

École doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé

Unité INSERM 1114 « Neuropsychologie Cognitive et Physiopathologie de la Schizophrénie »

THÈSE

présentée par

Marc HOONAKKER

soutenue le : **19 octobre 2017**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Sciences du Vivant / Neurosciences

**Étude des mécanismes de contrôle cognitif
sous-tendant les détériorations et fluctuations
d'attention soutenue chez les patients souffrant
de schizophrénie et les sujets sains**

THÈSE dirigée par :

Mme BONNEFOND Anne

Maître de Conférences, HDR, Université de Strasbourg, INSERM
U1114

RAPPORTEURS :

M. VIDAL Franck

M. MICHAEL George

Professeur, Université Aix-Marseille

Professeur, Université Lyon 2

AUTRES MEMBRES DU JURY :

M. FOUCHER Jack

Maître de Conférences, Praticien Hospitalier, HDR, Université de
Strasbourg, CHU de Strasbourg

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je remercie Anne, de m'avoir guidé pendant ces trois années de thèse. Merci pour tes enseignements que tu m'as transmis avec passion. Tu as toujours été là pour me soutenir, me guider, me conseiller, à tout moment, dès l'aube et tous les jours de la semaine. Ta grande disponibilité, ta rigueur scientifique, ta bienveillance, ta bonne humeur m'ont permis de réaliser cette thèse dans de parfaites conditions. Merci aussi de m'avoir donné envie de faire de la recherche et ce dès ma première année de psychologie. Merci pour tout.

Je remercie Anne Giersch de m'avoir accueilli au sein de l'unité et de m'avoir permis de réaliser ma thèse dans les meilleures conditions.

J'adresse mes plus sincères remerciements à Franck Vidal, George Michael et Jack Foucher de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer mon travail de thèse et de faire partie de ce jury.

Merci à Anne-Clémence, pour notre collaboration et nos divers échanges toujours aussi passionnants que variés.

Merci à Maxime, mon collègue de bureau, pour son aide et ses conseils avisés dans de nombreux domaines.

Merci à Nadège, pour sa disponibilité et son aide.

Merci à l'équipe de l'unité 1114, Bich-Thuy, Estelle, Mélissa, Hédi, Eduardo d'animer chaleureusement la vie du laboratoire, ainsi qu'à Aurélie, Estelle, Alexis, Takoi et Lucie pour leur pétillant passage au sein de l'unité.

Merci à tous les participants qui ont accepté de donner de leur temps pour les différentes études.

Et enfin, un grand merci à ma famille de m'avoir toujours soutenu.

TABLE DES MATIERES

Première partie : Introduction	1
I. L'attention soutenue	2
1. Définition et Modèles.....	2
2. Attention soutenue et contrôle cognitif : des liens étroits.....	6
3. Les variations d'attention soutenue : détériorations et fluctuations.....	11
II. La schizophrénie.....	20
1. Symptomatologie clinique.....	21
2. Physiopathologie de la schizophrénie.....	22
3. Traitements pharmacologiques de la schizophrénie.....	25
4. Etiologie de la schizophrénie.....	26
5. Déficits cognitifs dans la schizophrénie.....	27
III. Objectifs	60
Deuxième partie : Méthodologie.....	62
I. Caractéristiques des participants	63
II. Paradigmes expérimentaux	65
1. Sustained Attention to Response Task (SART).....	65
2. Error Awareness Task (EAT).....	66
III. Enregistrements électrophysiologiques et analyses EEG	67
1. Principe d'électroencéphalographie	67
2. Technique des potentiels évoqués.....	68
3. Technique d'analyse de la connectivité fonctionnelle via la localisation de source .	71

IV. Questionnaires subjectifs.....	74
1. Faibles attentionnelles.....	74
2. Motivation	75
2. Vagabondage d'esprit (TUT)	75
3. NASA-TLX	75
Troisième Partie : Contributions expérimentales.....	76
Etude 1	77
Analyses complémentaires.....	87
Rappel des résultats principaux de l'étude 1 et objectifs de l'étude 2	94
Etude 2	96
Rappel des résultats principaux de l'étude 2 et objectifs de l'étude 3	105
Etude 3	107
Rappel des résultats principaux de l'étude 3.....	131
Quatrième Partie : Discussion	132
I- Evaluation des capacités d'attention soutenue dans la schizophrénie	133
II- Etude des mécanismes de contrôle cognitif sous-tendant les capacités d'attention soutenue.....	140
1. Détériorations d'attention soutenue : étude du décours temporel des modes de contrôle proactif, réactif et évaluatif chez les patients et témoins	142
2. Fluctuations d'attention soutenue : étude du mode de contrôle et évaluatif chez les sujets sains et de précurseurs neuronaux des lapses chez les patients et témoins.....	148
III- Théories explicatives des variations d'attention soutenue en lien avec la schizophrénie	152
1. Précision sur la théorie resource-control en lien avec la schizophrénie	152

2. Théorie des ressources attentionnelles ou théorie du désengagement : de la nécessité de distinguer l'état attentionnel et/ou les caractéristiques individuelles	153
Conclusions et perspectives	155
Références bibliographiques	159
Table des abréviations	197
Annexes.....	199
Annexe 1 - Cognitive Failures Questionnaire.....	200
Annexe 2 - Motivation issu du Dundee Stress State Questionnaire.....	201
Annexe 3 - Vagabondage d'esprit issu du Dundee Stress State Questionnaire	202
Annexe 4 - NASA-TLX.....	203

PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION

L'attention est un concept multidimensionnel. Selon le modèle de Posner et Petersen (1990), il y aurait au moins trois systèmes attentionnels différents, reposant sur des réseaux anatomiques spécifiques, et ayant des fonctions distinctes. Le système de la sélection (ou de l'orientation) permet de focaliser ou d'orienter son attention sur une source de stimulations. Le système du contrôle cognitif (ou exécutif) nous permet de coordonner et de gérer les processus mis en jeu pour le traitement de l'information. Enfin, le système de l'alerte est composé de l'alerte phasique, qui fait référence à une activation non spécifique, et de l'alerte tonique (ou vigilance ou attention soutenue), qui fait référence à une activation soutenue tout au long d'une certaine période de temps. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous sommes plus spécifiquement intéressés aux systèmes de l'attention soutenue et du contrôle cognitif et à leurs interactions, chez les sujets sains et les patients souffrant de schizophrénie. Dans ce chapitre introductif nous allons, dans un premier temps, définir ces concepts pour les aborder, dans un second temps, dans le cadre de la pathologie.

I. L'ATTENTION SOUTENUE

1. DEFINITION ET MODELES

1.1 Définition

L'attention soutenue renvoie à notre capacité à maintenir efficacement notre activité cognitive sur une source de stimulations ou sur une tâche (Parasuraman & Yantis, 1998). Elle représente ainsi, notre capacité à faire face à des événements ou changements rares survenant aléatoirement au cours de longues périodes de temps. Cette fonction cognitive est basique et indispensable à la bonne marche d'un grand nombre de fonctions perceptives et cognitives et, par conséquent, à l'ensemble des comportements dirigés vers un but (Sarter, Givens, & Bruno, 2001).

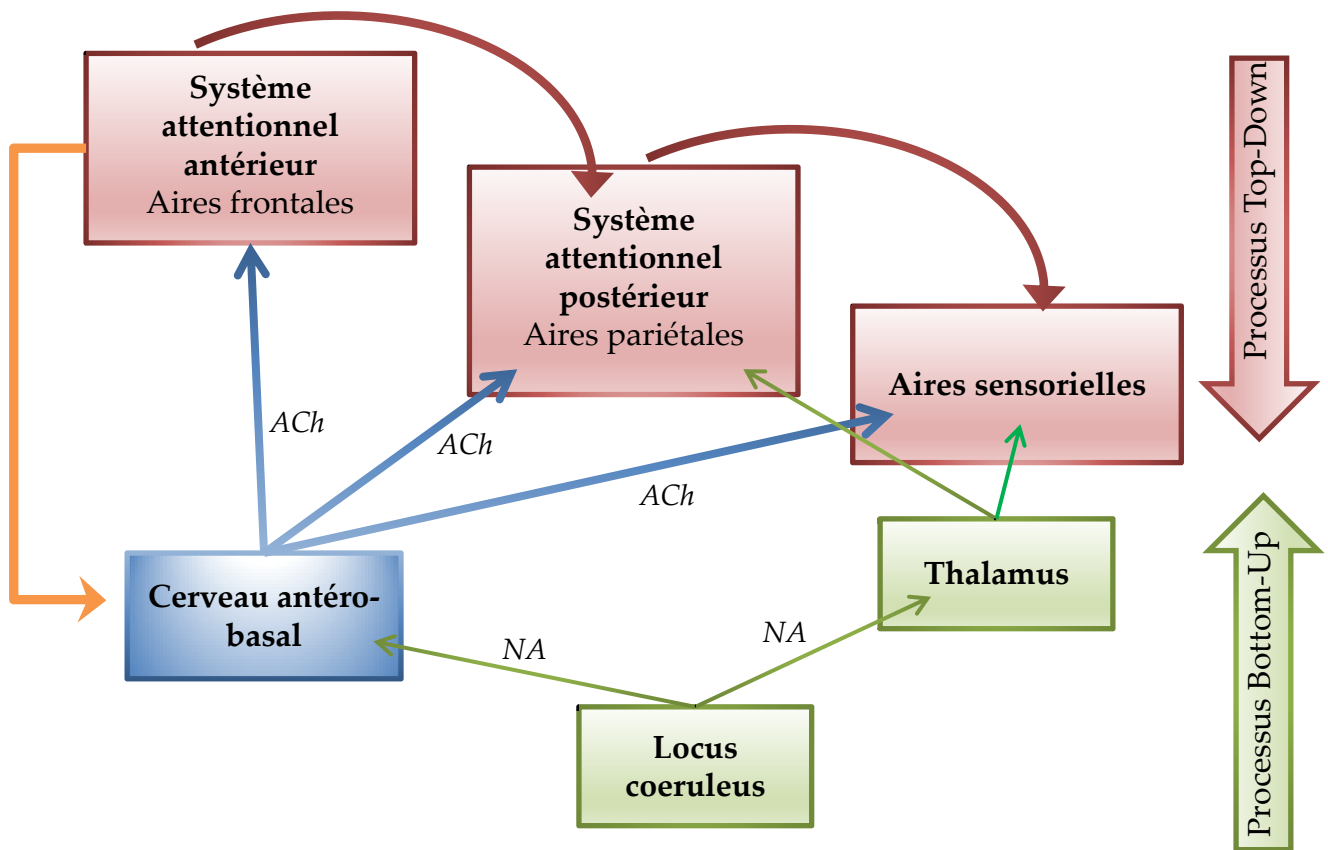


Figure 1 - Schéma des composants majeurs du réseau neuronal régulant les performances d'attention soutenue (d'après Sarter et al., 2001).

L'activation du système attentionnel antérieur (aires frontales) va moduler de façon « top-down » le système attentionnel postérieur (aires pariétales) puis, les aires sensorielles (flèches rouges). Cela va entraîner une amélioration du traitement de l'information au niveau des aires sensorielles.

L'activation du cerveau antéro-basal (via des connexions directes des aires frontales, flèche orange) va fortement contribuer à l'activation des régions fronto-pariétales. Les projections cholinergiques (ACh, acétylcholine) en provenance du cerveau antéro-basal vont faciliter le traitement « bottom-up » de l'information sensorielle (flèches bleues).

