par renforcement négatif similaire aux sujets sains (Strauss et al., 2014; Waltz et al., 2011).

c. Délai d'obtention de la récompense

Dans de nombreuses maladies psychiatriques, les choix intertemporels des sujets dans sont encore plus myopes que chez les contrôles c'est-à-dire qu'ils privilégient encore plus les récompenses rapprochées dans le temps. Cela ne semble pas être le cas dans la schizophrénie, cependant, la douzaine d'études ayant examiné ont des effets contradictoires certains allant dans le sens de choix plus myopes que chez les contrôles et d'autres trouvant des résultats opposés (Amlung et al., 2019). Ce genre de tâche est importante car elle fait appel à des fonctions altérées dans la schizophrénie, comme la fonction dopaminergique, la mémoire de travail et le contrôle cognitif, il est donc étonnant que cette méta-analyse n'ait pas fait émerger de différence entre schizophrénie et contrôles.

d. Conclusion

Les sujets schizophrènes présentent des déficits dans de nombreuses tâches de prise de décision, d'apprentissage et de traitement des récompenses avec quelques domaines tout de

même relativement épargnés (Figure 13). Après avoir largement étudié le système de la récompense comme potentielle cause du déficit de la motivation dans la schizophrénie, l'étude de l'effort a émergé comme un autre domaine intéressant à comprendre pour dénicher les causes de ce déficit (Gold et al., 2013). Comme vu précédemment, il avait été déjà étudié chez l'animal mais assez peu chez l'humain. Le développement de l'EEfRT comme moyen d'étudier l'anhédonie dans la dépression a permis de réutiliser ce paradigme similaire à celui des rongeurs chez des patients atteints de dépression puis dans la schizophrénie ce qui a donné lieu au développement d'un champ de recherche sur la prise de décision liée à l'effort dans la schizophrénie (Treadway et al., 2009).

2. Comportements dirigés vers des buts dans la schizophrénie

La réduction des comportements dirigés vers des buts découle probablement de calculs anormaux du coût de l'effort et/ou d'un mauvais traitement de la récompense, au cours desquels les patients surestimeraient le coût d'un effort ou sous-estimeraient la récompense à venir, tout en conservant leur capacité à ressentir positivement l'obtention de la récompense (Gold et al., 2015; Strauss & Gold, 2012). En d'autres termes, les individus atteints de schizophrénie, en particulier ceux présentant des niveaux élevés d'altération de la motivation, semblent ne pas vouloir ce qu'ils aiment (Gold et al., 2015; Strauss & Gold, 2012). Il est également possible qu'il y ait un déficit dans les étapes ultérieures de la prise de décision, lors de la sélection de l'action où l'option la plus avantageuse ne serait pas systématiquement choisie. Cela se traduirait cliniquement par un manque de réinitiation des efforts, tels que la répétition de la prise d'un traitement quotidien, la répétition des interactions sociales, la répétition d'un travail quotidien, etc. Des études d'EMA, qui consistent à récolter régulièrement des données sur les symptômes, décisions, objectifs etc. dans la vie quotidienne des participants au travers d'une application ou d'appels téléphoniques, ont constaté que les personnes atteintes de schizophrénie réinitiaient autant d'efforts que les sujets contrôles. Cependant, ils se fixaient des objectifs moins exigeants et moins nombreux associés à de plus petits efforts (Gard et al., 2014). Ceci pourrait aussi être associé aux croyances défaitistes qui médient probablement la relation entre les symptômes négatifs et le déficit de prise de décision basée sur le coût de l'effort (Granholm et al., 2016; Reddy et al., 2018). Cela fait également écho à l'approche plus axée sur le plaisir de la vie quotidienne observée dans les EMA (Moran et al., 2017). L'effort a aussi été étudié avec des tâches de compromis effort/récompense qui sont résumées dans le prochain paragraphe.

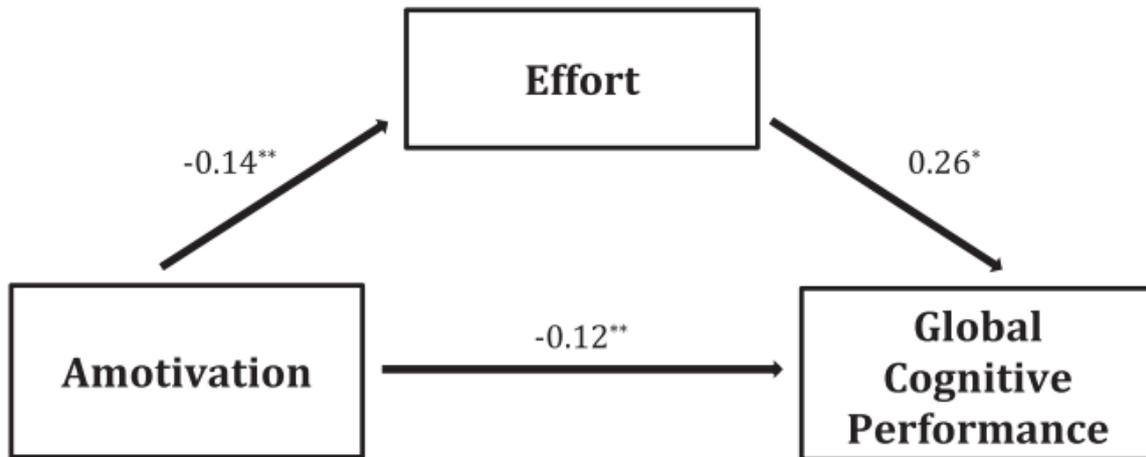


Figure 14: Analyse de l'effet médiateur de l'effort sur les performances cognitives dans la schizophrénie. Les effets négatifs de l'avolition sur les performances cognitives sont partiellement médiés par l'effort. Repris de Foussias et al., (2014).

3. Allocation de l'effort dans la schizophrénie

a. Etude du compromis explicite effort/récompense

L'effort semble être un coût particulièrement important à étudier pour comprendre le déficit de motivation. La littérature préclinique montre que les rats privés de dopamine ont une valuation intacte des récompenses, mais une moindre volonté de faire des efforts pour obtenir des récompenses, de la même manière que dans la schizophrénie (J. D. Salamone et al., 2007). Des tâches similaires aux tâches utilisées dans les études précliniques ont été développées chez l'humains. Une allocation anormale des efforts est trouvée dans la plupart des études comportementales à l'aide de paradigmes tels que l'EEfRT, l'EDT et la PRT. Ceux-ci mesurent la quantité d'effort physique ou cognitif qu'un participant est prêt à fournir pour un niveau donné de récompense (Treadway et al., (2009); Voir 4. Allocation de l'effort pour la description des tâches). Plusieurs études ont observé que les personnes atteintes de schizophrénie fournissent moins d'efforts que les sujets contrôles (W. C. Chang et al., 2020; A. Culbreth et al., 2016; A. J. Culbreth et al., 2020; Huang et al., 2016; McCarthy et al., 2016; Neumann et al., 2021; Wolf et al., 2014). Cependant, d'autres n'ont pas reproduit ce résultat (Barch et al., 2014; Bergé et al., 2018; Wing Chung Chang et al., 2019; Gold et al., 2013; Horan et al., 2015; Pretus et al., 2021; Strauss et al., 2016; Treadway et al., 2015). Un bon nombre d'études trouvent un schéma d'adaptation différent avec les patients faisant systématiquement moins de choix requérant des efforts importants même quand la récompense augmente (Gagan Fervaha, Foussias, et al., 2013; McCarthy et al., 2016; Neumann et al., 2021; Wang et al., 2015). Cela va à l'encontre des

hypothèses venant de la littérature sur les rongeurs qui trouvaient que la déplétion dopaminergique rendait plutôt les rongeurs enclins à choisir des efforts moindres (J. D. Salamone et al., 2007).

Ces études ont en commun de ne pas dissocier la difficulté de l'effort à fournir de la récompense c'est-à-dire qu'un effort plus important est forcément associé à une récompense plus importante et vice-versa. Cela ne permet pas d'étudier l'interaction entre difficulté et récompense et ne nous permet donc pas de différencier leurs contributions respectives aux décisions des sujets. Il existe à ma connaissance une étude explorant un continuum plus grand de condition de difficulté et de récompense en les croisant pour explorer leur interaction (Y. Saleh et al., 2023). Les participants ont le choix ou non de réaliser un effort (3-s pour atteindre un pourcentage de leur force maximale en utilisant un dynamomètre) pour récolter un certain nombre de pomme (récompense). Cette étude, réalisée chez des patients, résistant aux antipsychotiques, révèle un effet moindre de la récompense sur la décision et une atténuation de l'aversion à l'effort (cela ne veut pas dire qu'ils font plus d'efforts en tout, ici les patients acceptent moins d'offre pour les bas efforts mais il n'y pas de différence pour les hauts efforts). Les résultats sont comparables aux études mentionnées précédemment en ce qui concerne la moindre acceptation de fournir des efforts à travers tous les essais. Grâce à l'étude de l'interaction difficulté x récompense, les auteurs ont trouvé que l'insensibilité à la récompense était spécifiquement corrélée aux capacités cognitives des patients alors que l'aversion amoindrie à l'effort était corrélée aux symptômes négatifs expressifs. Cette étude est la seule à ma connaissance explorant l'interaction entre difficulté et récompense. Les patients sont tous résistants à au moins deux antipsychotiques, ce qui limite la possibilité de généralisation de ces résultats. Cependant, les patients résistants sont souvent ceux avec des symptômes négatifs plus sévères (Correll et al., 2019), cela nous éclaire donc bien sur les mécanismes d'intérêt et vient confirmer l'intuition basée sur la littérature que les symptômes négatifs émergent probablement d'un mauvais traitement du coût de l'effort (Y. Saleh et al., 2023).

b. Lien avec les symptômes négatifs

Parallèlement, les études ayant examiné le lien entre la gravité des symptômes négatifs et la performance aux tâches d'efforts ont des résultats mixtes. Il semblerait que les études utilisant des échelles de symptômes reflétant la dernière classification des symptômes négatifs (en deux facteurs déficit de motivation et d'expression) comme la BNSS obtiennent plus de résultats significatifs (Luther et al., 2018), particulièrement entre déficit de motivation et la

proportion de choix d'effort difficile (Bergé et al., 2018; Hartmann et al., 2015; Pretus et al., 2021; Strauss et al., 2016; Wolf et al., 2014). Etant donné le manque de relation direct entre les symptômes négatifs et les performances aux tâches d'efforts, certains auteurs ont postulé que la relation n'était peut-être pas de nature quantitative mais présente plutôt une caractéristique seuil. Au-dessus d'un certain seuil de symptômes négatifs seulement, il y aurait une altération de l'allocation de l'efforts mais les résultats sont mixtes aussi (Bergé et al., 2018; Gold et al., 2013; Hartmann et al., 2015). Cependant, la multitude d'échelles de symptômes négatifs et la multitude de mesures de performance pouvant être extraites de ces tâches limitent la possibilité de tirer une conclusion sur la magnitude et la nature (quantitative ou seuil) exacte de cette relation (Galderisi et al., 2017).

c. Lien avec les performances cognitives

La plupart des études ayant examiné le lien entre la prise de décision liée à l'effort avec les performances cognitives n'ont pas trouvé de corrélation significative (Wing Chung Chang et al., 2019; Docx et al., 2015; Hartmann et al., 2015; McCarthy et al., 2016; Strauss et al., 2016; Wolf et al., 2014), mais d'autres ont trouvé un lien significatif (Gagan Fervaha, Foussias, et al., 2013; Gold et al., 2013; Horan et al., 2015). Une étude de modélisation computationnelle a identifié trois sous-groupes de patients avec différents profils d'adaptation à l'effort en fonction de leurs performances cognitives. Ceux ayant une capacité cognitive plus faible, selon la WAIS Matrix Reasoning et le score composite du MCCB, ont tendance à ne pas intégrer les informations sur la récompense et la probabilité de récompense (Cooper et al., 2019). Cependant, Ruiz et al., (2020) ont montré que la relation entre les deux n'était pas si évidente et que les plus faibles scores cognitifs des patients étaient probablement en partie dus à un moindre investissement d'effort lors de la réalisation desdits tests.

d. Bases neurales de la prise de décision liée l'effort dans la schizophrénie

Trois études ont spécifiquement exploré les bases neurales de l'effort lors de tâches de prise de décision liée à l'effort (Huang et al., 2016; Pretus et al., 2021; Wolf et al., 2014). Les activations dans les régions associées à la récompense et/ou à l'effort ont une réponse moins différenciée entre les niveaux d'efforts demandés et les niveaux de récompense par rapport aux sujets contrôles. Pretus et al., (2021) ont trouvé que pour les hautes récompenses les patients n'augmentaient pas leur activité dans le réseau cingulo-operculaire, probablement responsable

de la maintenance de l'attention sur la tâche. Les sujets schizophrènes avaient également une moindre connectivité fronto-striatale en réponse à des conditions d'effort et de récompense changeantes, ce phénomène était corrélé aux symptômes négatifs. Une connectivité altérée était associée à une augmentation des symptômes négatifs. Cette étude renforce l'hypothèse selon laquelle le déficit de prise de décision liée à l'effort viendrait d'un mauvais recrutement des réseaux importants dans ce processus, ici le réseau attentionnel avec le réseau positif des tâches (« task positive network »). Huang et al., (2016) ont trouvé que l'activité du NAcc, impliqué dans le traitement de la récompense et la transmission dopaminergique, était corrélé avec le choix de récompenses élevées pour des efforts difficiles chez les sujets contrôles mais qu'une telle corrélation n'existait pas chez les patients. Cela peut traduire le fait qu'il y a moins d'efforts difficiles dans la schizophrénie car il n'y a pas d'augmentation d'activité dopaminergique face à une récompense plus intéressante. Le PCC avait une activité qui augmentait avec le niveau de récompense chez les contrôles mais pas chez les patients. Pour finir, Wolf et al., (2014) ont trouvé une corrélation entre amotivation, mesuré par les performances à une tâche de PRT et sur une échelle de symptômes négatifs reflétant la dernière classification (CAINS facteur amotivation), et l'activité du striatum ventral faisant partie du circuit dopaminergique méso-limbique et impliquée dans le traitement de la récompense.

En conclusion, on retrouve des régions classiquement impliquées dans le traitement du coût de l'effort et de la récompense. Il n'existe, à ma connaissance, que ces trois études qui examinent les bases neurales de la prise de décision liée à l'effort dans la schizophrénie. Les régions impliquées dans les trois études ne se recoupent pas forcément mais on voit émerger une tendance chez les patients dont l'activité cérébrale ne s'adapte pas à l'augmentation des demandes en effort. Ces études examinent le contraste entre les activations quand un sujet choisit un effort faible/difficile pour une récompense faible/élevée, respectivement. Ce contraste est moins marqué chez les patients schizophrènes. Par ailleurs, une seule étude examine la connectivité fonctionnelle et trouve que l'activité du réseau cingulo-operculaire, impliqué dans la saillance, et du réseau positif des tâches, qui s'active dès qu'un sujet entame une tâche, ne sont pas adaptées aux niveaux d'effort et de récompense demandés. Le dACC et le striatum ventral sont des régions dont le volume est réduit dans la schizophrénie en relation avec les symptômes négatifs et notamment l'apathie (Bègue et al., 2020 ; Schizophrénie a. Neuroanatomie). L'épaisseur corticale est aussi liée aux symptômes négatifs ce qui pourrait expliquer que le déficit de connectivité fronto-striatal soit associé à des choix sub-optimaux dans la prise de décision liée à l'effort (Walton et al., 2018; Schizophrénie a. Neuroanatomie).

e. Conclusion

Des études sur le calcul du coût de l'effort dans la schizophrénie ont émergé au début des années 2010, inspirées par l'observation que la déplétion dopaminergique chez le rongeur conduisait à un déficit de motivation. Or l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie et de nombreuses études démontrent que la maladie émerge à la suite d'un déséquilibre dopaminergique dans les voies mésolimbique et mésostriatale (Fusar-Poli & Meyer-Lindenberg, 2013; Lau et al., 2013; Potkin et al., 2002). La plupart des études trouvent un déficit de l'allocation de l'effort et spécifiquement que les patients font moins d'efforts en moyenne que les sujets contrôles mais le lien avec les performances cognitives et les symptômes négatifs restent à définir. L'effort semble cependant incontournable à étudier pour mieux comprendre le lien entre le déficit de motivation et la cognition dans la schizophrénie. En effet, ces deux éléments sont des prédicteurs importants de l'impact fonctionnel de la maladie sur les patients (Figure 14 ; G. Fervaha et al., (2014b)). Il émerge de ces études qu'il y a un déficit de prise de décision liée à l'effort dans la schizophrénie dont la magnitude reste à déterminer ainsi que le lien avec les symptômes négatifs et les performances cognitives. Il n'existe que peu d'étude examinant l'interaction du niveau de récompense et de la difficulté de l'effort pour déterminer leurs apports respectifs à la prise de décision (Y. Saleh et al., 2023). Cela limite notre compréhension de l'origine du déficit (Gold et al., 2015) : est-ce une sous-estimation de la valeur de la récompense ou une surestimation de la valeur de l'effort qui conduit à ce déficit de prise de décision liée à l'effort ? De plus, chez les sujets sains il existe un modèle de la motivation comme un processus d'accumulation/dissipation qui varie en fonction du niveau de récompense et d'effort. Ce modèle a été développé à partir d'une tâche d'allocation de l'effort dynamique dans laquelle les sujets étaient libres d'allouer leurs efforts. Aucune étude similaire n'existe dans la schizophrénie (Meyniel et al., 2013). Dernièrement, il existe des études de jugements d'effort où l'on demande aux sujets une valuation subjective d'effort qui n'ont également pas été utilisé en schizophrénie (Nicolas Clairis & Pessiglione, 2022).

4. Résumé et perspectives

Pour conclure cette partie introductive sur la prise de décision basée sur la valeur dans la schizophrénie, les fonctions intactes semblent être la capacité à ressentir du plaisir dans l'instant, l'apprentissage par renforcement graduel et l'apprentissage par punition (Figure 13). Il y a des déficits dans l'anticipation du plaisir, l'apprentissage rapide et dans des conditions

variables (renversement des probabilités de gain), l'apprentissage par récompense et dans le traitement des délais d'obtention de récompense (Amlung et al., 2019; Strauss et al., 2014). Une étude d'EMA a démontré que les patients schizophrènes s'engageaient dans moins d'efforts difficiles pour atteindre des objectifs à plus court terme et étaient plus guidés par le plaisir lorsqu'ils décidaient de faire des efforts comparés aux sujets contrôles qui se fixaient plus d'objectifs à long-terme nécessitant un effort plus important (Gard et al., 2014). De plus, les tâches de décision liées à l'effort révèlent généralement une performance inférieure chez les patients mais il semble y avoir un effet confondant des performances neurocognitives sur les choix de faire des efforts difficiles. Le lien exact avec les symptômes négatifs reste aussi à définir. Afin de mieux comprendre le déficit de motivation, il est important d'étudier d'autres aspects du calcul du coût de l'effort dans la schizophrénie pour mieux définir les contributions respectives du traitement de la récompense et du calcul du coût de l'effort au déficit de motivation. C'est pourquoi dans cette thèse, nous avons choisi d'étudier l'effort sous trois dimensions complémentaires : méta-analytique, dynamique et jugements subjectifs.

Problématiques et hypothèses

La schizophrénie est une maladie complexe et hétérogène dont les symptômes entraînent de lourdes conséquences fonctionnelles sur les patients. À cet égard, il est important d'étudier l'allocation des efforts, en particulier dans des conditions dynamiques, car cela reflète plus fidèlement la vie quotidienne que les études axées sur des efforts statiques préétablis à fournir. Cependant, compte tenu de la quantité de données sur les tâches utilisant une décision préétablie sur le coût de l'effort, il était nécessaire de quantifier d'abord l'ampleur de ce déficit et ses éventuels modérateurs. Une fois cela fait et l'importance du déficit de valuation de l'effort établie, le facteur suivant à étudier était la manière dont les efforts sont alloués dans un environnement dynamique. La dévaluation de la récompense par le risque et le délai a déjà été largement étudiée dans la schizophrénie et semble moins pertinente pour comprendre l'amotivation que l'étude de la dévaluation de la récompense par l'effort. L'effort est un coût d'action impliqué dans les choix de la vie quotidienne et qui est constamment surveillé pour adapter nos actions, contrairement au risque et au délai qui sont généralement maintenus constants pendant les décisions (Pessiglione, Vinckier, et al., 2018). Pour étudier l'allocation dynamique des efforts, nous avons utilisé un paradigme précédemment développé qui a examiné les déterminants électrophysiologiques, neuroanatomiques et computationnels de la motivation dans un contexte non pathologique (Meyniel et al., 2013, 2014). Nous avons émis l'hypothèse que la réinitiation des efforts serait modifiée dans la schizophrénie, reflétant, ainsi, l'incapacité à réinitier des actions quotidiennes telles que la prise de médicaments, les contacts sociaux ou le travail à la chaîne. Le dernier axe comportait une tâche comportementale en deux parties pour étudier séparément la valuation et la sélection des efforts dans la schizophrénie similaire aux tâches décrites dans la partie 1. (Les différentes étapes de la prise de décision et leurs bases neurales ; Figure 15).

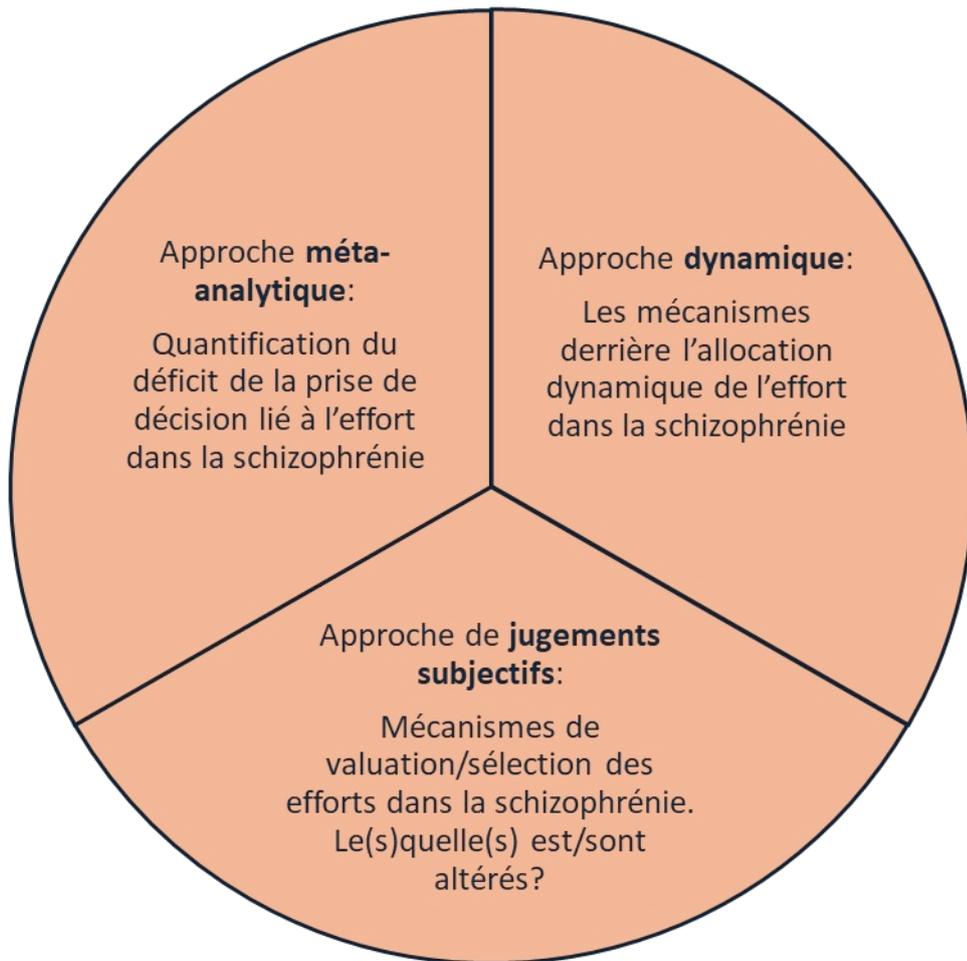


Figure 15: Approches de l'études du coût de l'effort utilisées dans cette thèse.

Chapitre 2 –
Etudes
expérimentales

**Etude 1 : Effort-Cost Decision-making Among
Individuals With Schizophrenia: A Systematic
Review and Meta-analysis**

Effort-Cost Decision-making Among Individuals With Schizophrenia

A Systematic Review and Meta-analysis

Elodie Blouzard, MSc; Arnaud Pouchon, MD; Mircea Polosan, PhD; Julien Bastin, PhD; Clément Dondé, PhD

[+ Supplemental content](#)

IMPORTANCE Motivational impairments in schizophrenia are by definition associated with poor outcome. It is postulated that the reduction of goal-directed behavior arises from abnormal trade-offs between rewards and efforts.

OBJECTIVE To examine whether schizophrenia is associated with impairments in effort-cost decision-making.

DATA SOURCES For this systematic review and meta-analysis, the PubMed, ScienceDirect, PsycINFO, Embase, and ClinicalTrials.gov databases were searched from inception to July 2022 for studies that investigated effort-cost decision-making in schizophrenia. Search terms included *effort*, *cost*, and *schizophrenia*.

STUDY SELECTION Consensual criteria for inclusion were peer-reviewed studies published in English that used a computerized effort-cost decision-making behavioral paradigm and compared individuals with schizophrenia with control individuals.

DATA EXTRACTION AND SYNTHESIS The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses reporting guideline was used for abstracting data. Data were extracted independently by 2 authors and then pooled using random-effects sizes and bayesian approaches.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The main outcomes were performance on effort-cost decision-making tasks requiring an effort-reward trade-off, measured by Hedges *g* effect size. Effects of moderators were tested with meta-regressions and subgroup analyses.

RESULTS Twenty studies involving 1503 participants were included: 837 individuals with schizophrenia (541 [64.6%] male; mean [SD] age, 35.89 [6.70] years) and 666 control individuals without schizophrenia (360 [54.1%] male; mean [SD] age, 34.16 [5.92] years). Participants with schizophrenia had significantly reduced willingness to expend effort for rewards compared with controls ($k = 20$; effect size, 0.43; 95% CI, 0.30-0.56; $P < .001$; $I^2 = 33.1\%$; Q test $P = .08$). The magnitude of the deficit was significantly greater for high-reward trials. The severity of negative symptoms was negatively associated with effort-cost decision-making ($k = 8$; effect size, -0.33 ; 95% CI, -0.50 to -0.15 ; $P < .001$), while participants with a high number of negative symptoms had a significantly larger impairment in effort-cost decision-making ($k = 5$; effect size, 0.47; 95% CI, 0.10-0.84; $P = .01$).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this systematic review and meta-analysis, schizophrenia was associated with deficits in effort allocation as indexed by effort-cost decision-making tasks. Understanding the cognitive and neurobiological mechanisms driving effort allocation impairments may assist in developing novel interventions.

Author Affiliations: University Grenoble Alpes, Inserm, Grenoble Institut Neurosciences, Grenoble, France (Blouzard, Pouchon, Polosan, Bastin, Dondé); Adult Psychiatry Department, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France (Pouchon, Polosan, Dondé); Adult Psychiatry Department, Centre Hospitalier Alpes-Isère, Saint-Egrève, France (Dondé).

Corresponding Author: Clément Dondé, MD, PhD, Department of Psychiatry, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche, France (clement.donde@univ-grenoble-alpes.fr).

JAMA Psychiatry. 2023;80(6):548-557. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.0553
Published online April 12, 2023.

Schizophrenia is characterized by positive, negative, and disorganization symptoms. Negative symptoms are those that refer to the diminution or loss of normal functions, such as expressiveness and motivation.¹ Motivational impairments often translate into a reduction of goal-directed behavior, are largely unresponsive to standard medication in many people with schizophrenia, and are by definition associated with poor outcome.² It is postulated that the reduction of goal-directed behavior arises from abnormal effort-cost computations, during which patients overestimate the cost of an effort while keeping their ability to experience consummatory pleasure. In other words, individuals with schizophrenia, particularly those with high levels of motivational impairments, do not seem to want what they like.^{3,4}

Since the late 2000s, a host of studies have investigated effort-cost decision-making patterns in patients with schizophrenia. Abnormal effort allocations have been demonstrated behaviorally using paradigms such as effort expenditure for rewards tasks (EEfRT), discounting tasks (DT), and progressive ratio tasks (PRT), in which how much physical or cognitive effort a participant is willing to exert for a given level of reward is measured.⁵ In these computerized tasks, participants must choose between a low effort and a high effort option in each trial, with varying amounts of effort and reward across trials. Several research groups observed that participants with schizophrenia exerted less effort than control individuals, as indexed by fewer choices of high effort for high reward.⁶⁻¹² However, other researchers did not replicate this finding.¹³⁻²⁰ In parallel, the evidence of an association of severity of negative symptoms with altered effort-cost computation is mixed. Some studies showed significant negative correlations between effort-expenditure decision-making and negative symptoms,^{9,10,12,15,18,21,22} while others showed no association.^{6,11,14,17,20,23} Other investigations found lower performance in patients with schizophrenia with high clinically rated motivational symptoms compared with patients with schizophrenia with low motivational symptoms and controls.^{11,13,15,17,20,21,23,24} Another controversial issue is the confounding effect of antipsychotic medications on effort-cost computation. Multiple studies found no correlation between antipsychotic dose and willingness to exert effort,^{9,13,15,17-21,23,25} while one study found a positive association¹⁶; this is surprising given the implication of acute striatal dopamine D₂ blockade in reducing goal-directed behavior.^{26,27}

Taking into consideration the growing interest in cost-benefit computations for schizophrenia and the critical importance of motivation impairments in clinical outcome, we conducted a meta-analysis of the literature to quantify trade-offs between cognitive and physical effort allocation and rewards in patients with schizophrenia compared with controls. In addition, we explored the association between relevant confounders (eg, negative symptoms, antipsychotic medication) and effort expenditure.

Methods

This systematic review and meta-analysis was conducted following the Preferred Reporting Items for Systematic

Key Points

Question Is schizophrenia associated with impairments on behavioral tests of decisions involving trade-offs between efforts and rewards?

Findings In this systematic review and meta-analysis of 20 studies (1503 participants), schizophrenia was associated with medium effect size deficits in effort allocation, as indexed by effort-cost decision-making tasks. The magnitude of the deficit was greater for high-reward trials; the deficit was significantly associated with negative symptom severity and was similar across measurement paradigms and effort types.

Meaning The findings suggest that individuals with schizophrenia have less willingness to perform an effort for large rewards and that reduction of goal-directed behaviors in schizophrenia may be mediated by inflated subjective effort cost.

Reviews and Meta-analyses (PRISMA) reporting guideline.²⁸ The protocol was prospectively registered in PROSPERO.²⁹

Literature Search Strategy

Eligibility

We required studies to be published in English in peer-reviewed journals assessing effort-cost decision-making in individuals with schizophrenia vs controls. Patients were required to have an established clinical diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder according to standardized diagnosis methods. Controls were required to have no known DSM-5 (or DSM-IV) psychiatric disorders. The effort-cost decision-making task had to be a computerized effort expenditure paradigm, that is, EEfRT, PRT, or DT. The EEfRT consists of choosing between a low effort option associated with a low reward and a high effort option associated with varying amounts of larger reward magnitudes (eFigure 1 in Supplement 1). The PRT consists of gradually increasing the magnitude of effort needed to obtain a given level of reward. The DT consists of choosing between a low effort option associated with varying amounts of low reward and a high effort option associated with varying amounts of higher reward. This task allows identification of the indifference point between a reward associated with low effort and a higher reward associated with high effort (ie, how reward is devalued by effort) (eFigure 2 in Supplement 1). Further description of these tasks is available in the eMethods in Supplement 1. We further restricted our meta-analysis to include studies in which the schizophrenia group was compared with a control group of healthy individuals and studies in which statistical analysis involved choice responses usable for the meta-analysis.

Search Strategy

We searched PubMed and additional databases (PsycINFO, ScienceDirect, Embase, and ClinicalTrials.gov) for articles published from inception to July 2022. The terms searched were (*effort** OR *cost**) AND (*schizoph** OR *psychosis** OR *psychotic**) AND (*task** OR *paradigm** OR *battery**). After

excluding duplicate references, 2 reviewers (E.B., C.D.) independently screened titles, abstracts, and keywords of each study and applied the inclusion criteria. The same procedure was followed for full texts of eligible studies. The reference list of each included study was also screened for studies meeting the inclusion criteria. In cases of 2 or more studies from the same research group, we carefully examined for sample overlap by contacting the authors to confirm that there was no significant overlap in the samples. Authors were contacted for missing data.

Data Extraction

The meta-analysis outcome was defined and extracted as the mean and SD of performance in the effort-cost decision-making tasks (or analysis of variance [ANOVA] output if those data were not available). The EEfRT performance measure was either the percentage or number of hard choices or the total selected effort levels. In addition, we extracted the respective performance in high and low reward conditions. The PRT performance measure was the break point (ie, the maximum level of effort one was willing to exert to obtain rewards of given values). The DT performance measure was the subjective value of the different reward levels (ie, the default reward divided by the indifference reward for each level of effort difficulty). When provided, we extracted the mean and SD of behavioral performance in both the group with high negative symptoms and the group with low negative symptoms for meta-analysis.

Demographics (age, sex, and educational level), negative symptoms total scores, and information about antipsychotic medication, including chlorpromazine equivalent doses (CPZ equivalent) and the proportion of participants taking atypical antipsychotics, were extracted. Total scores from the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) and the Brief Negative Symptom Scale (BNSS) were converted to their equivalent in the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) negative subscale using validated conversion equations (eMethods in Supplement 1).^{30,31} To our knowledge, there is no validated method to convert Clinical Assessment Interview for Negative Systems (CAINS) scores to PANSS scores, so CAINS scores could not be used in the meta-regression analyses. Each study's quality was assessed according to the Newcastle-Ottawa Scale adapted for case-control studies.³²

Statistical Analysis

Meta-analysis

All analyses were conducted using `compute.es`,³³ `metafor`,³⁴ and `brms`³⁵ with `Stan`³⁶ framework packages in R, version 4.1.2 (R Project for Statistical Computing)³⁷ using random-effects models. The meta-analysis main outcome was defined and extracted as the mean and SD of performance in the effort-cost decision-making tasks (or ANOVA output if not available). These values were transformed into 1 Hedges *g* effect size for each included study. Then, a random-effects model was conducted to derive 1 summary effect size. The level of significance was set to 2-sided $P < .05$. The magnitude of the effect size was interpreted according to Cohen guidelines (0.2,

small; 0.5, medium; and 0.8, large).³⁸ The bayesian procedure used for meta-analysis is described in the eMethods in Supplement 1.

A specific meta-analysis of correlations between negative symptom severity and effort-cost decision-making performance was carried out after converting correlation coefficients (*r*) and variance to effect size.³⁹ We also conducted a meta-analysis of studies that compared this performance between participants with high and low numbers of negative symptoms. Finally, separate meta-analyses were conducted to compare effort-cost decision-making performances between groups across reward magnitudes and reward probability levels.

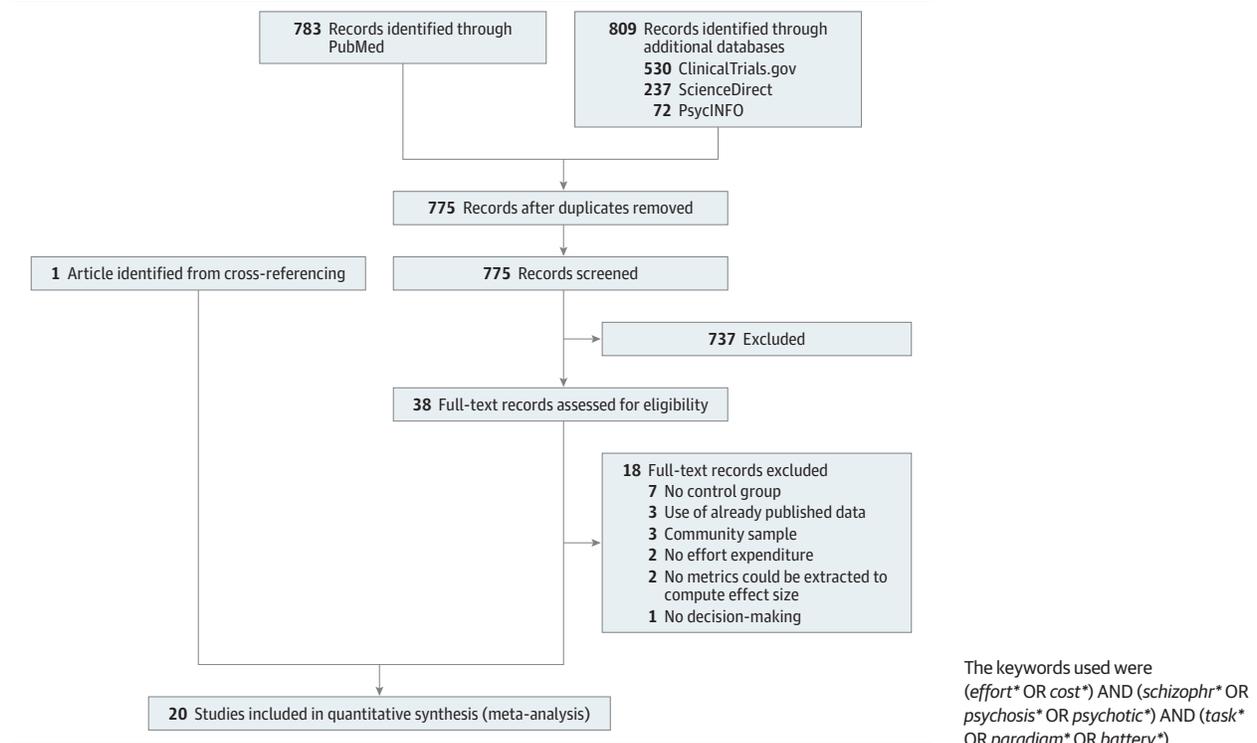
Global heterogeneity of the summary effect size was quantified using Higgins I^2 statistics, with values of less than 40%, 30% to 60%, 50% to 90%, and greater than 75% reflecting heterogeneity that might not be important, may represent moderate heterogeneity, may represent substantial heterogeneity, and may represent considerable heterogeneity, respectively.⁴⁰ The Cochran *Q* test was used to assess heterogeneity, and the significance threshold was set to $P = .10$. Baujat plots were drawn to identify the studies that most influenced the summary effect size and contributed to the heterogeneity.⁴¹ Publication bias was assessed by visual inspection of the funnel plot. An Egger regression test was performed to estimate the significance of potential publication bias.⁴²

Meta-Regression and Subgroup Analysis

Mixed-effects meta-regression models were used to evaluate whether potential continuous confounders were associated with effort-cost decision-making performance in the schizophrenia group, including the age of participants, negative symptoms, antipsychotic dosage measured in CPZ equivalent, proportion of atypical antipsychotics, proportion of trials completed, and the methodologic quality of studies as measured by the Standard Quality Assessment Criteria for Evaluating Primary Research Papers from a Variety of Fields⁴³ total score.