Les caractéristiques éveillantes des stimuli vont activer de façon « bottom-up » les processus attentionnels via les projections noradrénergiques (Na, noradrénaline). Elles sont issues du locus coeruleus qui innerve le thalamus et le cerveau antéro-basal (flèches vertes).

1.2 Modèle anatomo-fonctionnel de l'attention soutenue : le modèle de Sarter, et al. (2001)

Le modèle de l'attention soutenue développé par Sarter, et al. (2001) précise les différents systèmes et structures impliqués (Figure 1). Il se base sur des études faites chez l'Homme et l'animal. L'attention soutenue est régulée par des circuits neuronaux spécifiques. Des études d'imagerie chez l'Homme ont montré, lors de la réalisation d'une tâche d'attention soutenue, l'activation d'un réseau fronto-pariétal principalement localisé à droite, incluant le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal dorsolatéral et des régions pariétales ainsi que du thalamus, que la tâche soit visuelle (Coull, 1998; Coull, Frackowiak, & Frith, 1998; Coull, Frith, Frackowiak, & Grasby, 1996; Fink et al., 1997; Kinomura, Larsson, Gulyas, & Roland, 1996), auditive (R. M. Cohen, Semple, Gross, King, & Nordahl, 1992; Paus et al., 1997) ou somatosensorielle (Pardo, Fox, & Raichle, 1991). Ce réseau a une activation plus symétrique lors de la réalisation de tâches complexes (Helton et al., 2010). Chez l'animal, les études ont montré l'importance des systèmes cholinergique, noradrénergique et glutamatergique ainsi que de leurs substrats neuronaux comme le cerveau antéro-basal, le locus coeruleus, le cortex préfrontal dorsal et le thalamus. Une altération du système cholinergique, via des lésions du cerveau antéro-basal ou de ses projections cholinergiques corticales, et plus particulièrement au niveau du cortex préfrontal dorsal, entraîne une diminution des performances d'attention soutenue (Bushnell, Chiba, & Oshiro, 1998; McGaughy, Kaiser, & Sarter, 1996; McGaughy & Sarter, 1998; Muir, Everitt, & Robbins, 1994; Robbins et al., 1989; Voytko et al., 1994). Il est également connu que la libération d'acétylcholine est corrélée positivement avec la demande en attention soutenue (Himmelheber, Sarter, & Bruno, 2000). Le locus coeruleus, via ses projections noradrénergiques, régule l'activation générale du cerveau antéro-basal et du thalamus (Arnsten & Li, 2005; Coull, 1998; Dalley, Cardinal, & Robbins, 2004; Portas et al., 1998). Les projections glutamatergiques issues du cortex préfrontal contribuent, quant à elles, à activer le cerveau antéro-basal (Fadel, Sarter, & Bruno, 2001; Zaborszky, Gaykema, Swanson, & Cullinan, 1997). Enfin, le

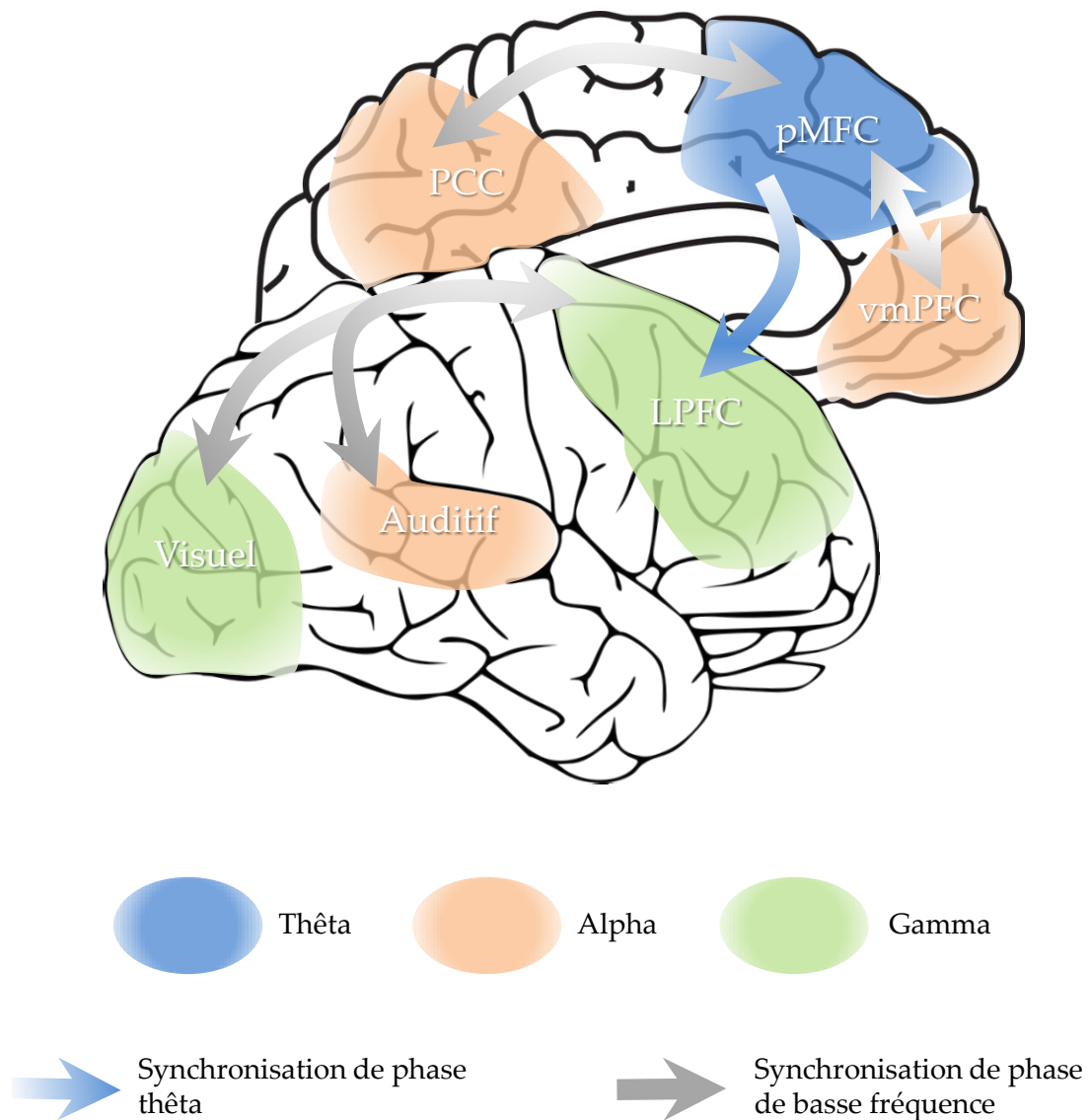


Figure 2 - Schéma du modèle oscillatoire de l'attention soutenue (d'après Clayton et al., 2015).

Le monitoring de l'attention est sous-tendu par les oscillations thêta (4-8 Hz) au niveau du cortex frontal médial postérieur (pMFC). La communication entre le pMFC et la cortex préfrontal latéral (LPFC) est permise par la synchronisation de phase thêta. La communication entre le LPFC et les aires postérieures sensorimotrices est permise par la synchronisation de phase de basse fréquence (< 14Hz) au sein du réseau fronto-postérieur. Cette communication permet aux systèmes préfrontaux de contrôler les processus perceptifs. Cette communication permet l'activation des aires corticales pertinentes pour la réalisation de la tâche (cortex visuel, lors d'une tâche visuelle par exemple) via les oscillations gamma (> 30 Hz) et l'inhibition des aires corticales non pertinentes pour la réalisation de la tâche (cortex auditif, cortex cingulaire postérieur (PCC) et cortex préfrontal ventromédial (vmPFC), toujours lors d'une tâche visuelle par exemple) via les oscillations alpha (8-14 Hz).

thalamus envoie des projections glutamatergiques au niveau des régions pariétales et des aires sensorielles (Logan, 1992; Treisman, Vieira, & Hayes, 1992).

D'un point de vue plus fonctionnel, ce modèle décrit l'attention soutenue comme reposant sur la convergence de processus descendants (ou « top-down») et de processus ascendants (ou «bottom-up») (Sarter, et al., 2001). Les processus descendants vont être activés sur la base des connaissances, des attentes, des stratégies éventuelles développées par le sujet au fil de la réalisation de la tâche. Les processus ascendants sont déclenchés par les caractéristiques physiques des stimuli. Lors d'une tâche d'attention soutenue, ces deux types de processus vont interagir pour optimiser les performances attentionnelles. Plus précisément, trois niveaux sont à distinguer : (1) l'activation du système attentionnel antérieur (régions frontales) va moduler de façon « top-down » le système attentionnel postérieur (régions pariétales) , ce qui va entraîner de façon séquentielle une amélioration du traitement de l'information dans les régions sensorielles ; (2) l'activation du cerveau antéro-basal va contribuer à activer les processus « top-down » via le recrutement du système attentionnel antérieur, et également permettre un meilleur traitement de l'information sensorielle ; (3) les caractéristiques éveillantes des stimuli vont déclencher de façon « bottom-up », via les projections noradrénergiques du locus coeruleus, l'activation du cerveau-antéro-basal et du thalamus qui va entraîner à son tour l'activation du système attentionnel postérieur et des aires sensorielles.

1.3 Modèle oscillatoire de l'attention soutenue : le modèle de Clayton, et al. (2015)

Selon le modèle oscillatoire de Clayton, et al. (2015), l'attention soutenue dépend de trois fonctions cognitives (Stuss, Shallice, Alexander, & Picton, 1995), régulées par des oscillations localisées spatialement (Figure 2) :

(1) le monitoring et l'évaluation des processus cognitifs en cours, en regard des buts et objectifs de la tâche. Cette fonction est sous-tendue par les oscillations thêta au niveau frontomédial (fm-thêta). Les oscillations fm-thêta, proviennent du cortex préfrontal dorsomédian et du cortex cingulaire (Cavanagh & Frank, 2014; Ishii et al., 2014; Oehrn et

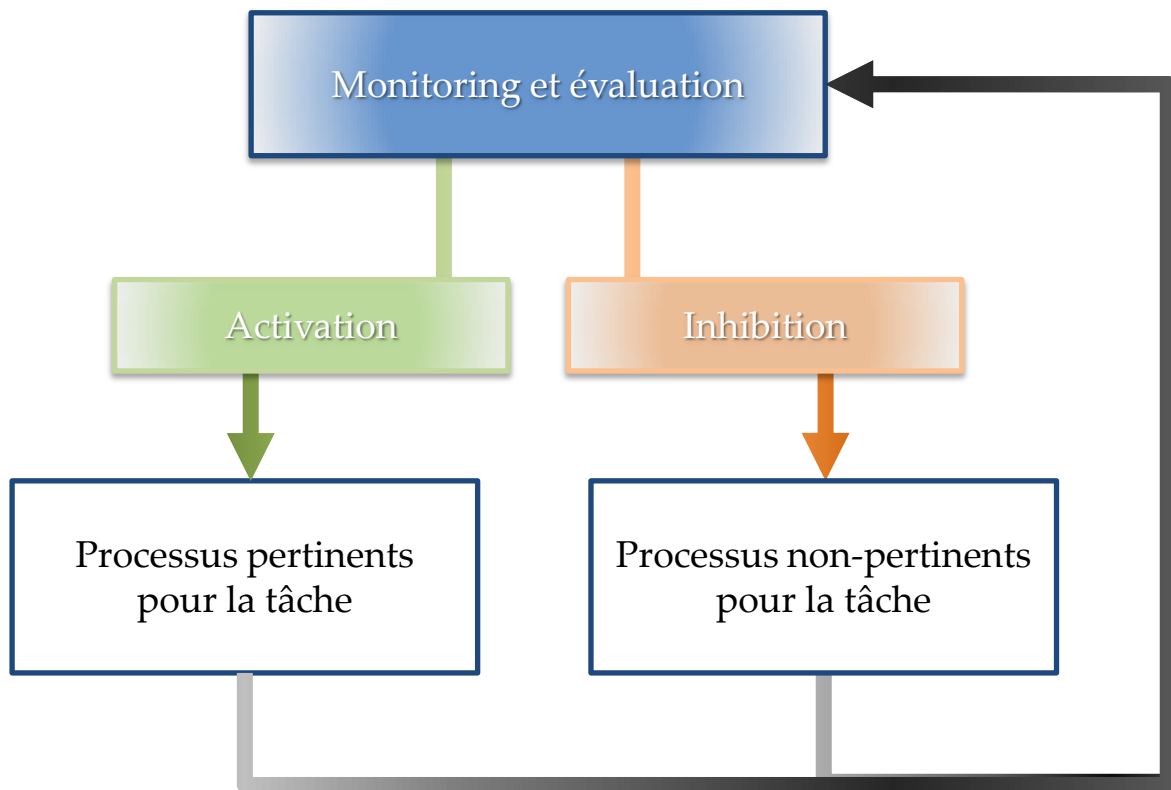


Figure 3 - Schéma des trois fonctions cognitives de l'attention soutenue (d'après Clayton et al., 2015).

La fonction de monitoring et d'évaluation régule l'activation des processus pertinents pour la tâche et l'inhibition des processus non pertinents à la réalisation de la tâche. Les sorties de ces processus sont ensuite prises en comptes par la fonction du monitoring et d'évaluation, ce qui permet une analyse et un contrôle continu de l'attention.

al., 2014). Elles permettent l'intégration des entrées thalamo-corticales et la détection des conflits (Cohen, 2014) ;

(2) l'activation ou la promotion des processus pertinents pour la tâche. Elle est rendue possible grâce à l'activation des aires corticales pertinentes pour la réalisation de la tâche via les oscillations gamma. Une augmentation de la puissance des oscillations gamma est observée, par exemple, au niveau du cortex préfrontal latéral suite à l'identification d'un conflit (Oehm, et al., 2014), au niveau du cortex occipitopariétal ou des aires auditives lors de tâches visuelles (Akimoto et al., 2013; Reinhart, Mathalon, Roach, & Ford, 2011) ou auditives (Ahveninen, Huang, Belliveau, Chang, & Hamalainen, 2013; Potes, Brunner, Gunduz, Knight, & Schalk, 2014), respectivement ;

(3) l'inhibition des processus non pertinents à la réalisation de la tâche. Elle est permise grâce à l'inhibition des aires corticales non pertinentes via les oscillations alpha. Par exemple, lors de tâches somatosensorielles ou auditives, une augmentation de la puissance des oscillations alpha est observée au niveau du cortex visuel (Anderson & Ding, 2011; Bollimunta, Chen, Schroeder, & Ding, 2008; S. Makeig & Inlow, 1993).

Selon ce modèle, la fonction de monitoring et d'évaluation régule l'activation des processus pertinents pour la tâche et l'inhibition des processus non pertinents à la réalisation de la tâche (Figure 3). Par ailleurs, l'attention soutenue dépend également de la communication entre différentes régions cérébrales. Celle-ci est effectuée via la synchronisation de phase de basse fréquence. Cette synchronisation permet la coordination de régions frontales et postérieures (Braboszcz & Delorme, 2011; Cohen & van Gaal, 2013; Cohen, van Gaal, Ridderinkhof, & Lamme, 2009; Scott Makeig & Jung, 1995). Par exemple, la synchronisation de phase alpha fronto-postérieure est plus particulièrement présente lorsque les participants sont engagés dans la tâche (Kirschner, Kam, Handy, & Ward, 2012). Enfin, l'ensemble de ces oscillations localisées interagissent entre elles au sein du réseau attentionnel. Plus précisément, la force du couplage entre la puissance des oscillations gamma et la phase des oscillations de basse fréquence (delta, thêta et alpha) au niveau des aires frontales, pariétales et visuelles a été associée à de bonnes performances attentionnelles (Szczepanski et al., 2014; Voytek et al., 2010).

D'autre part, lors de la préparation attentionnelle, les puissances fm-thêta et alpha dans les aires pertinentes pour la réalisation de la tâche ont été corrélées négativement (Mazaheri et al., 2010; Mazaheri, Nieuwenhuis, van Dijk, & Jensen, 2009).

2. ATTENTION SOUTENUE ET CONTROLE COGNITIF : DES LIENS ETROITS

2.1 Les mécanismes de contrôle cognitif sous-tendant les capacités d'attention soutenue

Le bon fonctionnement des mécanismes de contrôle cognitif (ou contrôle attentionnel ou contrôle exécutif), permet de bonnes performances d'attention soutenue (Sarter & Paolone, 2011). En effet, le contrôle attentionnel regroupe un ensemble de mécanismes qui rendent possible la coordination des pensées et des actions pour mener à bien un comportement dirigé vers un but, en maintenant ou redirigeant l'attention sur des événements pertinents et en résistant à la distraction notamment (Blasi et al., 2007; Botvinick, Braver, Barch, Carter, & Cohen, 2001; Corbetta & Shulman, 2002; Desimone & Duncan, 1995). Il repose sur la coordination de différentes régions cérébrales : cortex préfrontal dorsolatéral, cortex cingulaire antérieur et régions pariétales (Botvinick, et al., 2001; Carter, Botvinick, & Cohen, 1999; Yarkoni, Braver, Gray, & Green, 2005). De façon plus précise, les mécanismes de contrôle cognitif impliqués lors de la réalisation d'une tâche d'attention soutenue sont : le maintien actif en mémoire de travail des objectifs et règles de la tâche ; l'évaluation du rapport coût/bénéfice en lien avec la motivation ; l'amélioration du traitement des cibles, le filtrage des distracteurs et le monitoring ou traitement du conflit ; la suppression des réponses sur-apprises et des comportements compétitifs, et le monitoring ou contrôle des performances (Sarter & Paolone, 2011). Des indicateurs comportementaux et/ou électrophysiologiques sont associés à chacun de ces mécanismes. Seuls ceux nécessaires à la compréhension de la suite du manuscrit seront développés ici.

(1) Le maintien des objectifs.

Ce premier mécanisme permet le maintien « top-down » en mémoire de travail, des règles et objectifs de la tâche. Il est sous-tendu par la jonction frontale inférieure, entre le sillon frontal inférieur et le sillon précentral inférieur (Brass, Derrfuss, Forstmann, & von Cramon, 2005; Langner & Eickhoff, 2013). D'un point de vue électrophysiologique, deux composants évoqués, « event-related potentials » (ERPs), sont associés à ce mécanisme. La positivité tardive, « late positive » (LP1), est un composant dont l'amplitude est maximale 550 à 800 ms après la présentation du stimulus, au niveau occipito-pariétal et central (Dockree, Kelly, Robertson, Reilly, & Foxe, 2005; Dockree et al., 2004; O'Connell, Dockree, Robertson, et al., 2009). L'amplitude de ce composant étant diminuée avant la survenue d'une erreur, la LP1 est interprétée comme reflétant la réactivation de l'objectif de la tâche (Dockree, et al., 2005; O'Connell, Dockree, Robertson, et al., 2009). L'autre composant est la pre-stimulus slow wave. Il se présente avant le stimulus sous la forme d'une déflexion négative en pariétal et positive en frontal (West & Schwarb, 2006). Son amplitude est plus importante avant une réponse rapide qu'une réponse lente et elle est corrélée négativement avec le nombre d'erreurs (Staub, Doignon-Camus, Bacon, & Bonnefond, 2014; West & Schwarb, 2006). La pre-stimulus slow wave est interprétée comme reflétant le maintien anticipé des représentations des règles et objectifs de la tâche (Staub, et al., 2014; West, Choi, & Travers, 2010; West & Schwarb, 2006).

(2) Le traitement ou monitoring du conflit.

Le traitement ou monitoring du conflit comprend deux processus : la détection et la résolution du conflit, le conflit pouvant être perceptif ou moteur (van Veen & Carter, 2005; West, 2003). Un conflit perceptif est présent lorsque le stimulus à traiter est incongruent. Dans une tâche de Stroop, par exemple, la correspondance entre le nom de couleur et la couleur du mot est manipulée : il y a un conflit perceptif lorsque le nom de couleur est différent de la couleur utilisée pour écrire le mot (par exemple le mot « bleu » écrit en rouge) (Li, Wang, Duan, & Zhu, 2013; van Veen & Carter, 2005; West, 2003). Un conflit moteur se produit lorsqu'il y a une compétition entre différentes réponses

possibles. Par exemple, dans une tâche d'inhibition de type Go/NoGo, le sujet doit inhiber une réponse automatique sur-apprise à de rares occasions (Hester, Foxe, Molholm, Shpaner, & Garavan, 2005; Li, et al., 2013; van Veen & Carter, 2005). Le monitoring du conflit permet de faire face aux conflits perceptifs et moteurs pour générer un comportement adapté (Botvinick, et al., 2001; van Veen, Cohen, Botvinick, Stenger, & Carter, 2001). Il repose sur le cortex cingulaire antérieur dorsal (MacDonald, Cohen, Stenger, & Carter, 2000). Deux composants ERPs reflètent respectivement la détection et la résolution du conflit. La N2 est une déflexion frontale négative survenant entre 200 et 400 ms après l'apparition du stimulus. Son amplitude étant plus importante lors d'un essai conflictuel, la N2 est interprétée comme un indicateur de la détection du conflit (Donkers & van Boxtel, 2004; Nieuwenhuis, Yeung, van den Wildenberg, & Ridderinkhof, 2003; van Veen & Carter, 2002). La N2 est suivie par la P3a, une déflexion frontale positive survenant entre 300 et 600 ms après le stimulus. Avec une amplitude également plus élevée lors des essais conflictuels, la P3a est interprétée comme un indicateur de la résolution du conflit, c'est-à-dire de l'inhibition de la réponse (Bekker, Kenemans, & Verbaten, 2004; Bokura, Yamaguchi, & Kobayashi, 2001; Polich, 2007).

(3) Le monitoring des performances.

Ce mécanisme permet l'évaluation constante des performances. Il permet donc non seulement de détecter les erreurs commises, de les corriger mais également d'activer des mécanismes de compensation ou prévention des erreurs pour optimiser les futures performances (Danielmeier & Ullsperger, 2011; Gehring, Goss, Coles, Meyer, & Donchin, 1993; Holroyd & Coles, 2002; Kerns et al., 2004). Le monitoring des performances est sous-tendu par les cortex préfrontal dorsolatéral, cingulaire antérieur et moyen et par l'insula antérieure (Langner & Eickhoff, 2013; Ridderinkhof, Ullsperger, Crone, & Nieuwenhuis, 2004).