Subgroup analysis using mixed-effects models was carried out to explore whether potential categorical confounders, including the type of required effort (cognitive or physical), the paradigm used (EEfRT, PRT, or DT), the response requirement (preset effort across all participants or individually calibrated effort requirements), and the performance outcome measures (percentage of hard task choices or subjective value or break point), affected the summary effect sizes. Overall effects from independent meta-analyses were obtained by fitting separate random-effects models within each subset of studies. The effect sizes and SEs of individual studies were combined within each model to derive 1 summary effect size per model. Omnibus tests were conducted to analyze whether the summary effect sizes differed significantly. Additional meta-regressions and subgroup analyses were conducted to explore whether relevant confounders also influenced the association between effort-cost decision-making performance and the severity of negative symptoms in the schizophrenia group.

Figure 1. Flowchart of the Selection Process of Effort-Cost Decision-making Studies of Schizophrenia



Results

Study Selection

The primary search yielded 1592 studies published between 1971 and 2021 (Figure 1). Overall, 20 references had usable data and were included in the meta-analysis.^{6-22,24,25,44,45} Studies represented a total of 1503 participants, of whom 666 were controls (306 [45.9%] female; 360 [54.1%] male; mean [SD] age, 34.16 [5.92] years) and 837 had schizophrenia (296 [35.4%] female; 541 [64.6%] male; mean [SD] age, 35.89 [6.70] years). Among patients with schizophrenia, mean (SD) PANSS negative symptoms subscale score was 16.09 (3.79), and mean (SD) CPZ equivalent was 358.06 (44.49) mg. Types of effort-cost decision-making paradigms used across the selected articles were EEfRT (14 studies),^{6-8,13-17,19,20,22,25,44,45} PRT (2 studies),^{9,18} and DT (4 studies).^{10-12,21} We found that 5 studies compared schizophrenia subgroups with high vs low negative symptoms using either the BNSS total score,^{13,21} the PANSS negative subscale score,²⁴ the SANS total score,¹⁷ or the CAINS motivation and pleasure constructs scores.¹⁵ Schizophrenia subgroups were determined using either a median split,^{15,17,21} a mean split,¹³ or a predefined criterion.²⁴ Eight studies calculated correlation coefficients between negative symptom severity and effort-cost decision-making performance.^{9,11,13,15,18,19,21,44} Each study's quality assessment is available in eTable 1 in Supplement 1. Details of included studies are provided in the Table.

Meta-analysis

The meta-analysis showed a significant association between schizophrenia and medium deficit in cost-benefit decision-

making ($k = 20$; effect size, 0.43; 95% CI, 0.30-0.56; $P < .001$). The overall summary effect size is depicted in a forest plot (Figure 2). The between-study heterogeneity was significant and interpreted as unimportant to moderate ($I^2 = 33.1\%$; Q test $P = .08$). The Baujat plot indicated that 1 study mostly influenced the summary effect size and contributed to the heterogeneity (eFigure 3 in Supplement 1). After removing this outlier,⁷ the summary effect size remained significant with a medium magnitude ($k = 19$; effect size, 0.40; 95% CI, 0.28-0.51; $P < .001$). Visual inspection of the funnel plot (eFigure 4 in Supplement 1) and Egger regression test (intercept, 0.27; $P = .63$) suggested low publication bias. The Bayesian meta-analytic model showed similar results ($k = 20$; effect size, 0.44; 95% CI, 0.30-0.58), with a strong amount of evidence supporting the alternative hypothesis (ie, significant effort-cost decision-making impairment in schizophrenia) (Bayes factor in favor of hypothesis vs null hypothesis, 3439). The Rhat statistic indicated that the model converged. The posterior predictive check indicated that the model fit was adequate to describe the data (eFigure 6 in Supplement 1). The leave-one-out sensitivity analysis indicated that 2 studies were outliers^{7,18} (eFigure 5 in Supplement 1). After excluding the outliers, the summary effect size remained medium ($k = 17$; effect size, 0.42; 95% CI, 0.30-0.53), demonstrating robustness to outliers.

In the meta-analysis of correlations between negative symptoms and effort-cost decision-making performance, the summary effect size derived from available correlation coefficients indicated a significant negative correlation with medium effect size ($k = 8$; effect size, -0.33 ; 95% CI, -0.50 to

Table. Characteristics of Included Studies

Source	Patients with schizophrenia			Controls			Paradigm used ^a	Effort type	Performance outcome	Hedges g effect size	P value
	No.	Male, %	Age, mean (SD), y	No.	Male, %	Age, mean (SD), y					
Barch et al, ¹⁶ 2014	59	58	39 (9)	39	49	37 (9)	EEfRT	Physical	Percentage of hard task choices	0.22	.29
Bergé et al, ¹³ 2018	43	61	35 (9)	35	40	28 (7)	EEfRT	Physical	Total selected effort level	0.43	.06
Chang et al, ¹⁷ 2019	45	53	25 (7)	45	40	25 (7)	EEfRT	Physical	Percentage of hard task choices	0.03	.89
Chang et al, ¹¹ 2020	40	40	25 (7)	44	39	24 (7)	DT (COGED)	Cognitive	Subjective value	0.45	.04
Culbreth et al, ¹² 2016	25	52	35 (10)	25	48	36 (7)	DT (COGED)	Cognitive	Subjective value	0.57	.053
Culbreth et al, ¹⁰ 2020	28	71	37 (21)	30	77	35 (11)	DT (COGED)	Cognitive	Subjective value	0.55	.04
Fervaha et al, ²⁵ 2013	16	63	28 (5)	16	56	28 (5)	EEfRT	Physical	Percentage of hard task choices	0.54	.13
Gold et al, ²⁰ 2013	44	64	41 (11)	36	61	39 (11)	EEfRT (BALLOON)	Physical	Percentage of hard task choices	0.24	.29
Hartmann et al, ²¹ 2015	31	81	30 (9)	20	75	32 (7)	DT (physical discounting)	Physical	Subjective value	0.37	.20
Horan et al ¹⁵	94	69	49 (12)	40	60	47 (8)	EEfRT	Physical	Percentage of hard task choices	0.20	.30
Huang et al, ⁶ 2016	23	87	34 (8)	23	65	35 (7)	EEfRT	Physical	Percentage of hard task choices	0.88	.006
McCarthy et al, ⁷ 2016	48	63	48 (6)	27	52	44 (13)	EEfRT	Physical	Percentage of hard task choices	1.23	<.001
Neumann et al, ⁸ 2021	30	80	44 (11)	30	37	32 (10)	EEfRT	Physical	Percentage of hard task choices	0.10	.69
Pretus et al, ¹⁹ 2021	28	64	37 (9)	20	50	31 (9)	EEfRT	Physical	Total selected effort level	0.27	.36
Strauss et al, ¹⁸ 2016	27	67	40 (13)	32	66	38 (11)	PRT (BALLOON)	Physical	Break point	0.03	.92
Treadway et al, ¹⁴ 2015	12	58	39 (10)	15	40	40 (8)	EEfRT	Physical	Total number of hard task choices	0.30	.44
Whitton et al ⁴⁴	91	55	34 (11)	52	58	38 (14)	EEfRT	Physical	Percentage of hard task choices	0.80	<.001
Wolf et al, ⁹ 2014	41	54	42 (11)	37	49	39 (12)	PRT (number comparison)	Cognitive	Break point	0.61	.01
Yang et al, ²² 2021	63	68	30 (7)	43	21	27 (6)	EEfRT	Physical	Percentage of hard task choices	0.54	.008
Zou et al, ⁴⁵ 2020	49	55	30 (7)	57	48	32 (8)	EEfRT	Physical	Percentage of hard task choices	0.46	.02

Abbreviations: COGED, cognitive effort discounting; DT, discounting tasks; EEfRT, effort expenditure for rewards tasks; PRT, progressive ratio tasks.

^a The detailed description of the paradigms can be found in the eMethods in Supplement 1.

−0.15; $P < .001$), while participants with a high number of negative symptoms had a significantly larger impairment in effort-cost decision-making ($k = 5$; effect size, 0.47; 95% CI, 0.10–0.84; $P = .01$) (Figure 3). In the bayesian analysis, similar results were found with moderate and anecdotal supporting evidence (summary effect size and effect size, respectively, for a high number of negative symptoms) (eFigure 7 in Supplement 1).

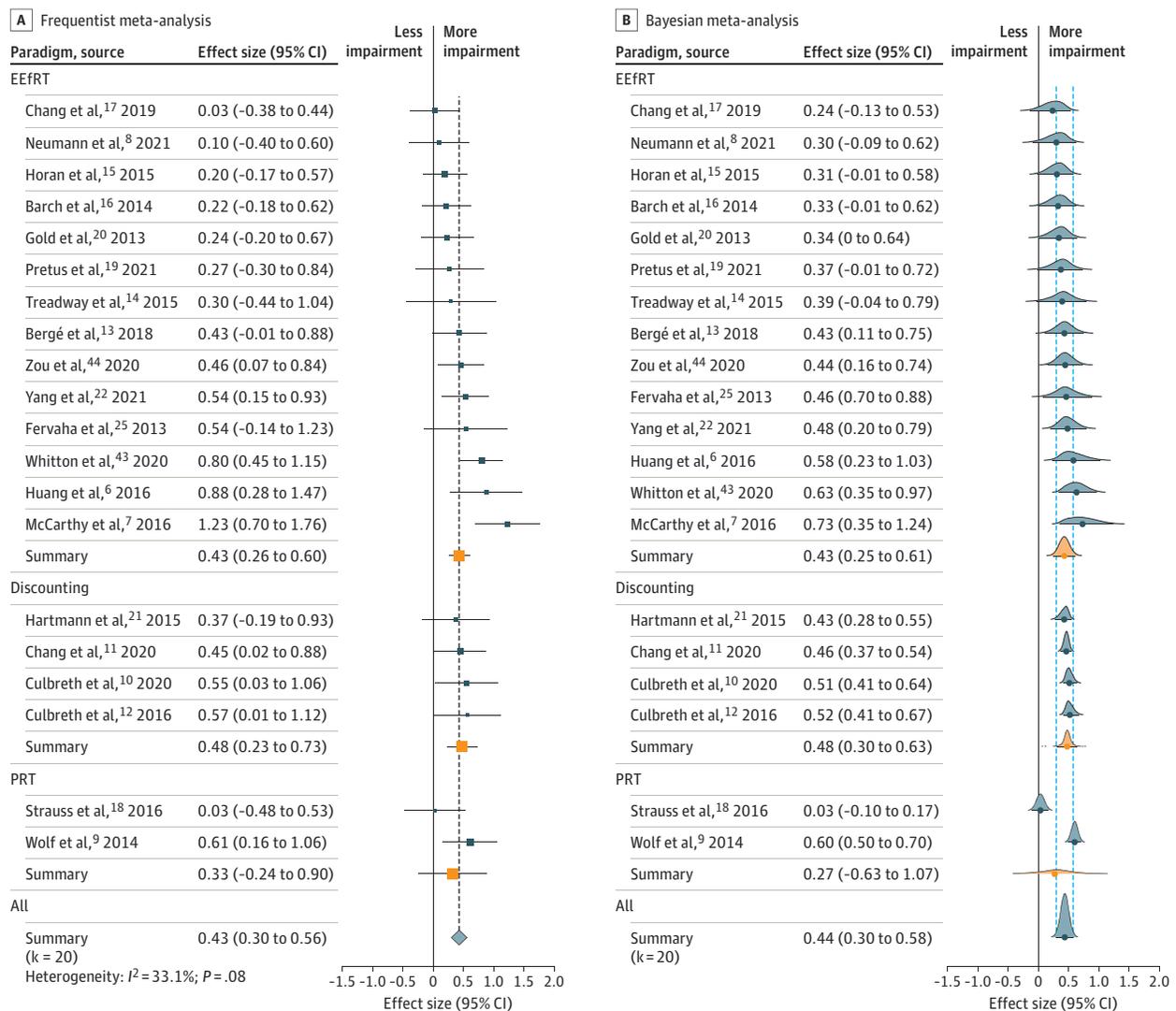
In the meta-analysis of effort-cost decision-making performance between groups across reward magnitudes and reward probability levels, we found that schizophrenia was associated with fewer hard task choices across conditions and in the high reward and high probability condition, while no difference was observed in the low reward and low probability condition across studies (Figure 4). When comparing individual effect sizes, the magnitude of the deficit (ie, the lower willingness to perform hard task choices among

patients with schizophrenia) was significantly higher for high reward and high probability trials compared with low reward and low probability trials ($t, 4.06$; $df = 17.3$; $P < .001$). These results were supported by the bayesian meta-analyses (eFigure 8 in Supplement 1). Further analyses of individual reward and probability conditions are available in eFigures 9 to 12 in Supplement 1.

Meta-Regressions and Subgroup Analysis

The meta-regression did not reveal any significant associations between the age of participants, negative symptoms, antipsychotic dosage measured in CPZ equivalent, proportion of participants taking atypical antipsychotic medication, proportion of trials completed, or methodologic quality of studies and effort-cost decision-making performance in participants with schizophrenia (eTable 2 in Supplement 1). An additional meta-regression was conducted to assess the

Figure 2. Forest Plots of Effort-Cost Decision-making Performance Among Patients With Schizophrenia and Control Individuals



A and B. The dashed vertical lines correspond to the summary effect size found in each meta-analysis. Squares represent Hedges g effect sizes, with horizontal lines representing 95% CIs; the size of the squares represents weight. The diamond represents the summary effect sizes, with the outer points representing the 95% CIs. B. The curves correspond to the posterior distribution of each study and the summary effect sizes. EEfRT indicates effort expenditure for rewards tasks.^{6,22,25,44,45}

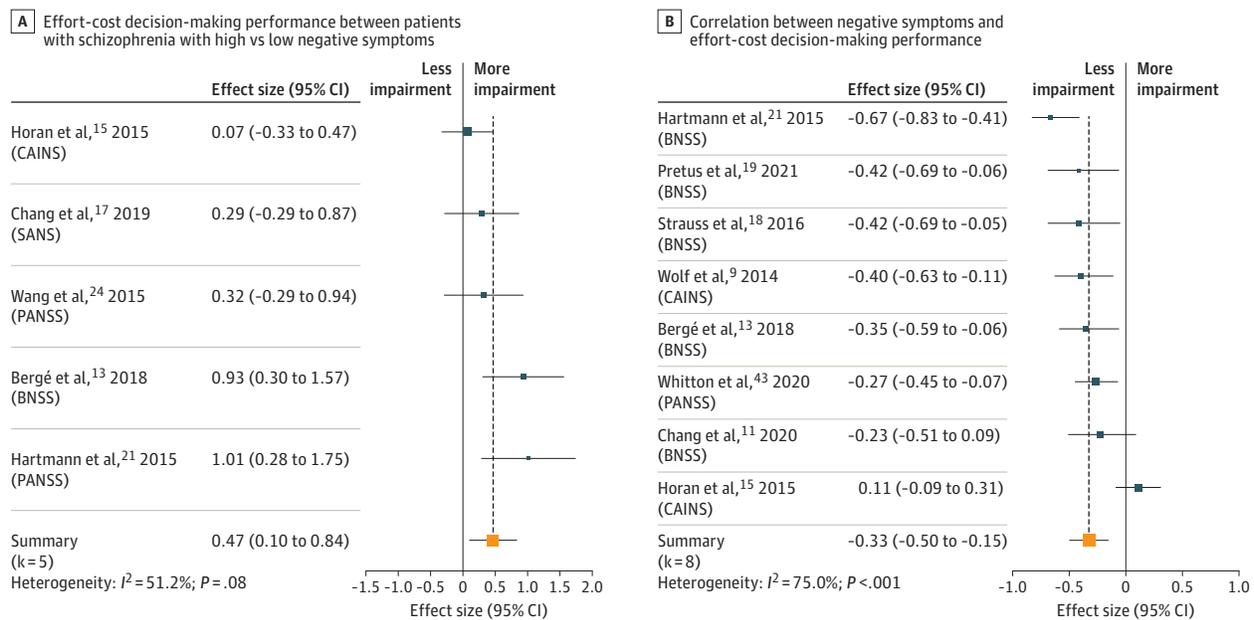
association between negative symptom intensity and percentage of hard task choices in the high reward and high probability condition (ie, in which the magnitude of the deficit was the largest) and yielded no significant effect ($k = 10$; β_1 , 0.02; $P = .51$). The subgroup analysis did not reveal any significant difference across subgroups for the type of required effort, paradigm, response requirement, and performance outcome measures (eTable 2 in Supplement 1). Notably, significant deficits were observed in EEfRT and DT performance, while the effect size was not significant for PRT. The additional meta-regression and subgroup analysis did not reveal any significant effects on the correlation between effort-cost decision-making performance and negative symptoms in participants with schizophrenia except a marginal negative effect of antipsychotic dosage ($k = 6$; β_1 , -0.001 ; $P = .006$) (eTable 3 in Supplement 1).

Discussion

This systematic review and meta-analysis showed a significant medium effect size for task performance impairment in the schizophrenia group, indicating reduced willingness to exert effort for reward. In other words, individuals with schizophrenia had difficulties in using reward information to guide effort expenditure.

Our results further showed that individuals with schizophrenia did not increase their effort specifically for larger rewards. This finding corroborates a study of ecologic momentary assessment that found that participants with schizophrenia set and did as many low-effort objectives but fewer high-effort objectives compared with controls.⁴⁶ This result suggests a deficit that is not consistent with what

Figure 3. Forest Plot of Association Between Negative Symptom Severity and Effort Allocation



Results are from a frequentist meta-analysis. The dashed vertical lines correspond to the summary effect size found in each meta-analysis. Squares represent Hedges *g* effect sizes, with horizontal lines representing 95% CIs; the size of the squares represents weight. BNSS indicates Brief Negative Symptom Scale; CAINS, Clinical Assessment Interview for Negative Systems; and SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms.

would be predicted by standard effort discounting models (which would predict that patients and controls would behave similarly for high-reward trials and differ most for low-reward trials). By contrast, in this study, no significant differences were observed in each reward probability level. This discrepancy may be explained by different patterns of reward devaluation associated with uncertainty and effort (ie, hyperboloid function and concave power function, respectively).^{47,48} It is possible that both controls and people with schizophrenia discounted probability in the same way but that people with schizophrenia had a lower perceived value for reward than controls. Current models from standard decision theory cannot explain why the deficit of effort exertion is largest for high reward (effort discounting models would even predict the opposite). The computational origin of this deficit may be related to recent evidence showing that dependencies exist between effort computation and reward information such that large monetary prospects increased cost estimates for healthy participants.⁴⁹ Clarifying this issue will thus require better descriptions of the interactions between reward information, cognitive impairments,⁵⁰ and effort allocation⁵¹ in individuals with schizophrenia.

At the neural level, it is likely that lower effort-cost decision-making performance is associated with frontostriatal dysfunction in patients with schizophrenia. Abnormal effort-cost computations have been associated with abnormal orbitofrontal cortex-driven reward magnitude representation, update, and maintenance.^{4,52} In parallel, an event-related functional magnetic resonance imaging experiment found weaker neural response in the nucleus accumbens

associated with lower probability to expend high level of effort in participants with schizophrenia compared with controls during EEfRT.⁶ Other mechanisms, such as disruption of prefrontal-mediated action invigoration and selection and impairments in reinforcement learning, may be involved in effort-cost decision-making deficits.⁵³⁻⁵⁵ Further studies are required to better understand the contributions of frontal cognitive control and representation deficits relative to reduced striatal-associated willingness to pursue effort on observed behavioral impairments in patients with schizophrenia.

Negative symptoms translate behaviorally into a reduction of goal-directed behaviors, suggesting that this reduction could be mediated by inflated subjective effort cost.²⁰ Our meta-analysis supports this hypothesis by showing, on one hand, a significant negative association between effort-cost decision-making performance and severity of negative symptoms in patients, and on the other hand, that participants with schizophrenia and a high number of negative symptoms had larger effort-cost decision-making deficits than did participants with few negative symptoms. However, this result must be taken with caution given the small number of studies included in these analyses and the variability in how these negative symptom subgroups were determined (ie, use of different negative symptom scales across studies). To inflate the statistical power of our meta-regression analyses, we investigated a slightly different question: were effort-cost decisions associated with the mean number of negative symptoms across the included studies in the meta-regression? However, the findings of this analysis did not reach significance (either across conditions or in the high effort condition). A possible explanation is that

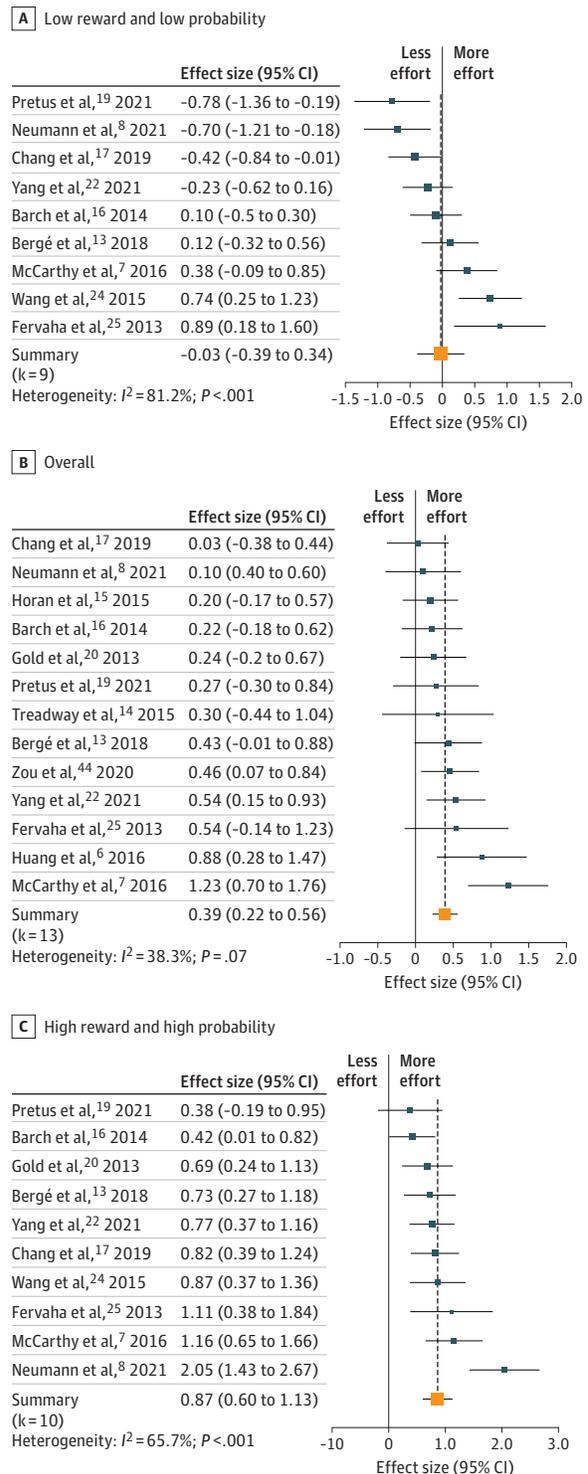
several studies included in the meta-analyses relied on questionnaires containing clinical manifestations that are no longer regarded as part of the consensus statement definition of the negative syndrome of schizophrenia.⁵⁶ Hence, it was recently suggested that abstract thinking and attention impairments included in the PANSS and the SANS questionnaires could be more related to general cognitive impairment,⁵¹ which is thought to develop independently of negative symptom pathways in schizophrenia.⁵⁷ Moreover, total scores of all negative symptom scales typically include assessments of nonmotivational negative symptoms (eg, inability to show emotion, reduction in quantity of words spoken), which are less directly related to effort-cost computations. Finally, the absence of a validated formula to convert CAINS to PANSS scores did not allow us to explore the association between effort allocation performance and the negative syndrome measured by the CAINS.

Effort-cost decision-making performances were not confounded by antipsychotic dosage, corroborating previous reports.^{9,13,15,17-21,23,25} A current limitation is that analyses did not account for varying dopamine receptor affinity across drugs, which is more relevant to the mechanisms involved in the willingness to exert effort for reward.²⁷ Nevertheless, there was no association between the magnitude of the deficit and the proportion of participants taking atypical antipsychotics. The question of potential antipsychotic effects on effort expenditure abilities in the context of schizophrenia could be further studied in future research by comparing antipsychotic drugs that systematically vary in dopamine receptor affinity or different dosages of the same drug.⁴

Limitations

Several limitations to our study must be acknowledged. First, stringent inclusion criteria resulted in few studies being included, and the majority of these studies emanated from the same network of researchers. Second, the results of the random-effects model showed medium heterogeneity, which could be attributed to the inclusion of multiple effort tasks. Although the subgroup analyses did not reveal any significant difference across subgroups for the type of paradigm used to assess effort, we found significant deficits in EEfRT and DT performance and no significant differences in PRT. This failure to detect a difference across PRT studies might be explained by the number of PRT studies included in the meta-analysis ($n = 2$)^{9,18} or by the fact that in the EEfRT and DT paradigms, participants have to choose between 2 effortful options, and in the PRT, one can abandon the task altogether without exerting effort. Nevertheless, the magnitude of the deficit was not associated with the type of effort-cost decision-making paradigm, the type of response requirement, or the performance outcome measure, suggesting that all effort-cost decision-making paradigms included in our meta-analysis may index a common cognitive process that is affected in schizophrenia. Third, important confounders such as cognitive performance and motivation and their associations with task performance were not consistently reported across studies and thus were unusable for analyses. Previous studies^{15,20,50,58} showed

Figure 4. Forest Plots of Effort Expenditure for Rewards Tasks Performance in Each Condition



Results are from a frequentist meta-analysis between patients with schizophrenia and control individuals. The dashed vertical lines correspond to the summary effect size found in each meta-analysis. Squares represent Hedges g effect sizes, with horizontal lines representing 95% CIs; the size of the squares represents weight.

that both better cognitive performance and higher intrinsic motivation were associated with a willingness to exert more effort for high-value choices in patients. This suggests that test performance is not purely a measure of effort-cost ability and requires future effort-cost assessment to consider more systematically cognitive abilities and motivation as potential moderating variables. Finally, a precise disentanglement of the cognitive mechanisms involved in effort-cost decision-making is lacking since paradigms used in the meta-analyzed studies did not allow us to precisely determine the exact origin of altered effort allocation in schizophrenia. Several cognitive mechanisms, such as increased effort sensitivity, decreased sensitivity to reward, or later action selection processes in decision-making, might be involved,^{4,59} and fine-grained computational phenotyping

in a large cohort of patients would be required to address this issue.^{50,60,61}

Conclusions

In this systematic review and meta-analysis of 20 studies, we found that schizophrenia was associated with medium effect size deficits in effort allocation, as indexed by effort-cost decision-making tasks. Future studies should continue to investigate the cognitive mechanisms of abnormal cognitive and physical effort allocation as well as their neurobiological underpinnings. This may be a credible route to potentially highlighting novel indicators of negative symptoms and targets for treatment.

ARTICLE INFORMATION

Accepted for Publication: January 31, 2023.

Published Online: April 12, 2023.

doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.0553

Author Contributions: Drs Bastin and Dondé contributed equally to this manuscript. Ms Blouzard had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Concept and design: Blouzard, Bastin, Dondé.
Acquisition, analysis, or interpretation of data: All authors.

Drafting of the manuscript: Blouzard, Bastin, Dondé.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: All authors.

Statistical analysis: Blouzard, Dondé.

Obtained funding: Bastin, Dondé.

Administrative, technical, or material support: Bastin.

Supervision: Pouchon, Polosan, Bastin, Dondé.

Conflict of Interest Disclosures: Dr Polosan reported receiving financial support from Boston Scientific for an investigator-initiated trial and personal fees from Lundbeck outside the submitted work. Dr Dondé reported receiving grants from the French National Research Agency and personal fees from Lundbeck outside the submitted work. No other disclosures were reported.

Funding/Support: This study was supported by grant ANR-15-IDEX-02 from the French National Research Agency in the framework of the Investissements d'Avenir program (Ms Blouzard and Drs Bastin and Dondé).

Role of the Funder/Sponsor: The sponsor had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Data Sharing Statement: See Supplement 2.

Additional Contributions: James Gold, PhD, Stefan Kaiser, PhD, Jia Huang, PhD, Xinhua Yang, PhD, Suzanne Neumann, PhD, Clara Pretus, PhD, Deanna Barch, PhD, Adam Culbreth, PhD, Sohee Park, PhD, and David Zald, PhD, shared their data without compensation.

REFERENCES

- Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *Lancet*. 2022;399(10323):473-486. doi:10.1016/S0140-6736(21)01730-X
- Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Motivational and neurocognitive deficits are central to the prediction of longitudinal functional outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(4):290-299. doi:10.1111/acps.12289
- Strauss GP, Gold JM. A new perspective on anhedonia in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012;169(4):364-373. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11030447
- Gold JM, Waltz JA, Frank MJ. Effort cost computation in schizophrenia: a commentary on the recent literature. *Biol Psychiatry*. 2015;78(11):747-753. doi:10.1016/j.biopsych.2015.05.005
- Treadway MT, Buckholtz JW, Schwartzman AN, Lambert WE, Zald DH. Worth the "Effort"? the effort expenditure for rewards task as an objective measure of motivation and anhedonia. *PLoS One*. 2009;4(8):e6598. doi:10.1371/journal.pone.0006598
- Huang J, Yang XH, Lan Y, et al. Neural substrates of the impaired effort expenditure decision making in schizophrenia. *Neuropsychology*. 2016;30(6):685-696. doi:10.1037/neu0000284
- McCarthy JM, Treadway MT, Bennett ME, Blanchard JJ. Inefficient effort allocation and negative symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016;170(2-3):278-284. doi:10.1016/j.schres.2015.12.017
- Neumann SR, Glue P, Linscott RJ. Aberrant salience and reward processing: a comparison of measures in schizophrenia and anxiety. *Psychol Med*. 2021;51(9):1507-1515. doi:10.1017/S0033291720000264
- Wolf DH, Satterthwaite TD, Kantrowitz JJ, et al. Amotivation in schizophrenia: integrated assessment with behavioral, clinical, and imaging measures. *Schizophr Bull*. 2014;40(6):1328-1337. doi:10.1093/schbul/sbu026
- Culbreth AJ, Moran EK, Kandala S, Westbrook A, Barch DM. Effort, avolition and motivational experience in schizophrenia: analysis of behavioral and neuroimaging data with relationships to daily motivational experience. *Clin Psychol Sci*. 2020;8(3):555-568. doi:10.1177/2167702620901558
- Chang WC, Westbrook A, Strauss GP, et al. Abnormal cognitive effort allocation and its association with amotivation in first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2020;50(15):2599-2609. doi:10.1017/S0033291719002769
- Culbreth A, Westbrook A, Barch D. Negative symptoms are associated with an increased subjective cost of cognitive effort. *J Abnorm Psychol*. 2016;125(4):528-536. doi:10.1037/abn0000153
- Bergé D, Pretus C, Guell X, et al. Reduced willingness to invest effort in schizophrenia with high negative symptoms regardless of reward stimulus presentation and reward value. *Compr Psychiatry*. 2018;87:153-160. doi:10.1016/j.comppsy.2018.10.010
- Treadway MT, Peterman JS, Zald DH, Park S. Impaired effort allocation in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;161(2-3):382-385. doi:10.1016/j.schres.2014.11.024
- Horan WP, Reddy LF, Barch DM, et al. Effort-based decision-making paradigms for clinical trials in schizophrenia: part 2—external validity and correlates. *Schizophr Bull*. 2015;41(5):1055-1065. doi:10.1093/schbul/sbv090
- Barch DM, Treadway MT, Schoen N. Effort, anhedonia, and function in schizophrenia: reduced effort allocation predicts amotivation and functional impairment. *J Abnorm Psychol*. 2014;123(2):387-397. doi:10.1037/a0036299
- Chang WC, Chu AOK, Treadway MT, et al. Effort-based decision-making impairment in patients with clinically-stabilized first-episode psychosis and its relationship with amotivation and psychosocial functioning. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(5):629-642. doi:10.1016/j.euroneuro.2019.03.006
- Strauss GP, Whearty KM, Morra LF, Sullivan SK, Ossenfort KL, Frost KH. Avolition in schizophrenia is associated with reduced willingness to expend effort for reward on a progressive ratio task. *Schizophr Res*. 2016;170(1):198-204. doi:10.1016/j.schres.2015.12.006
- Pretus C, Bergé D, Guell X, Pérez V, Vilarroya Ó. Brain activity and connectivity differences in reward value discrimination during effort computation in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;271(4):647-659. doi:10.1007/s00406-020-01145-8
- Gold JM, Strauss GP, Waltz JA, Robinson BM, Brown JK, Frank MJ. Negative symptoms of schizophrenia are associated with abnormal

- effort-cost computations. *Biol Psychiatry*. 2013;74(2):130-136. doi:10.1016/j.biopsych.2012.12.022
21. Hartmann MN, Hager OM, Reimann AV, et al. Apathy but not diminished expression in schizophrenia is associated with discounting of monetary rewards by physical effort. *Schizophr Bull*. 2015;41(2):503-512. doi:10.1093/schbul/sbu102
22. Yang X, Huang J, Harrison P, et al. Motivational differences in unipolar and bipolar depression, manic bipolar, acute and stable phase schizophrenia. *J Affect Disord*. 2021;283:254-261. doi:10.1016/j.jad.2021.01.075
23. Docx L, de la Asuncion J, Sabbe B, et al. Effort discounting and its association with negative symptoms in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*. 2015;20(2):172-185. doi:10.1080/13546805.2014.993463
24. Wang J, Huang J, Yang XH, Lui SS, Cheung EF, Chan RC. Anhedonia in schizophrenia: deficits in both motivation and hedonic capacity. *Schizophr Res*. 2015;168(1-2):465-474. doi:10.1016/j.schres.2015.06.019
25. Fervaha G, Graff-Guerrero A, Zakzanis KK, Foussias G, Agid O, Remington G. Incentive motivation deficits in schizophrenia reflect effort computation impairments during cost-benefit decision-making. *J Psychiatr Res*. 2013;47(11):1590-1596. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.08.003
26. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160(1):13-23. doi:10.1176/appi.ajp.160.1.13
27. Salamone JD, Correa M, Farrar A, Mingote SM. Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;191(3):461-482. doi:10.1007/s00213-006-0668-9
28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339(7716):b2535. doi:10.1136/bmj.b2535
29. Chien PF, Khan KS, Siassakos D. Registration of systematic reviews: PROSPERO. *BJOG*. 2012;119(8):904-905. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03242.x
30. van Erp TGM, Preda A, Nguyen D, et al. Converting positive and negative symptom scores between PANSS and SAPS/SANS. *Schizophr Res*. 2014;152(1):289-294. doi:10.1016/j.schres.2013.11.013
31. Kott A, Daniel D. T56: an exploratory analysis converting scores between the PANSS and BNSS. In: Abstracts for the sixth biennial SIRS conference. *Schizophr Bull*. 2018;44(suppl 1):S135-S136.
32. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Accessed February 28, 2023. https://www3.med.unipmn.it/dispense_ebm/2009-2010/Corso%20Perfezionamento%20EBM_Faggiano/NOS_oxford.pdf
33. del Re AC. Package "compute.es." R. Version 0.2-5. R Project for Statistical Computing; 2022. Accessed February 28, 2023. <https://cran.r-project.org/web/packages/compute.es/compute.es.pdf>
34. Package "metafor." R. Version 3.8-1. R Project for Statistical Computing; 2022. Accessed February 28, 2023. <https://cran.r-project.org/web/packages/metafor/index.html>
35. Bürkner PC. brms: an R package for bayesian multilevel models using Stan. *J Stat Softw*. 2017;80(1):1-28. doi:10.18637/jss.v080.i01
36. Carpenter B, Gelman A, Hoffman MD, et al. Stan: a probabilistic programming language. *J Stat Softw*. 2017;76(1):1. doi:10.18637/jss.v076.i01
37. RStudio. Version 3.3.0+. RStudio, PBC. 2020. Accessed December 15, 2021. <https://www.rstudio.com/>
38. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Routledge; 1988.
39. Cooper H, Hedges LV, Valentine J. *The Handbook of Research Synthesis and Meta-analysis*. 2nd ed. Russell Sage Foundation; 2009.
40. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG, eds. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.3. Cochrane; 2022.
41. Baujat B, Mahé C, Pignon JP, Hill C. A graphical method for exploring heterogeneity in meta-analyses: application to a meta-analysis of 65 trials. *Stat Med*. 2002;21(18):2641-2652. doi:10.1002/sim.1221
42. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-634. doi:10.1136/bmj.315.7109.629
43. Kmet LM, Cook LS, Lee RC. *Standard Quality Assessment Criteria for Evaluating Primary Research Papers From a Variety of Fields: Health Technology Assessment Initiative No. 13*. Alberta Heritage Foundation for Medical Research; 2004.
44. Whitton AE, Merchant JT, Lewandowski KE. Dissociable mechanisms underpinning effort-cost decision-making across the psychosis spectrum. *Schizophr Res*. 2020;224:133-140. doi:10.1016/j.schres.2020.09.014
45. Zou YM, Ni K, Wang YY, et al. Effort-cost computation in a transdiagnostic psychiatric sample: differences among patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Psych J*. 2020;9(2):210-222. doi:10.1002/pchj.316
46. Gard DE, Sanchez AH, Cooper K, Fisher M, Garrett C, Vinogradov S. Do people with schizophrenia have difficulty anticipating pleasure, engaging in effortful behavior, or both? *J Abnorm Psychol*. 2014;123(4):771-782. doi:10.1037/abn0000005
47. Białaszek W, Marcowski P, Ostaszewski P. Physical and cognitive effort discounting across different reward magnitudes: tests of discounting models. *PLoS One*. 2017;12(7):e0182353. doi:10.1371/journal.pone.0182353
48. Green L, Myerson J. A discounting framework for choice with delayed and probabilistic rewards. *Psychol Bull*. 2004;130(5):769-792. doi:10.1037/0033-2909.130.5.769
49. Bioud E, Tasu C, Pessiglione M. A computational account of why more valuable goals seem to require more effortful actions. *Elife*. 2022;11:e61712. doi:10.7554/eLife.61712
50. Cooper JA, Barch DM, Reddy LF, Horan WP, Green MF, Treadway MT. Effortful goal-directed behavior in schizophrenia: computational subtypes and associations with cognition. *J Abnorm Psychol*. 2019;128(7):710-722. doi:10.1037/abn0000443
51. Saleh Y, Jarratt-Barnham I, Fernandez-Egea E, Husain M. Mechanisms underlying motivational dysfunction in schizophrenia. *Front Behav Neurosci*. 2021;15:709753. doi:10.3389/fnbeh.2021.709753
52. Décombe A, Brunel L, Capdevielle D, Raffard S. Too much or too little? exploring effort perception in schizophrenia within the framework of motivational intensity theory. *Cogn Neuropsychiatry*. 2020;25(4):312-327. doi:10.1080/13546805.2020.1798220
53. Strauss GP, Waltz JA, Gold JM. A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2014;40(suppl 2):S107-S116. doi:10.1093/schbul/sbt197
54. Gold JM, Waltz JA, Prentice KJ, Morris SE, Heery EA. Reward processing in schizophrenia: a deficit in the representation of value. *Schizophr Bull*. 2008;34(5):835-847. doi:10.1093/schbul/sbn068
55. Hernaes D, Frank MJ, Brown EC, Brown JK, Gold JM, Waltz JA. Impaired expected value computations in schizophrenia are associated with a reduced ability to integrate reward probability and magnitude of recent outcomes. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2019;4(3):280-290. doi:10.1016/j.bpsc.2018.11.011
56. Kumari S, Malik M, Florival C, Manalai P, Sonje S. An assessment of five (PANSS, SAPS, SANS, NSA-16, CGI-SCH) commonly used symptoms rating scales in schizophrenia and comparison to newer scales (CAINS, BNSS). *J Addict Res Ther*. 2017;8(3):324. doi:10.4172/2155-6105.1000324
57. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull*. 2006;32(2):214-219. doi:10.1093/schbul/sbj053
58. Fervaha G, Zakzanis KK, Foussias G, Graff-Guerrero A, Agid O, Remington G. Motivational deficits and cognitive test performance in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(9):1058-1065. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1105
59. Vinckier F, Jaffre C, Gauthier C, et al. Elevated effort cost identified by computational modeling as a distinctive feature explaining multiple behaviors in patients with depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2022;7(11):1158-1169. doi:10.1016/j.bpsc.2022.07.011
60. Collins AGE, Albrecht MA, Waltz JA, Gold JM, Frank MJ. 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):431-439. doi:10.1016/j.biopsych.2017.05.017
61. Geana A, Barch DM, Gold JM, et al. Using computational modeling to capture schizophrenia-specific reinforcement learning differences and their implications on patient classification. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2022;7(10):1035-1046. doi:10.1016/j.bpsc.2021.03.017

Supplementary Online Content

Blouzard E, Pouchon A, Polosan M, Bastin J, Dondé C. Effort-cost decision-making among individuals with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. Published online April 12, 2023. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.0553

eMethods. Search Strategy for Medline, Using PubMed

eFigure 1. Effort Expenditure for Rewards Tasks Trial Description

eFigure 2. Discounting Task Procedure

eFigure 3. Baujat Plot to Assess Studies' Influence on the Pooled Effect Size

eFigure 4. Funnel Plot to Assess Studies' Publication Bias

eFigure 5. Posterior Predictive Check Plot

eFigure 6. Leave-One-Out Sensitivity Analysis Plot

eFigure 7. Forest Plots of the Bayesian Meta-analysis of Association Between Negative Symptom Severity and Effort Allocation

eFigure 8. Forest Plots of the Bayesian Meta-analyses of Effort Expenditure for Rewards Tasks Performance Across Conditions

eFigure 9. Forest Plots of the Frequentist Meta-analyses of Effort Expenditure for Rewards Tasks Performance Across Reward Conditions

eFigure 10. Forest Plots of the Bayesian Meta-analyses of Effort Expenditure for Rewards Tasks Performance Across Reward Conditions

eFigure 11. Forest Plots of the Frequentist Meta-analyses of Effort Expenditure for Rewards Tasks Performance Across Probability Conditions

eFigure 12. Forest Plots of the Bayesian Meta-analyses of Effort Expenditure for Rewards Tasks Performance Across Probability Conditions

eTable 1. Study Quality Assessment as Indexed by Newcastle-Ottawa Scale

eTable 2. Results of the Effort–Cost Decision-making Meta-regression

eTable 3. Results of the Negative Symptom Associations Meta-regression

eReferences

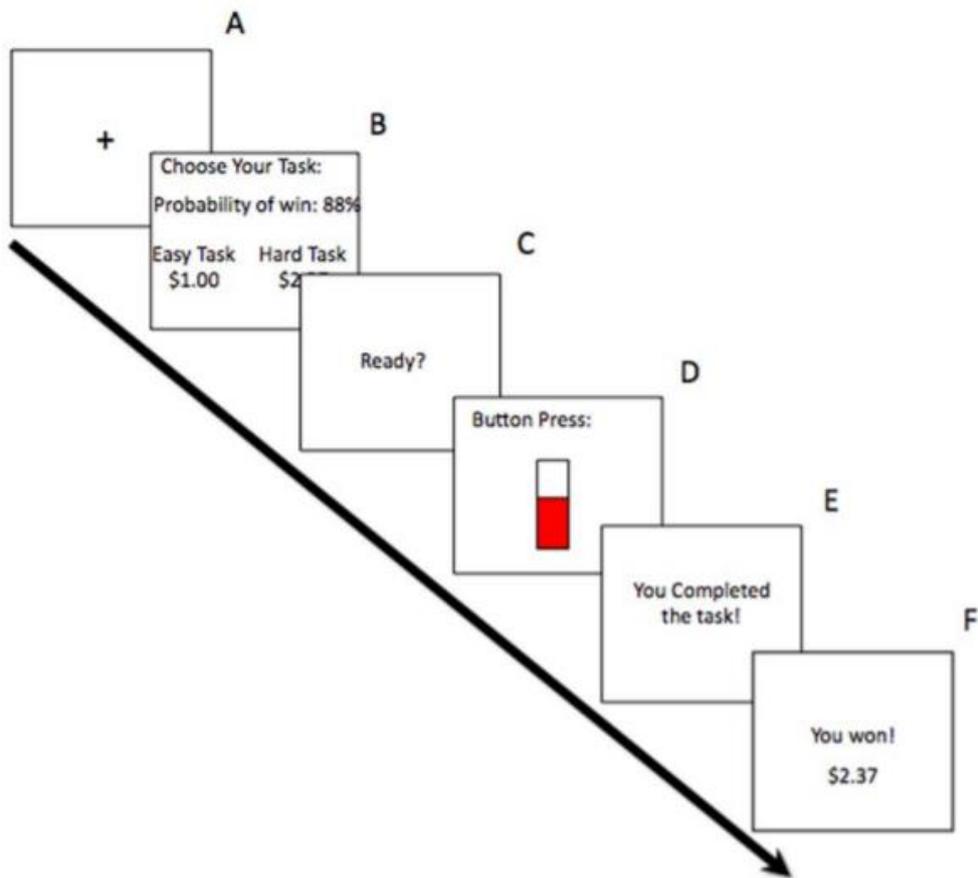
This supplementary material has been provided by the authors to give readers additional information about their work.