Trois indicateurs comportementaux sont associés au monitoring des performances. Après la survenue de l'erreur on observe un ralentissement de la réponse ou « post-error slowing » (PES; Debener et al., 2005; PM Rabbitt, 1966) et une augmentation de la précision, c'est-à-dire une diminution de la probabilité de refaire une erreur et /ou une

augmentation de la probabilité de donner une réponse correcte (Danielmeier, Eichele, Forstmann, Tittgemeyer, & Ullsperger, 2011; Marco-Pallares, Camara, Munte, & Rodriguez-Fornells, 2008). Les études faites dans ce domaine montrent qu'il est nécessaire que l'erreur soit détectée consciemment pour que ces ajustements comportementaux soient mis en œuvre (Nieuwenhuis, Ridderinkhof, Blom, Band, & Kok, 2001; Wessel, Danielmeier, & Ullsperger, 2011). Enfin, avant l'erreur on observe une accélération de la réponse ou « pre-error speeding » (PrES; Dudschig & Jentsch, 2009) ou « post-correct speed-up » (Masaki, Murphy, Kamijo, Yamazaki, & Sommer, 2012), il s'agit d'une accélération de la réponse sur l'essai qui précède l'erreur et qui fait suite à une réponse correcte. Cette accélération est liée à une diminution du critère de réponse que se fixe le sujet (c'est-à-dire de la valeur du seuil au-delà duquel il estime avoir perçu le stimulus) (Dudschig & Jentsch, 2009; Masaki, et al., 2012; Polli et al., 2006; Ridderinkhof, Nieuwenhuis, & Bashore, 2003).

D'un point de vue électrophysiologique, quatre composants ERPs sont associés au monitoring des performances. La négativité liée à l'erreur, « error-related negativity » (ERN), qui est une déflexion négative fronto-centrale survenant entre 0 et 100 ms après une erreur (Falkenstein, Hohnsbein, Hoormann, & Blanke, 1990; Gehring, et al., 1993). Elle est générée par la région caudale du cortex cingulaire antérieur (O'Connell et al., 2007b). L'ERN, observée après une erreur, détectée ou non, est interprétée comme la détection préconsciente de l'erreur (Endrass, Klawohn, Gruetzmann, Ischebeck, & Kathmann, 2012; Falkenstein, Hohnsbein, Hoormann, & Blanke, 1991; Nieuwenhuis, et al., 2001; Shalgi, Barkan, & Deouell, 2009; Vidal, Hasbroucq, Grapperon, & Bonnet, 2000). Un composant similaire à l'ERN, du point de vue de sa distribution et de sa latence, est la négativité liée à la bonne réponse, « correct response-related negativity » (CRN), qui survient après une bonne réponse (Ford, 1999). La CRN a une amplitude inférieure à celle de l'ERN et reflète le monitoring de la réponse (Hoffmann & Falkenstein, 2010). Des études ont montré que l'amplitude de la CRN est plus importante sur l'essai précédant une réponse correcte qu'une erreur, ce qui est interprété comme le reflet d'un désengagement plus important du monitoring avant une erreur qu'avant une bonne

réponse (Allain, Carbonnell, Falkenstein, Burle, & Vidal, 2004). Néanmoins, son amplitude, semble également varier en fonction de l'assurance avec laquelle le participant répond, en effet plus le sujet est certain d'avoir donné une bonne réponse, plus l'amplitude de la CRN diminue (Scheffers & Coles, 2000). Le troisième composant ERP est la positivité d'erreur, « error positivity » (Pe). Il s'agit d'une déflexion positive centro-pariétale, apparaissant 200 à 500 ms après l'erreur (Falkenstein, et al., 1991; Falkenstein, Hoormann, Christ, & Hohnsbein, 2000; Overbeek, Nieuwenhuis, & Ridderinkhof, 2005; Vidal, et al., 2000). Elle est générée par l'insula (Dhar, Wiersema, & Pourtois, 2011; Klein et al., 2007; Perri, Berchicci, Lucci, Spinelli, & Di Russo, 2015; Ullsperger, Harsay, Wessel, & Ridderinkhof, 2010). La Pe, qui ne survient qu'après une erreur détectée, est interprétée comme étant la prise de conscience de l'erreur (Nieuwenhuis, et al., 2001; O'Connell, et al., 2007b; Shalgi, et al., 2009). Enfin, la positivité précédant l'erreur, « error- preceding positivity » (EPP) est une déflexion positive frontale, survenant 50 à 300 ms après une réponse correcte (Allain, et al., 2004; Hajcak, Nieuwenhuis, Ridderinkhof, & Simons, 2005; Ridderinkhof, et al., 2003). Elle est générée par le cortex cingulaire antérieur périgénual (Chang, Chen, Li, & Li, 2015). L'EPP présente une amplitude plus importante avant une erreur qu'avant une bonne réponse, elle semble ainsi refléter un désengagement transitoire du monitoring des performances (Allain, et al., 2004; Hajcak, et al., 2005; Ridderinkhof, et al., 2003).

2.2 Une proposition de regroupement des mécanismes de contrôle cognitif : the Dual Mechanisms of Cognitive Control Theory (Braver, Gray, & Burgess, 2007; Braver, Paxton, Locke, & Barch, 2009)

Les mécanismes de contrôle attentionnel, sous-tendant les capacités d'attention soutenue, ont été regroupés par Langner and Eickhoff (2013) en deux catégories. D'une part, il y a des processus soutenus, récurrents (plus « top-down »), c'est le cas, par exemple, du maintien des objectifs. D'autre part, il y a des processus transitoires (plus

« bottom-up ») qui vont, à certains moments, permettre, par exemple, la réorientation de l'attention.

La théorie Dual Mechanisms of Cognitive Control (DMC; Braver, et al., 2007; Braver, et al., 2009) propose, elle aussi, un regroupement de l'ensemble des mécanismes de contrôle cognitif (c'est-à-dire pas uniquement ceux à l'œuvre en situation d'attention soutenue), sur la base de leur dynamique temporelle. Deux modes de contrôle sont distingués : un mode proactif et un mode réactif. Le mode proactif reposerait sur l'anticipation d'événements critiques. Il est sous-tendu par une activation soutenue, voire anticipée, du cortex préfrontal dorsolatéral. Ce mode de contrôle reflète le maintien « top-down » des règles ou buts de la tâche afin d'optimiser l'attention, la perception et la préparation de la réponse. A contrario, le mode réactif est engagé après la survenue d'un événement critique. Il est lié à une activation plus transitoire du cortex préfrontal dorsolatéral et implique un réseau plus développé comprenant, notamment, le cortex cingulaire antérieur et des régions plus postérieures. Ce mode de contrôle agit de façon plus « bottom-up » pour permettre la réactivation des buts et règles de la tâche suite à la détection d'un conflit ou d'un événement (Braver, 2012; Fassbender, Scangos, Lesh, & Carter, 2014). Le mode réactif peut être engagé suite à l'apparition d'un stimulus ou d'une réponse (on parle dans ce cas de contrôle évaluatif) (Morales, Yudes, Gomez-Ariza, & Bajo, 2015). De bonnes performances d'attention soutenue vont nécessiter l'activation des modes de contrôle proactif et réactif (Aron, 2011).

3. *LES VARIATIONS D'ATTENTION SOUTENUE : DETERIORATIONS ET FLUCTUATIONS*

Maintenir son attention de façon soutenue dans le temps n'est pas une chose aisée. Certaines défaillances attentionnelles peuvent entraîner de simples erreurs sans conséquences majeures, comme par exemple, rater sa sortie d'autoroute. Mais elles

peuvent aussi avoir des conséquences plus catastrophiques, comme par exemple, ne pas percevoir un feu rouge. Différentes approches méthodologiques et théoriques ont été développées pour tenter de comprendre les variations d'attention soutenue qui, selon Clayton, et al. (2015), peuvent se mesurer en termes de détériorations (Robertson, Manly, Andrade, Baddeley, & Yiend, 1997; Wascher et al., 2014) et de fluctuations (Esterman, Noonan, Rosenberg, & Degutis, 2013; Macdonald, Mathan, & Yeung, 2011). Les détériorations se manifestent au travers d'une diminution des performances au fil de la réalisation de la tâche et de la survenue d'erreurs ou lapses attentionnels. Les fluctuations se caractérisent, quant à elles, par des états attentionnels distincts : des états stables, qui correspondent à une faible variabilité du temps de réponse et peu d'erreurs ; et des états instables, caractérisés par une plus grande variabilité du temps de réponse et un nombre plus élevé d'erreurs.

3.1 Evaluation des capacités d'attention soutenue

Deux approches existent pour évaluer les capacités d'attention soutenue. Elles reposent sur l'utilisation de tâches de nature différentes : des tâches de détection, comme les « Continuous Performance Test » (CPT; Rosvold, Mirsky, Sarason, Bransome Jr., & Beck, 1956) et des tâches d'inhibition, comme les Go/NoGo. D'abord conçues pour évaluer les détériorations d'attention soutenue, elles peuvent également être utilisées pour en étudier les fluctuations.

3.1.1 *Détériorations d'attention soutenue*

Historiquement, l'attention soutenue a d'abord été étudiée en utilisant des tâches de détection, que l'on regroupe aujourd'hui sous le terme de tâches de format traditionnel (« traditionally formatted tasks » : TFT; Stevenson, Russell, & Helton, 2011). La première à avoir été développée est le test de l'horloge (Mackworth, 1948, 1950). Dans cette tâche il est demandé au sujet de détecter les doubles sauts effectués par la trotteuse

d'une horloge en de rares et imprévisibles occasions (4% des essais). Dans sa version initiale, la tâche durait deux heures. Dans cette approche, l'attention soutenue renvoie à la capacité à détecter et à répondre, au cours de longues périodes de temps, à des changements survenant aléatoirement en de rares occasions. Une dégradation des performances apparaît généralement durant les 15 premières minutes et s'accroît au fil de la réalisation de la tâche. Cette dégradation des performances est connue sous le terme de baisse de vigilance, c'est-à-dire une diminution du nombre de détections correctes au fil de la réalisation de la tâche et/ou une augmentation du temps de réaction (Davies & Parasuraman, 1982).

A la fin des années 90, une autre approche a été développée, avec l'utilisation de tâches d'inhibition, comme les Go/NoGo. La tâche la plus connue est celle développée par l'équipe de Robertson, et al. (1997) : la SART (Sustained Attention to Response Task). Dans cette tâche les chiffres de 1 à 9 sont présentés aléatoirement. La consigne donnée aux participants est de répondre, via un bouton réponse, à l'apparition de chaque chiffre, à l'exception du chiffre 3, pour lequel il est demandé au sujet de ne pas répondre. Selon cette approche, l'attention soutenue renvoie à la capacité à inhiber une réponse bien apprise en de rares occasions. Les premières erreurs d'inhibition, dites erreurs de commission, surviennent rapidement, durant les premières minutes de la tâche. Elles correspondent à des lapses attentionnels.

3.1.2 Fluctuations d'attention soutenue

Au cours de la réalisation d'une tâche, notre attention fluctue d'un moment à l'autre. Ces différents états attentionnels sont associés avec des niveaux d'efficacité différents (Esterman, Rosenberg, & Noonan, 2014). L'étude des fluctuations d'attention soutenue est assez récente. Deux méthodes existent : la première s'appuie sur le jugement introspectif des états attentionnels (Macdonald, et al., 2011) tandis que la seconde se base sur la variabilité du temps de réaction (Esterman, Noonan, et al., 2013; Esterman, et al., 2014; Kucyi, Hove, Esterman, Hutchison, & Valera, 2016).