1. eMETHODS

1.1. Paradigm description

a. Effort Expenditure for Reward Task (EEfRT) and derived tasks

An EEfRT has the following characteristics: (i) randomized sets of at least two conditions from easy to hard, (ii) varying amounts of speeded manual button pressing or grip squeezing to reach a given level of force, (iii) at least two contrasted levels of difficulty rewards (easy vs. hard), (iv) different levels of probability to obtain reward in each difficulty level. The outcome is usually the proportion of hard task choices across conditions 1.



eFigure 1: Effort Expenditure for Rewards Tasks Trial Description.

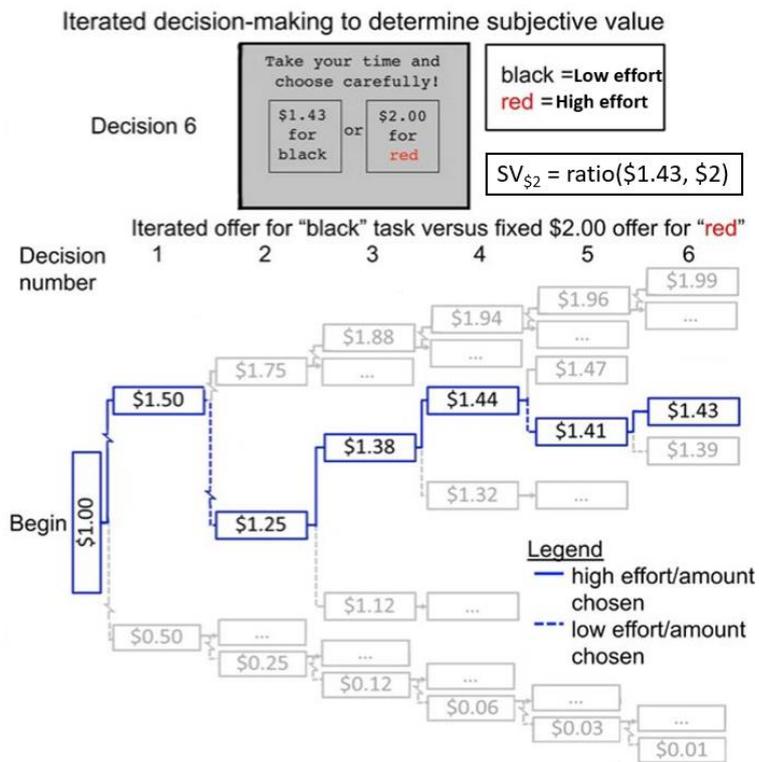
A: fixation cross; B: subject is informed of the rewards in each condition and of the probability of winning this reward upon task completion; C: trial begins; D: button presses to complete the task. There were more button presses for the hard compared to the easy task; E: Feedback on task completion; F: Feedback on the money won 1.

b. Progressive Ratio Task (PRT)

A PRT has the following characteristics: (i) multiple series of trials, (ii) each completed series associated with a reward, (iii) a series is comprised of cognitive or physical effort that subjects can choose to engage in or give up the series altogether, (iv) increasing difficulty of the series of trials. The outcome is usually the breakpoint i.e.; highest amount of effort a subject is willing to expend for a given reward ^{2,3}.

c. Discounting Tasks

A discounting task has the following characteristics: (i) a series of choices between a low effort or effort-free option that yields smaller amount of money, (ii) against a more difficult option that yields larger amounts of money, (iii) the effort to perform are grip squeezing, number sorting, finger tapping, N-back memory task (i.e., remembering symbols N steps ago). The outcome is the subjective values (SV) of each reward level. It is calculated by the ratio of the default amount of reward and the indifference amount of reward between high effort and the low reference effort. It reflects how reward is devalued by effort ^{4,5}.



eFigure 2: Discounting Task Procedure.

Adapted from Culbreth et. Al. (2016)⁵.

1.2. Negative symptoms conversion equations

From SANS total score to PANSS negative score ⁶: $PANSS_{neg} = \frac{1}{2.1002} \times SANS_{tot} + 8.376$

From BNSS total to PANSS negative score ⁷: $PANSS_{neg} = \frac{1}{2.1} \times BNSS_{tot} + 11.64$

1.3. Bayesian procedure

A Bayesian random-effects model was used to derive a summary ESg. Weakly informative priors on the distribution of the true effect size and the heterogeneity were used to avoid over-estimation of the summary effect size. We ran the model using four Markov chain Monte Carlo (MCMC) analyses with 20000 iterations and 5000 warm-up iterations. A Bayesian approach was used to quantify the amount of evidence for the null hypothesis H0 (no significant effort-cost decision-making impairment in schizophrenia) compared to the alternative hypothesis H1 (significant effort-cost decision-making impairment in schizophrenia). The Bayes factor (BF), which is the ratio of the marginal likelihoods of both hypotheses, was calculated to compute the amount of evidence with $BF_{10} = 1/BF_{01}$ (BF_{10} = ratio of evidence supporting H1, BF_{01} = ratio of evidence supporting H0). Ratios were interpreted according to Cohen's guidelines ($BF_{10} \in [1:3]$ = evidence supporting H1 is anecdotal, $BF_{10} \in [3:10]$ = moderate, $[10:30]$ = strong, $[30:100]$ = very strong, >100 = extremely strong ⁸). A leave-one-out sensitivity analysis was run to identify outliers. Model convergence was assessed with the Rhat statistic (expected to be close to 1.0). Posterior predictive checks assessed the adequacy of the model fit to the data.

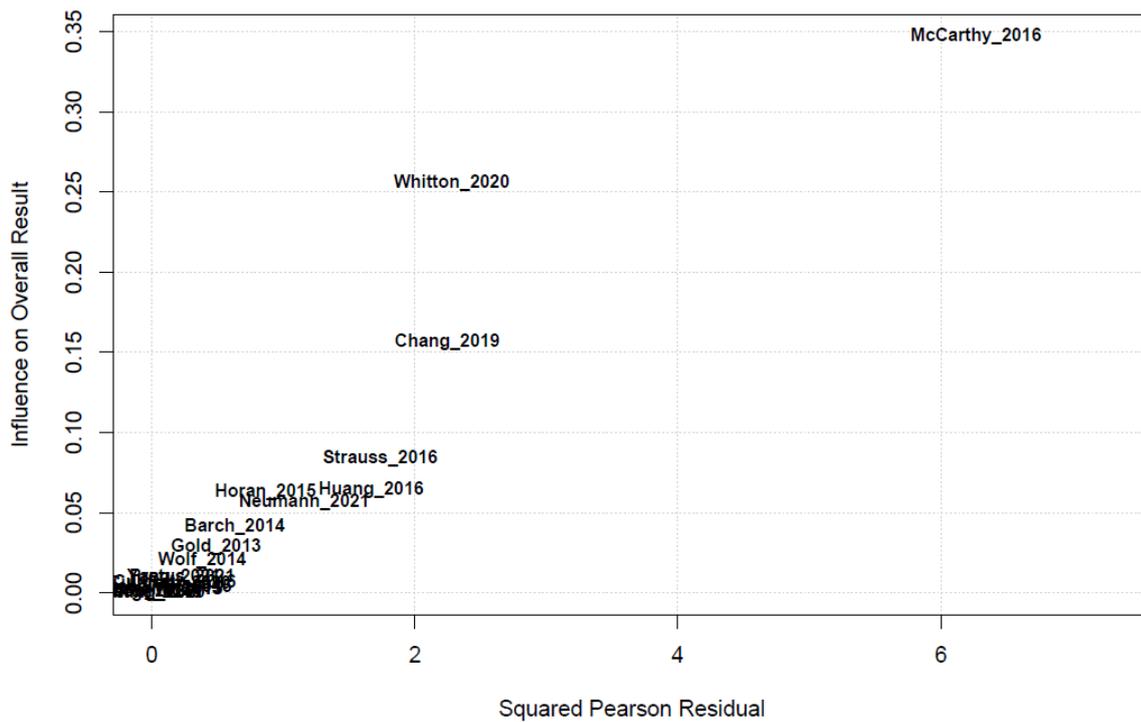
2. SUPPLEMENTARY RESULTS

We conducted meta-analyses to independently explore the effects of reward magnitude levels and reward probability levels. Schizophrenia was associated with a significant deficit of effort-cost decision-making across reward magnitude levels ($ESg_{overall-magnitude(k=10)} = 0.67 [0.42:0.92]$, $P < .01$) and in high reward level ($ESg_{magnitude-high(k=9)} = 0.73 [0.53:0.94]$, $P < .01$), while no significant deficit was revealed in low and mid-levels ($ESg_{magnitude-low(k=8)} = 0.59 [-0.73:1.92]$, $P = .38$; $ESg_{magnitude-mid(k=4)} = 0.45 [-0.04:0.94]$, $P = .07$) (eFigures 9-10). Schizophrenia was associated with a significant deficit of effort-cost decision-making across reward probability levels ($ESg_{probability-overall(k=9)} = 0.96 [0.33:1.58]$, $P = .003$), while no significant deficit was revealed in each level (Low, i.e. < 20% probability: $ESg_{probability-low(k=5)} = 0.80 [-0.24:1.85]$, $P = .13$; Mid, i.e. 50% probability: $ESg_{probability-mid(k=6)} = 1.62 [-0.67:3.91]$, $P = .17$; High, i.e. > 80% probability: $ESg_{probability-high(k=7)} = 1.88 [-0.42:4.19]$, $P = .11$) (eFigure 11). These results were supported by the Bayesian meta-analyses (eFigures 10-12).

According to the Bayesian model, schizophrenia was also associated with fewer hard task choices across reward and probability levels ($ESg_{overall(k=13)} = 0.39 [0.21:0.57]$; $BF_{10} = 90.02$) which was supported by very strong evidence in high reward conditions ($ESg_{high/high(k=10)} = 0.87 [0.54:1.18]$; $BF_{10} = 414.42$), while evidence supporting a deficit in low reward conditions across studies was anecdotal ($ESg_{low/low(k=9)} = -0.01 [-0.43:0.42]$; $BF_{10} = 0.19$) (eFigure 8).

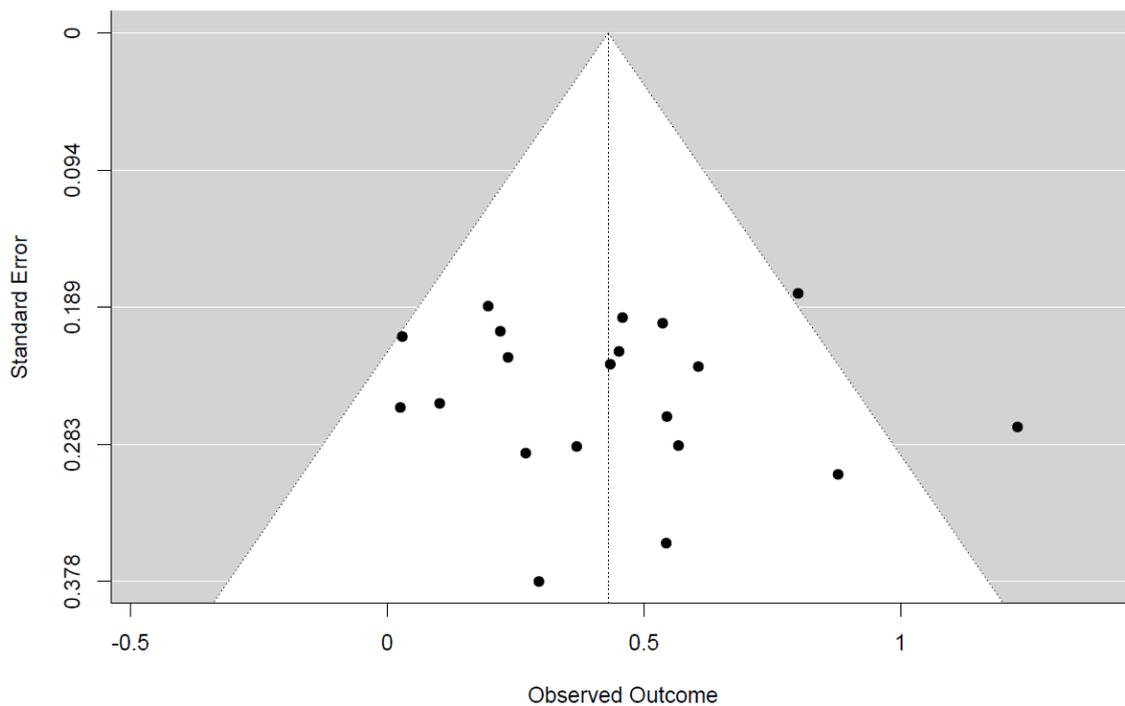
eTable 1. Study Quality Assessment as Indexed by Newcastle-Ottawa Scale

Study	Selection	Comparability	Exposure	Total
(Barch et al., 2014) ⁹	3	2	3	8
(Bergé et al., 2018) ¹⁰	3	2	2	7
(Chang et al., 2019) ¹¹	3	2	2	7
(Chang et al., 2020) ¹²	3	2	2	7
(Culbreth et al., 2016) ⁵	3	1	1	5
(Culbreth et al., 2020) ¹³	3	1	1	5
(Docx et al., 2015) ¹⁴	2	1	2	5
(Fervaha et al., 2013) ¹⁵	2	1	3	6
(Gold et al., 2013) ¹⁶	3	1	2	6
(Hartmann et al., 2015) ¹⁷	1	2	3	6
(Horan et al., 2015) ¹⁸	2	1	1	4
(Huang et al., 2016) ¹⁹	3	2	2	7
(McCarthy et al., 2016) ²⁰	3	1	2	6
(Neumann et al., 2021) ²¹	2	0	2	4
(Pretus et al., 2021) ²²	1	0	3	4
(Strauss et al., 2016) ³	3	1	3	7
(Treadway et al., 2015) ²³	3	1	3	7
(Wang et al., 2015) ²⁴	3	2	2	7
(Whitton et al., 2020) ²⁵	2	1	2	5
(Wolf et al., 2014) ²	2	1	2	5
(Yang et al., 2021) ²⁶	2	0	3	5
(Zou et al., 2020) ²⁷	3	2	3	8



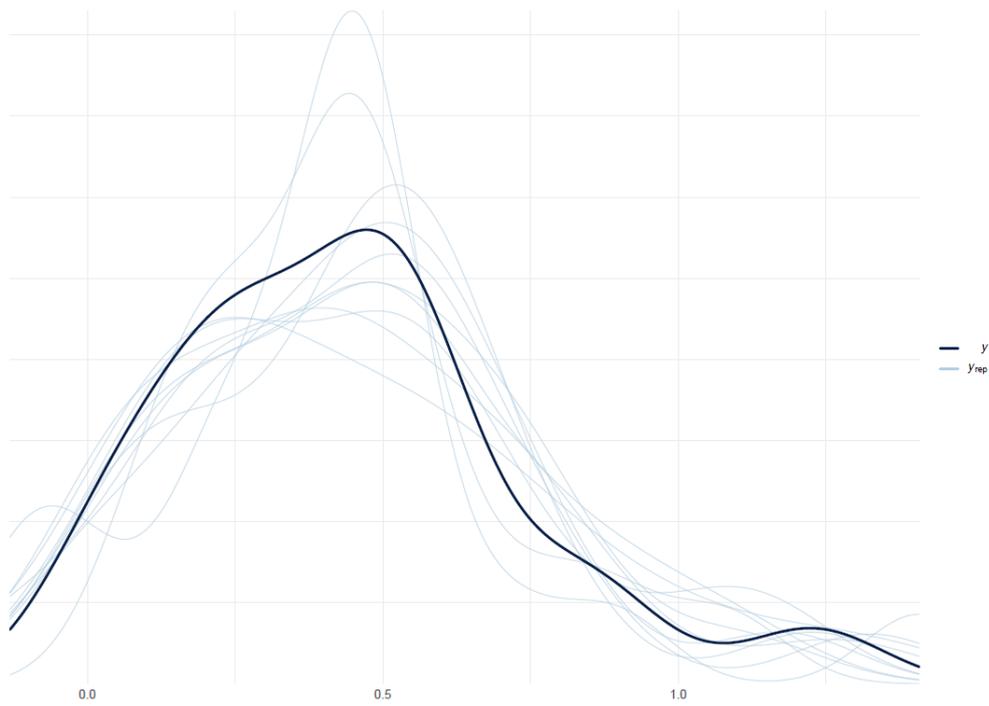
eFigure 3. Baujat Plot to Assess Studies' Influence on the Pooled Effect Size

The squared Pearson residual (x-axis) represents the contribution of each study to the overall heterogeneity Q_e i.e., the difference between a given study's effect and the overall effect divided by a given study's variance. The influence on overall result (y-axis) represents the contribution of each study to the pooled effect size i.e., the difference of between the pooled effect sizes with and without each given study divided by variance without each given study. Thus the most influential studies are on the top right of the graph 20.



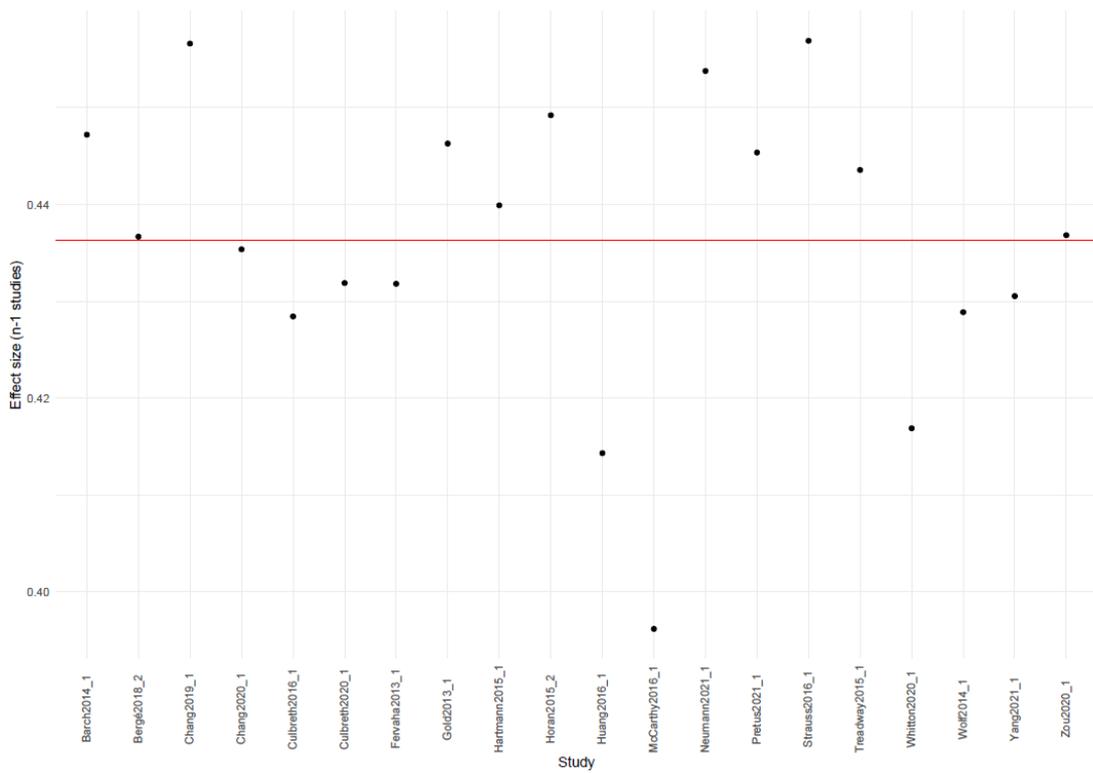
eFigure 4. Funnel Plot to Assess Studies' Publication Bias

Each dot represents a study. The white triangle area represents the 95% confidence interval (CI) of the effect size. The dashed line in the middle of the triangle corresponds to the pooled effect size. Dots in the grey area are outliers. The x-axis represents the effect size of each study. The y-axis represents the standard error of the effect size of each study (note that the higher a study is on y-axis the lower its standard error)²⁸.



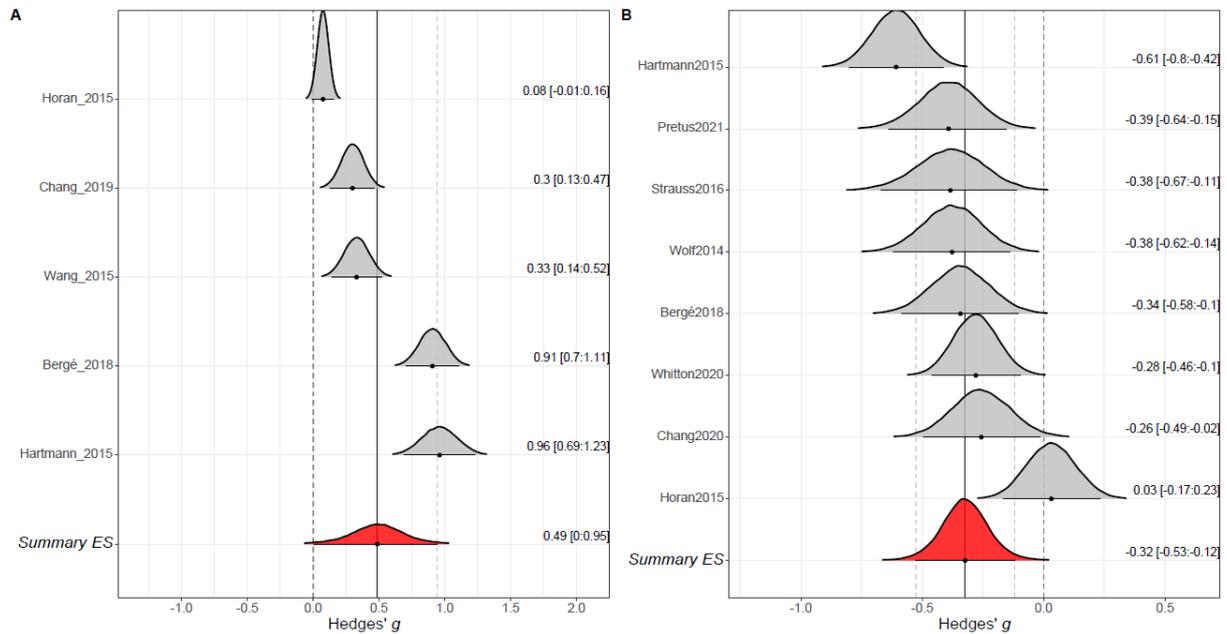
eFigure 5. Posterior Predictive Check Plot

This plot is generated by simulating data randomly drawn from the posterior predictive distribution (y_{rep}) and compared to the distribution of the observed data (y). If the model fits the data well, the distributions are similar; this is the case here.



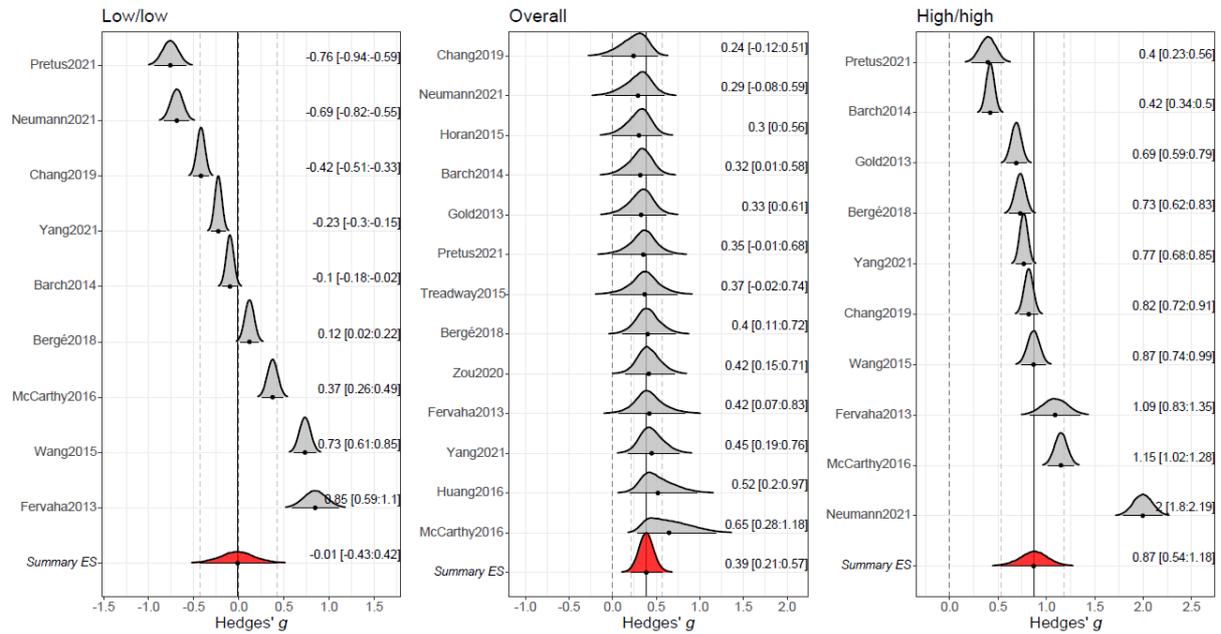
eFigure 6. Leave-One-Out Sensitivity Analysis Plot

The red line is the summary effect size when the outliers are kept. Each black dot corresponds to the effect size when the given study on the x-axis is removed. The output of the leave-one-out analysis is a range of effect sizes inside which the summary effect size must be when the study is left out from the analysis. Studies outside this range are considered outliers and removed from further analyses.



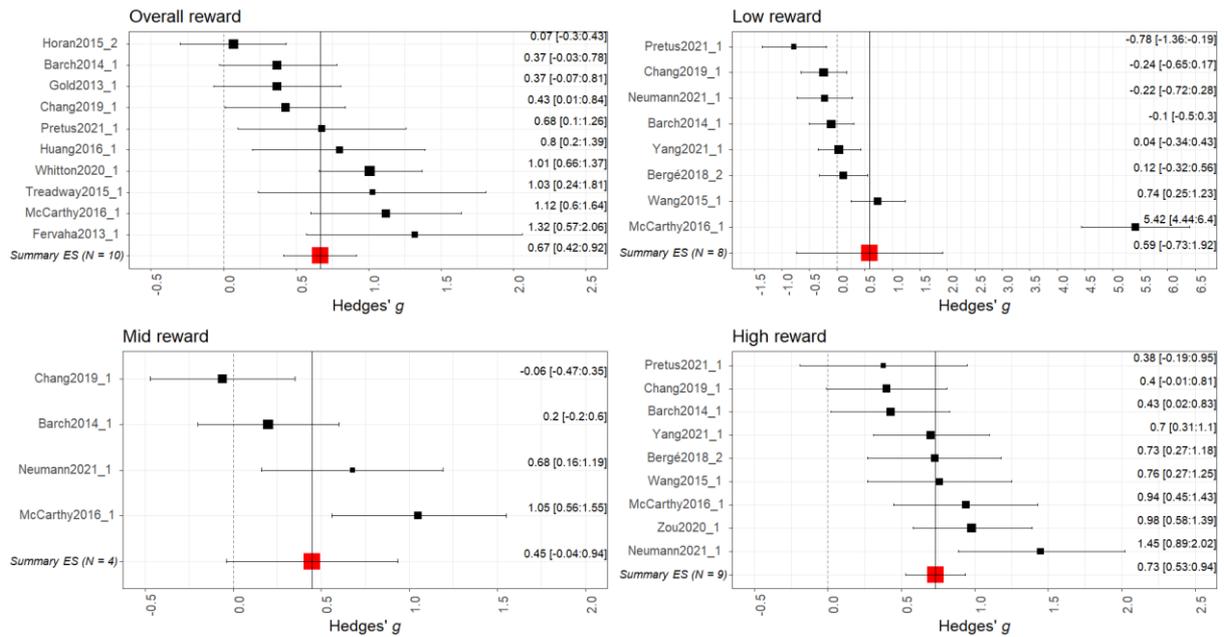
eFigure 7. Forest Plot of the Bayesian Meta-analyses of Association Between Negative Symptom Severity and Effort Allocation

Bayesian meta-analysis of A. Effort-cost decision making performance between subjects with schizophrenia with high negative symptoms vs. low negative symptoms B. Correlation coefficients between negative symptoms and effort-cost decision-making performance. The curves correspond to the posterior distribution of each study and of the summary effect sizes (red). The included studies were: Bergé_2018²⁹, Chang_2019³⁰, Chang_2020¹², Hartmann_2015³¹, Horan_2015³², Pretus_2021³³, Strauss_2016³⁴, Wang_2015³⁵, Whitton_2020³⁶, Wolf_2014³⁷.

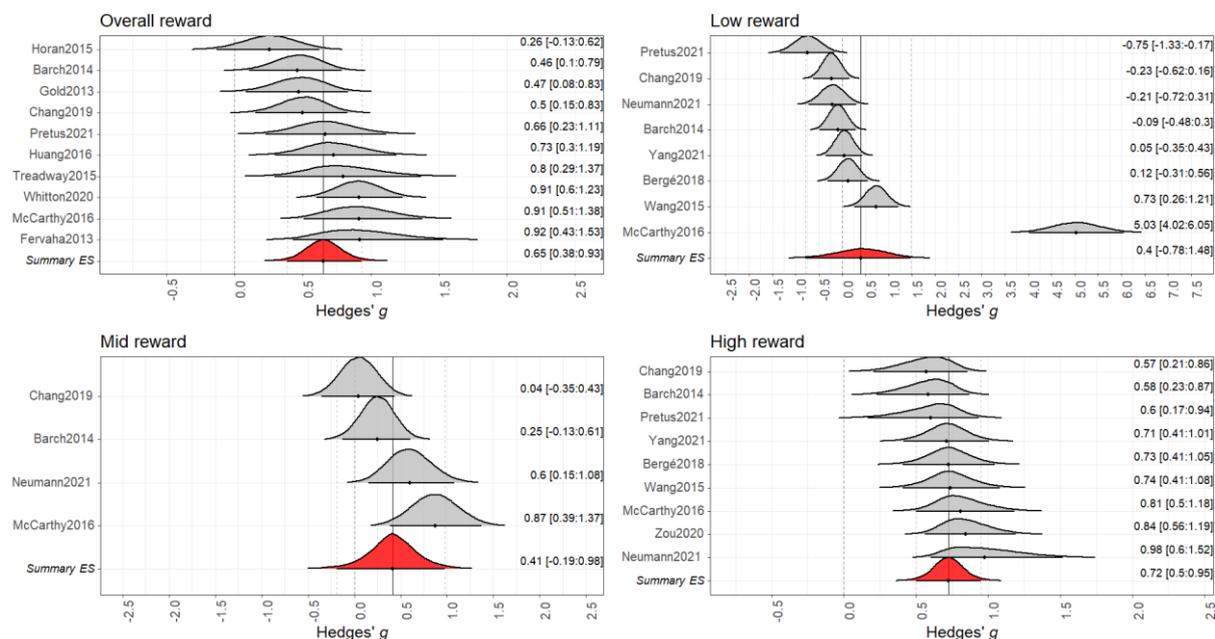


eFigure 8. Forest Plots of the Bayesian Meta-analyses of Effort Expenditure for Rewards Tasks Performance Across Conditions (reward level/ reward probability)

The curves correspond to the posterior distribution of each study and of the summary effect sizes (red). The included studies were: Barch_2014³⁸, Bergé_2018²⁹, Chang_2019³⁰, Fervaha_2013³⁹, Gold_2013⁴⁰, Horan_2015³², Huang_2016⁴¹, McCarthy_2016⁴², Neumann_2021⁴³, Pretus_2021³³, Treadway_2015⁴⁴, Wang_2015³⁵, Yang_2021⁴⁵, Zou_2021⁴⁶.

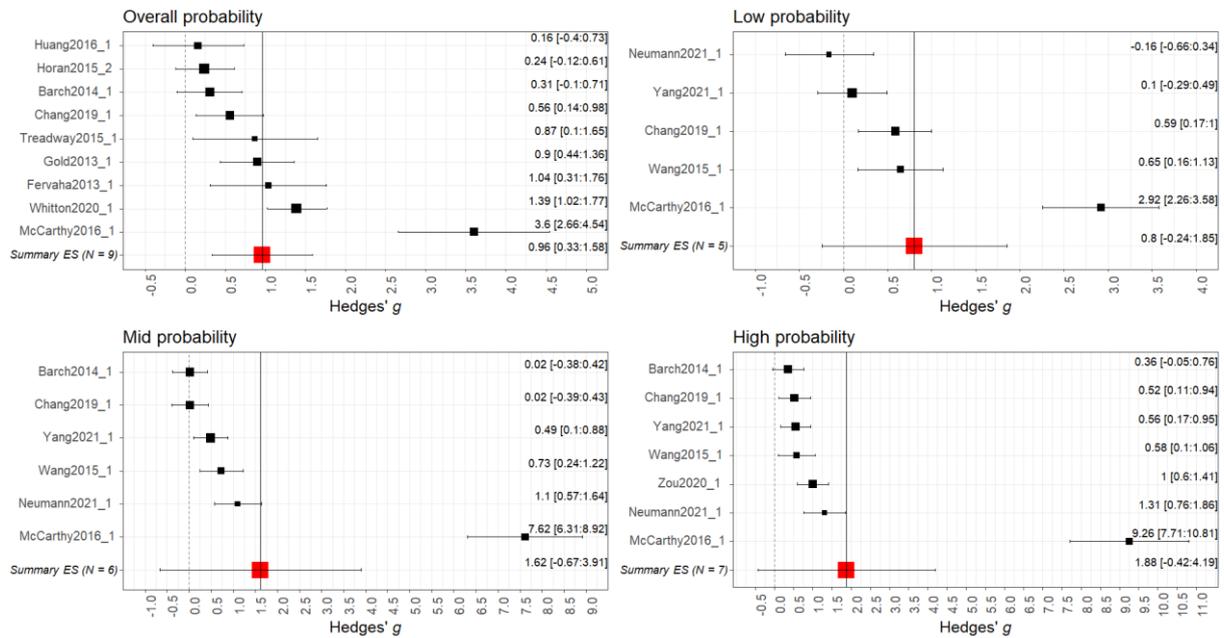


eFigure 9. Forest Plots of the Frequentist Meta-analyses of Effort Expenditure for Rewards Tasks Performance Across Reward Conditions. The top left panel is over all reward conditions. The top right panel represents low level of reward. The bottom left represents intermediate level of reward. The bottom right represents high level of reward. The size of the square is proportional to the sample size of each study. The summary effect sizes for each condition are represented by the red square at the bottom of each plot. The included studies were: Barch_2014³⁸, Bergé_2018²⁹, Chang_2019³⁰, Fervaha_2013³⁹, Gold_2013⁴⁰, Horan_2015³², Huang_2016⁴¹, McCarthy_2016⁴², Neumann_2021⁴³, Pretus_2021³³, Treadway_2015⁴⁴, Wang_2015³⁵, Yang_2021⁴⁵, Zou_2021⁴⁶.