Dans la première méthode, développée par Macdonald et collaborateurs (2011), une tâche de détection est proposée aux sujets. Il leur est demandé pour chaque essai, d'indiquer si la cible était présente ou non et d'évaluer subjectivement leur état attentionnel en répondant à la question « Comment estimez-vous votre niveau de concentration ? » sur une échelle continue allant de « pas concentré du tout » à « très concentré ». Cette méthode permet de collecter essai par essai les performances et l'évaluation subjective de l'état attentionnel de chaque participant. Les scores obtenus à l'échelle de l'état attentionnel sont regroupés en déciles. Les déciles avec des scores élevés, correspondent à un niveau de concentration élevé. Les performances sont mesurées en fonction de ces déciles. Macdonald, et al. (2011) ont ainsi pu révéler que les essais pour lesquels les scores attentionnels étaient les plus élevés, étaient aussi ceux avec les meilleures performances (c'est-à-dire avec un pourcentage de détections correctes plus élevé). De plus grâce à l'enregistrement EEG, il a été mis en évidence que lors de ces mêmes essais, la puissance des oscillations alpha était réduite au niveau pariéto-occipital, indiquant un engagement plus important de l'attention vers les stimuli visuels (Foxe, Simpson, & Ahlfors, 1998; Klimesch, Doppelmayr, Russegger, Pachinger, & Schwaiger, 1998). Macdonald, et al. (2011) ont ainsi montré que les états attentionnels sont associés à des performances et à une puissance d'oscillations alpha spécifiques.

La seconde méthode est celle développée par Esterman et son équipe (2013, 2014). Une tâche d'inhibition, de type Go/NoGo, est proposée aux sujets. L'originalité de cette approche repose sur la méthode d'analyse utilisée, à savoir l'étude de la variation du temps de réaction essai par essai. Cette variation permet de distinguer deux états attentionnels. En effet la variabilité du temps de réponse est liée à différents états d'engagement dans la tâche (Faulkner, 1962). Ainsi, les périodes de faible variabilité reflètent un état attentionnel engagé « in the zone » et les périodes de forte variabilité reflètent un état désengagé « out of the zone » (Esterman, et al., 2014). L'état attentionnel « in the zone » est caractérisé par de bonnes performances, c'est-à-dire peu d'erreurs. Il repose sur une activation du réseau par défaut (« default mode network » : DMN ; Raichle et al., 2001). Le DMN comprend le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire

postérieur, le precunéus ainsi que les gyri angulaires (Raichle, et al., 2001). L'état « out of the zone » est lui, accompagné de moins bonnes performances, c'est-à-dire de plus d'erreurs, et repose sur l'activité du réseau attentionnel dorsal (« dorsal attention network » : DAN). Le DAN est composé du sillon intraparietal et de l'aire frontale du champ visuel, il est impliqué dans la mobilisation de l'attention pour mener à bien un comportement dirigé vers un but (Dosenbach, Fair, Cohen, Schlaggar, & Petersen, 2008; Power et al., 2011; Seeley et al., 2007).

3.2 Théories explicatives des variations d'attention soutenue

3.2.1 *La théorie des ressources attentionnelles (Grier et al., 2003).*

Selon la théorie des ressources attentionnelles, le déclin des performances au fil de la tâche résulterait principalement d'une diminution progressive des ressources attentionnelles (Grier, et al., 2003). Ces ressources limitées (Kahneman, 1973) ne pourraient être renouvelées en raison de la mobilisation continue de l'activité cognitive nécessitée par ces tâches (Grier, et al., 2003; Helton et al., 2005; Helton, et al., 2010; Parasuraman, 1979; Parasuraman & Mouloua, 1987; Shaw et al., 2009; Warm, Parasuraman, & Matthews, 2008). Selon cette théorie, la diminution des ressources dépend à la fois de la quantité de ressources nécessaires à l'accomplissement de la tâche et de sa durée (Caggiano & Parasuraman, 2004)

Trois arguments sont en faveur de cette théorie. Le premier est lié à la nature demandeuse des tâches d'attention soutenue. En effet, Grier, et al. (2003) ont montré que la réalisation d'une tâche d'attention soutenue est jugée coûteuse cognitivement par les participants, quelle que soit l'approche utilisée (tâches de détection ou d'inhibition). Le second argument provient des études mettant en évidence que l'augmentation de la difficulté de la tâche entraîne une baisse de vigilance plus importante. Helton and Warm (2008), par exemple, en manipulant le contraste des lettres à détecter, ont mis en

évidence une baisse de vigilance plus marquée dans la condition avec un contraste faible (condition difficile) comparativement à la condition avec un contraste plus fort. Plus concrètement ils montrent, en évaluant les changements linéaires (ou pente) du taux de détections correctes toutes les 2 minutes, que la pente est plus abrupte lors de la condition difficile. Le dernier argument en faveur de cette théorie s'appuie sur les recherches mettant en évidence que la baisse de vigilance est accompagnée par une diminution de la vitesse du flux sanguin cérébral, une mesure physiologique envisagée par certains comme reflétant la quantité de ressources attentionnelles allouées à la tâche (Shaw, Finomore, Warm, & Matthews, 2012; Shaw, et al., 2009; Warm, Matthews, & Parasuraman, 2009).

3.2.2 La théorie du désengagement ou de l'automatisation (Manly, Robertson, Galloway, & Hawkins, 1999).

Selon la théorie du désengagement ou de l'automatisation, la nature monotone, répétitive et peu stimulante des tâches d'attention soutenue va progressivement conduire le sujet à désengager son attention de la tâche et à la réaliser de plus en plus automatiquement (Manly, et al., 1999). Ceci va notamment se traduire par une augmentation des rêveries ou pensées non liés à la tâche, c'est-à-dire par une augmentation du vagabondage d'esprit (Manly, et al., 1999; Robertson, et al., 1997; Smallwood et al., 2004; Smallwood & Schooler, 2006; Stuss, et al., 1995). En effet, les tâches les moins stimulantes favorisent le vagabondage d'esprit, c'est à dire que l'attention du sujet sera dirigée vers des pensées personnelles, des rêveries ou des réflexions (Schooler et al., 2011; Smallwood, Beach, Schooler, & Handy, 2008).

Cinq éléments appuient la théorie du désengagement. Tout d'abord, d'un point de vue subjectif, il a été montré que les personnes ayant un score élevé au Cognitive Failures Questionnaire (un questionnaire permettant d'évaluer la fréquence des défaillances attentionnelles dans la vie de tous les jours) (Broadbent, Cooper, FitzGerald, & Parkes, 1982), sont celles qui commettent le plus d'erreurs de commission à la SART (Robertson,

et al., 1997). Ensuite, ce sont les participants qui rapportent avoir eu le plus de pensées non liées à la tâche pendant sa réalisation qui sont ceux présentant les moins bonnes performances (Helton & Warm, 2008; Smallwood, et al., 2004). L'augmentation de la fréquence du vagabondage d'esprit au fil de la réalisation de la tâche, et une diminution des performances, c'est-à-dire une diminution du taux de détections correctes ou une diminution de la sensibilité (d') (Cunningham, Scerbo, & Freeman, 2000; McVay & Kane, 2009). Le troisième argument provient d'études indiquant que l'augmentation du niveau d'engagement dans une tâche réduit la baisse de vigilance (Barron, Riby, Greer, & Smallwood, 2011; Davies, Lang, & Shackleton, 1973; Pop, Stearman, Kazi, & Durso, 2012). Plus précisément, dans l'étude de Pop et al. (2012), les participants font une tâche de détection simulant le contrôle aérien. Dans la première condition, dite « standard », les participants doivent indiquer s'il y a un risque de collision entre deux avions. Dans la seconde condition plus stimulante, dite « d'engagement », il y a une consigne supplémentaire : détecter tous les avions arrivant à l'écran. Bien que plus de ressources soient allouées à la tâche dans la condition « d'engagement », les sujets ne présentent pas de baisse de vigilance. Les deux derniers éléments soutenant cette théorie proviennent d'études d'imagerie fonctionnelle. Tana et al. (2010) ont mis en évidence une diminution de l'activité fronto-temporale au cours de la réalisation d'une tâche de Go/NoGo de 10 minutes. Cette diminution, associée à une stabilité des performances a été interprétée comme reflétant une réalisation de plus en plus automatique de la tâche. Enfin, une dernière étude a montré que les lapses attentionnels sont associés à une diminution de la désactivation du DMN (Weissman, Roberts, Visscher, & Woldorff, 2006). Or ce réseau est impliqué dans le vagabondage d'esprit (Christoff, Gordon, Smallwood, Smith, & Schooler, 2009; Mason et al., 2007), en plus d'être principalement activé en absence d'activité cognitive, de tâche à effectuer (Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008) et lors de remémoration de souvenirs autobiographiques (Smallwood, 2013). Ce dernier point indique que les lapses attentionnelles, associés à l'activité du DMN, sont sous-tendus par le vagabondage d'esprit.

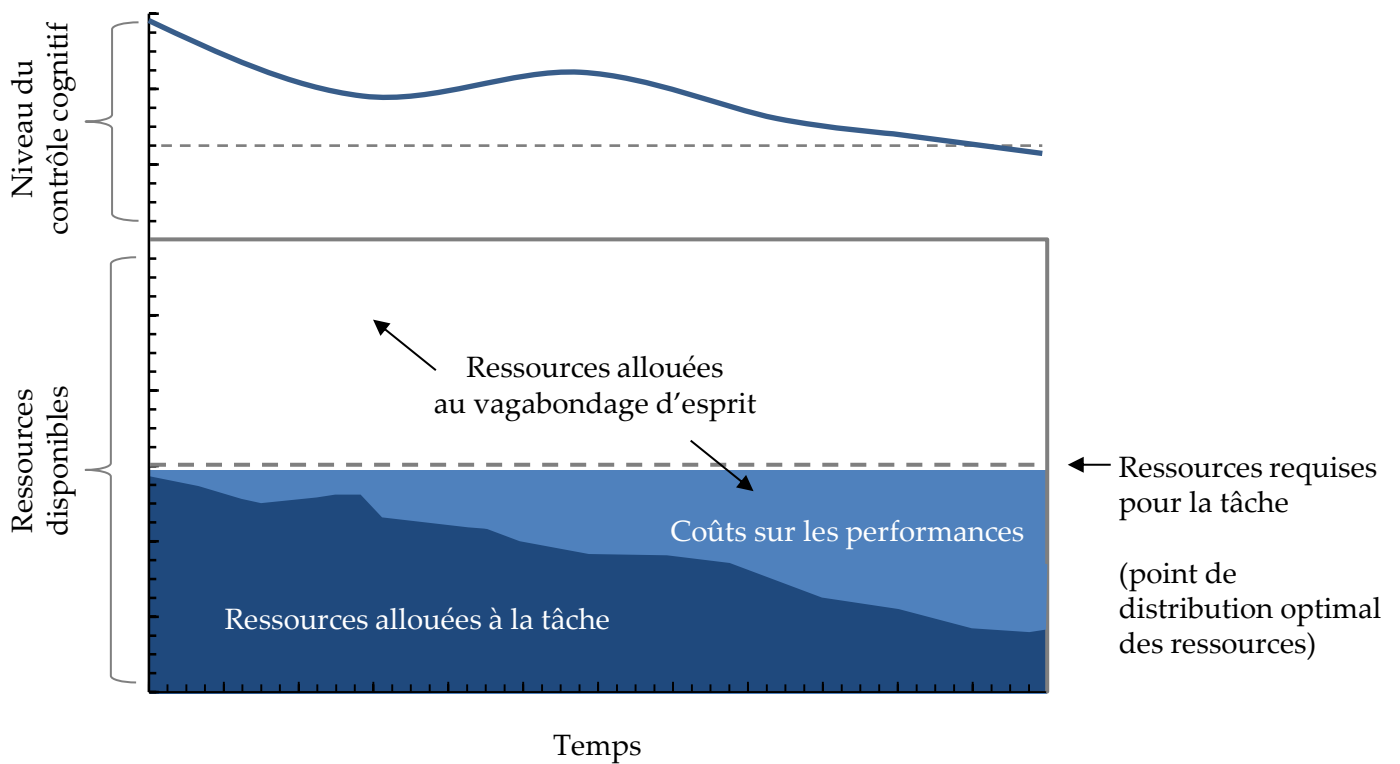


Figure 4 - Illustration de la théorie « resource-control » en fonction du temps (d'après Thomson et al., 2015).