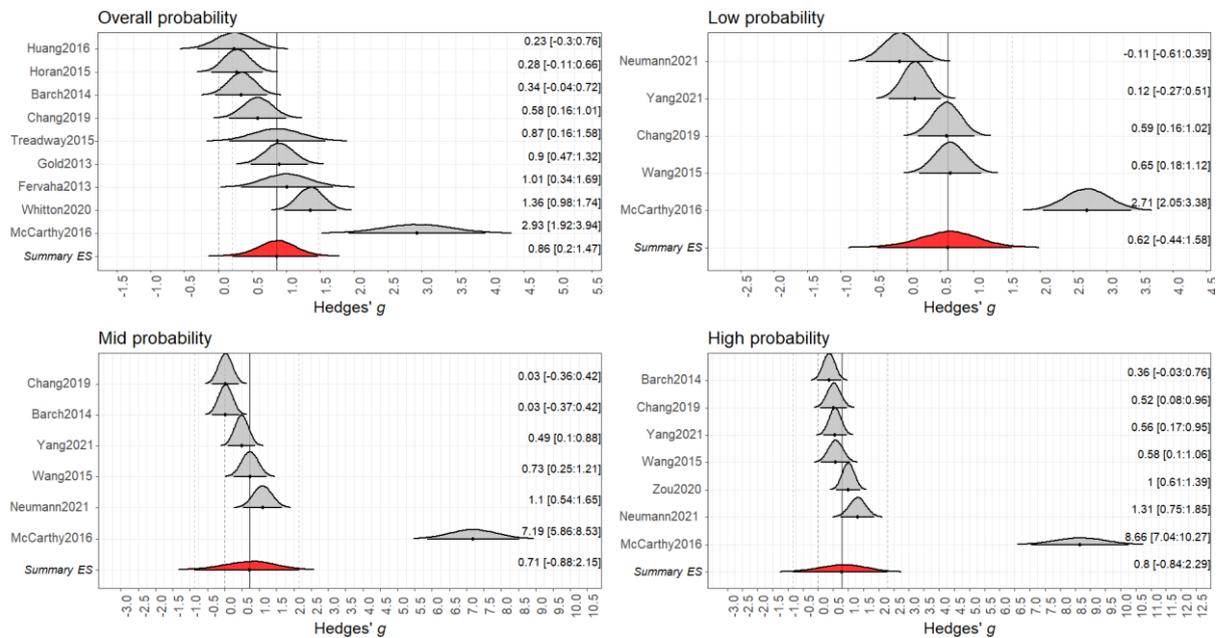


eFigure 10. Forest Plots of the Bayesian Meta-analyses of Effort Expenditure for Rewards Tasks Performance Across Reward Conditions. The order of the conditions is the same as eFigure 9. The curves correspond to the posterior distribution of each study and of the summary effect sizes (red).

According to the Bayesian framework, schizophrenia was associated with a deficit of effort-cost decision-making across conditions and in high reward and the evidence was extremely strong ($ESg_{reward-overall (k=10)} = 0.65 [0.38:0.93]$; $BF_{10} = 226.97$; High: $ESg_{reward-high (k=9)} = 0.72 [0.50:0.95]$; $BF_{10} = 957.7$), while evidence for a deficit in low and mid reward levels was anecdotal (Low: $ESg_{reward-low (k=8)} = 0.40 [-0.78:1.48]$; $BF_{10} = 0.75$; Mid: $ESg_{reward-mid (k=4)} = 0.41 [-0.19:0.98]$; $BF_{10} = 1.13$) (e Figure e10). The included studies were: Barch_2014³⁸, Bergé_2018²⁹, Chang_2019³⁰, Fervaha_2013³⁹, Gold_2013⁴⁰, Horan_2015³², Huang_2016⁴¹, McCarthy_2016⁴², Neumann_2021⁴³, Pretus_2021³³, Treadway_2015⁴⁴, Wang_2015³⁵, Yang_2021⁴⁵, Zou_2021⁴⁶.



eFigure 11. Forest Plots of the Frequentist Meta-analyses of Effort Expenditure for Rewards Tasks Performance Across Probability Conditions. The top left panel is over all probability conditions. The top right panel represents low level of probability. The bottom left represents intermediate level of probability. The bottom right represents high level of probability. The summary effect sizes for each condition are represented by the red square at the bottom of each plot. The included studies were: Barch_2014³⁸, Chang_2019³⁰, Fervaha_2013³⁹, Gold_2013⁴⁰, Horan_2015³², Huang_2016⁴¹, McCarthy_2016⁴², Neumann_2021⁴³, Treadway_2015⁴⁴, Wang_2015³⁵, Yang_2021⁴⁵, Zou_2021⁴⁶.



eFigure 12. Forest Plots of the Bayesian Meta-analyses of Effort Expenditure for Rewards Tasks Performance Across Probability Conditions. The curves correspond to the posterior distribution of each study and of the summary effect sizes (red). In the Bayesian analysis, schizophrenia was associated with deficit of effort-cost decision-making across conditions with moderate evidence ($ESg_{\text{proba-overall}}(k=9) = 0.86 [0.19:1.47]$; $BF_{10} = 8.96$), while deficits in individual levels were supported by anecdotal evidence (Low, i.e. < 20% probability: $ESg_{\text{proba-low}}(k=5) = 0.62 [-0.44:1.58]$; $BF_{10} = 1.29$; Mid, i.e. 50% probability: $ESg_{\text{proba-mid}}(k=6) = 0.71 [-0.88:2.15]$; $BF_{10} = 1.26$; High, i.e., > 80% probability: $ESg_{\text{proba-high}}(k=7) = 0.80 [-0.84:2.29]$; $BF_{10} = 1.44$). The included studies were: Barch_2014³⁸, Chang_2019³⁰, Fervaha_2013³⁹, Gold_2013⁴⁰, Horan_2015³², Huang_2016⁴¹, McCarthy_2016⁴², Neumann_2021⁴³, Treadway_2015⁴⁴, Wang_2015³⁵, Yang_2021⁴⁵, Zou_2021⁴⁶.

eTable 2. Results of the Effort–Cost Decision-making Meta-Regression

	Estimate			SE			p-value	k
Age	0.0047			0.01			0.65	20
Antipsychotic dosage	-0.0002			0.0006			0.74	15
Antipsychotic type	-0.18			0.73			0.81	14
PANSS negative symptoms	0.0052			0.02			0.77	17
Physical vs. cognitive effort	physical	cognitive		physical	cognitive		0.42	20
	0.40***	0.54***		0.07	0.15			
Proportion of completed trials	0.03			0.05			0.54	8
Study quality	-0.02			0.05			0.74	20
Paradigm type	DT	EEfRT	PRT	DT	EEfRT	PRT	0.87	20
	0.48**	0.43***	0.34	0.16	0.08	0.22		
Performance outcome measure	%age htc		SV/breakpoint	%age htc		SV/breakpoint	0.99	20
	0.43***		0.43***	0.08		0.13		
Calibrated vs. preset tasks	Calibrated	Preset		Calibrated	Preset		0.51	20
	0.32	0.45***		0.18	0.07			

Negative symptom levels were converted in PANSS negative subscale equivalent. Antipsychotic levels were converted in CPZ equivalent. In the categorical meta-regression, effect-size estimates are available for both categories. htc = hard task choices. P-value of the difference between the effect size and zero: ***: $p < 0.001$. **: $p < 0.01$.

eTable 3: Results of the Negative Symptom Associations Meta-regression

	Estimate			SE			p-value	k
Age	0.02			0.01			0.10	8
Antipsychotic dosage	-0.001**			0.0004			0.0062	6
Antipsychotic type	-0.17			1.35			0.90	7
Physical vs. cognitive effort	physical	cognitive		physical	cognitive		0.94	8
	-0.33	-0.32		0.11	0.19			
Proportion of completed trials	NA			NA			NA	2
Study quality	-0.07			0.07			0.32	8
Paradigm type	DT	EEfRT	PRT	DT	EEfRT	PRT	0.42	8
	-0.47**	-0.22	-0.41*	0.17	0.12	0.18		
Performance outcome measure	%age htc		SV/breakpoint	%age htc		SV/breakpoint	0.16	8
	-0.22		-0.44***	0.11		0.12		
Calibrated vs. preset tasks	Calibrated		Preset	Calibrated		Preset	0.75	8
	-0.28		-0.34**	0.18		0.11		
Scale used	BNSS	CAINS	PANSS	BNSS	CAINS	PANSS	0.26	8
	-0.43***	-0.12	-0.27	0.11	0.16	0.21		

Antipsychotic levels were converted in CPZ equivalent. In the categorical meta-regression, effect-size estimates are available for both categories. htc = hard task choices. P-value of the difference between the effect size and zero: ***: p < 0.001. **: p < 0.01.

eReferences

1. Treadway MT, Buckholtz JW, Schwartzman AN, Lambert WE, Zald DH. Worth the “EEfRT”? The effort expenditure for rewards task as an objective measure of motivation and anhedonia. *PLoS One*. 2009;4(8):e6598. doi:10.1371/journal.pone.0006598
2. Wolf DH, Satterthwaite TD, Kantrowitz JJ, et al. Amotivation in schizophrenia: Integrated assessment with behavioral, clinical, and imaging measures. *Schizophr Bull*. 2014;40(6):1328-1337. doi:10.1093/schbul/sbu026
3. Strauss GP, Whearty KM, Morra LF, Sullivan SK, Ossenfort KL, Frost KH. Avolition in schizophrenia is associated with reduced willingness to expend effort for reward on a Progressive Ratio task. *Schizophr Res*. 2016;170(1):198-204. doi:10.1016/j.schres.2015.12.006
4. Hartmann-Riemer M, Kirschner M, Kaiser S. Effort-based decision-making paradigms as objective measures of apathy in schizophrenia? *Curr Opin Behav Sci*. 2018;22:70-75. doi:10.1016/j.cobeha.2018.01.009
5. Culbreth A, Westbrook A, Barch D. Negative symptoms are associated with an increased subjective cost of cognitive effort. *J Abnorm Psychol*. 2016;125(4):528-536. doi:10.1037/abn0000153
6. Van Erp TGM, Preda A, Nguyen D, et al. Converting positive and negative symptom scores between PANSS and SAPS/SANS. *Schizophr Res*. 2014;152(1):289-294. doi:10.1016/j.schres.2013.11.013
7. Kott A, Daniel D. Poster Session I S135 T56 . An exploratory analysis converting scores between the panss and bnss t55 . driving abilities in clinically Abstracts for the Sixth Biennial SIRS Conference. 2019;(April 2018):135-136.
8. Wagenmakers EJ, Marsman M, Jamil T, et al. Bayesian inference for psychology. Part I: Theoretical advantages and practical ramifications. *Psychon Bull Rev*. 2018;25(1):35-57. doi:10.3758/s13423-017-1343-3
9. Barch DM, Treadway MT, Schoen N. Effort, anhedonia, and function in schizophrenia: Reduced effort allocation predicts amotivation and functional impairment. *J Abnorm Psychol*. 2014;123(2):387-397. doi:10.1037/A0036299
10. Bergé D, Pretus C, Guell X, et al. Reduced willingness to invest effort in schizophrenia with high negative symptoms regardless of reward stimulus presentation and reward value. *Compr Psychiatry*. 2018;87:153-160. doi:10.1016/J.COMPPSYCH.2018.10.010
11. Chang WC, Chu AOK, Treadway MT, et al. Effort-based decision-making impairment in patients with clinically-stabilized first-episode psychosis and its relationship with amotivation and psychosocial functioning. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(5):629-642. doi:10.1016/J.EURONEURO.2019.03.006
12. Chang WC, Westbrook A, Strauss GP, et al. Abnormal cognitive effort allocation and its association with amotivation in first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2020;50(15):2599-2609. doi:10.1017/S0033291719002769
13. Culbreth AJ, Moran EK, Kandala S, Westbrook A, Barch DM. Effort, Avolition, and Motivational Experience in Schizophrenia: Analysis of Behavioral and Neuroimaging Data With Relationships to Daily Motivational Experience. *Clin Psychol Sci*. 2020;8(3):555-568. doi:10.1177/2167702620901558
14. Docx L, De La Asuncion J, Sabbe B, et al. Effort discounting and its association with negative symptoms in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*. 2015;20(2):172-185. doi:10.1080/13546805.2014.993463
15. Fervaha G, Graff-Guerrero A, Zakzanis KK, Foussias G, Agid O, Remington G. Incentive motivation deficits in schizophrenia reflect effort computation impairments during cost-benefit decision-making. *J Psychiatr Res*. 2013;47(11):1590-1596. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2013.08.003
16. Gold JM, Strauss GP, Waltz JA, Robinson BM, Brown JK, Frank MJ. Negative symptoms of schizophrenia are associated with abnormal effort-cost computations. *Biol Psychiatry*. 2013;74(2):130-136. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2012.12.022
17. Hartmann MN, Hager OM, Reimann A V., et al. Apathy but Not Diminished Expression in Schizophrenia Is Associated with Discounting of Monetary Rewards by Physical Effort. *Schizophr Bull*. 2015;41(2):503-512. doi:10.1093/SCHBUL/SBU102
18. Horan WP, Felice Reddy L, Barch DM, et al. Effort-based decision-making paradigms for clinical trials in schizophrenia: Part 2 - External validity and correlates. *Schizophr Bull*. 2015;41(5):1055-1065. doi:10.1093/schbul/sbv090
19. Huang J, Yang XH, Lan Y, et al. Neural substrates of the impaired effort expenditure decision making in schizophrenia. *Neuropsychology*. 2016;30(6):685-696. doi:10.1037/NEU0000284
20. McCarthy JM, Treadway MT, Bennett ME, Blanchard JJ. Inefficient effort allocation and negative symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016;170(2-3):278-284. doi:10.1016/J.SCHRES.2015.12.017

21. Neumann SR, Glue P, Linscott RJ. Aberrant salience and reward processing: A comparison of measures in schizophrenia and anxiety. *Psychol Med.* 2021;51(9):1507-1515. doi:10.1017/S0033291720000264
22. Pretus C, Bergé D, Guell X, Pérez V, Vilarroya Ó. Brain activity and connectivity differences in reward value discrimination during effort computation in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021;271(4):647-659. doi:10.1007/S00406-020-01145-8
23. Treadway MT, Peterman JS, Zald DH, Park S. Impaired effort allocation in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;161(2-3):382-385. doi:10.1016/J.SCHRES.2014.11.024
24. Wang J, Huang J, Yang X hua, Lui SSY, Cheung EFC, Chan RCK. Anhedonia in schizophrenia: Deficits in both motivation and hedonic capacity. *Schizophr Res.* 2015;168(1-2):465-474. doi:10.1016/J.SCHRES.2015.06.019
25. Whitton AE, Merchant JT, Lewandowski KE. Dissociable mechanisms underpinning effort-cost decision-making across the psychosis spectrum. *Schizophr Res.* 2020;224:133-140. doi:10.1016/J.SCHRES.2020.09.014
26. Yang X, Huang J, Harrision P, et al. Motivational differences in unipolar and bipolar depression, manic bipolar, acute and stable phase schizophrenia. *J Affect Disord.* 2021;283:254-261. doi:10.1016/J.JAD.2021.01.075
27. Zou YM, Ni K, Wang YY, et al. Effort–cost computation in a transdiagnostic psychiatric sample: Differences among patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *PsyCh J.* 2020;9(2):210-222. doi:10.1002/PCHJ.316
28. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J.* 1997;315(7109):629-634. doi:10.1136/bmj.315.7109.629
29. Bergé D, Pretus C, Guell X, et al. Reduced willingness to invest effort in schizophrenia with high negative symptoms regardless of reward stimulus presentation and reward value. *Compr Psychiatry.* 2018;87:153-160. doi:10.1016/j.comppsy.2018.10.010
30. Chang WC, Chu AOK, Treadway MT, et al. Effort-based decision-making impairment in patients with clinically-stabilized first-episode psychosis and its relationship with amotivation and psychosocial functioning. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;29(5):629-642. doi:10.1016/j.euroneuro.2019.03.006
31. Hartmann MN, Hager OM, Reimann A V., et al. Apathy but Not Diminished Expression in Schizophrenia Is Associated with Discounting of Monetary Rewards by Physical Effort. *Schizophr Bull.* 2015;41(2):503-512. doi:10.1093/schbul/sbu102
32. Horan WP, Felice Reddy L, Barch DM, et al. Effort-based decision-making paradigms for clinical trials in schizophrenia: Part 2 - External validity and correlates. *Schizophr Bull.* 2015;41(5):1055-1065. doi:10.1093/schbul/sbv090
33. Pretus C, Bergé D, Guell X, Pérez V, Vilarroya Ó. Brain activity and connectivity differences in reward value discrimination during effort computation in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021;271(4):647-659. doi:10.1007/s00406-020-01145-8
34. Strauss GP, Whearty KM, Morra LF, Sullivan SK, Ossenfort KL, Frost KH. Avolition in schizophrenia is associated with reduced willingness to expend effort for reward on a Progressive Ratio task. *Schizophr Res.* 2016;170(1):198-204. doi:10.1016/j.schres.2015.12.006
35. Wang J, Huang J, Yang X hua, Lui SSY, Cheung EFC, Chan RCK. Anhedonia in schizophrenia: Deficits in both motivation and hedonic capacity. *Schizophr Res.* 2015;168(1-2):465-474. doi:10.1016/j.schres.2015.06.019
36. Whitton AE, Merchant JT, Lewandowski KE. Dissociable mechanisms underpinning effort-cost decision-making across the psychosis spectrum. *Schizophr Res.* 2020;224(xxxx):133-140. doi:10.1016/j.schres.2020.09.014
37. Wolf DH, Satterthwaite TD, Kantrowitz JJ, et al. Amotivation in schizophrenia: Integrated assessment with behavioral, clinical, and imaging measures. *Schizophr Bull.* 2014;40(6):1328-1337. doi:10.1093/schbul/sbu026
38. Barch DM, Treadway MT, Schoen N. Effort, anhedonia, and function in schizophrenia: Reduced effort allocation predicts amotivation and functional impairment. *J Abnorm Psychol.* 2014;123(2):387-397. doi:10.1037/a0036299
39. Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Neural substrates underlying effort computation in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(10):2649-2665. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.09.001
40. Gold JM, Strauss GP, Waltz JA, Robinson BM, Brown JK, Frank MJ. Negative symptoms of schizophrenia are associated with abnormal effort-cost computations. *Biol Psychiatry.* 2013;74(2):130-136. doi:10.1016/j.biopsych.2012.12.022
41. Huang J, Yang XH, Lan Y, et al. Neural substrates of the impaired effort expenditure decision making in schizophrenia. *Neuropsychology.* 2016;30(6):685-696. doi:10.1037/neu0000284
42. McCarthy JM, Treadway MT, Bennett ME, Blanchard JJ. Inefficient effort allocation and negative symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016;170(2-3):278-284.

- doi:10.1016/j.schres.2015.12.017
43. Neumann SR, Glue P, Linscott RJ. Aberrant salience and reward processing: A comparison of measures in schizophrenia and anxiety. *Psychol Med*. 2021;51(9):1507-1515. doi:10.1017/S0033291720000264
 44. Treadway MT, Peterman JS, Zald DH, Park S. Impaired effort allocation in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;161(2-3):382-385. doi:10.1016/j.schres.2014.11.024
 45. Yang X, Huang J, Harrision P, et al. Motivational differences in unipolar and bipolar depression, manic bipolar, acute and stable phase schizophrenia. *J Affect Disord*. 2021;283(February):254-261. doi:10.1016/j.jad.2021.01.075
 46. Zou YM, Ni K, Wang YY, et al. Effort–cost computation in a transdiagnostic psychiatric sample: Differences among patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *PsyCh J*. 2020;9(2):210-222. doi:10.1002/PCHJ.316

Etude 2: Impaired effort monitoring in schizophrenia-spectrum disorders

34 **ABSTRACT**

35 **Background:** Effort allocation is an important component of amotivation in schizophrenia. It
36 is important to shift the focus to effort monitoring in dynamic effort-cost decision-making task
37 to determine how people with schizophrenia allocate their efforts dynamically based on the
38 interaction of reward and difficulty.

39 **Methods:** Using a task developed by Meyniel et. Al. (2013) to identify the substrates of
40 motivation, we designed a task where participants freely allocate efforts during 30s periods.
41 Difficulty and incentive were varied trial-by-trial to examine the effect of the whole space of
42 interaction between difficulty and incentive on effort allocation.

43 **Results:** People with schizophrenia (N = 25) and healthy controls (N = 25) have differential
44 adaptation to difficulty levels. People with schizophrenia do not vary their single effort duration
45 (difference 60%-70% HC > SCZ: $t(49) = 4.4$; $P = 0.0007$) and their number of effort reinitiation
46 (difference 60%-70% HC > SCZ: $t(54) = 3.5$; $P = 0.01$) with difficulty as opposed to healthy
47 controls.

48 **Conclusions:** People with schizophrenia might have a selective effort-cost processing deficit
49 and systematically overestimate the difficulty of an action in their daily lives.

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59 **INTRODUCTION**

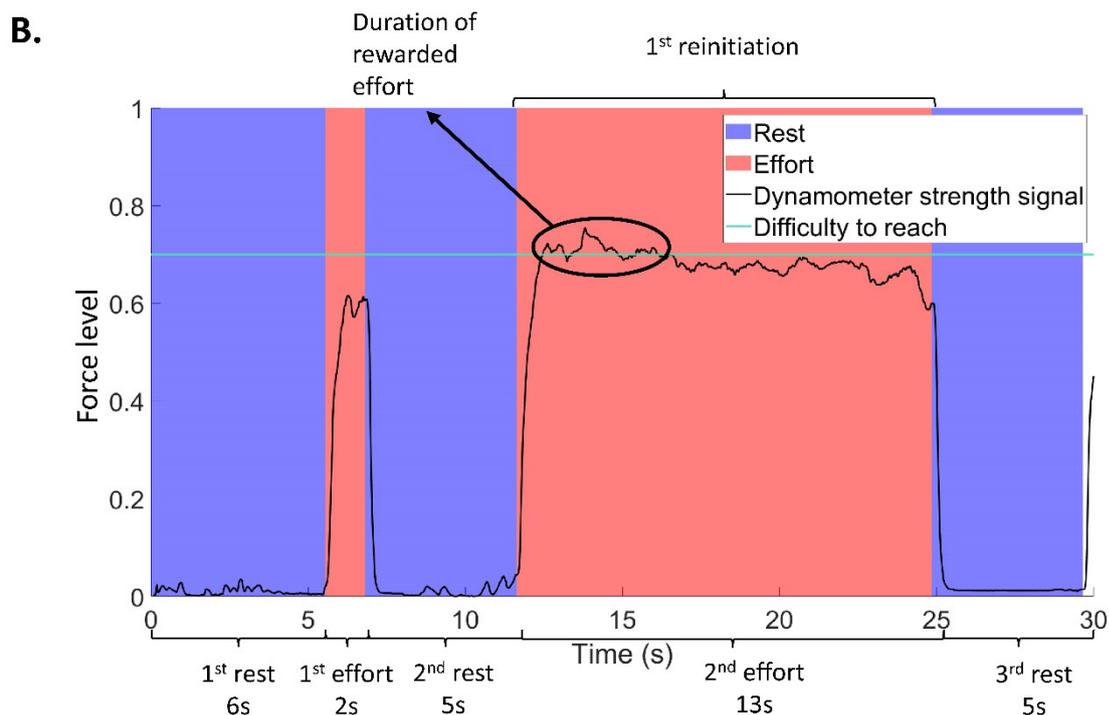
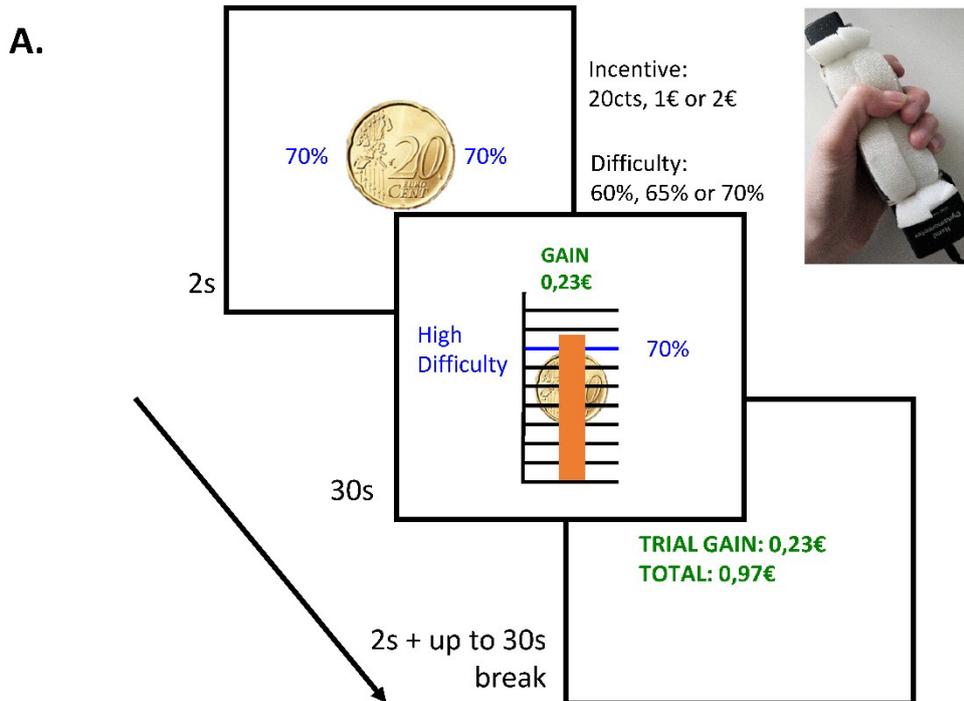
60 Schizophrenia (SZ) is characterized by negative symptoms that can be split in two
61 factors i.e., motivational deficit and blunted affect. The motivational impairments translate into
62 significant losses in daily functioning in patients (Jauhar et al., 2022). It is hypothesized that
63 abnormal effort-cost computations, during which patients would overestimate the cost of an
64 effort, directly contribute to motivation impairments and, in turn, to reduced goal-directed
65 activities (Gold et al., 2015). In the lab, effort-cost decision-making in SZ is associated with
66 reduced willingness to expend effort for larger rewards and its association with reduced effort
67 exertion have been demonstrated across a range of those tasks (reviewed in (Blouzard et al.,
68 2023)), indicating abnormal trade-off between the costs and benefits of effort exertion in SZ.
69 Although abnormal effort allocation account in SZ is supported by experimental data (Blouzard
70 et al., 2023; Gold et al., 2015), previous studies did not consider whether individuals with SZ
71 exhibit deficit in their decisions to rest or to work during more dynamic experimental contexts
72 remains unknown. This is important to consider because monitoring through time the cost
73 evidence that is believed to accumulate during effort and to dissipate during effort (Meyniel et
74 al., 2013) has never been studied before in SZ. Effort-cost decision-making in daily life is a
75 dynamic process (Frömer & Shenhav, 2022; Rangel et al., 2008). The reinitiation of many daily
76 efforts over time is a prerequisite for successful outcome, such as repeatedly initiating
77 communication at social events, conducting assembly-line work sessions or taking medication
78 at the prescribed frequency. There are several reasons to suspect that more dynamic forms of
79 effort monitoring than those previously studied may be altered in SZ. Ecological momentary
80 assessments study explored, non-imposed effort allocation during daily life and found that
81 patients pursued fewer effortful activities and set themselves fewer effortful goals (Gard et al.,
82 2014). In parallel, using a dynamic effort allocation task, Michely et al., (2020) demonstrated
83 that pharmacological blockade of dopamine receptors, a mechanism that contributes to

84 motivational impairments in SZ (Abi-Dargham, 2004; Okubo et al., 1997; Potkin et al., 2002),
85 induces reduced effort discounting in healthy subjects (Michely et al., 2020).

86 Repeated efforts over time translate into a series of decisions between effort exertion
87 and rest (Meyniel et al., 2013; Meyniel & Pessiglione, 2014; Müller et al., 2021). Current
88 dynamic effort allocation models stipulate that the decisions to stop an effort follow a cost-
89 evidence signal that oscillates between bounds that trigger effort resumptions/breaks (Meyniel
90 et al., 2013, 2014). This mechanism allows for an online adaptation of the effort to the in-the-
91 moment demand and fatigue. While non-dynamic (imposed) effort allocation has been
92 extensively investigated in SZ (e.g. using the classic EEfRT task), how patients monitor effort
93 production online to make decisions about breaks and resumption has not been explored yet,
94 even if this appears crucial to understand the daily life struggle of sustained effort allocation in
95 the disease.

96 Here, to address this issue, we used a task to study the effort allocation of subjects during
97 situations in which they were free to exert efforts or to rest while knowing that their reward
98 would be correlated to the duration of the effort produced (Meyniel et al., 2013). Participants
99 are required to squeeze a handgrip to accumulate as much money as possible during a 30-s
100 epoch (Figure 1A). During this task, an accumulation/dissipation signal that originates from
101 thalamo-insular regions was suggested to explain how healthy participants chose to exert efforts
102 or to rest. This signal was also shown to be parametrically influenced by difficulty and incentive
103 levels i.e., higher incentive energized behavior and increased effort duration whereas higher
104 difficulty decreased it (Meyniel et al., 2013; Meyniel & Pessiglione, 2014). Notably, unlike
105 previous effort tasks, the reward is determined by the duration spent maintaining a force level
106 above a specified force level (difficulty). This difficulty level was manipulated to alter the
107 perceived cost to get a reward in a three-by-three design: monetary incentive (0.2€, 1€, or 2€)
108 and effort difficulty (60%, 65%, or 70% of the subject's maximal force). This design allows us

109 to distinguish the impact of SZ on several cost/benefit decision-making processes that could
110 previously not be dissociated such as (1) how effort durations were adapted across difficulty
111 and incentive conditions (2) how rest durations were adapted across difficulty and incentive
112 conditions, (3) how participants reinitiated their efforts across conditions and finally (4) how
113 they adjusted their force level dynamically to maximize their payoff.
114



115

116 **Figure 1: Description of the dynamic effort allocation task.** **A.** Experimental paradigm. Each trial
 117 began by a 2s instruction screen during which the incentive appears in the form of a coin while the level of
 118 difficulty (in percentage of maximal force) was indicated as a blue text on both sides of the coin. After this
 119 instruction, patients had 30s to accumulate as much money as they could by freely exerting efforts using a manual
 120 dynamometer. During this 30 s time period, a visual black scale was displayed on a background to represent force
 121 levels expressed in percentage, with the current trial's level of difficulty indicated on both sides of the scale and
 122 as a blue horizontal bar (70 % in this example). Above the scale, the gains are displayed and updated in real time

123 (green text above on the top of the screen). When the subject exerted an effort above the expected difficulty level,
124 gains started to accumulate proportionally to the incentive level. The orange gauge represented the force of the
125 subject in real. At the end of each 30 s trial; a screen displayed the gains of the previous round and the accumulated
126 gains since the beginning of the task during 0.7s. Between trials, subjects had a break between 0 and 30s (subjects
127 could choose to end the break at any time between 0 and 30 s). **B.** The dynamometer force signal was extracted
128 and re-epoched in effort/rest periods. Sudden increase of the signal determined the start of an effort and a sudden
129 decrease determined the end of an effort (see methods). The number of efforts minus one is the number of
130 reinitiation. The duration of the signal that is above difficulty level (circled part of the dynamometer signal)
131 corresponded to the rewarded effort duration.

132

133 **METHOD**

134 **1. Subjects**

135 Patients included participants with SZ or schizoaffective disorder according to the
136 DSM-5.0 (APA, 2013). Controls did not have a current neurological or psychiatric disorder as
137 assessed by the Mini international neuro-psychiatric interview (MINI) (Hergueta & Weiller,
138 2013). Inpatients were recruited in psychiatric hospitals in Grenoble. Outpatients were recruited
139 by words of mouth and advertisement in healthcare centers. Healthy controls were recruited by
140 words of mouth and on several advertising platforms i.e.; RISC and echoscience.

141 Pre-morbid IQ was assessed in both groups using the French version of the National
142 Adult Reading Test (fNART) (Bright et al., 2018). Depressive symptoms, negative symptoms,
143 subjective quality of life, insight and cognitive abilities were measured in the SZ group using
144 the following assessments validated in French language: Positive and Negative Syndrome Scale
145 (PANSS) (Kay et al., 1987), Brief Negative Symptom Scale (BNSS) (Mucci et al., 2015), Self-
146 evaluation of Negative Symptom (SNS) (Dollfus et al., 2016), Beck Depression Inventory
147 (BDI) (Jackson-Koku, 2016), the Calgary Depression Scale for Schizophrenia
148 (CDSS)(Addington et al., 1993), Subjective Quality of Life (SQoL) (Boyer et al., 2010), Beck
149 Cognitive Insight (BCI) (Beck et al., 2004) and Subjective Scale to Investigate Cognition in SZ
150 (SSTICS) (Stip et al., 2003).

151

152

2. Dynamic effort allocation task

153 Subject's force was recorded using a hand dynamometer (Vernier HD-BTA) with a
154 sample rate of 60Hz. The task included 3 blocks of 18 trials, including the following conditions:
155 3 levels of difficulty (60%-65%-70% of the maximal force), 3 levels of incentive (20cts-1€-2€)
156 and right/left hand alternation. The task was programmed using Matlab 2018a and the
157 psychophysics package PsychToolBox 3 (Kleiner et al., 2007).

158 First, participants' maximal force was recorded using Cléry-Melin et al., (2011)'s
159 procedure. During three 5-s trials, they were instructed to squeeze the handgrip as hard as
160 possible and were verbally encouraged to squeeze harder at every trial. Then, there was a
161 training session of 6 trials to ensure subjects comprehension. Difficulty levels (15%-20%-25%
162 of the maximal force) and trial durations (10s) were lowered to avoid fatigue. Third, subjects
163 completed the first block of the task. One trial consisted of the presentation of the incentive
164 level coin and the difficulty level to expend displayed for 2-s. Then, subjects had 30-s to win
165 as much money as possible by maintaining their force level above the difficulty bar shown as
166 in blue on a thermometer. Their real-time force level was shown in the form of an orange bar
167 going up and down in the thermometer. The incentive and difficulty level information were
168 continuously displayed on the screen during trials. The real-time gain accumulation was
169 displayed above the thermometer. At the end of the trial, the total gains (from the beginning of
170 the current block), and the gain from the previous trial were shown and subjects were offered
171 to take a break for up to 30-s. If the subject chose to take the whole break, the next trial would
172 automatically start after a warning message (Figure 1A).

173 The hand used, incentive level, difficulty level, money won, money accumulated since
174 the beginning of the block, number of time-points spent above the difficulty target, time spent
175 above the difficulty target, and the intertrial break time were recorded. The signal from the hand
176 dynamometer was also recorded.

177

178

3. Data analyses

179

180

181

Statistical analyses were carried out using R.4.3.1 (RStudio, 2020). Mixed effect ANOVA analyses were done using the *lme4* (Bates et al., 2023) and the contrast analyses were done using the *emmeans* package (Searle et al., 1980).

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

Using and adapting the offline re-epoching algorithm from (Meyniel et al., 2013), effort and rest periods were identified within each trial (Figure 1B). First, tentative effort onsets were searched i.e., the start of a signal with positive derivative in time and a force level above 30% of the maximal force. Tentative offsets had opposite criteria i.e., negative derivative in time and force level below 30% of the maximal force. When multiple tentative offsets between two tentative onsets were observed, only the tentative offset with the lowest force level was kept if the signal between this last tentative offset and the previous tentative onset had timepoint above 30% of the maximal force. Otherwise, the last tentative offset was retained. Moreover, if the trial ended during a sustained effort, the end of the trial was marked as an offset. Effort and rest durations were computed as duration between onsets and offsets of a given trial.

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

Mixed model ANOVAs were computed to test group (SZ and healthy controls) difference and incentive (0.2€, 1€ and 2€) and difficulty (60%, 65% and 70% of the maximal force) effects. To examine contrasts, Tukey tests were used. Maximal force, trial index and block index were z-scored and added as covariates to reflect subject's fatigue. Performance, i.e., the amount of time spent above the difficulty bar, effort duration, rest duration and number of effort reinitiations were entered in separate mixed model ANOVAs. We further explored effort dynamics by counting the number of so-called useful efforts i.e. efforts during which the difficulty bar was reached and thus money accumulated and computing the proportion of the effort duration that was above the difficulty bar. The maximal force of each hand differed between groups so it was used as a covariate, as well as the block and trial to account for

202 subject's fatigue. Correlational analyses between variables were conducted using Pearson *r*
 203 parametric testing. The level of significance was 0.05.

204

205

206 **RESULTS**

207 Twenty-eight (N=28) participants with schizophrenia (N=20) or schizo-affective
 208 disorder (N=8) according to the DSM-V (APA, 2013) and twenty-seven healthy controls were
 209 recruited in this study. Five participants (N=5) were excluded from the analyses due to non-
 210 compliance with instructions (N = 2), small maximal force that failed to elicit effort
 211 cessation/resumption (N = 1) and re-epoching misclassification (N = 2). All participants
 212 included in the analysis (N_{SZ} = 25 and N_{controls} = 25) exhibited alternations of effort and rest
 213 periods. There were no significant group differences in age, pre-morbid IQ, education and sex
 214 ratio. Controls had a higher maximal force than patients, which was thus used as covariate (See
 215 **Table 1** for relevant metrics).

216 **Table 1: Socio-demographic and clinical data across groups.**

		Schizophrenia (N = 25)	Controls (N = 25)	Statistics*
Age		37.5 (2.5)	37.7 (2.7)	W = 314; P > 0.9
Sex (female:male)		9:16	6:19	$\chi^2(1) = 0.4$; P = 0.5
Education		12.9 (0.4)	12.6 (0.2)	W = 277; P = 0.5
Premorbid IQ (fNART ¹)		104.6 (2.0)	109.1 (1.7)	W = 402; P = 0.09
Maximal force (s.e.m)	Dominant hand	194.8 (17.1)	287.6 (13.4)	t(52) = 4.6; P < 0.001
	Non-dominant hand	172.3 (14.5)	261.9 (15.1)	t(52) = 4.5; P < 0.001
Negative symptoms (s.e.m)	PANSS ²	21.0 (1.4)	N.A	N.A.
	BNSS ³	27.0 (3.4)		
	SNS ⁴	20.4 (1.5)		
Chlorpromazine equivalent (mg)		437.9 (53.6)	N.A	N.A.

217 Continuous data are presented as mean ± standard error of the mean. BNSS: Brief Negative Symptom
 218 Scale, fNART: French national adult reading test, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, SNS: Self-

219 reported Negative Symptoms scales. *: t-test if continuous normally distributed data or Wilcoxon test if continuous
220 non-normally distributed data or chi square if comparison of proportion.