La quantité de ressources attentionnelles disponible (axe des ordonnées) et la quantité de ressources requise pour la réalisation de la tâche (ligne pointillée) restent constantes au fil de la tâche. Le contrôle cognitif, quant à lui, diminue au fil de la réalisation de la tâche (courbe bleu), ce qui va entraîner une quantité disproportionnée de ressource allouée au vagabondage d'esprit (combinaison de la portion blanche et bleu clair) et plus assez de ressources allouées à la réalisation de la tâche (portion bleu foncé). Ceci va impacter négativement les performances (portion bleu clair).

3.2.3 La théorie « resource-control » (Thomson, Besner, & Smilek, 2015).

Aucune des deux théories précédentes ne permet à elle seule de rendre compte de l'ensemble des données de la littérature dans ce domaine. Différentes observations empiriques vont même jusqu'à les contredire (Thomson, et al., 2015). Suite à ce constat, Thomson, et al. (2015) ont proposé une nouvelle théorie explicative à la baisse de vigilance : la théorie « resource-control » (Figure 4). Cette théorie combine les deux théories précédentes et développe cinq principes clés :

- la quantité de ressources attentionnelles disponible pour un individu est fixe et ne change pas au fil de la tâche ;
- le vagabondage d'esprit consomme les ressources attentionnelles normalement allouées à la tâche car c'est un état de base, un état par défaut;
- le contrôle cognitif est primordial pour le maintien du but de la tâche et pour empêcher les ressources attentionnelles d'être allouées au vagabondage d'esprit.
- le contrôle cognitif diminue au fil de la tâche ;
- le vagabondage d'esprit peut se produire sans répercussions négatives sur les performances tant que les tâches sont faciles, c'est-à-dire ne nécessitant pas la mobilisation de l'ensemble des ressources attentionnelles.

Selon cette théorie, la baisse de vigilance résulterait d'une diminution du contrôle cognitif au fil de la réalisation de la tâche. Cette diminution aurait pour effet de réduire la quantité de ressources attentionnelles (quantité stable tout au long de la tâche) allouée à la réalisation de la tâche, parce que de plus en plus de ces ressources seraient consacrées au vagabondage. C'est cela précisément qui impacterait négativement les performances.

3.2.4 Théorie des ressources attentionnelles ou théorie du désengagement : de la nécessité de distinguer l'état attentionnel

L'approche de l'équipe d'Esterman (2013) permet d'apporter un éclairage différent sur le débat existant entre théorie des ressources attentionnelles et théorie du désengagement. Pour chacun des états attentionnels une théorie explique les lapses attentionnels. Ainsi, lorsque l'individu est « in the zone » la tâche a une charge cognitive moins importante, les réponses sont plus automatiques et les erreurs sont précédées d'une activation du DMN. Dans cet état attentionnel, les performances d'attention soutenue sont expliquées par la théorie du désengagement. Au contraire, lorsque l'individu est « out of the zone », c'est la théorie des ressources attentionnelles qui s'applique. En effet, dans cet état attentionnel les erreurs sont dues à un désengagement des ressources attentionnelles avec une diminution de l'activité du DAN. De plus les périodes « out of the zone » sont plus fréquentes en fin de tâche suggérant également une diminution des ressources au fil de la tâche. Ces deux arguments permettent d'appliquer la théorie des ressources attentionnelles aux erreurs observés « out of the zone ».

II. LA SCHIZOPHRENIE

La schizophrénie est une pathologie mentale de la catégorie des psychoses. Elle touche moins de 1% de la population. Cette pathologie neurodégénérative affecte autant les hommes que les femmes et se déclenche au début de la vie adulte, vers 15-25 ans chez les hommes et vers 25 ans chez les femmes (Haute couverture, Limosin, & Rouillon, 2006). La schizophrénie se retrouve à la huitième place des pathologies les plus invalidantes à travers le monde en raison de l'omniprésence des déficits associés (OMS, 2001). En effet, les patients souffrant de schizophrénie présentent à la fois des troubles cliniques et cognitifs. Les patients font preuve d'une insertion sociale et professionnelle réduite, en raison d'une déscolarisation et d'un faible fonctionnement social (Green, 2006; Lipkovich et al., 2009). Sur une échelle mesurant la qualité de vie (« scale of life-quality assessment » ; (Krizmanić & Kolesarić, 1992), les patients rapportent de plus faibles scores, concernant leur habilité à travailler, à maintenir des relations avec les autres et au temps passé à entreprendre des activités, comme du volontariat, du travail ou des tâches ménagères (Palijan, Kovacevic, Vlastelica, Dadic-Hero, & Sarilar, 2017). A cette faible qualité de vie, s'ajoute une durée de vie réduite de 15-20 années par rapport à la population générale (Auquier, Lançon, Rouillon, & Lader, 2007; Parks, Svendsen, Singer, Foti, & Mauer, 2006), notamment en raison d'un taux de suicide supérieur à la moyenne observé dans cette population (30% des patients font une tentative de suicide au cours de leur vie) (Andlin-Sobocki & Rössler, 2005; Hawton, Sutton, Haw, Sinclair, & Deeks, 2005; B. A. Palmer, Pankratz, & Bostwick, 2005). La schizophrénie présente un coût humain, pour le patient et son entourage et, à un tout autre niveau, un coût économique important. En effet, son coût représente 1,1 % de la dépense de santé nationale et est estimé à environ 7000€ par patient et par année en France (Charrier, Chevreul, & Durand-Zaleski, 2013; Heider et al., 2009). De plus les patients souffrant de schizophrénie doivent faire face à une image très négative de leur pathologie. En effet la population générale associe fréquemment schizophrénie avec violence, en partie car les médias mettent facilement en avant les rares faits de violence commis par les patients

(Owen, 2012), alors que ces actes sont le plus souvent commis à leur encontre (Limosin, Loze, Philippe, Casadebaig, & Rouillon, 2007; Teplin, McClelland, Abram, & Weiner, 2005).

Après ces quelques généralités, nous allons aborder cette pathologie d'un point de vue clinique et physiopathologique. Nous évoquerons ensuite quelques causes probables de cette pathologie, différents traitements disponibles pour améliorer la vie des patients schizophrènes, pour finir par une description des principales fonctions cognitives altérées, et notamment celles d'intérêt pour notre travail de recherche, à savoir le contrôle cognitif et l'attention soutenue. Soulignons, enfin, qu'aucune de ses caractéristiques, tant clinique, physiologique, étiologique que cognitive, n'est pathognomonique de la schizophrénie.

1. SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

La schizophrénie a été nommée par Bleuler en 1911, le terme vient de « schizein » : fendre et de « phrên » : esprit, il s'agit donc d'une division ou d'une fragmentation de l'esprit. Ce trouble était auparavant appelé « dementia praecox » ou démence précoce par Kraepelin (1896), qui insistait sur l'aspect progressif de la pathologie. La schizophrénie est caractérisée par un ensemble de trois types de symptômes cliniques (Grube, Bilder, & Goldman, 1998; Tandon, Nasrallah, & Keshavan, 2009). Les symptômes positifs correspondent à une production de phénomènes inexistant chez l'individu normal (Saoud & Amato, 2006). Il s'agit notamment des idées délirantes, d'hallucinations, majoritairement auditives et de distorsions de la réalité. Les symptômes négatifs concernent plutôt une réduction, voire une disparition, de certaines fonctions normales (Franck, 2006). Il s'agit notamment d'un appauvrissement social, d'un émoussement affectif, c'est-à-dire d'une diminution de l'expression des émotions, d'une aboulie ou perte de motivation et de prise d'initiative, d'une apathie, qui est une sorte d'indolence, d'inertie et d'un retrait social. Enfin, la désorganisation prend la forme

A. Deux ou plus des symptômes suivants sont présents pendant une partie significative du temps sur une période d'un mois (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement). Au moins l'un des symptômes doit être 1, 2 ou 3 :

1. Idées délirantes
2. Hallucinations
3. Discours désorganisé (coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
5. Symptômes négatifs

B. Pendant une partie significative du temps depuis la survenue du trouble, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou dans l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).

C. Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au critère A (symptômes de la phase active), et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques et résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurants dans le critère A présents sous une forme atténuée (exemple : croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

D. Un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit 1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur ou maniaque n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active, soit 2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, ils ne l'ont été que pour une faible proportion de la durée des périodes actives et résiduelles.

E. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale.

F. En cas d'antécédents d'un trouble du spectre autistique ou d'un trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les idées délirantes ou les hallucinations sont prononcées et sont présentes avec les autres symptômes requis pour le diagnostic pendant au moins 1 mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

Tableau 1 - Critères diagnostiques de la schizophrénie du DSM-V

d'une désorganisation de la pensée, du discours et du comportement allant jusqu'à un comportement catatonique avec une alternance d'inactivité psychomotrice et comportement violent.

Le diagnostic de la schizophrénie est uniquement établi par entretien clinique. Deux classifications internationales : l'International Classification of Diseases (ICD-10, OMS), et le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V ; American Psychiatric Association, 2013), regroupent les critères diagnostiques de la schizophrénie. Le tableau 1 présente les critères diagnostiques de la schizophrénie du DSM-V. Ces classifications athéoriques et phénoménologiques sont nécessaires pour la clinique mais leur utilité en recherche est actuellement remise en cause (Foucher & Greene, 2010).

2. *PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SCHIZOPHRENIE*

D'un point de vue physiologique, les patients schizophrènes présentent des spécificités qui rendent compte de l'hétérogénéité de la symptomatologie. Ceci est observable à un niveau structurel, cellulaire, mais aussi au niveau de la neurotransmission et de la connectivité.

Au niveau structurel, différentes études indiquent une dilatation des espaces liquidiens : les ventricules et les espaces liquidiens périphériques sont plus développés chez les patients (Hulshoff Pol et al., 2002; Shenton, Dickey, Frumin, & McCarley, 2001; Wright et al., 2000). Cette dilatation est due à un volume cérébral inférieur chez les patients (Hulshoff Pol, et al., 2002; Wright, et al., 2000). D'une part, le volume de matière grise est réduit, notamment au niveau des cortex frontal (dont préfrontal dorsolatéral et cingulaire antérieur) temporal et pariétal, de l'amygdale, de l'hippocampe, du thalamus (Hulshoff Pol et al., 2001; Job et al., 2003; Konick & Friedman, 2001; Shenton, et al., 2001; Wright et al., 1999), cependant au niveau des ganglions de la base, le volume est plus important (Hulshoff Pol et al., 2001). D'autre part, ces anomalies sont accompagnées

d'une diminution de la substance blanche globale (Bagary et al., 2003) et plus particulièrement au niveau du corps calleux, du faisceau arqué et unciné (Collinson et al., 2014; Glahn et al., 2008; McCarthy-Jones, Oestreich, & Whitford, 2015; Singh et al., 2016). Ces altérations structurelles seraient liées à des troubles développementaux et pourraient être aggravées par la prise de traitements neuroleptiques (Corson, Nopoulos, Miller, Arndt, & Andreasen, 1999; Keshavan et al., 1994).

Au niveau cellulaire, on observe dans la schizophrénie, une densité réduite et un nombre diminué de neurones (Benes, Davidson, & Bird, 1986), au niveau préfrontal et temporal (Highley et al., 1999; Selemon, Rajkowska, & Goldman-Rakic, 1995), ainsi qu'une diminution de la densité d'épines synaptiques, des dendrites et des terminaisons axonales (Glantz & Lewis, 2000; Jarskog, Miyamoto, & Lieberman, 2007). De plus, les patients présentent des altérations du tissu de soutien glial : avec une diminution des astrocytes, des oligodendrocytes et une augmentation de l'activité et du nombre de cellules microgliales (Bloomfield et al., 2016; Laskaris et al., 2016; Rao, Kim, Harry, Rapoport, & Reese, 2013; Uranova, Vostrikov, Orlovskaya, & Rachmanova, 2004). D'un point de vue moléculaire, ces résultats semblent être liés à une diminution de facteurs neurotrophiques, tels que le brain-derived neurotrophic factor (BDNF) et son récepteur à la tyrosine kinase (TrkB) (Weickert (Takahashi et al., 2000; Weickert et al., 2003), et à une diminution de l'intégrité membranaire causée par une diminution de précurseurs phospholipidiques membranaires (Smesny et al., 2007).

En termes de neurotransmission, différents systèmes sont altérés dans la schizophrénie. Le système dopaminergique est principalement altéré, avec d'une part une hyperactivation de la voie mésolimbique, entraînant des symptômes positifs et d'autre part une hypoactivation de la voie mésocorticale, entraînant des symptômes négatifs et troubles cognitifs (Davis, Kahn, Ko, & Davidson, 1991; Weinberger, 1987). Cette altération est liée à une augmentation de la dopamine dans le striatum (Laruelle, 1998) et à une diminution des récepteurs dopaminergiques au niveau des cortex préfrontal et cingulaire antérieur et du lobe temporal (Weinberger, 1987). De plus, la prise de méthamphétamine, un agoniste dopaminergique entraîne l'apparition de

symptômes positifs chez des sujets ne souffrant pas de schizophrénie (McKetin et al., 2016). La noradrénaline, dont le précurseur est la dopamine, présente quant à elle une augmentation de sa libération dans le système limbique (Friedhoff & Amin, 1997). Le système sérotoninergique présente un hypofonctionnement au niveau préfrontal et une hyperactivation à un niveau sous-cortical chez les patients (Breier, 1995). Dans le même sens, le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), qui a une grande affinité pour les récepteurs à la sérotonine, entraîne certains symptômes positifs, comme des hallucinations (Schmid et al., 2015). Le système glutamatergique est également touché sous forme d'un hypofonctionnement de la transmission glutamatergique (Olney & Farber, 1995; Stahl, 2007). Les premiers constats de cette altération ont été faits grâce aux phéncyclidine (PCP) et à la kétamine, deux antagonistes des récepteurs glutamatergiques qui provoquent des symptômes positifs de la schizophrénie (Javitt & Zukin, 1991; Malhotra et al., 1997). De plus, dans le cortex préfrontal et dans l'hippocampe des patients il y a une diminution du glutamate et de ses récepteurs (Harrison, Law, & Eastwood, 2003). Les patients souffrant de schizophrénie présentent également une altération du fonctionnement GABAergique (acide γ -aminobutyrique : GABA), observée par une diminution de sa synthèse au niveau préfrontal (Lewis, Hashimoto, & Volk, 2005). Enfin, une diminution cholinergique, mise en évidence par une diminution des récepteurs muscariniques (Raedler, Bymaster, Tandon, Copolov, & Dean, 2007) et par l'observation d'effets bénéfiques sur les symptômes par des agonistes muscariniques (Lieberman, Javitch, & Moore, 2008; Olincy & Stevens, 2007).

Enfin, les patients présentent une disconnectivité cérébrale qui résulterait d'une part, d'une diminution des connections anatomiques à un niveau local, avec une altération de la matière grise et, d'autre part, à un niveau de plus longue portée, en raison d'une diminution de la substance blanche (Foucher & Luck, 2006). Une connectivité réduite au sein du cortex préfrontal a été mise en évidence (Cole, Anticevic, Repovs, & Barch, 2011; Rotarska-Jagiela et al., 2010; Woodward, Rogers, & Heckers, 2011), ainsi qu'une corrélation réduite entre le cortex préfrontal et d'autres régions cérébrales lors d'étude IRMf (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle)

(Rissman, Gazzaley, & D'Esposito, 2004). Les patients présentent également une diminution de l'activité du circuit cortico—thalamo-cerebelleux lors d'une étude en tomographie à émission de positron (Andreasen et al., 1996).

3. TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DE LA SCHIZOPHRENIE

Les troubles cliniques de la schizophrénie sont principalement traités de façon pharmacologique.

Les traitements pharmacologiques sont de deux types : les antipsychotiques (ou neuroleptiques) typiques et atypiques. Ils permettent l'un et l'autre de diminuer les symptômes positifs, en agissant principalement sur le système dopaminergique des patients. Plus précisément, les antipsychotiques typiques sont des antagonistes dopaminergiques, ils inhibent l'activité de la formation réticulée. Leur inconvénient principal réside en l'apparition de syndromes extra pyramidaux, c'est-à-dire : parkinsonisme iatrogène (tremblement de repos, hypertonie, bradykinésie), akathisie et les dyskinésies tardives (Saoud & Amato, 2006). Les antipsychotiques atypiques, agissent de façon plus ciblée sur le système dopaminergique, et induisent moins de syndromes extra pyramidaux. Ils permettent une autocorrection anté-dopaminergique, intra-dopaminergique et post-dopaminergique en agissant aux différents niveaux de la transmission dopaminergique. Ces traitements atypiques ont toutefois des effets secondaires, tels que des troubles gastro-intestinaux ou de la tachycardie. Pour pallier à cela, des neuroleptiques atypiques de troisième génération ont vu le jour. Ils permettent un blocage partiel de la transmission dopaminergique, c'est-à-dire qu'ils vont avoir un rôle d'antagoniste dans les régions hyperdopaminergiques et d'agoniste dans les régions hypodopaminergiques, permettant un meilleur effet sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie (Tandon, Nasrallah, & Keshavan, 2010).

4. ETIOLOGIE DE LA SCHIZOPHRENIE

Aucune cause à la schizophrénie n'est connue à ce jour, il est préférable de parler de facteurs de risques. Ces facteurs sont d'ordre génétique et environnemental et peuvent cohabiter, entrer en interaction afin de déclencher ou d'accélérer la progression de la pathologie. Aucun de ces facteurs n'est suffisant ou nécessaire pour le développement de la pathologie. Il s'agit plutôt d'une interaction entre un terrain génétique et un environnement spécifiques qui va entraîner le développement de la schizophrénie (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008).

Plus de 4000 gènes ont été mis en lien avec la schizophrénie (Tandon, et al., 2008), excluant ainsi la possibilité que la schizophrénie soit une maladie génétique. Il s'agirait plutôt d'une combinaison génétique interagissant avec l'environnement. Différents facteurs d'ordre génétique sont cependant à distinguer. Une délétion 22Q11 est une des anomalies les plus présentes chez les patients, elle implique 30-40 gènes importants, notamment COMT, l'enzyme de dégradation de la dopamine et TBX1, un facteur transcriptionnel permettant le développement embryonnaire. Différentes variations alléliques ou problème de régulation de certains gènes sont également mis en cause, comme la neuréguline 1, permettant le développement du système nerveux ; la Dysbidin, ayant un rôle dans l'homéostasie des neurotransmetteurs présynaptiques, utile à la plasticité neuronale; DISC 1, permettant la prolifération, migration et différenciation cellulaire, la croissance des axones et dendrites; DRD1-4 : codant des récepteurs dopaminergiques ; GMR3, codant des récepteurs glutamatergiques.

Les facteurs environnementaux augmentant le risque de développer la schizophrénie sont dépendent du moment de vie. Pendant la grossesse, différents éléments peuvent affecter la mère et augmenter le risque de développer la schizophrénie chez l'enfant à naître. Par exemple, une infection chez la mère peut interférer avec le développement embryonnaire et entraîner le développement de la schizophrénie chez l'enfant (Ashdown et al., 2006). La malnutrition ou tout événement marquant qui

entraîne un stress important chez la mère peut conduire à une diminution du fonctionnement dopaminergique chez l'enfant et donc accroître le risque pour l'enfant de développer une schizophrénie à l'âge adulte (Lipska, Jaskiw, & Weinberger, 1993). Les enfants qui naissent pendant l'hiver sont également plus susceptibles de développer une schizophrénie (G. Davies, Welham, Chant, Torrey, & McGrath, 2003). S'ajoutent à cela des événements survenus pendant l'enfance, comme des traumatismes crâniens, des infections (la rubéole, par exemple), qui quintuplent les risques. L'immigration vers un pays plus riche, grandir en ville sont d'autres facteurs à prendre en compte durant l'enfance (Cantor-Graae & Selten, 2005; Pedersen & Mortensen, 2001). Enfin, les prises de substances psychogènes tel que le cannabis pendant l'adolescence augmentent les risques de schizophrénie et ceci d'autant plus que le début de consommation est précoce et que le cannabis à un taux élevé en tétrahydrocannabinol (Moore et al., 2007; Semple, McIntosh, & Lawrie, 2005).

5. DEFICITS COGNITIFS DANS LA SCHIZOPHRENIE

Aux troubles cliniques observés chez les patients atteints de schizophrénie, s'ajoutent des troubles d'ordre cognitif. Bien que décrits depuis le début de la caractérisation de la pathologie (Bleuler, 1911 ; Kraepelin, 1919), ces troubles ne font pas partie des critères diagnostiques. Pourtant, près de 85% des patients présentent des déficits cognitifs (Palmer et al., 1997). Les fonctions principalement touchées sont la mémoire, la perception visuelle, l'attention soutenue et le contrôle cognitif (Heinrichs (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Saykin et al., 1991; Saykin et al., 1994). S'agissant de la mémoire, ce sont plus précisément les mémoires autobiographique, sémantique et de travail qui sont altérées (Berna et al., 2016; Cameron et al., 2002; Potheegadoo, Berna, Cuervo-Lombard, & Danion, 2013; Riutort, Cuervo, Danion, Peretti, & Salame, 2003). Concernant la perception visuelle, ce sont principalement la reconnaissance des visages, des expressions faciales, la perception d'asynchronies et la perception du mouvement

qui sont altérées (Butler et al., 2001; Chen, 2011; Giersch, van Assche, Huron, & Luck, 2011; Suslow, Roestel, Ohrmann, & Arolt, 2003). S'agissant des altérations du contrôle cognitif et de l'attention soutenue, au cœur de ce travail de recherche, elles sont décrites plus en détails ci-dessous.