221

222 **1. Dynamic effort allocation**

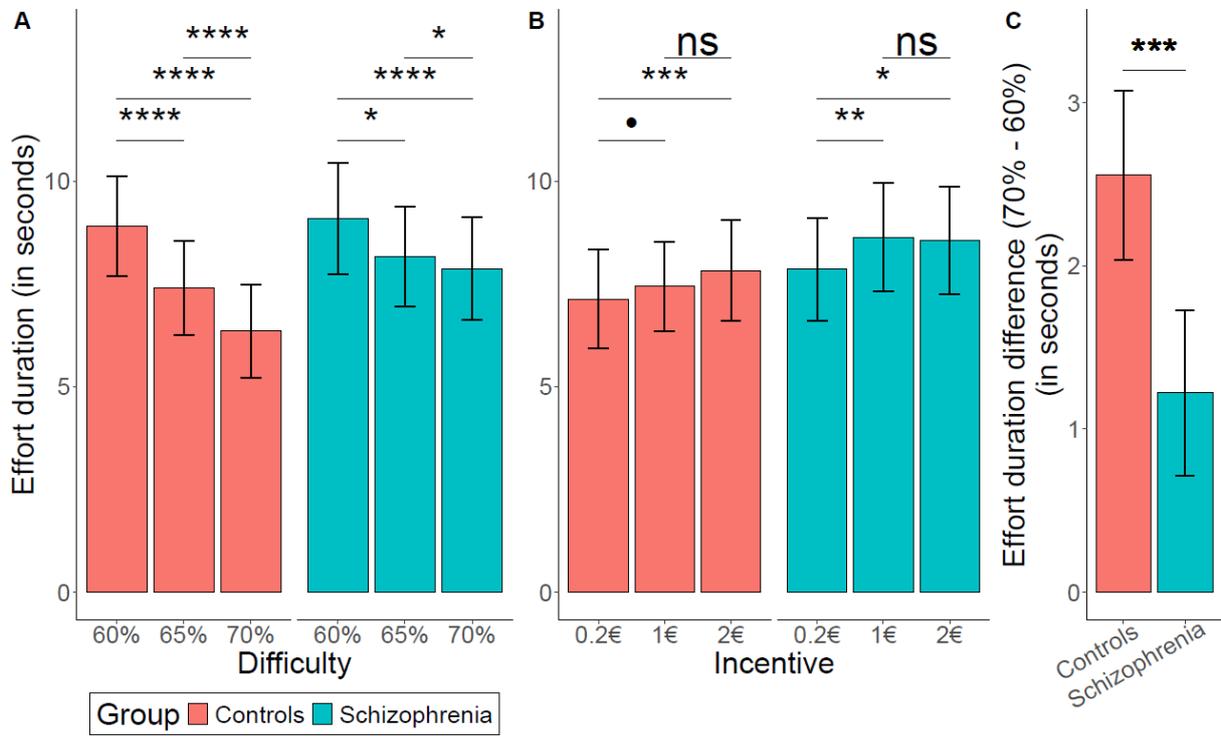
223 Each participant completed three blocks of the dynamic effort allocation task. The force
224 signal of each subject was extracted and epoched into effort and rest periods using a
225 methodology previously validated (Meyniel et al., 2013; see methods). In the following, we
226 compared (1) the mean durations of single effort and rest periods, (2) the number of effort
227 reinitiations and (3) the rewarded effort duration (i.e., the cumulative time epochs during which
228 the grip signal was above the difficulty threshold allowing participants to accumulate money ,
229 indicating sustained and effective exertion (see Figure 1A).

230 **Effort and rest duration:** Controls increased single effort durations with incentive
231 levels and decreased effort durations with difficulty levels. Controls also decreased single rest
232 durations with incentive levels. Taken together, these first results replicated the findings from
233 prior studies (Meyniel et al., 2013; Meyniel & Pessiglione, 2014). More critically, and contrary
234 to our hypothesis that SZ and controls would differ in effort/rest durations, no main effect of
235 group was observed on these variables (Effort duration: $F_{(1,49)} = 0.06$, $P = 0.81$; Rest duration:
236 $F_{(1,54)} = 0.12$, $P = 0.73$). Yet, we found a group by difficulty interaction on effort duration ($F_{(2,$
237 $_{11739})} = 9.9$, $P = 5.1 \times 10^{-5}$), indicating that individuals with schizophrenia exhibited a smaller
238 decrease in effort duration between difficulty levels compared to controls (difference 60%-70%
239 $HC > SCZ$: $t(49) = 4.4$; $P = 0.0007$; Figure 2).

240 We also found a significant group by incentive interaction on rest duration. Rest
241 duration was not significantly affected by incentive levels in the SZ group compared to controls
242 (Difference 20cts – 2€ $HC > SCZ$: $t(55) = 3.2$; $P = 0.02$; Figure 3). These results indicate that
243 SZ did not parametrically vary the duration of effort durations and rest durations to the difficulty
244 and incentive levels, respectively, as much as control subjects do.

245

246



247

248

249

250

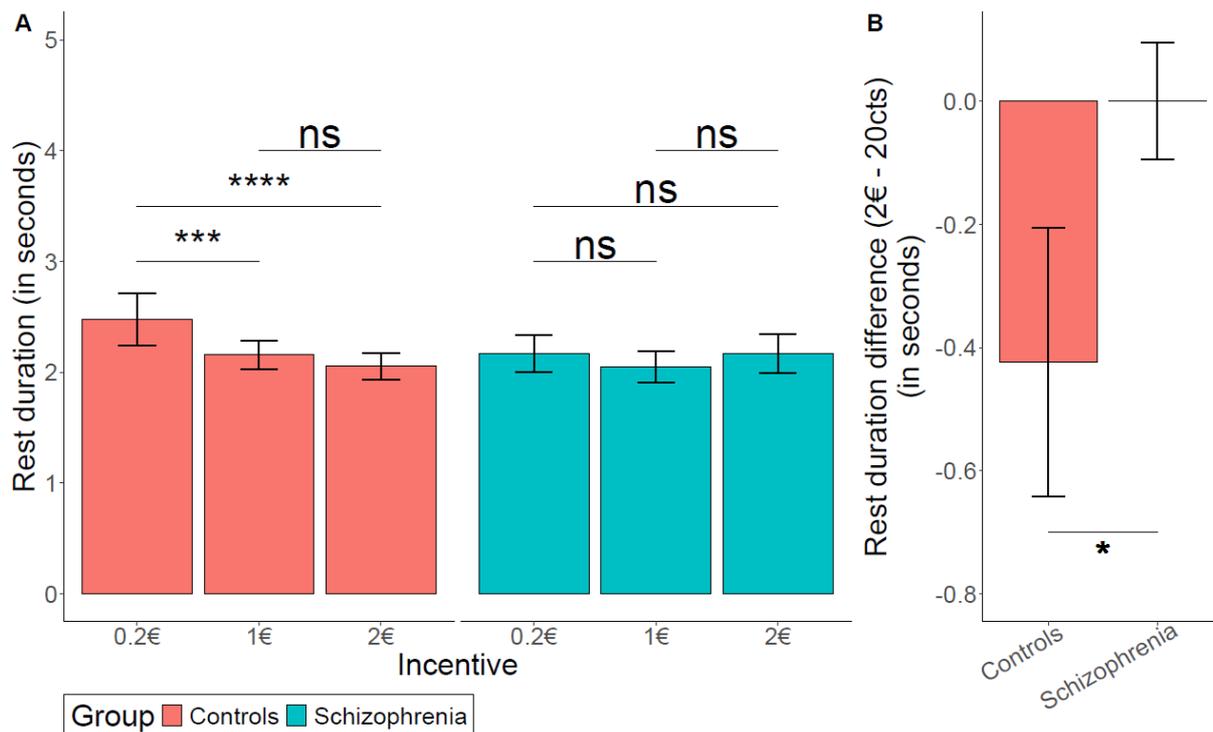
251

252

253

254

Figure 2: Single effort duration across difficulty and incentive conditions. A: Data are averaged per incentive levels. **B:** Data are averaged per difficulty levels. Plot of the interaction effect between group and difficulty on effort duration. Bars represent the effort duration difference between the highest difficulty (70% of maximal force) and the lowest difficulty (60% of the maximal force). The stars represent the p-value of the group difference between levels of difficulty and incentive. The intervals on the bars represent the standard error of the mean. ****: $p < 0.0001$; ***: $p < 0.001$; **: $p < 0.01$; *: $p < 0.05$; • : $p < 0.1$; ns: non-significant.



255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

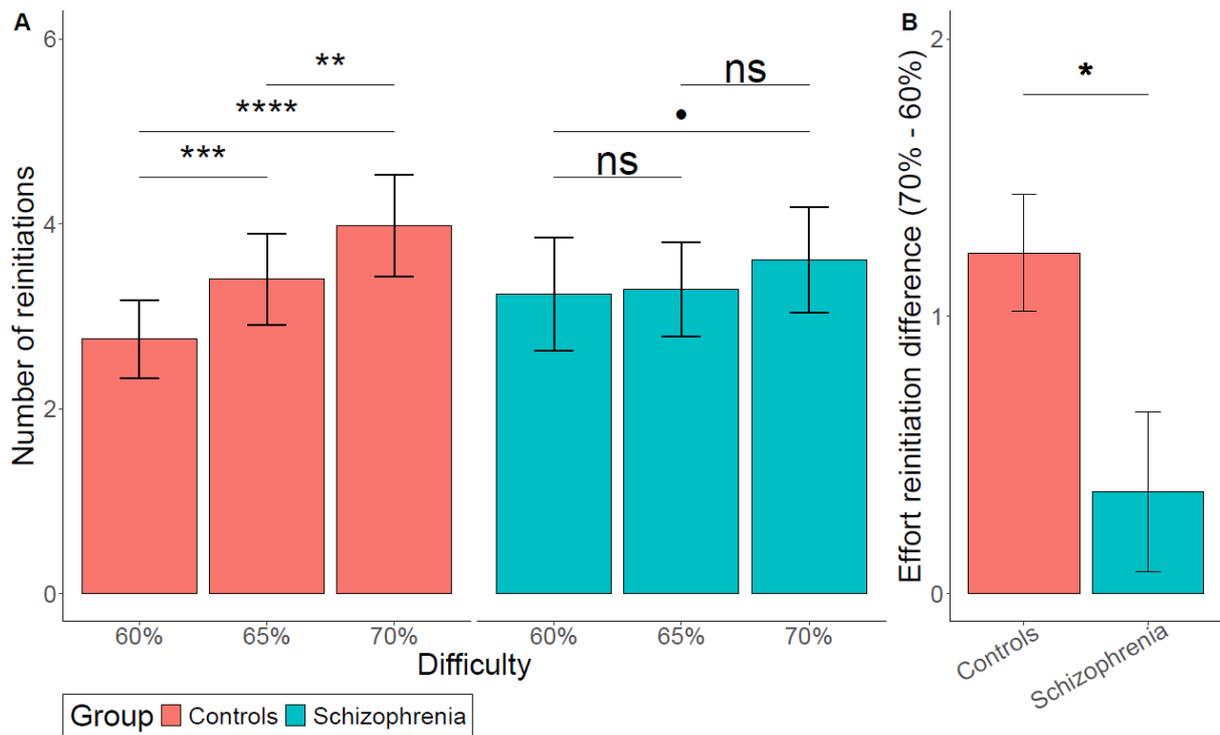
269

270

271

Figure 3: Single rest duration across incentive conditions. **A.** Data averaged per difficulty level. **B.** Interaction effect between group and incentive on rest duration. Bars represent the rest duration difference between the highest incentive (2€) and the lowest incentive (20cts). The stars represent the p-value of the group difference between levels of difficulty and incentive. The intervals on the bars represent the standard error of the mean. ****: p < 0.0001; ***: p < 0.001; ns: non-significant.

Self-initiated effort reinitiation: We next examined the number of effort reinitiations, as clinical accounts of schizophrenia suggest an existing deficit in real-life effort reinitiation. Yet, contrary to this clinical intuition, controls and individuals with schizophrenia exhibited similar numbers of reinitiated efforts across trials ($F_{(1,53)} = 0.25$, $p = 0.62$). However, a significant group-by-difficulty interaction was observed ($F_{(2,2629)} = 6.6$, $p = 0.001$), indicating that controls increased effort reinitiations with higher difficulty levels (all p's < 0.01) to a greater extent than individuals with schizophrenia (all p's > 0.05; difference 60%-70%: $t_{(54)} = 3.5$, $p = 0.01$; Figure 4). These findings suggest that schizophrenia is associated with suboptimal effort reinitiation patterns in response to increasing difficulty levels, highlighting a specific deficit in dynamic adaptive allocation of effort strategies that has not been previously studied.



272

273

274

275

276

277

278

Figure 4: Number of effort reinitiations across difficulty conditions. A: Data averaged per incentive level. **B:** Plot of the interaction effect between group and difficulty on the number of effort reinitiation. Bars represent the number of reinitiation difference between the highest difficulty (70% of maximal force) and the lowest difficulty (60% of the maximal force). The stars represent the p-value of the group difference between levels of difficulty and incentive. The intervals on the bars represent the standard error of the mean. ****: $p < 0.0001$; ***: $p < 0.001$; **: $p < 0.01$; *: $p < 0.05$; •: $p < 0.1$; ns: non-significant.

279

280

281

282

283

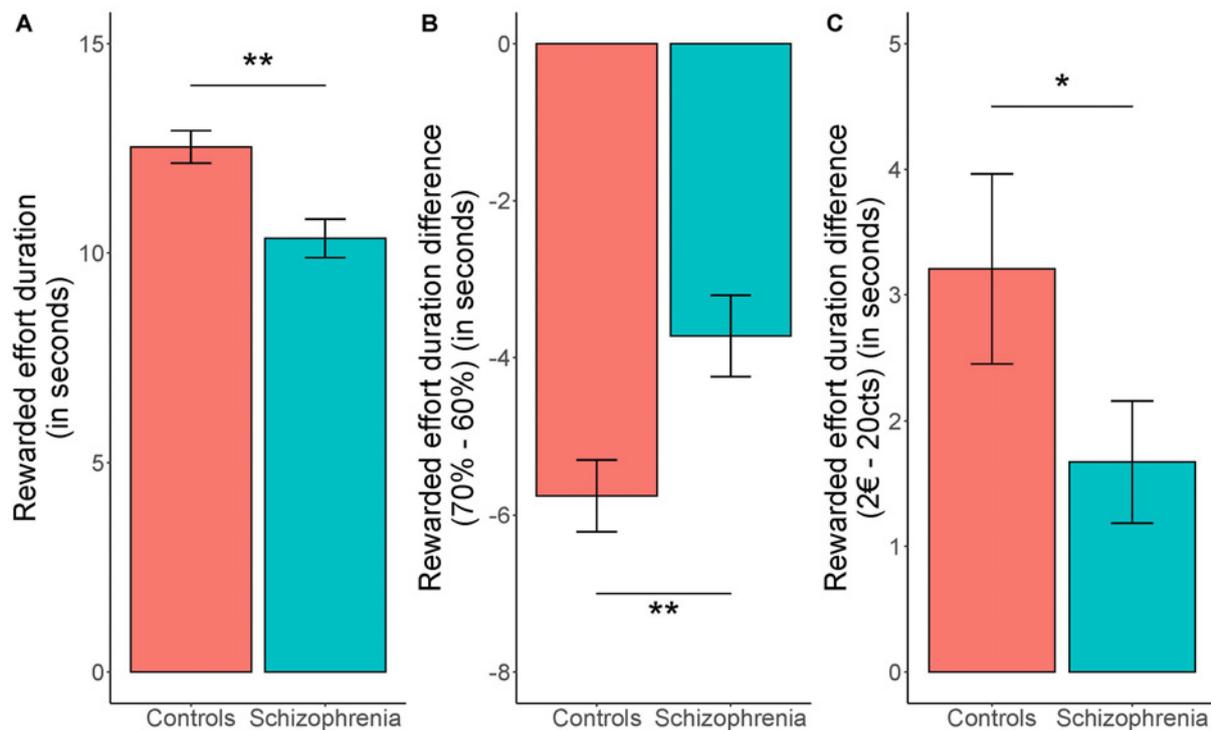
284

285

286

287

Rewarded effort duration: We finally examined how long subjects spent exerting force above the target difficulty level (i.e., the duration during which they exerted an effort level allowing them to accumulate money in our paradigm). We found that SZ spent less time accumulating money than controls in all difficulty and incentive levels ($F_{(1,52)} = 10.6$, $P = 0.002$). Both controls and SZ increased reward effort duration with incentive levels ($F_{(2,2628)} = 42.6$, $P = 6.2 \times 10^{-19}$) and decreased it with difficulty levels ($F_{(2,2628)} = 161.7$, $P = 5.5 \times 10^{-67}$; Figure 5).



288

289 **Figure 5: Rewarded effort duration across difficulty and incentive conditions.** **A:** Data are averaged
 290 across difficulty and incentive levels. **B:** Plot of the interaction effect between group and difficulty on rewarded
 291 effort duration. Bars represent rewarded effort duration difference between the highest difficulty (70% of maximal
 292 force) and the lowest difficulty (60% of the maximal force). **C:** Plot of the interaction effect between group and
 293 incentive on rewarded effort duration. Bars represent the rewarded effort duration difference between the highest
 294 incentive (2€) and the lowest incentive (20cts). The stars represent the p-value of the group difference between
 295 levels of difficulty and incentive. The intervals on the bars represent the standard error of the mean. ****: $p <$
 296 0.0001 ; ***: $p < 0.001$; *: $p < 0.05$; ns: non-significant.

297

298 2. Relationship with clinical manifestations and treatment

299 None of the correlations between output performance metrics, antipsychotic equivalent
 300 dosage and negative symptoms including motivational negative symptoms were significant (all
 301 p-values > 0.05).

302

303 DISCUSSION

304 In this study, we used an effort monitoring task for the first time in a group of individuals
 305 with SZ. Participants had to adapt their effort duration, effort reinitiation and rest duration
 306 online to optimally allocate effort resources and maximize gains. Surprisingly, we found that
 307 SZ was not associated with reduced single effort duration or reduced number of effort

308 reinitiations. In other words, these effort indicators were not influenced by difficulty levels in
309 the SZ group suggesting that difficulty information was not utilized to guide in-the-moment
310 effort allocation. Single rest durations were not significantly different between groups;
311 however, individuals with SZ failed to adapt rest durations to incentive levels, indicating
312 impaired effort monitoring. This adds to the body of evidence that a disrupted process of effort
313 valuation, rather than reward valuation, is implicated in effort monitoring impairment. This may
314 explain, in turn, abnormal effort allocation in SZ (Blouzard et al., 2023; Gold et al., 2015; Saleh
315 et al., 2023). The results of the present study suggest, in addition, that abnormal allocation of
316 effort through time arises from a poor recovery process, such as single rest duration is not
317 influenced by incentive level and thus disrupts effort reinitiation. The deficit may translate into
318 the daily life struggle of SZ patients that pertains to poorer reinitiation adaptability. The
319 question of whether the disruption of effort-cost computations starts at early levels of incentive
320 and difficulty display with downstream consequences on online adaptation, or emerges
321 afterwards, during online adaptation (e.g., fatigue overestimation) remains to be investigated.

322 The present study is the first to disentangle reward from effort valuation during effort
323 monitoring in SZ. Lower rewarded effort durations in the SZ group suggests a deficit of effort
324 allocation. Reward energizes behavior in SZ (Strauss & Gold, 2012) and the deficit of difficulty
325 adaptation probably does not arise from a lack of comprehension of the task as we see the same
326 pattern of adaptation in rewarded effort duration in both groups. This is in line with the long
327 standing result that individuals with SZ do not present with a deficit in consummatory pleasure
328 but rather in the anticipation of pleasure (motivational anhedonia) which is consistent with our
329 result of higher reward fails to invigorate effort during rest periods in patients (Strauss & Gold,
330 2012). As opposed to static effort-cost decision-making paradigm , the deficit was not restrained
331 to high reward values and participants did increase their rewarded effort duration and single

332 effort duration for higher rewards (Blouzard et al., 2023). This suggests that reward devaluation
333 do not contribute to faulty effort monitoring in patients.

334 Another important finding of our study is that effort monitoring was significantly less
335 guided by difficulty information in the SZ group. It is likely that impairments in this process
336 might contribute to the abnormal effort monitoring in SZ. According to Meyniel's model, task
337 difficulty impacts online effort adaptation during the task, whereas monetary incentives can be
338 regarded as a strategic adjustment during rest to prepare to reinitiation of an effort (Meyniel et
339 al., 2013). Our results suggest that the slope of the signal – to cease or resume effort –
340 accumulation during effort is not guided by in-the-moment difficulty levels of effort. In
341 contrast, the dissipation slope (speed of recovery) during rest is not guided by incentive level,
342 such as patients do not re-energize behavior when needed. The accumulation/dissipation signal
343 originates from proprioceptive thalamo-insular structures, which are known to be altered in SZ
344 (Bora et al., 2011).

345 Blunted signal from proprioceptive regions associated to aberrant neurotransmission
346 may contribute to effort monitoring deficit in SZ. The serotonergic system is demonstrated to
347 reduce the cost of effort and thereby promote achievement of higher payoffs, while the
348 dopaminergic system have been repeatedly shown to enhances the incentive value of potential
349 rewards in the healthy brain (Meyniel et al., 2016; Pessiglione et al., 2006; Wardle et al., 2011).
350 Other results demonstrate the contribution of noradrenaline in energizing behavior to engage
351 effort (Varazzani et al., 2015). Several lines of evidence have suggested for decades a role for
352 those neurotransmitters in the pathophysiology of motivation impairments in SZ (Brasso et al.,
353 2023; Mäki-Marttunen et al., 2020; Risch, 1996), while their precise implication in impaired
354 effort monitoring remains to be investigated. Another possibility is that aberrant glutamatergic
355 neurotransmission in SZ (Dondé et al., 2023; Javitt et al., 2012) contributes to abnormal effort
356 monitoring. Wiehler et al., (2022) found that glutamate indexes daylong fatigue and is

357 implicated in the representation of increases effort cost as fatigue increases. It is thus a
358 possibility that glutamatergic signaling or higher basal levels of glutamate in SZ might
359 contribute to higher effort-cost perception, and, in turn, disrupts fatigue
360 accumulation/perception and engagement in daily-life actions.

361 No relationship between effort measures and negative symptoms were observed in our
362 study, contradicting our hypothesis and previous results (Blouzard et al., 2023; Gold et al.,
363 2015). Nevertheless, we found non-significant trends in predicted directions (i.e., the more
364 negative symptoms the worse the performance), suggesting a possible lack of statistical power.
365 Moreover, the small sample size did not allow conducting subgroup comparisons of, higher
366 number of motivations symptoms vs. low number (Blouzard et al., 2023).

367 This study acknowledges several limits. First, maximal force was lower in the SZ group,
368 which may have contributed to the lack of adaptation to effort difficulty. However, we have
369 demonstrated that once adjustment was made for maximal force, effort monitoring was still
370 significantly impaired in patients, thereby excluding the possibility that the task requires less
371 effort in this group. Second, effort-cost decision-making making was repeatedly found to be
372 mediated by general cognitive performance that was not measured in our study (Cooper et al.,
373 2019; Foussias et al., 2014). However, the effort task did not require making explicit choices,
374 thereby limiting cognitive contribution to effort allocation.

375 Effort allocation impairments are well-replicated behavioral deficits in SZ. This is the
376 first study to investigate dynamic effort monitoring in patients, a more proximate paradigm to
377 ecological effort allocation in SZ. SZ have deficits in effort difficulty detection coupled with
378 deficits in incentivization of effort reinitiation after rest periods. Effort monitoring in a
379 dynamical setting could further our understanding of amotivation in SZ and its neural
380 underpinnings.

381

382

383

384 **REFERENCES**

385

386 Abi-Dargham, A. (2004). Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new
387 evidence. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7(SUPPL. 1).
388 <https://doi.org/10.1017/s1461145704004110>

389 Addington, D., Addington, J., & Maticka-Tyndale, E. (1993). Assessing depression in
390 schizophrenia: The Calgary depression scale. *British Journal of Psychiatry*, 163(DEC.
391 SUPPL. 22), 39–44. <https://doi.org/10.1192/s0007125000292581>

392 APA. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition_ DSM-5-
393 american psychiatric publishing (2013). In *American Psychiatric Association* (5th ed.).

394 Bates, D., Maechler, M., Bolker, B., Walker, S., Haubo Bojesen Christensen, R., Singmann, H.,
395 Dai, B., Scheipl, F., Grothendieck, G., Green, P., Fox, J., Bauer, A., & Krivitsky, P. N.
396 (2023). *Package “lme4.”*

397 Beck, A. T., Baruch, E., Balter, J. M., Steer, R. A., & Warman, D. M. (2004). A new instrument
398 for measuring insight: The Beck Cognitive Insight Scale. *Schizophrenia Research*, 68(2–
399 3), 319–329. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00189-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00189-0)

400 Blouzard, E., Pouchon, A., Polosan, M., Bastin, J., & Dondé, C. (2023). Effort-Cost Decision-
401 making among Individuals with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis.
402 *JAMA Psychiatry*, 80(6), 548–557. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.0553>

403 Bora, E., Fornito, A., Radua, J., Walterfang, M., Seal, M., Wood, S. J., Yücel, M., Velakoulis,
404 D., & Pantelis, C. (2011). Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: A multimodal
405 voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. In *Schizophrenia Research* (Vol.
406 127, Issues 1–3, pp. 46–57). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.020>

407 Boyer, L., Simeoni, M. C., Loundou, A., D’Amato, T., Reine, G., Lancon, C., & Auquier, P.
408 (2010). The development of the S-QoL 18: A shortened quality of life questionnaire for

409 patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 121(1–3), 241–250.
410 <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.019>

411 Brasso, C., Colli, G., Sgro, R., Bellino, S., Bozzatello, P., Montemagni, C., Villari, V., & Rocca,
412 P. (2023). Efficacy of Serotonin and Dopamine Activity Modulators in the Treatment of
413 Negative Symptoms in Schizophrenia: A Rapid Review. In *Biomedicines* (Vol. 11, Issue
414 3, p. 921). Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
415 <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030921>

416 Bright, P., Hale, E., Gooch, V. J., Myhill, T., & van der Linde, I. (2018). The National Adult
417 Reading Test: restandardisation against the Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth
418 edition. *Neuropsychological Rehabilitation*, 28(6), 1019–1027.
419 <https://doi.org/10.1080/09602011.2016.1231121>

420 Cléry-Melin, M. L., Schmidt, L., Lafargue, G., Baup, N., Fossati, P., & Pessiglione, M. (2011).
421 Why don't you try harder? an investigation of effort production in major depression. *PLoS*
422 *ONE*, 6(8), e23178. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023178>

423 Cooper, J. A., Barch, D. M., Reddy, L. F., Horan, W. P., Green, M. F., & Treadway, M. T.
424 (2019). Effortful Goal-Directed Behavior in Schizophrenia: Computational Subtypes and
425 Associations With Cognition. *Journal of Abnormal Psychology*, July.
426 <https://doi.org/10.1037/abn0000443>

427 Dollfus, S., Mach, C., & Morello, R. (2016). Self-Evaluation of Negative Symptoms : A Novel
428 Tool to Assess Negative Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 571–578.
429 <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBV161>

430 Dondé, C., Kantrowitz, J. T., Medalia, A., Saperstein, A. M., Balla, A., Sehatpour, P., Martinez,
431 A., O'Connell, M. N., & Javitt, D. C. (2023). Early auditory processing dysfunction in
432 schizophrenia: Mechanisms and implications. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*,
433 148, 105098. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2023.105098>

- 434 Foussias, G., Siddiqui, I., Fervaha, G., Mann, S., McDonald, K., Agid, O., Zakzanis, K. K., &
435 Remington, G. (2014). Motivated to do well: An examination of the relationships between
436 motivation, effort, and cognitive performance in schizophrenia. *Schizophrenia Research*,
437 *166*(1–3), 276–282. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.019>
- 438 Frömer, R., & Shenhav, A. (2022). Filling the gaps: Cognitive control as a critical lens for
439 understanding mechanisms of value-based decision-making. In *Neuroscience and*
440 *Biobehavioral Reviews* (Vol. 134, p. 104483). Pergamon.
441 <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.12.006>
- 442 Gard, D. E., Sanchez, A. H., Cooper, K., Fisher, M., Garrett, C., & Vinogradov, S. (2014). Do
443 people with schizophrenia have difficulty anticipating pleasure, engaging in effortful
444 behavior, or both? *Journal of Abnormal Psychology*, *123*(4), 771–782.
445 <https://doi.org/10.1037/abn0000005>
- 446 Gold, J. M., Waltz, J. A., & Frank, M. J. (2015). Effort Cost Computation in Schizophrenia: A
447 Commentary on the Recent Literature. *Biological Psychiatry*, *78*(11), 747–753.
448 <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.005>
- 449 Hergueta, T., & Weiller, E. (2013). Evaluating depressive symptoms in hypomanic and manic
450 episodes using a structured diagnostic tool: Validation of a new mini international
451 neuropsychiatric interview (M.I.N.I.) module for the dsm-5 “with mixed features”
452 specifier. *International Journal of Bipolar Disorders*, *1*(1), 1–10.
453 <https://doi.org/10.1186/2194-7511-1-21>
- 454 Jackson-Koku, G. (2016). Beck depression inventory. In *Occupational Medicine* (Vol. 66, Issue
455 2, pp. 174–175). <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv087>
- 456 Jauhar, S., Johnstone, M., & McKenna, P. J. (2022). Schizophrenia. *The Lancet*, *399*(10323),
457 473–486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X)
- 458 Javitt, D. C., Zukin, S. R., Heresco-Levy, U., & Umbricht, D. (2012). Has an angel shown the

459 way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia.
460 *Schizophrenia Bulletin*, 38(5), 958–966. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs069>

461 Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale
462 (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–276.
463 <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>

464 Kleiner, M., Brainard, D. H., Pelli, D. G., Broussard, C., Wolf, T., & Niehorster, D. (2007).
465 What's new in Psychtoolbox-3? A free cross-platform toolkit for psychophysicists with
466 Matlab and GNU/Octave. In *Cognitive and Computational Psychophysics* (Vol. 36).
467 <http://www.psychtoolbox.org>

468 Mäki-Marttunen, V., Andreassen, O. A., & Espeseth, T. (2020). The role of norepinephrine in
469 the pathophysiology of schizophrenia. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol.
470 118, pp. 298–314). Pergamon. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.07.038>

471 Meyniel, F., Goodwin, G. M., Deakin, J. F. W., Klinge, C., Macfadyen, C., Milligan, H.,
472 Mullings, E., Pessiglione, M., & Gaillard, R. (2016). A specific role for serotonin in
473 overcoming effort cost. *ELife*, 5(NOVEMBER2016), 1–18.
474 <https://doi.org/10.7554/eLife.17282>

475 Meyniel, F., & Pessiglione, M. (2014). Better get back to work: A role for motor beta
476 desynchronization in incentive motivation. *Journal of Neuroscience*, 34(1), 1–9.
477 <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1711-13.2014>

478 Meyniel, F., Safra, L., & Pessiglione, M. (2014). How the Brain Decides When to Work and
479 When to Rest: Dissociation of Implicit-Reactive from Explicit-Predictive Computational
480 Processes. *PLoS Computational Biology*, 10(4).
481 <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003584>

482 Meyniel, F., Sergent, C., Rigoux, L., Daunizeau, J., & Pessiglione, M. (2013).
483 Neurocomputational account of how the human brain decides when to have a break.

484 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(7),
485 2641–2646. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211925110>

486 Michely, J., Viswanathan, S., Hauser, T. U., Delker, L., Dolan, R. J., & Grefkes, C. (2020). The
487 role of dopamine in dynamic effort-reward integration. *Neuropsychopharmacology*, 45(9),
488 1448–1453. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0669-0>

489 Mucci, A., Galderisi, S., Merlotti, E., Rossi, A., Rocca, P., Bucci, P., Piegari, G., Chieffi, M.,
490 Vignapiano, A., Maj, M., Campana, T., De Simone, S., Gallo, O., Giugliano, R., Luciano,
491 M., Montefusco, V., Plescia, G., Sampogna, G., Andriola, I., ... Montemagni, C. (2015).
492 The Brief Negative Symptom Scale (BNSS): Independent validation in a large sample of
493 Italian patients with schizophrenia. *European Psychiatry*, 30(5), 641–647.
494 <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.014>

495 Müller, T., Klein-Flügge, M. C., Manohar, S. G., Husain, M., & Apps, M. A. J. (2021). Neural
496 and computational mechanisms of momentary fatigue and persistence in effort-based
497 choice. *Nature Communications*, 12(1), 1–14. [https://doi.org/10.1038/s41467-021-24927-](https://doi.org/10.1038/s41467-021-24927-7)
498 7

499 Okubo, Y., Suhara, T., Suzuki, K., Kobayashi, K., Inoue, O., Terasaki, O., Someya, Y., Sassa,
500 T., Sudo, Y., Matsushima, E., Iyo, M., Tateno, Y., & Toru, M. (1997). Decreased
501 prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*, 385(6617),
502 634–635. <https://doi.org/10.1038/385634a0>

503 Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2006). Dopamine-
504 dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*,
505 442(7106), 1042–1045. <https://doi.org/10.1038/nature05051>

506 Potkin, S. G., Alva, G., Fleming, K., Anand, R., Keator, D., Carreon, D., Doo, M., Jin, Y., Wu,
507 J. C., & Fallon, J. H. (2002). A PET study of the pathophysiology of negative symptoms
508 in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159(2), 227–237.

509 <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.2.227>

510 Rangel, A., Camerer, C., & Montague, P. R. (2008). A framework for studying the neurobiology
511 of value-based decision making. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 9, Issue 7, pp.
512 545–556). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrn2357>

513 Risch, S. C. (1996). Pathophysiology of Schizophrenia and the Role of Newer Antipsychotics.
514 *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 16(1P2).
515 <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1996.tb02930.x>

516 RStudio. (2020). *RStudio | Open source & professional software for data science teams -*
517 *RStudio*. <https://www.rstudio.com/>

518 Saleh, Y., Jarratt-Barnham, I., Petitet, P., Fernandez-Egea, E., Manohar, S. G., & Husain, M.
519 (2023). Negative symptoms and cognitive impairment are associated with distinct
520 motivational deficits in treatment resistant schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 28(11),
521 4831–4841. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02232-7>

522 Searle, S. R., Speed, F. M., & Milliken, G. A. (1980). Population marginal means in the linear
523 model: An alternative to least squares means. *American Statistician*, 34(4), 216–221.
524 <https://doi.org/10.1080/00031305.1980.10483031>

525 Stip, E., Caron, J., Renaud, S., Pampoulova, T., & Lecomte, Y. (2003). Exploring cognitive
526 complaints in schizophrenia: The Subjective Scale to Investigate Cognition in
527 Schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 44(4), 331–340.
528 [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(03\)00086-5](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(03)00086-5)

529 Strauss, G. P., & Gold, J. M. (2012). A new perspective on anhedonia in schizophrenia.
530 *American Journal of Psychiatry*, 169(4), 364–373.
531 <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11030447>

532 Varazzani, C., San-Galli, A., Gilardeau, S., & Bouret, S. (2015). Noradrenaline and dopamine
533 neurons in the reward/effort trade-off: A direct electrophysiological comparison in

534 behaving monkeys. *Journal of Neuroscience*, 35(20), 7866–7877.
535 <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0454-15.2015>

536 Wardle, M. C., Treadway, M. T., Mayo, L. M., Zald, D. H., & de Wit, H. (2011). Amping up
537 effort: Effects of d-amphetamine on human effort-based decision-making. *Journal of*
538 *Neuroscience*, 31(46), 16597–16602. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4387-11.2011>

539 Wiehler, A., Branzoli, F., Adanyeguh, I., Mochel, F., & Pessiglione, M. (2022). A neuro-
540 metabolic account of why daylong cognitive work alters the control of economic decisions.
541 *Current Biology*, 32(16), 3564-3575.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.07.010>

542

Etude 3: Effort-based choices consistency and fixations in schizophrenia

Effort-based choices consistency and fixations in schizophrenia

Elodie **BLOUZARD**^{1,2}, Arnaud **POUCHON**^{1,2,3},
Mircea **POLOSAN**^{1,2,3}, Clément **DONDÉ***^{1,2,3,4}, Julien **BASTIN***^{1,2}

*contributed equally to this manuscript

¹ Univ. Grenoble Alpes, France

² Grenoble Institut Neurosciences, INSERM U1216, 38000 Grenoble, France

³ Adult Psychiatry Department, CHU Grenoble Alpes 38000 Grenoble, France

⁴ Adult Psychiatry Department, Centre Hospitalier Alpes-Isère, F-38000 Saint-Egrève, France.

***Corresponding Author**

Clément DONDÉ, MD PhD Department of Psychiatry,

CHU Grenoble-Alpes, avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche, FRANCE

e.mail : clement.donde@univ-grenoble-alpes.fr / Tel: 04. 76. 76. 39. 86 / 88. 57

<https://orcid.org/0000-0002-5121-8769>

Abstract:

Schizophrenia is characterized by a motivation deficit that is partly responsible for functional impairment in patients. Its mechanisms remain unknown and effort-cost decision-making task used to study are confounded by fatigue. Here, we use a subjective effort valuation task in which participants are asked to rate effort items in terms of how aversive they are to them. It is followed by effort-based choices during which gaze data was recorded. We found that people with schizophrenia made effort-based choices less based on the rating they previously gave to the effort items (Difference in choice coherence between groups: $\chi^2(1) = 17.5$, $P = 2.8 \times 10^{-5}$). Gaze data reveal that the last fixated item is more likely to be chosen by all participants (last fixation location: $\chi^2(1) = 365.6$, $P < 0.001$) as expected. This effect was even stronger in schizophrenia (Difference of effect of last fixation between groups: $z = -5.2$; $P < 0.001$) This is surprising but could be interpreted as a compensation mechanism whereby people with schizophrenia would use visual attention to compensate for lower reliance on valuation in effort-based choices.

INTRODUCTION

Motivational negative symptoms pose a therapeutic challenge to improve the quality of life of people with schizophrenia. Effort-cost decision-making deficit were demonstrated to be significant predictor of the motivational negative symptom levels (Blouzard et al., 2023; Luther et al., 2018). Accordingly, the overestimation of effort-cost in daily life combined with reduced anticipatory pleasure (motivational anhedonia) would lead a reduction of goal-directed behavior in schizophrenia (Strauss & Gold, 2012). Yet, effort-cost decision-making paradigms involve repetitive effort productions that do not control for the impact of fatigue on the overestimation of effort-cost. This is important given that several studies suggest that fatigue is particularly impacted in schizophrenia (Waters et al., 2013).

Studying the effort-cost valuation process with estimation tasks instead of effort production tasks would allow to resolve this issue. Thus, self-reports offer a window into effort-cost computation to eliminate biases from fatigue and potential associated recovery problems. As far as we know, effort-cost valuation tasks have never been used in patients with schizophrenia. Though, estimations tasks were previously used to assess reward valuation processes in schizophrenia and contributed to the finding that people with schizophrenia have intact in-the-moment pleasure (Cohen & Minor, 2010). In reward valuation tasks, there is evidence that preference based choices are noisier in people with schizophrenia but that the valuation process is intact (Heerey & Gold, 2007). Dissociating valuation processes from effort exertion provides a complementary insight into effort-cost computation processes. Moreover, several frontal brain regions involved in effort-cost computations are known to be impaired in schizophrenia such as vmPFC and dmPFC (Clairis & Pessiglione, 2020; Lopez-Gamundi et al., 2021; Saleh et al., 2021).

Another issue relates to the deficits of patients with Schizophrenia regarding their eye movements – in particular their fixation pattern – that could be potentially relevant for effort-

cost decision-making (Lakhlifi et al., 2020). Hence, they exhibit restricted scanpath, have longer fixations and watch more non salient areas. This is important because previous studies showed that visual fixation pattern biased choices in healthy participants during binary decisions between two food items for which subjective value had been previously assessed (Krajbich et al., 2010). More precisely, the longer one looks at an item during a choice, the more likely they are to choose it and the last item fixated at is also more likely to be chosen. These results have been replicated in several studies and modeled by an attentional drift diffusion model according to which the attentional process through which choices are biased is that the non-fixated item is devaluated (Krajbich et al., 2010; Thomas et al., 2019; Weilbacher et al., 2021).

Nevertheless, these predictions have never been tested in the context of binary decisions between hypothetical effortful situations, neither in healthy subjects, nor in patients with schizophrenia. As introduced earlier, there are reasons to believe that eye movement deficits could be involved in effort-cost computations. First, restricted scanpaths have been associated with negative symptoms. Second, brain regions such as the dACC underlie eye movements deficits (Tu et al., 2010) and are also involved in effort-cost decision-making studies in schizophrenia (Pretus et al., 2021). Third, like effort-cost decision-making (Bismark et al., 2018), cognitive performances are correlated to eye movement deficits (Lakhlifi et al., 2020).

To address this issue, we designed a task in which participants had to first perform an effort valuation task during which they were asked to rate hypothetical effort items and then they also performed binary choices between effort items while their fixation pattern was recorded. We hypothesized that people with schizophrenia would make effort-based choices that rely less on ratings, their gaze allocation would be sub-optimal and less able to predict their choices.

METHOD

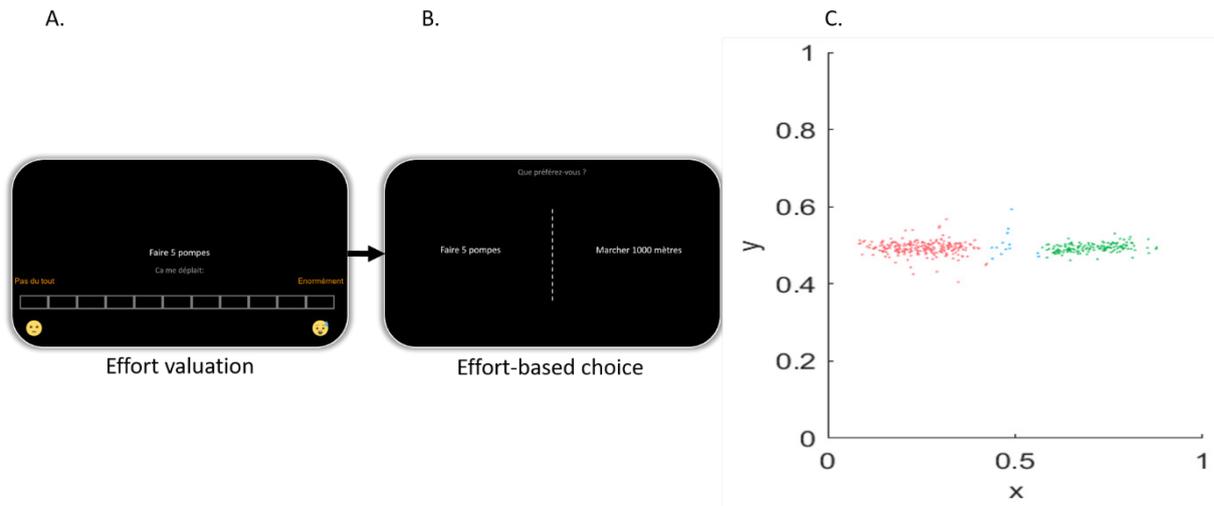


Figure 1: Description of the subjective judgement task. A. Rating task: participants were required to rate how aversive efforts were (dislikability rating). Participants rate effort items on a 11-point Likert scale to answer how displeasing they are to them. B. Binary choice task: participants were required to choose between 2 items the one that they prefer. Participants choose their preferred item between two effort items that they previously rated. Gaze data is recorded throughout the choice task. C. Classification of the fixations. In red, fixations to the left effort item. In green, fixations to the right effort item. In blue, fixations elsewhere that are not kept for analysis.

1. Subjects

Twenty-eight individuals diagnosed with schizophrenia (N = 20) or schizo-affective disorder (N = 8) according to the DSM-V (APA, 2013) and 27 healthy control subjects were included in the study. The groups did not significantly differ in age, sex ratio, and education. Inpatients were recruited in psychiatric hospitals in Grenoble. Outpatients were recruited by words of mouth and advertisement in healthcare centers. Healthy controls did not have a current neurological or psychiatric disorder as assessed by the Mini international neuro-psychiatric interview (MINI) (Sheehan et al., 1998).

Depressive symptoms, negative symptoms, subjective quality of life, insight and cognitive abilities were assessed in patients using self-evaluation scales and interview with a psychiatrist. The positive and negative syndrome scale (PANSS) (Kay et al., 1987), the brief negative symptom scale (BNSS) (Mucci et al., 2015), and the self-evaluation of negative symptom (SNS) (Dollfus et al., 2016), Beck depression inventory (BDI) (Jackson-Koku, 2016), the Calgary depression scale for schizophrenia (CDSS) (Addington et al., 1993), the subjective

quality of life (Sqol) (Boyer et al., 2010), the Beck cognitive insight (BCI) (Beck et al., 2004) and the subjective scale to investigate cognition in schizophrenia (SSTICS) (Stip et al., 2003) were used. Pre-morbid IQ was also assessed in healthy controls and individuals with schizophrenia using the French national adult reading test (FNART) (Bright et al., 2018).

Table 1: Demographics.

		Schizophrenia (N = 24)	Controls (N = 25)	Statistics
Age		40.0 (2.8)	35.7 (2.7)	W = 311; P = 0.29
Sex (% female)		38.1	28.0	$\chi^2(1) = 2.3$; P = 1.0
Premorbid IQ (fNART)		103.9 (1.9)	110.0 (1.6)	W = 145.5 ; P = 0.01
Negative symptoms	PANSS negative	20.8 (1.4)		
	BNSS	27.9 (3.8)		

2. Preference task

Two tasks were administered to the participants. They were programmed using Matlab 2018a and the psychophysics package PsychToolBox 3 (Kleiner et al., 2007). There were 3 blocks of an effort monitoring task (not analyzed here) intermixed with one block of effort rating and one block of preference evaluation.

First, participants rated 6 effort items as training to ensure task comprehension. During the main part of the task, participants rated 72 effort items that appeared in a randomized order.

An 11-point Likert scale was used to rate the items. The reaction time and the rate of each item were recorded.

Second, participants did the preference task, starting by a 6 trials training. During the main part of the task, there was a total of 72 preference judgements between two effort items. The pairing of the items for the choice task followed the same rules as those described previously (Clairis & Pessiglione, 2020). The first pairing consisted of varying the mean rating controlling for distance between the two presented items (i.e., items have the same rating value difference but not the same mean rating between the two items). The second pairing consisted of varying the distance between items but not the mean conversely to the first pairing. The reaction time, the rating difference between the two items, and the chosen item were recorded. An eyetracker (Tobii Eye Tracker 4C; Tobii Technology AB) recorded the eye gaze data.

3. Data analyses

Behavior: Mixed model ANOVAs were computed to test group difference in the percentage of expected choices (i.e.; when one chooses the least displeasing effort according to their ratings), absolute effort rating to assess if effort were more aversive for people with schizophrenia. The *glmmTMB* (Magnusson et al., 2019) package was used to analyze the results of the preference task because it can control for zero-inflation i.e.; the difference of distribution of ratings with a value of zero are over-represented. The contrast analyses were done using the *emmeans* package (Searle et al., 1980). The level of significance was 0.05.

Eye-tracking:

Prior to analysing fixations, raw gaze data was pre-processed following Olsen, (2012) procedure. First, missing data from blinks, defined as <75ms gaps, in the data were interpolated. Second, gaze data were smoothed using a 5 samples median moving windows (~56ms) to reduce noise from rapid movements. Third, gaze data were classified in saccades and fixations using a velocity-based threshold. For each sample y , the sample $y + 1$ and $y - 1$ were used

to calculate a velocity in °/s. Samples with a velocity above 50°/s were considered fixations, otherwise they were classified as saccades. Only the fixations were kept for further analyses.

A K-Nearest-Neighbour (KNN) algorithm was used to extract which area of the screen was fixated. There were two areas of interest at the location of the two displayed effort items to choose from. Two fixations to the same area separated by missing samples were merged into single fixation periods. Fixations lasting fewer than 2 samples were excluded. For each subject and trial, we obtained the number of fixations, whether a fixation was to the left/right item, the durations of each fixation and the coordinates of each fixation.

The model fit was the following:

$$\text{Choice} \sim 1 + \text{fixation duration} * \text{fixation location} * \text{rating difference} * \text{Group} \\ + \text{random}(\text{subject})$$

RESULTS

Participants first performed a series of 72 physical and mental effort ratings then proceeded to make preference choices that were generated based on previous ratings. 6 participants were excluded because their ratings were restricted to too few squares (used fewer than 4 squares; $N = 2$), their choices were not consistent ($\beta < 0.1$ & %age expected choices (choices that follow transitivity of ratings if $A > B$ then A should be chosen) $< 60\%$; $N = 4$). There was no age difference, level of education, pre-morbid IQ between groups (Table 1).

Behavior: We tested the choice determinants using a mixed-model including the rating difference between the two items in the choice, the group (schizophrenia vs. healthy controls). As expected, the rating difference significantly predicted the choice of the least unpleasant effort option ($\chi^2(1) = 967.4$, $P < 0.001$; Figure 2A). Furthermore, we found that the slope of the choice based on rating difference was lower in patients with schizophrenia, showing that choices in schizophrenia were less reliably predicted by the difference of value between the two effort items compared to healthy controls ($\chi^2(1) = 17.5$, $P = 2.8 \times 10^{-5}$; Figure 2B). Finally, the difficulty of choices (i.e., the absolute difference of ratings) increased the reaction time only in people with schizophrenia (Figure 2C).

None of the correlation between negative symptom levels, medication levels and any of the choice metrics came out significant (all p values > 0.05).

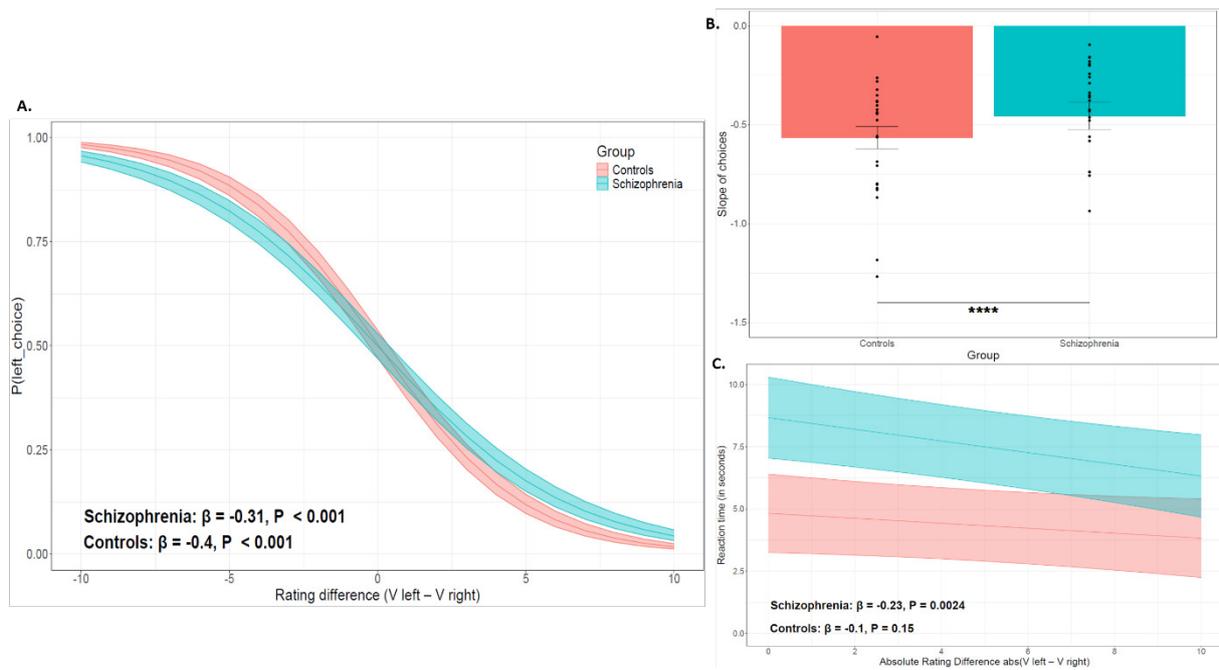


Figure 2: Behavioral measure of choice consistency. **A.** The rating difference is the value difference between left and right effort items ($V_{\text{left}} - V_{\text{right}}$). The more one goes to the left on the x-axis (towards -10), the lower the value of the left item the less displeasing the effort item becomes and the more likely it is to be chosen. The y-axis represents the probability to choose the left item based on the rating difference (the lower the difference the higher to probability to choose left). The bottom right text are the slope values and their associated p-values for both groups. **B.** Barplots represent value of the slope displayed in A. Slopes reflect choice's coherence. SZ have a smaller slope reflecting lower coherence. **C.** The reaction time is the time taken by subjects to make their choices. The absolute rating difference reflects the difficulty of the choice. The smaller the absolute rating difference, the more difficult the choice is. ****: $P < 0.0001$

Eye-tracking: We next explored whether the fixation pattern recorded during binary choices was different between patients with schizophrenia and controls. We first found that healthy controls and patients' fixations followed the expected pattern since the last item that they looked at was associated with an increased probability to be chosen (last fixation location : $\chi^2(1) = 365.6, P < 0.001$; Figure 3). Strikingly, this effect was shown to be stronger for people with schizophrenia than for controls ($z = -5.2; P < 0.001$).

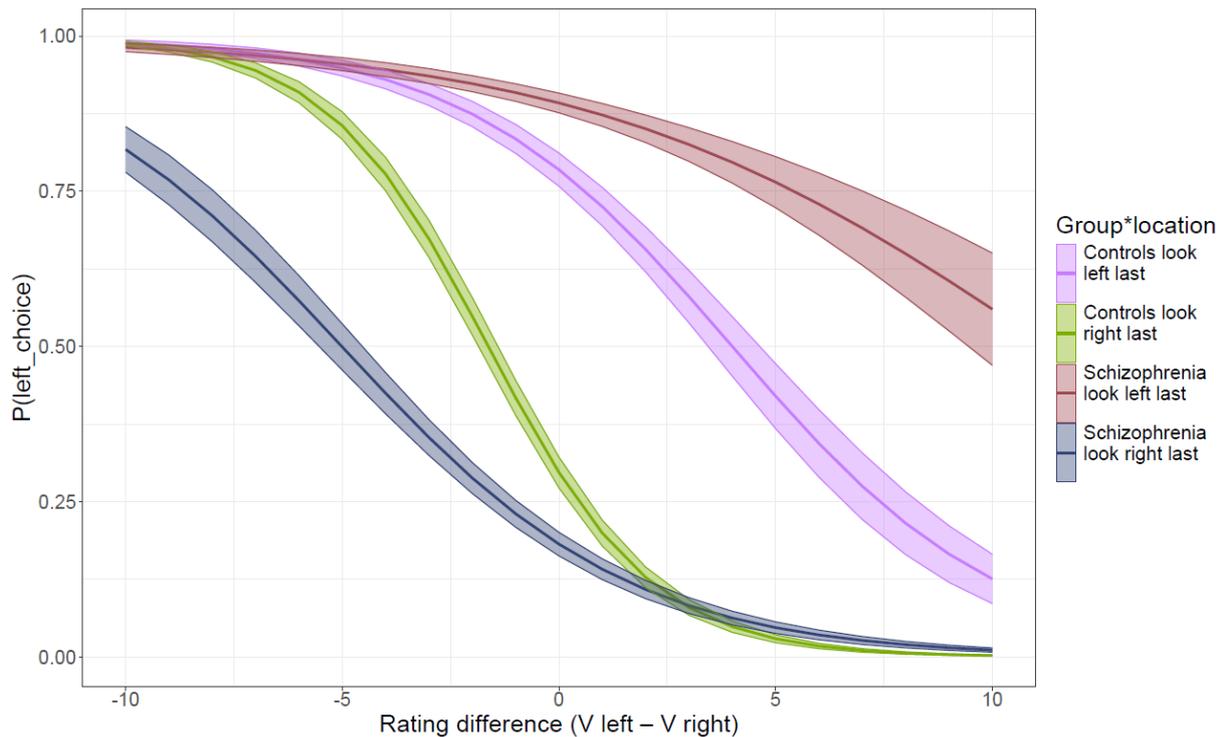


Figure 3: Influence of the last fixation and rating difference on choice in people with schizophrenia and controls. The rating difference is the value difference between left and right effort items ($V_{\text{left}} - V_{\text{right}}$). The more one goes to the left on the x-axis (towards -10), the lower the value of the left item is thus the less displeasing the effort item becomes and the more likely it is to be chosen. The y-axis represents the probability to choose the left item based on the rating difference (the lower the difference the higher to probability to choose left). Fixating the left/right item last increases its probability to be chosen for both schizophrenia and controls.

DISCUSSION

Using a subjective judgement of effort task which had never been done in schizophrenia, we uncovered that people with schizophrenia make choices less guided by the value they assign to effort, reproducing the altered transitivity of choices on a subjective judgement of reward task (Strauss et al., 2011). Further, we hypothesize that this altered transitivity might be mediated by patients relying more on visual attention to make choices in accordance with our eye tracking data. It is of note that the transitivity of choices is not correlated to self-reported memory performance in schizophrenia.

As in Strauss et al., (2011) and Strauss et al., (2018), schizophrenia and controls had similar valuation process both on reward and effort valuation. Although here the efforts items

are not from a normative database as in the two aforementioned studies. The impairment is visible at the selection step where effort-based choices are less consistent in SZ than in controls. This echoes the results of similar tasks where reward-based choices are also less consistent in SZ. This begs the question as to the origin of this deficit. In reward processing, it is established that in-the-moment pleasure level are similar between SZ and controls with physiological signals of reward arousal being also similar to controls. On the other hand, in effort-cost decision-making, it is still a matter of debate whether effort-cost computations are overestimated or blunted or if other mechanisms are play in effort cost-decision-making deficit (Blouzard et al., 2023; Gold et al., 2015). There is a body of evidence that indicates that physiological signal indexing effort, i.e.; pupil dilation and systolic blood pressure, are blunted (Décombe et al., 2022; Granholm et al., 2007; Reddy et al., 2018) suggesting that reduced effort and reward-based choice consistency arise from different mechanisms. A potential explanation of reduced effort-based choice consistency is visual attention allocation deficit. Visual attention predicts effort-based choices in both controls and schizophrenia i.e., the last item fixated at increased the probability that a participant chose this item. Surprisingly, this probability increase was more marked in people with schizophrenia. It is possible that inconsistent fixations produce more noise in evidence accumulation processes in choices (Thomas et al., 2019).

Limits: Limitations included the small sample size. We had to exclude 6 participants to have good quality data and be sure that we kept only participants with the good comprehension of the task. This limited sample size can explain the lack of association with negative symptoms. Moreover, the analyses of these results are still ongoing but preliminary data indicate that in both controls and schizophrenia the longer an item is looked at the more likely it is to be chosen. This effect is also stronger in schizophrenia. Further analyses are needed to confirm this claim, but this strengthens the interpretation that visual attention might compensate for a deficit in either recalling past valuations or making decisions based on these valuations. Another

limitation is that all the effort valuation and effort-based choices were examined here. Comparing these steps between effort reward loss social situations ... would enable us to no more about the specificities of each of these parameters.

In conclusion, this is the first study of this type to be done in schizophrenia. It confirms that people with schizophrenia make choices that rely less on values they previously assigned. They might compensate and make choices based more on their visual attention. It is also possible that a deficit of eye pattern movements might bias their choices by introducing more noise to the visual evidence accumulation process. Although it is a very novel approach it paves the avenue for further understanding decision-making deficits in schizophrenia. It warrants further studies of subjective judgments in other dimensions of choices and the influence of visual attention on them.

Bibliography:

- Addington, D., Addington, J., & Maticka-Tyndale, E. (1993). Assessing depression in schizophrenia: The Calgary depression scale. *British Journal of Psychiatry*, *163*(DEC. SUPPL. 22), 39–44. <https://doi.org/10.1192/s0007125000292581>
- APA. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition_ DSM-5-american psychiatric publishing (2013). In *American Psychiatric Association* (5th ed.).
- Beck, A. T., Baruch, E., Balter, J. M., Steer, R. A., & Warman, D. M. (2004). A new instrument for measuring insight: The Beck Cognitive Insight Scale. *Schizophrenia Research*, *68*(2–3), 319–329. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00189-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00189-0)
- Bismark, A. W., Thomas, M. L., Tarasenko, M., Shiluk, A. L., Rackelmann, S. Y., Young, J. W., & Light, G. A. (2018). Relationship between effortful motivation and neurocognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *193*, 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.042>
- Blouzard, E., Pouchon, A., Polosan, M., Bastin, J., & Dondé, C. (2023). Effort-Cost Decision-making among Individuals with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, *80*(6), 548–557. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.0553>
- Boyer, L., Simeoni, M. C., Loundou, A., D'Amato, T., Reine, G., Lancon, C., & Auquier, P. (2010). The development of the S-QoL 18: A shortened quality of life questionnaire for patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *121*(1–3), 241–250. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.019>
- Bright, P., Hale, E., Gooch, V. J., Myhill, T., & van der Linde, I. (2018). The National Adult Reading Test: restandardisation against the Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth edition. *Neuropsychological Rehabilitation*, *28*(6), 1019–1027. <https://doi.org/10.1080/09602011.2016.1231121>

- Clairis, N., & Pessiglione, M. (2020). Value, confidence and deliberation in preference tasks: A triple dissociation in the medial prefrontal cortex. *BioRxiv*.
<https://doi.org/10.1101/2020.09.17.301291>
- Cohen, A. S., & Minor, K. S. (2010). Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: Meta-analysis of laboratory studies. *Schizophrenia Bulletin*, *36*(1), 143–150.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbn061>
- Décombe, A., Brinkmann, K., Merenciano, M., Capdevielle, D., Gendolla, G. H. E., & Raffard, S. (2022). Cognitive effort in Schizophrenia: Dissimilar effects on cardiovascular activity and subjective effort. *Current Psychology*. <https://doi.org/10.1007/S12144-022-03145-4>
- Dollfus, S., Mach, C., & Morello, R. (2016). Self-Evaluation of Negative Symptoms : A Novel Tool to Assess Negative Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, *42*(3), 571–578.
<https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBV161>
- Gold, J. M., Waltz, J. A., & Frank, M. J. (2015). Effort Cost Computation in Schizophrenia: A Commentary on the Recent Literature. *Biological Psychiatry*, *78*(11), 747–753.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.005>
- Granholm, E., Verney, S. P., Perivoliotis, D., & Miura, T. (2007). Effortful cognitive resource allocation and negative symptom severity in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *33*(3), 831–842. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl040>
- Heerey, E. A., & Gold, J. M. (2007). Patients with schizophrenia demonstrate dissociation between affective experience and motivated behavior. *Journal of Abnormal Psychology*, *116*(2), 268–278. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.116.2.268>
- Jackson-Koku, G. (2016). Beck depression inventory. In *Occupational Medicine* (Vol. 66, Issue 2, pp. 174–175). <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv087>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*(2), 261–276.

<https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>

- Kleiner, M., Brainard, D. H., Pelli, D. G., Broussard, C., Wolf, T., & Niehorster, D. (2007). What's new in Psychtoolbox-3? A free cross-platform toolkit for psychophysics with Matlab and GNU/Octave. In *Cognitive and Computational Psychophysics* (Vol. 36). <http://www.psychtoolbox.org>
- Krajibich, I., Armel, C., & Rangel, A. (2010). Visual fixations and the computation and comparison of value in simple choice. *Nature Neuroscience*, *13*(10), 1292–1298. <https://doi.org/10.1038/nn.2635>
- Lakhlifi, M., Laprevote, V., Schwan, R., & Schwitzer, T. (2020). Free viewing exploration in schizophrenia: Review of evidence from laboratory settings to natural environment. *Encephale*, *46*(2), 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.11.012>
- Lopez-Gamundi, P., Yao, Y. W., Chong, T. T. J., Heekeren, H. R., Mas-Herrero, E., & Marco-Pallarés, J. (2021). The neural basis of effort valuation: A meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *131*, 1275–1287. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.024>
- Luther, L., Firmin, R. L., Lysaker, P. H., Minor, K. S., & Salyers, M. P. (2018). A meta-analytic review of self-reported, clinician-rated, and performance-based motivation measures in schizophrenia: Are we measuring the same “stuff”? In *Clinical Psychology Review* (Vol. 61, pp. 24–37). <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.04.001>
- Magnusson, A., Skaug, H., Nielsen, A., Berg, C., Kristensen, K., Maechler, M., van Benthem, K., Sadat, N., Bolker, B., & Brooks, M. (2019). *Generalized Linear Mixed Models using Template Model Builder* (0.2.3; pp. 1–46). <https://orcid.org/0000-0001-5715-616X>
- Mucci, A., Galderisi, S., Merlotti, E., Rossi, A., Rocca, P., Bucci, P., Piegari, G., Chieffi, M., Vignapiano, A., Maj, M., Campana, T., De Simone, S., Gallo, O., Giugliano, R., Luciano, M., Montefusco, V., Plescia, G., Sampogna, G., Andriola, I., ... Montemagni, C. (2015).

- The Brief Negative Symptom Scale (BNSS): Independent validation in a large sample of Italian patients with schizophrenia. *European Psychiatry*, 30(5), 641–647.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.014>
- Olsen, A. (2012). *The Tobii IVT Fixation Filter Algorithm description*.
- Pretus, C., Bergé, D., Guell, X., Pérez, V., & Vilarroya, Ó. (2021). Brain activity and connectivity differences in reward value discrimination during effort computation in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 271(4), 647–659. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01145-8>
- Reddy, L. F., Reavis, E. A., Wynn, J. K., & Green, M. F. (2018). Pupillary responses to a cognitive effort task in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 199, 53–57.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.03.005>
- Saleh, Y., Jarratt-Barnham, I., Fernandez-Egea, E., & Husain, M. (2021). Mechanisms Underlying Motivational Dysfunction in Schizophrenia. In *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (Vol. 15). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.709753>
- Searle, S. R., Speed, F. M., & Milliken, G. A. (1980). Population marginal means in the linear model: An alternative to least squares means. *American Statistician*, 34(4), 216–221.
<https://doi.org/10.1080/00031305.1980.10483031>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 22–33.
- Stip, E., Caron, J., Renaud, S., Pampoulova, T., & Lecomte, Y. (2003). Exploring cognitive complaints in schizophrenia: The Subjective Scale to Investigate Cognition in Schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 44(4), 331–340.
[https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(03\)00086-5](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(03)00086-5)

- Strauss, G. P., Frost Visser, K., Keller, W. R., Gold, J. M., & Buchanan, R. W. (2018). *Anhedonia reflects impairment in making relative value judgments between positive and neutral stimuli in schizophrenia*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.016>
- Strauss, G. P., & Gold, J. M. (2012). A new perspective on anhedonia in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *169*(4), 364–373. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11030447>
- Strauss, G. P., Robinson, B. M., Waltz, J. A., Frank, M. J., Kasanova, Z., Herbener, E. S., & Gold, J. M. (2011). Patients with schizophrenia demonstrate inconsistent preference judgments for affective and nonaffective stimuli. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(6), 1295–1304. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq047>
- Thomas, A. W., Molter, F., Krajbich, I., Heekeren, H. R., & Mohr, P. N. C. (2019). Gaze bias differences capture individual choice behaviour. *Nature Human Behaviour*, *3*(6), 625–635. <https://doi.org/10.1038/s41562-019-0584-8>
- Tu, P., Buckner, R. L., Zollei, L., Dyckman, K. A., Goff, D. C., & Manoach, D. S. (2010). Reduced functional connectivity in a right-hemisphere network for volitional ocular motor control in schizophrenia. *Brain*, *133*(2), 625–637. <https://doi.org/10.1093/brain/awp317>
- Waters, F., Naik, N., & Rock, D. (2013). Sleep, Fatigue, and Functional Health in Psychotic Patients. *Schizophrenia Research and Treatment*, *2013*, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2013/425826>
- Weilbacher, R. A., Krajbich, I., Rieskamp, J., & Gluth, S. (2021). The influence of visual attention on memory-based preferential choice. *Cognition*, *215*. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2021.104804>

Chapitre 3 - Discussion générale

Résumé des résultats expérimentaux

1. Effort-Cost Decision-making Among Individuals with Schizophrenia - A Systematic Review and Meta-analysis

Grâce à une recherche systématique de base de données scientifiques, nous avons recueilli 20 études ayant examiné la prise de décision liée au coût de l'effort dans la schizophrénie. La magnitude du déficit est intermédiaire selon les indications de Cohen, (1988) et robuste aux outliers. Ces résultats ont été confirmés à l'aide de statistique Bayésienne. Le lien avec les symptômes négatifs est négatif et intermédiaire. Les patients avec des symptômes négatifs plus sévères ont bien un déficit encore plus prononcé de prise de décision liée à l'effort (Blouzard et al., 2023).

a. Résultats comportementaux

Nous avons examiné les déficits à travers trois tâches de prise de décision liée à l'effort. Le niveau de déficit était similaire à travers les trois tâches ainsi qu'entre différents types d'effort (physique et mental). Cependant, il existait seulement deux études qui utilisaient la PRT, le déficit n'était donc pas significatif avec cette tâche. Cela signifie qu'en moyenne les patients abandonnaient la tâche après autant d'essais que les contrôles (Etude 1). Pour l'EEfRT, les patients faisaient significativement moins de choix d'efforts difficiles (= index de performance) que les sujets contrôles. Pour l'EDT, les patients avaient en moyenne une réduction plus forte de la valeur de la récompense par le coût de l'effort que les sujets contrôles c'est-à-dire qu'ils nécessitaient en moyenne des récompenses plus élevées pour accepter de faire chaque niveau d'effort.

(i) Effet de la récompense

L'EEfRT, contrairement aux autres tâches d'efforts, examine des conditions répétées de récompenses, de probabilités et d'efforts, ce qui nous permet d'étudier les contributions de ces paramètres aux décisions. Nous avons donc examiné dans la méta-analyse quel était l'impact spécifique de l'augmentation de la récompense sur la proportion de choix difficiles dans la schizophrénie. Les patients font moins de choix d'efforts difficiles. Spécifiquement, pour les plus hautes récompenses (par rapport aux récompenses moyennes et petites). Cela ne nous permet pas de conclure cependant qu'il y a un déficit de traitement de la récompense, étant

donné qu'une plus haute récompense est toujours ici associée à un plus haut effort et une plus basse récompense à un plus petit effort (Bioud et al., 2022).

(ii) Effet de la probabilité

À l'opposé, ayant examiné les choix difficiles à tous les niveaux de probabilité (autour de 20%, autour de 50% et autour de 90%), on remarque que les patients n'ont pas de déficit spécifique à un niveau de probabilité mais qu'il y a bien une différence à travers tous les niveaux. Cela fait écho aux résultats d'un modèle computationnel qui montre que les informations sur la probabilité ne sont pas intégrées correctement dans le calcul de valeur attendue lors de la prise de décision dans la schizophrénie (Albrecht et al., 2016).

b. Corrélation avec les symptômes négatifs

Les études de prise de décision liées à l'effort dans la schizophrénie ont dès le départ tenté d'examiner le lien avec les symptômes négatifs. Cependant, aucun lien clair n'avait émergé jusqu'ici. Vu l'hétérogénéité des échelles utilisées, le fait qu'elles ne reflètent pas forcément la dernière classification des symptômes négatifs et d'autres facteurs (Galderisi et al., 2017). Plusieurs études ont choisi une autre approche : scinder les patients en deux groupes de symptômes négatifs plus ou moins sévères. Cette méthode n'avait pas non plus apporté de résultats clairs. Nous avons donc méta-analysé les deux approches. Cela nous a permis d'avoir le pouvoir statistique nécessaire pour comprendre le lien entre les symptômes négatifs et la prise de décisions liées à l'effort. Nous avons trouvé que la corrélation entre les symptômes négatifs et la prise de décision liée à l'effort était intermédiaire au travers de 5 études. Toutes les études incluses ont examiné ce lien mais pas toutes avec les mêmes variables de performance, ni avec les mêmes mesures de symptômes négatifs ce qui limite la portée de ces résultats. De plus, lorsque les patients sont scindés en deux groupes de symptômes négatifs, nous retrouvons un plus grand déficit de prise de décision liée à l'effort dans le groupe avec les symptômes négatifs les plus élevés.

Tout cela atteste donc bien du lien entre la prise de décision liée à l'effort et les symptômes négatifs dans la schizophrénie. Toutefois, les symptômes négatifs sont classés en deux facteurs : le déficit de motivation et le déficit d'expression. L'hypothèse principale veut que ce soit le déficit de motivation qui est lié à la prise de décision liée à l'effort. Or, peu d'études ont examiné le lien spécifique entre le déficit de motivation et la prise de décision liée à l'effort pour pouvoir les méta-analyser. Cependant, une autre méta-analyse plus large sur la question de l'association entre symptômes négatifs et performance dans les tâches de prise de décision

liée à l'effort atteste que le lien est plus fort avec les symptômes négatifs motivationnels (Luther et al., 2018).

2. Altération du suivi des efforts dans la schizophrénie

Pour cette Etude 2, nous avons utilisé un paradigme qui n'avait jamais été utilisé dans la schizophrénie auparavant. Il nous a permis d'étudier la contribution du coût de l'effort à l'allocation dynamique de l'effort et le suivi de l'effort dans l'instant. Grâce à cela, nous avons examiné comment les patients allouaient leurs périodes d'efforts et de repos librement durant une période de 30 secondes dans des conditions variables de récompense et de difficulté. L'utilisation des informations sur le coût de l'effort pour prendre les décisions de stopper/reprendre étaient suboptimales dans la schizophrénie. Nous avons trouvé que les patients n'utilisaient pas le niveau de difficulté pour allouer la durée de leurs efforts individuels, ni pour leurs décisions de réinitier un effort. Ils n'utilisaient pas le niveau de récompense pour allouer leurs temps de repos. Cela veut dire, en résumé, que quel que soit le niveau d'effort, les patients avaient une durée d'effort individuelle similaire et un nombre de réinitiations d'efforts similaires durant les essais. Ils avaient une durée de repos similaire, quel que soit le niveau de récompense. Ceci à l'opposé des sujets contrôles, qui réduisaient d'une part leurs durées d'efforts avec le niveau de difficulté et augmentaient d'autre part le nombre d'efforts réinitiés avec le niveau de difficulté. Ils se reposaient moins pour des récompenses plus élevées. Dernièrement, nous avons examiné la durée d'effort récompensée, c'est à dire la durée durant laquelle les participants accumulaient de l'argent. Nous avons trouvé que les patients avaient une durée d'effort récompensée moins élevée que les sujets contrôles quel que soit le niveau de récompense et de difficulté. Cependant, ils adaptaient tout de même leur durée d'effort récompensée au niveau de récompense et au niveau de difficulté. C'est-à-dire qu'ils avaient une plus grande durée d'effort récompensée pour les hautes récompenses et une moins grande durée d'efforts récompensée pour les hautes difficultés. Tout cela n'était pas corrélé au niveau de symptômes négatifs motivationnels des patients.

3. Cohérence des choix d'efforts et fixations oculaires dans la schizophrénie

Pour l'Etude 3 de cette thèse, nous avons utilisé une tâche de valuation suivie de jugements subjectifs d'efforts. Pour la première partie de valuation, les participants devaient attribuer des notes à des efforts en fonction de leur degré de déplaisir. Dans la 2e partie, ils

devaient choisir entre deux efforts notés précédemment lequel ils trouvaient le moins déplaisant. Nous avons trouvé que globalement les sujets contrôles et les sujets schizophrènes donnaient des notes moyennes similaires aux items d'efforts. C'est à dire que la moyenne des notes données à tous les efforts dans les deux groupes étaient similaires et qu'ils trouvaient les efforts présentés similairement aversifs. Cependant, durant l'étape de choix entre deux efforts, les sujets schizophrènes faisaient des choix moins basés sur la valeur précédemment attribuée aux efforts. Cela pourrait, en partie, être dû au fait que c'est plutôt l'attention visuelle des sujets schizophrènes qui guident leurs choix d'après les données de regard issues de l'eyetracking. Nous avons en effet trouvé que la dernière fixation, qui oriente normalement les choix des sujets, est plus prédictive du choix des patients que des contrôles. Cela signifie que les patients se basent davantage sur le dernier item d'effort qu'ils ont fixé pour faire leur choix, plutôt que sur la valeur qu'ils avaient attribuée précédemment.

Apports et interprétations sur les mécanismes cliniques du déficit de l'allocation de l'effort dans la schizophrénie

1. Modèle d'allocation dynamique de l'effort

L'étude de l'allocation dynamique de l'effort vient d'une série d'études de Meyniel et al. (Meyniel et al., 2013; Meyniel, Goodwin, Deakin, et al., 2016; Meyniel & Pessiglione, 2014). Ils ont trouvé que lors de l'expansion d'un effort une variable appelée cost-evidence s'accumulait jusqu'à atteindre une limite supérieure qui déclenchait une période de repos. Lors de cette période, un phénomène similaire de dissipation du cost-evidence se produisait jusqu'à atteindre une limite inférieure qui redéclenchait une période d'effort. Le niveau de difficulté augmente avec la vitesse d'accumulation du cost-evidence. Les sujets atteignent donc plus rapidement leur limite supérieure, ce qui déclenche une période de repos plus tôt. Tandis que les limites inférieures et supérieures sont influencées par le niveau de récompense ; un niveau plus élevé de récompense permet aux sujets d'augmenter la limite à laquelle ils entament une période de repos et de diminuer celles à laquelle ils reprennent leurs périodes d'efforts. Cela augmente la durée d'effort et diminue la durée de repos pour accumuler plus de récompenses monétaires (Figure 8C).

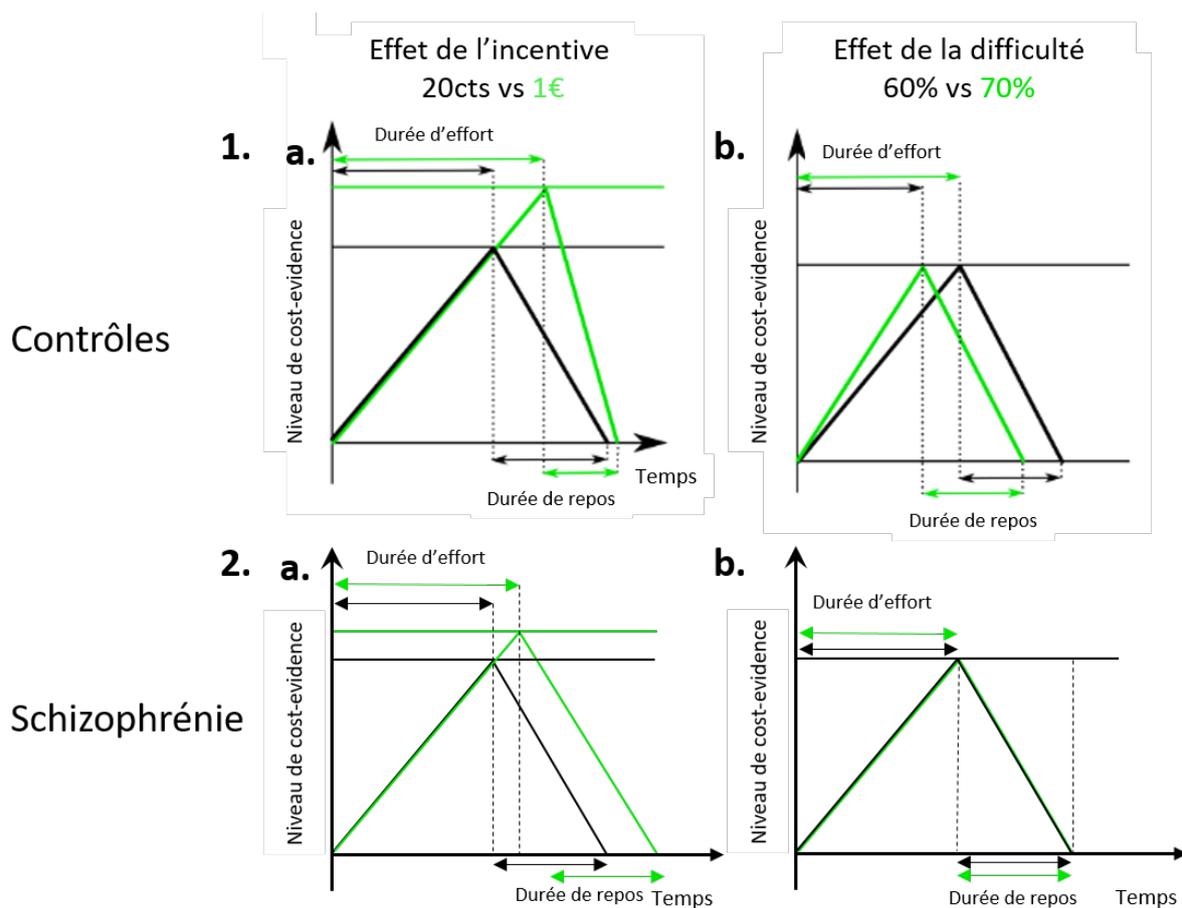


Figure 16: Modèle d'accumulation du cost-evidence de Meyniel. Chez les sujets sains : **1. a.** Le niveau d'incentive a un double effet qui participe à prolonger la durée des efforts. Il augmente la limite supérieure pour repousser le moment où le sujet entame une période de repos. Il augmente la pente de dissipation pour permettre au sujet d'entamer sa prochaine période d'effort plus rapidement. **b.** Le niveau de difficulté diminue la durée d'effort en augmentant la pente d'accumulation du cost-evidence ce qui a pour effet d'atteindre la limite supérieure plus rapidement et donc de déclencher une période de repos plus rapidement. Hypothèse du même mécanisme dans la schizophrénie : **2. a.** Nos résultats sont compatibles avec le fait que : le niveau d'incentive a aussi l'effet d'augmenter la limite supérieure pour repousser le moment où le patient prend un repos. Le niveau d'incentive n'a par contre pas d'effet sur la durée de repos. **b.** Le niveau de difficulté n'a aucun impact sur la durée d'effort, ni la durée de repos. Repris et adapté de Meyniel et al. (2014).

Nous n'avons pas pu faire de la modélisation computationnelle. En revanche, nos données sont compatibles avec le fait que les patients ont des pentes d'accumulation/dissipation du cost-evidence qui ne varient pas avec les paramètres de la tâche (difficulté et incentive). La limite supérieure semble, elle, s'adapter au niveau d'incentive car les patients augmentent leur durée d'effort quand l'incentive augmente. Cela pourrait se traduire par une capacité limitée à maintenir des efforts sur de longue durée. Il reste tout de même une capacité à augmenter la limite supérieure de leur effort (Figure 16.2.a) mais cela limite l'adaptation par rapport aux sujets contrôles qui peuvent moduler leurs pentes pour maintenir leurs efforts difficiles quand la récompense augmente assez (Figure 16.1.a). Cela fait écho à plusieurs résultats d'études dans la schizophrénie. D'une part, les études d'EMA dans lesquelles les patients se fixent moins d'objectifs demandant des efforts et moins d'objectifs à long terme, ne modulant pas leur niveau

d'effort en fonction de leurs buts et n'allouant pas de contrôle cognitif supplémentaire pour des buts demandant plus d'effort. D'autre part, les résultats d'étude sur le contrôle cognitif montrent que celui-ci augmente spécifiquement la capacité de faire de plus gros efforts quand la récompense augmente. Déjà dans les études statiques de prise de décision liée à l'effort, une revue de la littérature émettait l'hypothèse que les déficits observés pouvaient s'expliquer par un déficit du contrôle cognitif (Strauss et al., 2014).

2. Déficit d'allocation de l'effort et contrôle cognitif

Il n'existe pas, à ma connaissance, d'étude spécifique sur le contrôle cognitif lors de la prise de décision basée sur la valeur dans la schizophrénie. Cependant, les résultats des études de prise de décision liée à l'effort dans lesquelles les patients schizophrènes n'augmentent pas leurs niveaux d'efforts pour des plus hautes récompenses comparés aux sujets contrôles peuvent s'expliquer par un déficit de contrôle cognitif (Blouzard et al., 2023). L'ACC, une région retrouvée dans les études sur la prise de décision liée à l'effort (Lopez-Gamundi et al., 2021) est aussi retrouvée dans les études sur le contrôle cognitif (Shenhav et al., 2016). Or, l'activation de cette région est altérée dans la prise de décision liée à l'effort dans la schizophrénie. Son activité reste similaire entre les hauts et les bas efforts contrairement aux sujets contrôles chez qui l'activation varie en fonction du niveau d'effort (Pretus et al., 2021; Wolf et al., 2014).

Ce déficit pourrait s'expliquer par l'altération de la mémoire de travail dans la schizophrénie et donc en partie expliquer le lien, dans plusieurs études, entre performances cognitives et prise de décision liée à l'effort (Bismark et al., 2018; Cooper et al., 2019). Devoir traiter toutes les informations disponibles pour faire un choix demande un niveau d'effort supplémentaire pour des personnes ayant déjà un déficit de mémoire de travail (Cooper et al., 2019; Strauss et al., 2014). Par exemple dans l'EEfRT, il faut intégrer des informations sur le niveau d'effort demandé, l'argent en jeu et la probabilité de gagner (Treadway et al., 2009). Dans une étude de ré-analyse et de modélisation de cette tâche, certains patients prenaient des décisions seulement basées sur la valeur de la récompense (en n'utilisant pas l'information de probabilité) (21%) et certains prenaient des décisions systématiquement biaisées vers les bas efforts (50%). Le reste des patients (29%) intégraient bien la récompense et la probabilité à leurs décisions. Dans une autre tâche comparant deux conditions d'effort, implicite vs. explicite, les patients ne s'adaptaient pas à la condition implicite qui nécessitait un suivi de l'effort et une allocation optimale du contrôle cognitif (Tran et al., 2022). Le contrôle sert aussi à maintenir une représentation du but à accomplir pour motiver les sujets. Un déficit de contrôle cognitif

pourrait donc expliquer, en partie, le déficit de motivation observé dans les tâches de prise de décision liée à l'effort dans la schizophrénie (Barch et al., 2024) mais surtout dans les EMA où les sujets schizophrènes se fixent moins d'objectifs à long terme (Gard et al., 2014). Il pourrait aussi expliquer pourquoi la prise de décision liée à l'effort est souvent corrélée avec les performances cognitives des patients (Bismark et al., 2018; Cooper et al., 2019). Dans la schizophrénie, dès les premières études dans l'apprentissage par renforcement, il était observé que les patients pouvaient graduellement apprendre des contingences de récompenses mais ne pouvaient pas s'adapter à des changements rapides de contingences, contrairement aux sujets contrôles. Cela peut déjà être interprété comme un mauvais recrutement ou de mauvaises connections au sein des régions frontales qui permettent une adaptation réactive dans des situations nécessitant un changement de réponse rapide (Strauss et al., 2014). L'apprentissage graduel intact suggère que les patients sont capables d'intégrer des apprentissages sur le long terme, ce qui est médié par les ganglions de la base mais que les inputs frontaux sur ces régions sont probablement altérés. Les comportements dirigés vers des buts, comme dans le cadre de la prise de décision liée à l'effort, sont sous-tendus par des régions frontales qui traitent diverses informations à intégrer (valeur de la récompense, coût de l'effort, fatigue, humeur ...). Le coût du contrôle semble être traité dans le dACC (Shenhav et al., 2016), une région qui a déjà été trouvée altérée dans des études de prise de décision liée à l'effort dans la schizophrénie (Pretus et al., 2021; Wolf et al., 2014) et dont le volume semble réduit chez les patients (Bora et al., 2011).

Pour étendre cette interprétation à des tâches de prise de décision liée à l'effort dynamique, Frömer & Shenhav, (2022) expliquent que l'une des fonctions du contrôle cognitif est de suivre les efforts qui ont été fait et le niveau de fatigue pour s'adapter continuellement à la demande. Cela vient donc également expliquer le déficit d'adaptation au niveau d'effort dans notre tâche d'allocation dynamique. La question demeure, nos résultats étant toujours en cours d'analyse, de comment le déficit de sélection d'effort dans la tâche de jugement subjectif pourrait être interprété en lumière de ce déficit de contrôle cognitif. Il n'existe aucune autre étude sur ce type de paradigme dans la schizophrénie mais l'étape de sélection entre les efforts se produirait dans le vmPFC, une région frontale impliquée dans l'intégration de variables utile pour faire des choix (Nicolas Clairis & Pessiglione, 2022; Roy et al., 2012) et dont l'épaisseur est corrélée aux symptômes négatifs (Walton et al., 2018). Par ailleurs, le contrôle cognitif est amélioré par des agonistes de la dopamine (comme le methylphenidate) (Westbrook et al., 2021) mais il y a un déficit de dopamine dans la voie méso-corticale dans la schizophrénie. La plupart des patients sont traités par des antagonistes dopaminergiques qui ont un rôle

antipsychotique, deux facteurs qui pourraient donc avoir un effet délétère cumulé sur le contrôle cognitif (Jauhar & Lawrie, 2022; Potkin et al., 2002).

3. Neurotransmetteurs impliqués dans la schizophrénie et le calcul du coût de l'effort

Il me semble également important de parler de la neurotransmission dopaminergique dans ce contexte de l'étude du déficit de motivation. Comme nous l'avons vu, le circuit dopaminergique semble être la voie commune finale qui mène à la psychose en général (Javitt et al., 2012). Les symptômes positifs sont dus un excès de dopamine dans le circuit méso-limbique et les symptômes négatifs seraient dus à un déficit dopaminergique dans les circuits méso-limbique et/ou méso-cortical. Il n'y a pas que des anomalies dopaminergiques dans cette maladie. On voit aussi des anomalies de la neurotransmission du glutamate, qui sous-tend apparemment les déficits de fonctions cognitives de bas niveau comme le traitement auditif ou visuel précoce (Dondé et al., 2023) et qui pourrait être responsable du déficit dopaminergique dans les régions frontales (Javitt et al., 2012). Il y a aussi un déficit des récepteurs 5-HT_{2A} à la sérotonine au niveau frontal (Selvaraj et al., 2014) qui pourrait augmenter le coût de l'effort (Meyniel, Goodwin, Deakin, et al., 2016).

Or, la dopamine, le glutamate et la sérotonine sont tous trois impliqués dans des tâches de prise de décision basées sur la valeur et également dans le calcul du coût de l'effort et dans le suivi de la fatigue. On peut ici faire l'hypothèse que le déficit de dopamine dans les régions frontales est responsable du déficit de motivation. La sérotonine, qui diminue spécifiquement le coût de l'effort (Meyniel, Goodwin, Deakin, et al., 2016), pourrait, elle, être responsable du mauvais traitement spécifique du coût de l'effort dans la schizophrénie (Selvaraj et al., 2014). Tandis que le glutamate, dont l'accumulation semble signaler la fatigue (Wiehler et al., 2022), pourrait être responsable d'une fatigue basale plus élevée qui augmenterait systématiquement le coût de l'effort. Tout cela participerait à créer et maintenir le déficit de motivation dans la schizophrénie.

Regard clinique de l'apport des résultats

1. Utilité transdiagnostique de la prise de décision liée à l'effort pour comprendre les déficits de motivation

Il existe également des études transdiagnostiques incluant des patients avec d'autres pathologies affectant leur motivation comme le trouble dépressif majeur et le trouble bipolaire. Les résultats diffèrent entre les études mais il semble que le fait de ne pas augmenter ses efforts pour des récompenses plus élevées soit aussi présent dans la dépression et le trouble bipolaire (Xinhua Yang et al., 2021; Zou et al., 2020). Cela reste à nuancer ; deux études n'ont pas retrouvé cette différence (A. J. Culbreth et al., 2024; Whitton et al., 2020). Il semble aussi que cela soit relié aux capacités de mémoire de travail des sujets jusqu'à un certain niveau de symptômes négatifs. Quand les symptômes négatifs sont trop élevés, le déficit de prise de décision liée à l'effort est corrélé au niveau de symptôme négatif (Whitton et al., 2020). Ceci pose la question d'à quel point les mécanismes derrière le déficit de prise de décision liée à l'effort dans la schizophrénie sont similaires à ceux d'autres pathologies affectant la motivation. Dans la dépression à l'opposé de la schizophrénie, il semble qu'il y ait un déficit d'anhédonie consummatrice (moins de plaisir dans l'instant) chez au moins une partie des patients. Cela suggère que le mécanisme du déficit de prise de décision liée à l'effort n'est pas le même que dans la schizophrénie (Treadway & Zald, 2011).

2. Utilité pour le phénotypage et la compréhension de l'hétérogénéité dans la schizophrénie

De la même manière, pouvons-nous affirmer qu'il y a plusieurs mécanismes différents au sein même de la schizophrénie qui peuvent causer les symptômes négatifs motivationnels et des comportements variables dans les tâches de prise de décision basée sur la valeur ? Dans notre méta-analyse, nous avons trouvé qu'il y avait en effet une différence significative entre un groupe de patients ayant des symptômes négatifs sévères et un groupe avec des symptômes négatifs moins sévères (Blouzard et al., 2023). Si plusieurs sous-populations de patients schizophrènes existent, cela pourrait expliquer la raison de l'hétérogénéité entre les études de prise de décision liée à l'effort dans la schizophrénie. Toutes les études ne retrouvent pas le déficit mentionné même celles ayant parfois un grand pouvoir statistique (Barch et al., 2014; Gold et al., 2013). Un début de piste pourrait être qu'il y a des sous-populations qui prennent

des décisions différemment en fonction de leur capacité cognitive, par exemple. Il existe trois modèles pouvant décrire les choix de sujets faisant une tâche de prise de décision liée à l'effort : (1) modèle prenant en compte la valeur subjective complète (intégration des informations de récompense et probabilité d'obtention), (2) prenant en compte seulement la valeur de la récompense et (3) ayant une prise de décision biaisée (choix aléatoire, favorise une seule option de manière systématique, choix incohérents) (Cooper et al., 2019). Les sujets utilisant le modèle (1) ont de meilleures performances cognitives que ceux utilisant le (2) qui ont des meilleures performances que ceux utilisant le (3). Cependant, le niveau de symptôme négatif ne diffère pas forcément entre les patients utilisant ces trois modèles de prise de décision (Cooper et al., 2019).

Une autre piste complémentaire à explorer est que les différents phénotypes sont soutenus par plusieurs mécanismes neurophysiologiques et donc que plusieurs déficits de neurotransmission différents peuvent causer la schizophrénie et des manifestations comportementales différentes (Donati et al., 2020). Bien que jusqu'ici les études tentant de formaliser ces différences aient rencontré peu de succès. Une autre raison de cette hypothèse de différents mécanismes neurophysiologiques est qu'une part non-négligeable (20-30%) des patients schizophrènes ne répondent pas à leur traitement (Jauhar et al., 2022). Ces traitements étant presque exclusivement des inhibiteurs de la dopamine. L'excès de dopamine serait le mécanisme final des hallucinations en conférant une saillance aberrante à des stimuli non-importants. Donc si les inhibiteurs dopaminergiques échouent à stopper les hallucinations, c'est peut-être qu'il existe un autre mécanisme qui entretient les hallucinations (Potkin et al., 2020).

3. Lien avec le quotidien dans la schizophrénie

Les tâches de ce manuscrit reflètent plutôt des mécanismes de motivation extrinsèque où les sujets sont récompensés avec de l'argent, à l'opposé de la motivation intrinsèque pour faire des tâches qui seraient perçues comme plaisantes par elles-mêmes (par exemple aller au cinéma, aller faire une balade ...). Il existe des études qui utilisent des méthodes de suivi de la vie quotidienne des patients. On les appelle EMA, pour ecological momentary assessments. Ils permettent de caractériser les comportements dirigés vers des buts qu'ils accomplissent durant la journée et/ou de suivre le niveau de symptômes négatifs des sujets au quotidien (Moran et al., 2017). Cette méthode a également eu l'avantage de limiter les biais de mémoire dans les reports des symptômes. Les résultats de ces études donnent des mesures de symptômes négatifs

plus précises et peuvent aussi être corrélées aux résultats de tâches de prise de décision liée à l'effort. Ces deux aspects seront discutés :

a. Caractérisation des comportements dirigés vers des buts

Le second aspect est le suivi quotidien de l'allocation des efforts vers des buts, qui est plutôt guidée par la motivation intrinsèque du sujet. La seule étude de suivi quotidien des objectifs, des efforts pour atteindre ces objectifs et des niveaux de plaisir a trouvé un lien entre les symptômes négatifs et des objectifs avec moins de potentiel positif à long terme mais avec aucune autre variable examinée (Gard et al., 2014). Les patients se fixaient autant d'objectifs que les contrôles mais moins d'objectifs à long terme. Leurs objectifs étaient plus guidés par le plaisir. Les patients diffèrent donc sur la nature des objectifs qu'ils se fixent plutôt que sur la quantité que ceux des contrôles. Une étude sur des patients ayant eu un premier épisode psychotique retrouve qu'ils font plus d'activités passives (comme regarder la TV) que les contrôles mais ont un nombre d'activités similaires (Agid et al., 2012).

En conclusion, cela nous donne un aperçu de l'allocation des efforts quotidiens des patients. Cette allocation n'est pas forcément le reflet, comme dans des tâches de laboratoire, d'un compromis coût/bénéfice et l'allocation quotidienne n'est pas corrélée au symptôme négatif (Gard et al., 2014). Il serait tout de même intéressant de corrélérer ces résultats aux nombres de réinitiations des patients dans notre tâche d'allocation dynamique (Etude 2 ; figure 4). Nous pouvons faire un parallèle entre le fait que les patients ont la même quantité d'activité quotidienne et le fait que le nombre de réinitiations ne diffère pas entre nos groupes. On voit que les patients font moins d'activités que l'on peut qualifier de difficiles (plus d'activités vers des buts guidés par le plaisir, plus d'activités passives) (Agid et al., 2012; Gard et al., 2014). Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'à moins d'instructions spécifiques les patients n'accomplissent pas de buts exigeant des efforts difficiles. Lors d'une tâche en laboratoire dont les instructions exigent des efforts, ils sont capables d'allouer de l'effort mais de manière non optimale par rapport aux contrôles. Il est possible que ces deux phénomènes soient sous-tendus par le déficit de contrôle cognitif observé dans la schizophrénie. Le seul fait de garder un but en mémoire pourrait être perçu comme exigeant plus d'efforts par les patients et rendre le fait d'accomplir des buts requérant d'autres efforts encore plus ardu (Barch et al., 2024).

b. Lien avec les symptômes négatifs

Deux études d'EMA ont trouvé une corrélation entre les symptômes négatifs suivis au quotidien et des tâches de prise de décision basées sur la valeur. Dans une étude, les performances dans une tâche de prise de décision liée à l'effort et d'apprentissage par renforcement étaient associées aux symptômes négatifs suivis quotidiennement. Spécifiquement, les symptômes étaient suivis avec la CAINS, une échelle de symptômes récente dont la sous-partie motivation et plaisir était corrélée aux performances à ces tâches. Les symptômes négatifs mesurés juste avant la tâche, comme il est courant de le faire dans la plupart des études de prise de décisions, n'étaient pas corrélées aux performances de ces deux tâches (Moran et al., 2017). Cette étude a été partiellement répliquée en utilisant une tâche d'EDT et les symptômes négatifs suivis au quotidien étaient corrélés aux performances de l'EDT à un niveau de tendance (A. J. Culbreth et al., 2020). Cela nous apprend qu'une partie de la variabilité du lien entre les symptômes négatifs et la prise de décision liée à l'effort viennent probablement de biais de mémoire (Galderisi et al., 2015). Cela tend à démontrer qu'il y a bien un lien entre la vie quotidienne des patients, les symptômes négatifs et la performance aux tâches de prise de décision liée à l'effort.

Limites et questions ouvertes

1. Limites

Notre méta-analyse (Etude 1) offre un grand pouvoir statistique mais il y a des données manquantes du fait que les auteurs ne reportent pas toujours toutes les données en détails ou les mêmes variables d'intérêt ce qui introduit de l'hétérogénéité supplémentaire qui pourrait être évitée. Nous avons tout de même trouvé un déficit intermédiaire et robuste et avons pu méta-analyser certaines conditions particulières. En revanche, il nous a été impossible de méta-analyser le lien entre performances cognitives et prise de décision liée à l'effort. Beaucoup d'études ne les reportent pas ou ne reportent pas les corrélations avec les mêmes conditions expérimentales.

Les limites de nos Etude 2 et Etude 3 expérimentales sont une petite taille d'échantillon, ce qui limite le pouvoir statistique. Cela peut expliquer notre absence d'association avec les symptômes négatifs. L'étude d'allocation dynamique de l'effort présente de nombreux avantages mais introduit plus de liberté d'allocation ce qui introduit également une plus grande

variabilité inter-sujet ce qui nous a empêché de modéliser nos données. Cette tâche était également assez longue et difficile pour les sujets et cela a pu créer de la fatigue musculaire augmentant encore plus cette variabilité. Cette fatigue est, cependant, contrôlée dans les modèles statistiques en introduisant le nombre d'essais et de blocs réalisés dans les analyses.

Les limites de l'approche des jugements subjectifs (Etude 3) sont le fait que nous avons seulement exploré la dimension effort de la prise de décision par manque de temps. Explorer plusieurs dimensions nous aurait permis de faire de la modélisation computationnelle et de déterminer si le déficit de choix est spécifique à la dimension effort. Dans cette étude, il n'y a pas non plus de relation entre choix d'effort et symptômes négatifs motivationnels mais dans une autre étude sur la dépression utilisant un paradigme de jugements subjectifs, aucune corrélation n'avait été trouvée, non plus (Vinckier et al., 2022). Cela suggère que ces variables ne sont peut-être pas directement reliées aux niveaux de symptômes chez les patients (Luther et al., 2018). Par ailleurs, ces études dépendent directement de la capacité des sujets à se projeter et à s'imaginer dans une situation qui peut être variable d'un sujet et d'une population à l'autre. Nous n'avons pas contrôlé pour cette capacité.

2. Questions ouvertes

La question de la sensibilité émoussée à la difficulté de l'effort demeure après ces trois études. Notre méta-analyse de la prise de décision liée à l'effort a aussi illustré que les paradigmes classiques d'étude du coût de l'effort ne nous permettaient pas d'étudier la contribution respective de la difficulté et de la récompense dans les choix. Le paradigme d'allocation dynamique de l'effort montre que l'allocation de l'effort dépend moins de la difficulté de l'effort que chez les contrôles. Il y a cependant toujours une adaptation de la durée d'effort récompensée à la difficulté. La tâche de jugement subjectif ne compare pas la valuation de l'effort avec la valuation de récompense ou de punition. On ne peut donc pas conclure que les choix basés sur la valeur de l'effort sont moins cohérents spécifiquement parce qu'il y a un déficit de valuation de l'effort et non un déficit global de valuation. Cependant, au vu de la littérature et des résultats de cette thèse, il me semble qu'il existe un faisceau de preuve allant plutôt dans le sens de l'hypothèse d'un émoussement de la sensibilité au niveau d'effort demandé. L'autre hypothèse étant que le coût de l'effort est systématiquement surestimé lors de la prise de décision liée à l'effort dans la schizophrénie. Or, on voit dans les études d'imagerie de paradigme d'effort classique que les aires cérébrales censées indexer la difficulté (ACC, cortex cingulé postérieur et nucleus accumbens) ont une réponse qui ne varie pas en

fonction de la difficulté de l'effort choisi (gros vs. petit effort) (Huang et al., 2016; Pretus et al., 2021; Wolf et al., 2014). Cependant, A. J. Culbreth et al., (2020) n'ont pas répliqué ce résultats et ont trouvé une activation frontale plus forte quand ils contrastaient petits vs. gros efforts. Des études ont aussi examiné la dilatation des pupilles et la fréquence cardiaque lors d'efforts dans le cadre de tâches de prise de décision liée à l'effort qui reflètent la difficulté d'un effort. Elles trouvent que la taille de la pupille et la tension artérielle systolique ne varient pas autant avec la difficulté de l'effort dans la schizophrénie (Décombe et al., 2022; Reddy et al., 2018). De plus, McGovern et al., (2020) ont trouvé que le changement de dilatation de la pupille entre la condition difficile (haut effort) et la condition facile (petit effort) était corrélé à de meilleures performances cognitives, de meilleures capacités fonctionnelles et moins de symptômes négatifs. Enfin, une tâche récente de prise de décision liée à l'effort dans la schizophrénie, où la contribution respective des récompenses et du niveau d'effort est étudiée, trouvent que les patients choisissent de faire moins d'effort quel que soit le niveau de difficulté (Y. Saleh et al., 2023). S'il y avait une surestimation systématique des efforts dans la schizophrénie, on s'attendrait plutôt à une suractivation des aires cérébrales associées à l'effort, une encore plus grande dilatation de la pupille indexant une perception plus élevée de la difficulté de l'effort. Comportementalement, on s'attendrait à ce que les patients fassent moins d'effort et que ceux-ci durent moins longtemps que chez les sujets contrôles avec un impact de la difficulté de l'effort dans la tâche d'allocation dynamique.

Le manque d'association entre les résultats des tâches d'effort et les symptômes négatifs motivationnels est étonnant. Nous nous attendions à une corrélation, ayant utilisé la sous-partie amotivation de la BNSS, une échelle de symptômes récentes reflétant la dernière classification des symptômes négatifs, pour nos tests et ayant testé cette corrélation avec plusieurs indicateurs de la perception de l'effort (indicateurs de l'allocation dynamique et indicateur de la valuation et sélection de l'effort). Une méta-analyse suggère, en effet, qu'utiliser des échelles de symptômes négatifs récentes et tester les corrélations spécifiquement avec la sous-partie amotivation permettrait de retrouver des associations plus robustes avec la prise de décision liée à l'effort (Luther et al., 2018). Il est aussi possible que nous n'ayons tout simplement pas assez de pouvoir statistique pour détecter ce genre d'association ou que le déficit de motivation soit corrélé plutôt avec des paramètres que l'on pourrait extraire du modèle computationnel. Luther et al., (2018) suggèrent que les mesures de performance classiques ne sont pas forcément celles corrélées aux symptômes négatifs. Notre méta-analyse retrouve le lien entre symptômes négatifs et prise de décision liée à l'effort, répliquant la méta-analyse précédemment

mentionnée, et étend le résultat en trouvant une différence entre les patients avec de haut vs. bas symptômes négatifs.

Perspectives

1. Allocation dynamique de l'effort

a. Modélisation computationnelle

Durant ma thèse, nous avons deux autres projets que je n'ai pas pu mener à bien et qui auraient pu nous en apprendre encore plus sur la prise de décision liée à l'effort dans la schizophrénie. Premièrement, nous voulions reproduire le modèle computationnel utilisé dans Meyniel et al., (2013) mais nos données comportaient plus de variabilité pour avoir des données facilement exploitables au niveau intra-individuel. Il est toutefois possible à partir des données de groupe d'émettre des hypothèses solides sur les paramètres qui seraient altérés selon le modèle (Figure 16). D'après l'analyse de données au niveau des groupes, j'é mets l'hypothèse que c'est plutôt la pente d'accumulation du cost-evidence qui ne varie pas car il y a tout de même un effet de la récompense qui augmente la durée d'effort. De plus, comme le suggère Luther et al., (2018), les métriques d'efforts utilisées pour faire des corrélations avec le déficit de motivation ne reflètent pas toujours des construits proches de la motivation. Ici, les corrélations avec la durée d'effort et le nombre d'efforts reflètent potentiellement des processus d'intégration de plusieurs variables comme la récompense et la fatigue et donc obscurcir la relation avec le déficit de motivation. Alors que corrélérer la valeur de la pente du coût de l'effort pourrait refléter un processus plus proche du déficit de motivation (Figure 8C).

Par ailleurs, dans leurs modèles Meyniel et al., (2014) dissocient la difficulté réelle de la difficulté annoncée. Ils trouvent que la difficulté annoncée a un effet sur la durée de repos alors que la difficulté réelle a un effet sur la durée d'effort. Au vu des problèmes d'adaptation à la difficulté de l'effort dans leur allocation chez les patients schizophrènes, il serait intéressant de dissocier difficulté annoncée de difficulté réelle. Cela permettrait d'en savoir plus sur les étapes de l'adaptation à la difficulté en cause dans le déficit d'allocation dynamique.

b. Etude en IRMf de l'allocation dynamique de l'effort dans la schizophrénie

Enfin, nous voulions reproduire le paradigme d'allocation dynamique de l'effort en faisant de l'IRMf. Cette étude est en cours de lancement et n'est donc pas incluse dans ce manuscrit. Sous réserve que nous arrivions à ajuster le modèle computationnel, nous espérons retrouver l'activation du réseau thalamo-insulaire chez les contrôles. Chez les patients, si l'hypothèse d'une moindre modulation de la pente du coût de l'effort est exacte et en alignement avec un émoussement de la sensibilité à la difficulté de l'effort, nous nous attendons à une moindre activation de ce réseau thalamo-insulaire (Figure 17). Un déficit de ce réseau, par ailleurs impliqué dans l'interoception, ferait écho aux études ayant utilisé des signaux physiologiques (tension artérielle et dilatation des pupilles) chez des patients schizophrènes et ayant trouvé que ces signaux ne sont pas non plus adaptés à la difficulté de l'effort (Décombe et al., 2022; Meyniel et al., 2013; Reddy et al., 2018).

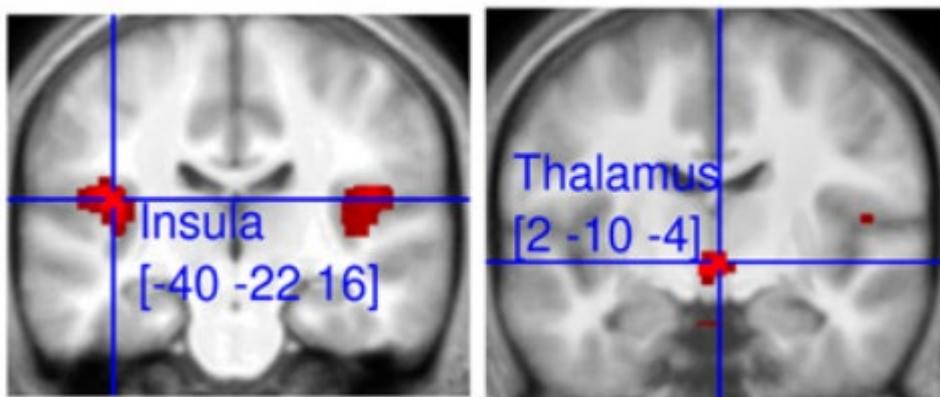


Figure 17: Régions impliquées dans le calcul du coût de l'effort. Repris de Meyniel et al., (2013).

2. Attention visuelle et jugements subjectifs

Les études de prise de décision liée à l'effort dans la schizophrénie utilisant de l'eye-tracking se sont plutôt concentrées sur la dilatation de la pupille qui est corrélée à la difficulté des efforts (Granholm et al., 2016; McGovern et al., 2020). A ma connaissance, aucune étude n'a utilisé de DDM attentionnel qui modélise les effets de l'attention visuelle sur les choix (voir pour un DDM classique dans la prise de décision liée à l'effort dans la schizophrénie (Y. Saleh et al., 2023). Utiliser un DDM attentionnel sur une étude de jugement subjectif regroupant des jugements des efforts, de récompense, de punition... nous permettrait d'explorer les similitudes et les différences entre ces 3 dimensions de la prise de décision qui sont probablement

différentiellement impactées par la schizophrénie. Étant donné que des paradigmes d'apprentissage par renforcement ont montré des performances différentes entre l'apprentissage par punition et par récompense, cela pourrait nous en apprendre plus sur les processus de valuation responsables de ces différences dans la schizophrénie.

Conclusion générale

A travers ces trois études incluant trois approches complémentaires pour investiguer l'effort, une mosaïque de déficits de la perception du coût de l'effort dans la schizophrénie commence à se dessiner. La magnitude du déficit de la prise de décision est intermédiaire et robuste dans la schizophrénie. Le lien avec les symptômes négatifs était intermédiaire aussi, bien que moins d'études aient pu être incluses. Il y avait un déficit de performance de prise de décision liée à l'effort encore plus élevé dans le groupe de patients schizophrènes avec les plus hauts symptômes négatifs. Cette étude nous révèle, en plus, que les patients ont un déficit encore plus marqué pour les hautes récompenses et n'augmentent pas leurs efforts pour gagner plus de récompense. Ce déficit spécifique aux hauts niveaux de récompense suggère que les patients n'exercent pas de contrôle cognitif quand il est nécessaire d'augmenter leurs efforts pour obtenir de meilleures récompenses. Les résultats de notre étude sur l'allocation dynamique de l'effort suggèrent aussi un déficit d'allocation du contrôle cognitif. Les patients adaptent moins l'allocation de leurs efforts au niveau de difficulté requis. Ils font le même nombre d'effort quel que soit le niveau de difficulté et ne diminuent pas autant leur durée d'effort lorsque la difficulté augmente que les sujets contrôles. Cela suggère qu'il y a un émoussement de la sensibilité à l'effort qui pourrait être présent à des degrés divers en fonction des patients comme le suggère l'adaptation partielle de la durée d'effort au niveau de difficulté. La dernière étude de jugements subjectifs nous apprend que les patients font des choix moins basés sur la valeur qu'ils ont précédemment donné à des efforts. En enregistrant leurs données de regard, cela nous apprend qu'ils font leurs choix en se basant davantage sur le dernier item d'effort qu'ils ont fixé par rapport aux sujets contrôles. Leur attention visuelle pourrait partiellement compenser le déficit de choix basé sur la valeur de l'effort. En conclusion, ces déficits de prise de décision liée à l'effort peuvent être liés à un déficit de contrôle cognitif où la difficulté de l'effort n'est pas prise en compte (ou est surestimée ; les trois études ne nous permettent pas de conclure). Ce déficit serait variable entre les patients ce qui explique l'absence de lien avec les symptômes négatifs motivationnels dans les études expérimentales (Etude 2 & Etude 3).

Les symptômes négatifs motivationnels, qui se traduisent par une diminution des comportements dirigés vers des buts, pourraient venir d'un déficit de contrôle cognitif qui se traduirait au quotidien par des activités plutôt destinées à augmenter le plaisir dans l'instant et moins tournées vers des objectifs à long terme requérant des efforts continus, plus difficiles à maintenir sur le long-terme. Ce déficit pourrait lui être causé par une fatigue basale plus élevée dans la schizophrénie, ou être entretenu par celle-ci. Le dACC est une région cérébrale impliquée dans le contrôle cognitif et étant connecté au IPFC, impliqué dans le suivi de la fatigue. Cela pourrait être sous-tendu par les circuits dopaminergique, sérotoninergique et glutamatergique qui sont tous les trois impliqués dans la prise de décision liée à l'effort et également dans la physiopathologie de la schizophrénie.

Les prochaines études dans le domaine devraient se concentrer sur la définition des aires cérébrales impliquées dans la prise de décision liée à l'effort et définir quels neurotransmetteurs sont impliqués dans quelle(s) étape(s) de la prise de décision liée à l'effort. La modélisation computationnelle de l'allocation dynamique de l'effort pourrait nous révéler quel(s) paramètre(s) sont impactés par le déficit de motivation. Globalement, la modélisation computationnelle peut nous révéler beaucoup sur les mécanismes derrière le déficit de motivation mais également nous aider à stratifier les patients en sous-groupes dont la motivation serait impactée différemment.

Ce travail jette les bases d'une exploration plus complète du coût de l'effort dans la schizophrénie. J'espère qu'il nourrira la littérature autour de ce sujet dont la compréhension a le potentiel d'aider les patients souffrant de schizophrénie à avoir un meilleur quotidien. Améliorer le contrôle cognitif par des moyens pharmacologiques, thérapeutiques, ou de stimulations cérébrales pourrait améliorer les symptômes négatifs motivationnels.

Bibliographie :

- A. Rescorla, R., & Wagner, A. (1972). A theory of Pavlovian conditioning: The effectiveness of reinforcement and non-reinforcement. *Classical Conditioning: Current Research and Theory*, March. https://www.researchgate.net/publication/239030972_A_theory_of_Pavlovian_conditioning_The_effectiveness_of_reinforcement_and_non-reinforcement
- Abi-Dargham, A. (2004). Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1017/s1461145704004110>
- Agid, O., McDonald, K., Siu, C., Tsoutsoulas, C., Wass, C., Zipursky, R. B., Foussias, G., & Remington, G. (2012). Happiness in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 141(1), 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.07.012>
- Albrecht, M. A., Waltz, J. A., Frank, M. J., & Gold, J. M. (2016). *Probability and magnitude evaluation in schizophrenia*. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2016.06.003>
- Amlung, M., Marsden, E., Holshausen, K., Morris, V., Patel, H., Vedelago, L., Naish, K. R., Reed, D. D., & McCabe, R. E. (2019). Delay Discounting as a Transdiagnostic Process in Psychiatric Disorders: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 76(11), 1176–1186. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.2102>
- APA. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition. *DSM-5-american psychiatric publishing (2013)*. In *American Psychiatric Association (5th ed.)*.
- Balleine, B. W., & Dickinson, A. (1998). Goal-directed instrumental action: Contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*, 37(4–5), 407–419. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00033-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00033-1)
- Barch, D. M., Culbreth, A. J., & Sheffield, J. M. (2024). Cognitive Control in Schizophrenia: Advances in Computational Approaches. *Current Directions in Psychological Science*, 33(1), 35–42. <https://doi.org/10.1177/09637214231205220>
- Barch, D. M., Treadway, M. T., & Schoen, N. (2014). Effort, anhedonia, and function in schizophrenia: Reduced effort allocation predicts amotivation and functional impairment. *Journal of Abnormal Psychology*, 123(2), 387–397. <https://doi.org/10.1037/a0036299>
- Bègue, I., Kaiser, S., & Kirschner, M. (2020). Pathophysiology of negative symptom dimensions of schizophrenia – Current developments and implications for treatment. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 116, pp. 74–88). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.06.004>
- Bergé, D., Pretus, C., Guell, X., Pous, A., Arcos, A., Pérez, V., & Vilarroya, O. (2018). Reduced willingness to invest effort in schizophrenia with high negative symptoms regardless of reward stimulus presentation and reward value. *Comprehensive Psychiatry*, 87, 153–160. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.10.010>
- Białaszek, W., Marcowski, P., & Ostaszewski, P. (2017). Physical and cognitive effort discounting across different reward magnitudes: Tests of discounting models. *PLoS ONE*, 12(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182353>
- Bioud, E., Tasu, C., & Pessiglione, M. (2022). A computational account of why more valuable goals seem to require more effortful actions. *ELife*, 11. <https://doi.org/10.7554/eLife.61712>
- Bismark, A. W., Thomas, M. L., Tarasenko, M., Shiluk, A. L., Rackelmann, S. Y., Young, J. W., & Light, G. A. (2018). Relationship between effortful motivation and neurocognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 193, 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.042>
- Blain, B., Hollard, G., & Pessiglione, M. (2016). Neural mechanisms underlying the impact of

- daylong cognitive work on economic decisions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(25), 6967–6972. <https://doi.org/10.1073/pnas.1520527113>
- Blouzard, E., Pouchon, A., Polosan, M., Bastin, J., & Dondé, C. (2023). Effort-Cost Decision-making among Individuals with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 80(6), 548–557. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.0553>
- Bora, E., Fornito, A., Radua, J., Walterfang, M., Seal, M., Wood, S. J., Yücel, M., Velakoulis, D., & Pantelis, C. (2011). Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: A multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. In *Schizophrenia Research* (Vol. 127, Issues 1–3, pp. 46–57). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.020>
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict Monitoring and Cognitive Control Matthew. *Psychological Review*, 108(3), 624–652. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.108.3.624>
- Cai, X., & Padoa-Schioppa, C. (2021). Neuronal activity in dorsal anterior cingulate cortex during economic choices under variable action costs. *ELife*, 10, 71695. <https://doi.org/10.7554/eLife.71695>
- Cecchi, R., Vinckier, F., Hammer, J., Marusic, P., Nica, A., Rheims, S., Trebuchon, A., Barbeau, E., Denuelle, M., Maillard, L., Minotti, L., Kahane, P., Pessiglione, M., & Bastin, J. (2022). Intracerebral mechanisms explaining the impact of incidental feedback on mood state and risky choice. *ELife*, 11. <https://doi.org/10.7554/elife.72440>
- Cella, M., Roberts, S., Pillny, M., Riehle, M., O'donoghue, B., Lyne, J., Tomlin, P., Valmaggia, L., & Preti, A. (2023). Psychosocial and behavioural interventions for the negative symptoms of schizophrenia: a systematic review of efficacy meta-analyses. In *British Journal of Psychiatry* (Vol. 5). <https://doi.org/10.1192/bjp.2023.21>
- Chang, L. J., Li, X., Nguyen, K., Ranger, M., Begunova, Y., Chen, P.-H. A., Castrellon, J. J., Samanez-Larkin, G. R., Zald, D. H., Fareri, D. S., Delgado, M. R., & Tomova, L. (2022). A neural signature of reward. *BioRxiv*. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.08.23.504939v1%0Ahttps://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.08.23.504939v1.abstract>
- Chang, W. C., Westbrook, A., Strauss, G. P., Chu, A. O. K., Chong, C. S. Y., Siu, C. M. W., Chan, S. K. W., Lee, E. H. M., Hui, C. L. M., Suen, Y. M., Lo, T. L., & Chen, E. Y. H. (2020). Abnormal cognitive effort allocation and its association with amotivation in first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 50(15), 2599–2609. <https://doi.org/10.1017/S0033291719002769>
- Chang, Wing Chung, Chu, A. O. K., Treadway, M. T., Strauss, G. P., Chan, S. K. W., Lee, E. H. M., Hui, C. L. M., Suen, Y. N., & Chen, E. Y. H. (2019). Effort-based decision-making impairment in patients with clinically-stabilized first-episode psychosis and its relationship with amotivation and psychosocial functioning. *European Neuropsychopharmacology*, 29(5), 629–642. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.03.006>
- Chesney, E., Goodwin, G. M., & Fazel, S. (2014). Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: A meta-review. *World Psychiatry*, 13(2), 153–160. <https://doi.org/10.1002/wps.20128>
- Chong, T. T.J., Bonnelle, V., & Husain, M. (2016). Quantifying motivation with effort-based decision-making paradigms in health and disease. In *Progress in Brain Research* (Vol. 229, pp. 71–100). <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.05.002>
- Chong, Trevor T.J., Apps, M., Giehl, K., Sillence, A., Grima, L. L., & Husain, M. (2017). Neurocomputational mechanisms underlying subjective valuation of effort costs. *PLoS Biology*, 15(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002598>
- Clairis, N., & Pessiglione, M. (2020). Value, confidence and deliberation in preference tasks:

- A triple dissociation in the medial prefrontal cortex. *BioRxiv*.
<https://doi.org/10.1101/2020.09.17.301291>
- Clairis, Nicolas, & Pessiglione, M. (2022). Value, Confidence, Deliberation: A Functional Partition of the Medial Prefrontal Cortex Demonstrated across Rating and Choice Tasks. *Journal of Neuroscience*, 42(28), 5580–5592. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1795-21.2022>
- Cohen, J. (1988). Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. In *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. <https://doi.org/10.4324/9780203771587>
- Cooper, J. A., Barch, D. M., Reddy, L. F., Horan, W. P., Green, M. F., & Treadway, M. T. (2019). Effortful Goal-Directed Behavior in Schizophrenia: Computational Subtypes and Associations With Cognition. *Journal of Abnormal Psychology*, July. <https://doi.org/10.1037/abn0000443>
- Correa, M., Carlson, B. B., Wisniecki, A., & Salamone, J. D. (2002). Nucleus accumbens dopamine and work requirements on interval schedules. *Behavioural Brain Research*, 137(1–2), 179–187. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00292-9](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00292-9)
- Correll, C. U., Brevig, T., & Brain, C. (2019). Patient characteristics, burden and pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: results from a survey of 204 US psychiatrists. *BMC Psychiatry*, 19(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2318-x>
- Correll, C. U., & Schooler, N. R. (2020). Negative symptoms in schizophrenia: A review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. In *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (Vol. 16, pp. 519–534). <https://doi.org/10.2147/NDT.S225643>
- Culbreth, A. J., Moran, E. K., Kandala, S., Westbrook, A., & Barch, D. M. (2020). Effort, Avolition, and Motivational Experience in Schizophrenia: Analysis of Behavioral and Neuroimaging Data With Relationships to Daily Motivational Experience. *Clinical Psychological Science*, 8(3), 555–568. <https://doi.org/10.1177/2167702620901558>
- Culbreth, A. J., Moran, E. K., Mahaphanit, W., Erickson, M. A., Boudewyn, M. A., Frank, M. J., Barch, D. M., MacDonald, A. W., Ragland, J. D., Luck, S. J., Silverstein, S. M., Carter, C. S., & Gold, J. M. (2024). A Transdiagnostic Study of Effort-Cost Decision-Making in Psychotic and Mood Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 50(2), 339–348. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad155>
- Culbreth, A., Westbrook, A., & Barch, D. (2016). Negative symptoms are associated with an increased subjective cost of cognitive effort. *Journal of Abnormal Psychology*, 125(4), 528–536. <https://doi.org/10.1037/abn0000153>
- Décombe, A., Brinkmann, K., Merenciano, M., Capdevielle, D., Gendolla, G. H. E., & Raffard, S. (2022). Cognitive effort in Schizophrenia: Dissimilar effects on cardiovascular activity and subjective effort. *Current Psychology*. <https://doi.org/10.1007/S12144-022-03145-4>
- Docx, L., De La Asuncion, J., Sabbe, B., Hoste, L., Baeten, R., Warnaerts, N., & Morrens, M. (2015). Effort discounting and its association with negative symptoms in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 20(2), 172–185. <https://doi.org/10.1080/13546805.2014.993463>
- Dollfus, S., Mach, C., & Morello, R. (2016). Self-Evaluation of Negative Symptoms : A Novel Tool to Assess Negative Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 571–578. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBV161>
- Donati, F. L., D’Agostino, A., & Ferrarelli, F. (2020). Neurocognitive and neurophysiological endophenotypes in schizophrenia: An overview. In *Biomarkers in Neuropsychiatry* (Vol. 3). <https://doi.org/10.1016/j.bionps.2020.100017>
- Dondé, C., Kantrowitz, J. T., Medalia, A., Saperstein, A. M., Balla, A., Sehatpour, P., Martinez, A., O’Connell, M. N., & Javitt, D. C. (2023). Early auditory processing dysfunction in schizophrenia: Mechanisms and implications. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 148, p. 105098). Pergamon. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105098>

- Fatemi, S. H., & Folsom, T. D. (2009). The neurodevelopmental hypothesis of Schizophrenia, revisited. In *Schizophrenia Bulletin* (Vol. 35, Issue 3, pp. 528–548). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn187>
- Fervaha, G., Foussias, G., Agid, O., & Remington, G. (2014a). Motivational and neurocognitive deficits are central to the prediction of longitudinal functional outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *130*(4), 290–299. <https://doi.org/10.1111/acps.12289>
- Fervaha, G., Foussias, G., Agid, O., & Remington, G. (2014b). Motivational and neurocognitive deficits are central to the prediction of longitudinal functional outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *130*(4), 290–299. <https://doi.org/10.1111/acps.12289>
- Fervaha, Gagan, Foussias, G., Agid, O., & Remington, G. (2013). Neural substrates underlying effort computation in schizophrenia. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 37, Issue 10, pp. 2649–2665). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.09.001>
- Fervaha, Gagan, Graff-Guerrero, A., Zakzanis, K. K., Foussias, G., Agid, O., & Remington, G. (2013). Incentive motivation deficits in schizophrenia reflect effort computation impairments during cost-benefit decision-making. *Journal of Psychiatric Research*, *47*(11), 1590–1596. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.08.003>
- Fervaha, Gagan, Zakzanis, K. K., Foussias, G., Graff-Guerrero, A., Agid, O., & Remington, G. (2014). Motivational deficits and cognitive test performance in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, *71*(9), 1058–1065. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1105>
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., & Clare, L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. In *Neuropsychology Review* (Vol. 15, Issue 2, pp. 73–95). <https://doi.org/10.1007/s11065-005-6254-9>
- Floresco, S. B., Tse, M. T. L., & Ghods-Sharifi, S. (2008). Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort- and delay-based decision making. *Neuropsychopharmacology*, *33*(8), 1966–1979. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301565>
- Foussias, G., Siddiqui, I., Fervaha, G., Mann, S., McDonald, K., Agid, O., Zakzanis, K. K., & Remington, G. (2014). Motivated to do well: An examination of the relationships between motivation, effort, and cognitive performance in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *166*(1–3), 276–282. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.019>
- Frömer, R., & Shenhav, A. (2022). Filling the gaps: Cognitive control as a critical lens for understanding mechanisms of value-based decision-making. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 134, p. 104483). Pergamon. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.12.006>
- Fusar-Poli, P., & Meyer-Lindenberg, A. (2013). Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, part II: Meta-analysis of [18F/11C]-DOPA PET studies. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(1), 33–42. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr180>
- Galderisi, S., Färden, A., & Kaiser, S. (2017). Dissecting negative symptoms of schizophrenia: History, assessment, pathophysiological mechanisms and treatment. *Schizophrenia Research*, *186*(2015), 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.046>
- Galderisi, S., Merlotti, E., & Mucci, A. (2015). Neurobiological background of negative symptoms. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *265*(7), 543–558. <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0590-4>
- Gard, D. E., Sanchez, A. H., Cooper, K., Fisher, M., Garrett, C., & Vinogradov, S. (2014). Do people with schizophrenia have difficulty anticipating pleasure, engaging in effortful behavior, or both? *Journal of Abnormal Psychology*, *123*(4), 771–782. <https://doi.org/10.1037/abn0000005>
- Gold, J. M., Strauss, G. P., Waltz, J. A., Robinson, B. M., Brown, J. K., & Frank, M. J. (2013). Negative symptoms of schizophrenia are associated with abnormal effort-cost computations. *Biological Psychiatry*, *74*(2), 130–136.

- <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.12.022>
- Gold, J. M., Waltz, J. A., & Frank, M. J. (2015). Effort Cost Computation in Schizophrenia: A Commentary on the Recent Literature. *Biological Psychiatry*, 78(11), 747–753. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.005>
- Gold, J. M., Waltz, J. A., Prentice, K. J., Morris, S. E., & Heerey, E. A. (2008). Reward processing in schizophrenia: A deficit in the representation of value. In *Schizophrenia Bulletin* (Vol. 34, Issue 5, pp. 835–847). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn068>
- Grace, A. A. (2016). Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 17, Issue 8, pp. 524–532). <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.57>
- Grace, A. A., & Gomes, F. V. (2019). The circuitry of dopamine system regulation and its disruption in schizophrenia: Insights into treatment and prevention. *Schizophrenia Bulletin*, 45(1), 148–157. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx199>
- Granholm, E., Ruiz, I., Gallegos-Rodriguez, Y., Holden, J., & Link, P. C. (2016). Pupillary Responses as a Biomarker of Diminished Effort Associated With Defeatist Attitudes and Negative Symptoms in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 80(8), 581–588. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.037>
- Green, L., & Myerson, J. (2004). A discounting framework for choice with delayed and probabilistic rewards. In *Psychological Bulletin* (Vol. 130, Issue 5, pp. 769–792). <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.5.769>
- Hartmann, M. N., Hager, O. M., Reimann, A. V., Chumbley, J. R., Kirschner, M., Seifritz, E., Tobler, P. N., & Kaiser, S. (2015). Apathy but Not Diminished Expression in Schizophrenia Is Associated with Discounting of Monetary Rewards by Physical Effort. *Schizophrenia Bulletin*, 41(2), 503–512. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu102>
- Hartmann, M. N., Hager, O. M., Tobler, P. N., & Kaiser, S. (2013). Parabolic discounting of monetary rewards by physical effort. *Behavioural Processes*, 100, 192–196. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2013.09.014>
- Hartz, S. M., Pato, C. N., Medeiros, H., Cavazos-Rehg, P., Sobell, J. L., Knowles, J. A., Bierut, L. J., & Pato, M. T. (2014). Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry*, 71(3), 248–254. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3726>
- He, Y., Tanaka, A., Kishi, T., Li, Y., Matsunaga, M., Tanihara, S., Iwata, N., & Ota, A. (2022). Recent findings on subjective well-being and physical, psychiatric, and social comorbidities in individuals with schizophrenia: A literature review. In *Neuropsychopharmacology Reports* (Vol. 42, Issue 4, pp. 430–436). <https://doi.org/10.1002/npr2.12286>
- Heerey, E. A., & Gold, J. M. (2007). Patients with schizophrenia demonstrate dissociation between affective experience and motivated behavior. *Journal of Abnormal Psychology*, 116(2), 268–278. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.116.2.268>
- Heerey, E. A., Robinson, B. M., McMahon, R. P., & Gold, J. M. (2007). Delay discounting in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 12(3), 213–221. <https://doi.org/10.1080/13546800601005900>
- Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2010). Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: Salience attribution revisited. In *Schizophrenia Bulletin* (Vol. 36, Issue 3, pp. 472–485). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq031>
- Hogan, P. S., Chen, S. X., Teh, W. W., & Chib, V. S. (2020). Neural mechanisms underlying the effects of physical fatigue on effort-based choice. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17855-5>
- Horan, W. P., Felice Reddy, L., Barch, D. M., Buchanan, R. W., Dunayevich, E., Gold, J. M., Marder, S. R., Wynn, J. K., Young, J. W., & Green, M. F. (2015). Effort-based decision-

- making paradigms for clinical trials in schizophrenia: Part 2 - External validity and correlates. *Schizophrenia Bulletin*, 41(5), 1055–1065. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv090>
- Hu, H. X., Lau, W. Y. S., Ma, E. P. Y., Hung, K. S. Y., Chen, S. Y., Cheng, K. S., Cheung, E. F. C., Lui, S. S. Y., & Chan, R. C. K. (2022). The Important Role of Motivation and Pleasure Deficits on Social Functioning in Patients With Schizophrenia: A Network Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 48(4), 860–870. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac017>
- Huang, J., Yang, X. H., Lan, Y., Zhu, C. Y., Liu, X. Q., Wang, Y. F., Cheung, E. F. C., Xie, G. R., & Chan, R. C. K. (2016). Neural substrates of the impaired effort expenditure decision making in schizophrenia. *Neuropsychology*, 30(6), 685–696. <https://doi.org/10.1037/neu0000284>
- Jauhar, S., Johnstone, M., & McKenna, P. J. (2022). Schizophrenia. *The Lancet*, 399(10323), 473–486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X)
- Jauhar, S., & Lawrie, S. M. (2022). What is the evidence for antipsychotic medication and alternative psychosocial interventions for people with acute, non-affective psychosis? In *The Lancet Psychiatry* (Vol. 9, Issue 3, pp. 253–260). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00293-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00293-5)
- Javitt, D. C., Zukin, S. R., Heresco-Levy, U., & Umbricht, D. (2012). Has an angel shown the way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38(5), 958–966. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs069>
- Jongsma, H. E., Turner, C., Kirkbride, J. B., & Jones, P. B. (2019). International incidence of psychotic disorders, 2002–17: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Public Health*, 4(5), e229–e244. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30056-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30056-8)
- Kaar, S. J., Natesan, S., McCutcheon, R., & Howes, O. D. (2020). Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. In *Neuropharmacology* (Vol. 172, p. 107704). Pergamon. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107704>
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. In *American Journal of Psychiatry* (Vol. 160, Issue 1, pp. 13–23). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Kirschner, M., Aleman, A., & Kaiser, S. (2017). Secondary negative symptoms — A review of mechanisms, assessment and treatment. In *Schizophrenia Research* (Vol. 186, pp. 29–38). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.003>
- Krajbich, I., Armel, C., & Rangel, A. (2010). Visual fixations and the computation and comparison of value in simple choice. *Nature Neuroscience*, 13(10), 1292–1298. <https://doi.org/10.1038/nn.2635>
- Larson, M. K., Walker, E. F., & Compton, M. T. (2010). Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(8), 1347–1359. <https://doi.org/10.1586/ern.10.93>
- Lau, C. I., Wang, H. C., Hsu, J. L., & Liu, M. E. (2013). Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Reviews in the Neurosciences*, 24(4), 389–400. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0011>
- Le Bouc, R., & Pessiglione, M. (2022). A neuro-computational account of procrastination behavior. *Nature Communications*, 13(1), 5639. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33119-w>
- Lopez-Gamundi, P., Yao, Y. W., Chong, T. T. J., Heekeren, H. R., Mas-Herrero, E., & Marco-Pallarés, J. (2021). The neural basis of effort valuation: A meta-analysis of functional

- magnetic resonance imaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *131*, 1275–1287. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.024>
- Lopez-Persem, A., Bastin, J., Petton, M., Abitbol, R., Lehongre, K., Adam, C., Navarro, V., Rheims, S., Kahane, P., Domenech, P., & Pessiglione, M. (2020). Four core properties of the human brain valuation system demonstrated in intracranial signals. *Nature Neuroscience*, *23*(5), 664–675. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0615-9>
- Lopez-persem, A., & Khamassi, M. (2021). Décision et action. In *Neurosciences cognitives*. Éditions De Boeck Supérieur. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03411266>
- Lorentzen, R., Nguyen, T. D., McGirr, A., Hieronymus, F., & Østergaard, S. D. (2022). The efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) for negative symptoms in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia*, *8*(1). <https://doi.org/10.1038/s41537-022-00248-6>
- Luther, L., Firmin, R. L., Lysaker, P. H., Minor, K. S., & Salyers, M. P. (2018). A meta-analytic review of self-reported, clinician-rated, and performance-based motivation measures in schizophrenia: Are we measuring the same “stuff”? In *Clinical Psychology Review* (Vol. 61, pp. 24–37). <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.04.001>
- Marder, S. R., & Galderisi, S. (2017). The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*, *16*(1), 14–24. <https://doi.org/10.1002/wps.20385>
- Markou, A., Salamone, J. D., Bussey, T. J., Mar, A. C., Brunner, D., Gilmour, G., & Balsam, P. (2013). Measuring reinforcement learning and motivation constructs in experimental animals: Relevance to the negative symptoms of schizophrenia. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 37, Issue 9, pp. 2149–2165). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.007>
- McCarthy, J. M., Treadway, M. T., Bennett, M. E., & Blanchard, J. J. (2016). Inefficient effort allocation and negative symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *170*(2–3), 278–284. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.12.017>
- McGovern, J. E., Reddy, L. F., Reavis, E. A., & Green, M. F. (2020). Pupillary change on a cognitive effort task in schizophrenia: Associations with cognition and motivation. *International Journal of Psychophysiology*, *155*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.05.003>
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*(10), 483–506. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>
- Meyniel, F., Goodwin, G. M., Deakin, J. F. W., Klinge, C., Macfadyen, C., Milligan, H., Mullings, E., Pessiglione, M., & Gaillard, R. (2016). A specific role for serotonin in overcoming effort cost. *ELife*, *5*(NOVEMBER2016), 1–18. <https://doi.org/10.7554/eLife.17282>
- Meyniel, F., Goodwin, G. M., William Deakin, J. F., Klinge, C., Macfadyen, C., Milligan, H., Mullings, E., Pessiglione, M., & Gaillard, R. (2016). A specific role for serotonin in overcoming effort cost. *ELife*, *5*(NOVEMBER2016), 1–18. <https://doi.org/10.7554/eLife.17282>
- Meyniel, F., & Pessiglione, M. (2014). Better get back to work: A role for motor beta desynchronization in incentive motivation. *Journal of Neuroscience*, *34*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1711-13.2014>
- Meyniel, F., Safra, L., & Pessiglione, M. (2014). How the Brain Decides When to Work and When to Rest: Dissociation of Implicit-Reactive from Explicit-Predictive Computational Processes. *PLoS Computational Biology*, *10*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003584>
- Meyniel, F., Sergent, C., Rigoux, L., Daunizeau, J., & Pessiglione, M. (2013). Neurocomputational account of how the human brain decides when to have a break.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(7), 2641–2646. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211925110>
- Michely, J., Viswanathan, S., Hauser, T. U., Delker, L., Dolan, R. J., & Grefkes, C. (2020). The role of dopamine in dynamic effort-reward integration. *Neuropsychopharmacology*, 45(9), 1448–1453. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0669-0>
- Moran, E. K., Culbreth, A. J., & Barch, D. M. (2017). Ecological Momentary Assessment of Negative Symptoms in Schizophrenia: Relationships to Effort Based Decision Making and Reinforcement Learning. *Physiology & Behavior*, 176(1), 100–106. <https://doi.org/10.1037/abn0000240>. Ecological
- Mucci, A., Galderisi, S., Merlotti, E., Rossi, A., Rocca, P., Bucci, P., Piegari, G., Chieffi, M., Vignapiano, A., Maj, M., Campana, T., De Simone, S., Gallo, O., Giugliano, R., Luciano, M., Montefusco, V., Plescia, G., Sampogna, G., Andriola, I., ... Montemagni, C. (2015). The Brief Negative Symptom Scale (BNSS): Independent validation in a large sample of Italian patients with schizophrenia. *European Psychiatry*, 30(5), 641–647. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.014>
- Müller, T., & Apps, M. A. J. (2019). Motivational fatigue: A neurocognitive framework for the impact of effortful exertion on subsequent motivation. *Neuropsychologia*, 123, 141–151. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.030>
- Neumann, S. R., Glue, P., & Linscott, R. J. (2021). Aberrant salience and reward processing: A comparison of measures in schizophrenia and anxiety. *Psychological Medicine*, 51(9), 1507–1515. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000264>
- Okubo, Y., Suhara, T., Suzuki, K., Kobayashi, K., Inoue, O., Terasaki, O., Someya, Y., Sassa, T., Sudo, Y., Matsushima, E., Iyo, M., Tateno, Y., & Toru, M. (1997). Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*, 385(6617), 634–635. <https://doi.org/10.1038/385634a0>
- Pessiglione, M., Le Bouc, R., & Vinckier, F. (2018). When decisions talk: computational phenotyping of motivation disorders. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 22(January), 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.014>
- Pessiglione, M., Vinckier, F., Bouret, S., Daunizeau, J., & Le Bouc, R. (2018). Why not try harder? Computational approach to motivation deficits in neuro-psychiatric diseases. *Brain*, 141(3), 629–650. <https://doi.org/10.1093/brain/awx278>
- Piskulic, D., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Heinssen, R., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., & McGlashan, T. H. (2012). Negative symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis. *Psychiatry Research*, 196(2–3), 220–224. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.02.018>
- Potkin, S. G., Alva, G., Fleming, K., Anand, R., Keator, D., Carreon, D., Doo, M., Jin, Y., Wu, J. C., & Fallon, J. H. (2002). A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159(2), 227–237. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.2.227>
- Potkin, S. G., Kane, J. M., Correll, C. U., Lindenmayer, J. P., Agid, O., Marder, S. R., Olfson, M., & Howes, O. D. (2020). The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *Npj Schizophrenia*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41537-019-0090-z>
- Pretus, C., Bergé, D., Guell, X., Pérez, V., & Vilarroya, Ó. (2021). Brain activity and connectivity differences in reward value discrimination during effort computation in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 271(4), 647–659. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01145-8>
- Rangel, A., Camerer, C., & Montague, P. R. (2008). A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 9, Issue 7, pp. 545–556). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrn2357>

- Reddy, L. F., Reavis, E. A., Wynn, J. K., & Green, M. F. (2018). Pupillary responses to a cognitive effort task in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *199*, 53–57. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.03.005>
- Robinson, M. D., & Clore, G. L. (2002). Belief and feeling: Evidence for an accessibility model of emotional self-report. *Psychological Bulletin*, *128*(6), 934–960. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.128.6.934>
- Rocca, P., Galderisi, S., Rossi, A., Bertolino, A., Rucci, P., Gibertoni, D., Montemagni, C., Bellino, S., Aguglia, E., Amore, M., Bellomo, A., Biondi, M., Carpiniello, B., Cuomo, A., D'Ambrosio, E., Dell'Osso, L., Girardi, P., Marchesi, C., Monteleone, P., ... Goracci, A. (2018). Disorganization and real-world functioning in schizophrenia: Results from the multicenter study of the Italian Network for Research on Psychoses. *Schizophrenia Research*, *201*, 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.06.003>
- Roy, M., Shohamy, D., & Wager, T. D. (2012). Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning. In *Trends in Cognitive Sciences* (Vol. 16, Issue 3, pp. 147–156). <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.01.005>
- Ruiz, I., Raugh, I. M., Bartolomeo, L. A., & Strauss, G. P. (2020). A Meta-Analysis of Neuropsychological Effort Test Performance in Psychotic Disorders. In *Neuropsychology Review* (Vol. 30, Issue 3, pp. 407–424). <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09448-2>
- Salamone, J. D., Correa, M., Farrar, A., & Mingote, S. M. (2007). Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology*, *191*(3), 461–482. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0668-9>
- Salamone, John D., Pardo, M., Yohn, S. E., López-Cruz, L., Sanmiguel, N., & Correa, M. (2016). Mesolimbic dopamine and the regulation of motivated behavior. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, *27*, 231–257. https://doi.org/10.1007/7854_2015_383
- Salamone, John D., Yohn, S. E., López-Cruz, L., San Miguel, N., & Correa, M. (2016). Activational and effort-related aspects of motivation: Neural mechanisms and implications for psychopathology. In *Brain* (Vol. 139, Issue 5, pp. 1325–1347). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/brain/aww050>
- Saleh, Y., Jarratt-Barnham, I., Petitet, P., Fernandez-Egea, E., Manohar, S. G., & Husain, M. (2023). Negative symptoms and cognitive impairment are associated with distinct motivational deficits in treatment resistant schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, *28*(11), 4831–4841. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02232-7>
- Saleh, Youssuf, Jarratt-Barnham, I., Fernandez-Egea, E., & Husain, M. (2021). Mechanisms Underlying Motivational Dysfunction in Schizophrenia. In *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (Vol. 15). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.709753>
- Santos, L. R., & Rosati, A. G. (2015). The evolutionary roots of human decision making. *Annual Review of Psychology*, *66*, 321–347. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015310>
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, S. (2015). Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature*, *511*(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>. Biological
- Schmidt, L., Lebreton, M., Cléry-Melin, M. L., Daunizeau, J., & Pessiglione, M. (2012). Neural mechanisms underlying motivation of mental versus physical effort. *PLoS Biology*, *10*(2), 1001266. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001266>
- Schultz, W. (2016). Dopamine reward prediction error coding. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *18*(1), 23–32. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.1/wschultz>
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, *275*(5306), 1593–1599. <https://doi.org/10.1126/science.275.5306.1593>
- Selvaraj, S., Arnone, D., Cappai, A., & Howes, O. (2014). Alterations in the serotonin system in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular

- imaging studies. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 45, pp. 233–245). Pergamon. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.06.005>
- Shenhav, A., Cohen, J. D., & Botvinick, M. M. (2016). Dorsal anterior cingulate cortex and the value of control. In *Nature Neuroscience* (Vol. 19, Issue 10, pp. 1286–1291). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nn.4382>
- Shepherd, A. M., Laurens, K. R., Matheson, S. L., Carr, V. J., & Green, M. J. (2012). Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 36, Issue 4, pp. 1342–1356). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.015>
- Soutschek, A., Jetter, A., & Tobler, P. N. (2023). Toward a Unifying Account of Dopamine’s Role in Cost-Benefit Decision Making. In *Biological Psychiatry Global Open Science* (Vol. 3, Issue 2, pp. 179–186). <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2022.02.010>
- Stahl, S. M. (2021). *Stahl’s Essential Psychopharmacology* (Fifth edit). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108975292>
- Strauss, G. P., Bartolomeo, L. A., & Harvey, P. D. (2021). Avolition as the core negative symptom in schizophrenia: relevance to pharmacological treatment development. In *npj Schizophrenia* (Vol. 7, Issue 1). <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00145-4>
- Strauss, G. P., Bartolomeo, L. A., & Luther, L. (2021). Reduced willingness to expend effort for rewards is associated with risk for conversion and negative symptom severity in youth at clinical high-risk for psychosis. *Psychological Medicine*. <https://doi.org/10.1017/S003329172100204X>
- Strauss, G. P., & Gold, J. M. (2012). A new perspective on anhedonia in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 169(4), 364–373. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11030447>
- Strauss, G. P., Robinson, B. M., Waltz, J. A., Frank, M. J., Kasanova, Z., Herbener, E. S., & Gold, J. M. (2011). Patients with schizophrenia demonstrate inconsistent preference judgments for affective and nonaffective stimuli. *Schizophrenia Bulletin*, 37(6), 1295–1304. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq047>
- Strauss, G. P., Waltz, J. A., & Gold, J. M. (2014). A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 40(SUPPL. 2), 107–116. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt197>
- Strauss, G. P., Whearty, K. M., Morra, L. F., Sullivan, S. K., Ossenfort, K. L., & Frost, K. H. (2016). Avolition in schizophrenia is associated with reduced willingness to expend effort for reward on a Progressive Ratio task. *Schizophrenia Research*, 170(1), 198–204. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.12.006>
- Taylor, K. S., Seminowicz, D. A., & Davis, K. D. (2009). Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Human Brain Mapping*, 30(9), 2731–2745. <https://doi.org/10.1002/hbm.20705>
- Thomas, A. W., Molter, F., Krajbich, I., Heekeren, H. R., & Mohr, P. N. C. (2019). Gaze bias differences capture individual choice behaviour. *Nature Human Behaviour*, 3(6), 625–635. <https://doi.org/10.1038/s41562-019-0584-8>
- Tran, T., Spilka, M. J., Ruiz, I., & Strauss, G. P. (2022). Implicit cognitive effort monitoring impairments are associated with expressive negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 248, 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.07.006>
- Treadway, M. T., Buckholtz, J. W., Cowan, R. L., Woodward, N. D., Li, R., Ansari, M. S., Baldwin, R. M., Schwartzman, A. N., Kessler, R. M., & Zald, D. H. (2012). Dopaminergic mechanisms of individual differences in human effort-based decision-making. *Journal of Neuroscience*, 32(18), 6170–6176. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6459-11.2012>
- Treadway, M. T., Buckholtz, J. W., Schwartzman, A. N., Lambert, W. E., & Zald, D. H. (2009). Worth the “EEfRT”? The effort expenditure for rewards task as an objective measure of

- motivation and anhedonia. *PLoS ONE*, 4(8), e6598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006598>
- Treadway, M. T., Peterman, J. S., Zald, D. H., & Park, S. (2015). Impaired effort allocation in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 161(2–3), 382–385. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.11.024>
- Treadway, M. T., & Zald, D. H. (2011). Reconsidering anhedonia in depression: Lessons from translational neuroscience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 537–555. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.06.006>
- van der Wel, P., & van Steenbergen, H. (2018). Pupil dilation as an index of effort in cognitive control tasks: A review. In *Psychonomic Bulletin and Review* (Vol. 25, Issue 6, pp. 2005–2015). Springer Science and Business Media, LLC. <https://doi.org/10.3758/s13423-018-1432-y>
- van Steenbergen, H., Eikemo, M., & Leknes, S. (2019). The role of the opioid system in decision making and cognitive control: A review. In *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience* (Vol. 19, Issue 3, pp. 435–458). Cogn Affect Behav Neurosci. <https://doi.org/10.3758/s13415-019-00710-6>
- Varazzani, C., San-Galli, A., Gilardeau, S., & Bouret, S. (2015). Noradrenaline and dopamine neurons in the reward/effort trade-off: A direct electrophysiological comparison in behaving monkeys. *Journal of Neuroscience*, 35(20), 7866–7877. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0454-15.2015>
- Ventura, J., Helleman, G. S., Thames, A. D., Koellner, V., & Nuechterlein, K. H. (2009). Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 113(2–3), 189–199. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.035>
- Vinckier, F., Jaffre, C., Gauthier, C., Smajda, S., Abdel-Ahad, P., Le Bouc, R., Daunizeau, J., Fefeu, M., Borderies, N., Plaze, M., Gaillard, R., & Pessiglione, M. (2022). Elevated Effort Cost Identified by Computational Modeling as a Distinctive Feature Explaining Multiple Behaviors in Patients With Depression. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 7(11), 1158–1169. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2022.07.011>
- Vinckier, F., Rigoux, L., Oudiette, D., & Pessiglione, M. (2018). Neuro-computational account of how mood fluctuations arise and affect decision making. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03774-z>
- Walton, E., Hibar, D. P., Van Erp, T. G. M., Potkin, S. G., Roiz-Santiañez, R., Crespo-Facorro, B., Suarez-Pinilla, P., Van Haren, N. E. M., De Zwarte, S. M. C., Kahn, R. S., Cahn, W., Doan, N. T., Jorgensen, K. N., Gurholt, T. P., Agartz, I., Andreassen, O. A., Westlye, L. T., Melle, I., Berg, A. O., ... Ehrlich, S. (2018). Prefrontal cortical thinning links to negative symptoms in schizophrenia via the ENIGMA consortium. *Psychological Medicine*, 48(1), 82–94. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001283>
- Waltz, J. A., Frank, M. J., Wiecki, T. V., & Gold, J. M. (2011). Altered Probabilistic Learning and Response Biases in Schizophrenia: Behavioral Evidence and Neurocomputational Modeling. *Neuropsychology*, 25(1), 86–97. <https://doi.org/10.1037/a0020882>
- Waltz, J. A., & Gold, J. M. (2015). Motivational deficits in schizophrenia and the representation of expected value. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 27, 375–410. https://doi.org/10.1007/7854_2015_385
- Wang, J., Huang, J., Yang, X. hua, Lui, S. S. Y., Cheung, E. F. C., & Chan, R. C. K. (2015). Anhedonia in schizophrenia: Deficits in both motivation and hedonic capacity. *Schizophrenia Research*, 168(1–2), 465–474. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.019>
- Ward, J. (2020). *The Student's Guide to Cognitive Neuroscience* (Fourth Edi). Routledge.
- Welham, J., Isohanni, M., Jones, P., & McGrath, J. (2009). The antecedents of Schizophrenia:

- A review of birth cohort studies. In *Schizophrenia Bulletin* (Vol. 35, Issue 3, pp. 603–623). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn084>
- Westbrook, A., Frank, M. J., & Cools, R. (2021). A mosaic of cost–benefit control over corticostriatal circuitry. In *Trends in Cognitive Sciences* (Vol. 25, Issue 8, pp. 710–721). <https://doi.org/10.1016/j.tics.2021.04.007>
- Whitton, A. E., Merchant, J. T., & Lewandowski, K. E. (2020). Dissociable mechanisms underpinning effort-cost decision-making across the psychosis spectrum. *Schizophrenia Research*, 224(xxxx), 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.09.014>
- Wiehler, A., Branzoli, F., Adanyeguh, I., Mochel, F., & Pessiglione, M. (2022). A neuro-metabolic account of why daylong cognitive work alters the control of economic decisions. *Current Biology*, 32(16), 3564–3575.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.07.010>
- Wolf, D. H., Satterthwaite, T. D., Kantrowitz, J. J., Katchmar, N., Vandekar, L., Elliott, M. A., & Ruparel, K. (2014). Amotivation in schizophrenia: Integrated assessment with behavioral, clinical, and imaging measures. *Schizophrenia Bulletin*, 40(6), 1328–1337. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu026>
- Yang, Xiaozhi, & Krajchich, I. (2023). A Dynamic Computational Model of Gaze and Choice in Multi-Attribute Decisions. *Psychological Review*, 130(1), 52–70. <https://doi.org/10.1037/rev0000350.supp>
- Yang, Xinhua, Huang, J., Harrision, P., Roser, M. E., Tian, K., Wang, D., & Liu, G. (2021). Motivational differences in unipolar and bipolar depression, manic bipolar, acute and stable phase schizophrenia. *Journal of Affective Disorders*, 283(February), 254–261. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.075>
- Yu, L., Fang, X., Chen, Y., Wang, Y., Wang, D., & Zhang, C. (2020). Efficacy of transcranial direct current stimulation in ameliorating negative symptoms and cognitive impairments in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 224(xxxx), 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.10.006>
- Zamanpoor, M. (2020). Schizophrenia in a genomic era: A review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. *Psychiatric Genetics*, 30(1), 1–9. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000245>
- Zénon, A., Sidibé, M., & Olivier, E. (2014). Pupil size variations correlate with physical effort perception. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8(AUG), 93124. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00286>
- Zénon, A., Sidibé, M., & Olivier, E. (2015). Disrupting the supplementary motor area makes physical effort appear less effortful. *Journal of Neuroscience*, 35(23), 8737–8744. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3789-14.2015>
- Zou, Y. M., Ni, K., Wang, Y. Y., Yu, E. Q., Lui, S. S. Y., Zhou, F. C., Yang, H. X., Cohen, A. S., Strauss, G. P., Cheung, E. F. C., & Chan, R. C. K. (2020). Effort–cost computation in a transdiagnostic psychiatric sample: Differences among patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *PsyCh Journal*, 9(2), 210–222. <https://doi.org/10.1002/pchj.316>