5.1 Contrôle cognitif dans la schizophrénie

De nombreuses recherches ont mis en évidence des déficits du contrôle cognitif chez les patients souffrant de schizophrénie (Barch et al., 2001; Servan-Schreiber, Cohen, & Steingard, 1996; Yoon et al., 2008). Lesh et collaborateurs (2011) ont envisagé l'altération du contrôle cognitif comme le dénominateur commun aux multiples déficits cognitifs observés chez les patients (fonctions exécutives, mémoire de travail et mémoire épisodique) (Barch & Ceaser, 2012; Barch & Sheffield, 2014). De façon plus précise, c'est le mode de contrôle proactif qui serait plus particulièrement affecté dans cette pathologie. Certains auteurs, envisagent même l'altération de ce mode de contrôle, altération sous-tendue par un dysfonctionnement dans le recrutement du cortex préfrontal dorsolatéral, comme une caractéristique importante de la schizophrénie (Lesh et al., 2013). La tâche principalement utilisée pour évaluer simultanément les modes de contrôle proactif et réactif est la Continuous Performance Task AX (CPT-AX) (Servan-Schreiber, et al., 1996). Dans cette tâche, des lettres sont présentées visuellement et successivement. Chaque essai est constitué d'une paire de lettres, la première étant la lettre indice, la seconde, la lettre cible. La lettre indice, est très fortement informative de la lettre cible qui va suivre puisque dans la grande majorité des essais (70% environ), la lettre indice A est suivie de la lettre cible X, et ces essais AX sont justement ceux que le sujet doit détecter. Le mode proactif va être activé avant la survenue de la lettre cible, c'est-à-dire au moment de l'apparition de l'indice, le mode réactif, après la lettre cible. Des études d'imagerie fonctionnelle ont ainsi montré chez les patients, une diminution de l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral, lors de l'apparition de la lettre indice, indiquant une altération du mode proactif (Edwards, Barch, & Braver, 2010; Fassbender, et al., 2014; Lesh, et al., 2013; Yoon, et al., 2008). Allant dans le même sens, une étude

IRMf multi-sites a montré une diminution de l'activité fronto-pariétale chez les patients, plus spécifiquement du gyrus frontal médian et du lobe pariétal postérieur, qui a été interprétée par les auteurs comme reflétant un déficit du maintien du but (Poppe et al., 2016). D'un point de vue comportemental, les patients présentent une plus grande variabilité du temps de réponse, un indicateur interprété comme reflétant une altération du mode de contrôle proactif (Edwards, et al., 2010; Fassbender, et al., 2014; Lesh, et al., 2013; Mann, Footer, Chung, Driscoll, & Barch, 2013).

Le mode de contrôle réactif semble, quant à lui, être relativement préservé dans la schizophrénie. Plusieurs études d'imagerie fonctionnelle, utilisant la CPT-AX, ont en effet montré une activité similaire du cortex préfrontal dorsolatéral, lors de l'apparition de la lettre cible, chez les patients et les témoins (Edwards, et al., 2010; Lesh, et al., 2013). Mentionnons toutefois, l'existence d'une autre étude d'IRMf qui, au contraire des précédentes, a mis en évidence une altération du mode de contrôle réactif chez les patients, en montrant une diminution de l'activité de régions fronto-pariétales en réaction à un lapse chez ces sujets (Fassbender, et al., 2014). D'autres études vont dans le même sens, mais des études de potentiels évoqués cette-fois, en montrant, par exemple, dans des tâches de Go/NoGo, que le monitoring du conflit est altéré chez les patients (Chun et al., 2013; Minzenberg, Gomes, Yoon, Swaab, & Carter, 2014). Dans l'étude réalisée par Minzenberg, et al. (2014), l'altération de la détection du conflit chez les patients s'est traduite par une diminution d'amplitude de la N2. Contrairement aux témoins, les patients ne présentaient pas une N2 plus ample pour les stimuli conflictuels (essais NoGo) que pour ceux qui ne l'étaient pas (essais Go). Chun et al (2013) ont, quant à eux, montré que les patients, présentaient une altération de la résolution du conflit et plus précisément de l'inhibition de la réponse. Chez les patients, l'amplitude de la P3a pour les stimuli conflictuels NoGo est réduite par rapport à celle des sujets contrôles (Chun, et al., 2013).

Enfin, concernant le contrôle évaluatif ou monitoring des performances, des études de potentiels évoqués ont montré une altération du traitement préconscient des erreurs. Cette altération, qui reflète un dysfonctionnement du cortex cingulaire antérieur, se

manifeste par une ERN moins ample (Mathalon et al., 2002; Minzenberg, et al., 2014; Perez et al., 2012) mais une CRN identique chez les patients et chez les témoins lors de tâches de Go/NoGo (Bates, Kiehl, Laurens, & Liddle, 2002; Mathalon, Jorgensen, Roach, & Ford, 2009). Cependant, d'autres études montrent une amplitude plus importante de ce composant et donc une altération du monitoring de la réponse lors de tâches complexes de dénomination d'images (Mathalon, et al., 2002; Perez, et al., 2012). Les indicateurs comportementaux associés au monitoring des performances semblent moins sensibles. Les patients présentent, en effet, un compromis précision/rapidité préservé, comme en témoigne la présence chez les patients comme chez les témoins d'un ralentissement de la réponse après une erreur (PES) et d'une accélération de la réponse avant celle-ci (PrES) (Bates, et al., 2002; Mathalon, et al., 2002; Minzenberg, et al., 2014; Perez, et al., 2012; Polli, et al., 2006). La présence d'un ralentissement post-erreur et d'une Pe préservée témoignent d'une préservation du traitement conscient de l'erreur dans la schizophrénie (Mathalon, et al., 2002; Minzenberg, et al., 2014).

5.2 Attention soutenue dans la schizophrénie

Un déficit d'attention soutenue est décrit depuis le début de la caractérisation de la schizophrénie par Bleuler (1911) mais aussi Kraepelin (1919). Ce déficit est même envisagé par certains auteurs, comme un marqueur potentiel de la schizophrénie (Green, 1996; Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000; Nuechterlein et al., 2004; Nuechterlein & Dawson, 1984). Des résultats obtenus plus récemment semblent pourtant en contradiction avec cette idée, puisqu'ils révèlent une préservation de cette capacité dans la schizophrénie. C'est pour tenter de clarifier ces contradictions qu'une revue de la littérature des études portant sur les capacités d'attention soutenue dans la schizophrénie a été réalisée (Hoonakker, Doignon-Camus, & Bonnefond, en révision).

Revue de la littérature

Hoonakker, M., Doignon-Camus, N., & Bonnefond, A. (en révision). Sustaining attention to simple tasks, a deficit described as central in schizophrenia: a systematic review.

**Sustaining attention to simple tasks, a deficit described as central in
schizophrenia: a systematic review**

Marc Hoonakker^a, Nadège Doignon-Camus^b & Anne Bonnefond^a

a. INSERM U1114, Dept of Psychiatry, University Hospital of Strasbourg; 1, pl de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France

b. LISEC EA 2310, University of Strasbourg, University of Haute-Alsace, University of Lorraine

Corresponding author: Marc Hoonakker

INSERM U1114, Dept of Psychiatry

University Hospital of Strasbourg

1 place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg Cedex, France

E-mail : marc.hoonakker@etu.unistra.fr

Tel: +33 3 88 11 61 32, Fax: +33 3 88 11 64 46

Short title: Sustained attention in schizophrenia

Key words: Schizophrenia; Sustained attention; Vigilance; Time-on-task

Abstract

Impairments in sustained attention, i.e. the ability to achieve and maintain the focus of cognitive activity on a given stimulation source or task, have been described as central to schizophrenia. Nowadays, sustained attention deficit is still considered as a hallmark of schizophrenia. Nevertheless, current findings on this topic are not consistent. To clarify these findings, we attempt to put these results into perspective according to the type of assessment (i.e. overall and over time assessment), the participants' characteristics (i.e. clinical and demographic characteristics) and the paradigms (i.e. Traditionally Formatted Tasks, go/no-go tasks and the sustained attention task) and measures used. Two types of assessment lead to opposite findings, they do not evaluate sustained attention likewise. Studies using overall assessments of sustained attention ability tend to reveal a deficit, whereas studies using over time assessments do not. Therefore, further research is needed to investigate the underlying cognitive control mechanisms of changes in sustained attention in schizophrenia.

1. Introduction

Schizophrenia is a psychiatric disorder that typically appears in late adolescence or early adulthood and usually persists throughout the patient's lifetime. Its worldwide prevalence is "less than" 1%. This mental illness has been diagnosed based on clinical symptoms including positive (e.g., delusions or hallucinations), negative (e.g., diminished emotional expression or avolition) and disorganized symptoms (e.g., disorganized thoughts and behavior). Schizophrenia is also characterized by a multitude of cognitive deficits ^{1, 2}, whose contribution to the poor functional outcome of these patients is well supported ³⁻⁵. Despite significant progress, the mechanisms behind cognitive deficits are still largely unknown and their impact on clinical symptoms is not well understood. A better understanding of these disease-related cognitive deficits seems warranted not only to improve our knowledge of the physiopathology of this illness but also to improve the lives of people with schizophrenia.

Among the core cognitive deficits in schizophrenia, impairments in sustained attention, i.e. the ability to achieve and maintain the focus of cognitive activity on a given stimulation source or task, have been considered to be characteristic of schizophrenia since the first descriptions and definitions of the disorder ^{6, 7}. Kraepelin ⁷ reported that schizophrenic patients usually used to "lose both inclination and ability on their own initiative to keep their attention fixed for any length of time". Since these early observations, deficits in sustaining attention have been widely described and are still regarded as a hallmark of schizophrenia ^{4, 5, 8, 9}. Nevertheless, the results of research in this domain are not all in agreement with this conclusion. So, what are the facts and how can these discrepancies be explained? Given the importance of sustained attention for general cognitive functioning and by extension, its critical role in goal directed behavior, the question of whether or not patients with schizophrenia have difficulty sustaining attention is therefore extremely important. In this context, and after a brief theoretical and methodological overview of sustained attention, our paper is organized around three key questions:

1. What are the facts? The aim of the paper was thus to review what is known about the sustained ability in schizophrenia.
2. What do these discrepancies tell us?
3. What are the implications of our synthesis? Open research questions and possible ways to answer them are identified.

2. Theoretical and methodological overview

2.1 What is sustained attention?

Sustained attention (or vigilance or vigilant attention) is defined as the ability to sustain the focus of cognitive activities on a given stimulation source or task ¹⁰. The ability to sustain efficient conscious stimulus processing for more than a few seconds is a basic attentional function that determines the efficacy of the “higher” aspects of attention (selective attention, divided attention) and of cognitive capacity in general ¹¹. By definition, this “stimulus processing” refers to the simple detection or discrimination of stimuli, including a simple cognitive or motor response but excluding “higher” attentional or executive functions such as spatial orienting, resolving interference, dividing attention, or selecting between several overt responses ¹².

Sustained attention has been described as relying on the interplay between two types of processing mechanisms: automatic and controlled processes ^{11, 13-15} or as a product of top-down and bottom-up modes of control ^{11, 16}. In these models, activation of the anterior attention system (lateral prefrontal cortex) has been suggested to exert prolonged control to enhance the processing of sensory inputs in primary and secondary sensory and sensory-associational regions via relays in the parietal cortex (posterior attention system). During sustained attention tasks, fronto-parietal activations, mostly in the right hemisphere, are distributed in numerous regions of the brain including the dorsomedial, mid- and ventrolateral prefrontal cortex ¹². These regions of the brain

Table 1

Summary of the different measure of performance used in each paradigm

Traditionally Formatted Tasks (TFT): responding to infrequent targets			
		Type of stimuli	
		Critical signal (=target)	Neutral signal (=non-target or noise)
Types of responses	Overt response	detection correct or hit reaction time (RT)	false alarm (FA)
	Withhold response	omission	correct rejection
<p>- Sensitivity (d' or A'): refers to the subject's ability to discriminate the target from the noise (mainly used in TFT approach):</p> <ul style="list-style-type: none"> $d' = \text{hit} - \text{FA}$ $A' = [\text{hit} - \text{FA} + (\text{hit} - \text{FA})^2] / [4 \times (\text{hit} - \text{FA})] \times 0.5$ 			
Go/no-go tasks: inhibiting ongoing behavior			
		Type of stimuli	
		Critical signal (=no-go stimulus)	Neutral signal (=go stimulus)
Types of responses	Overt response	commission error	hit reaction time (RT)
	Withhold response	correct withhold	omission
<p>- Efficiency estimate (EE): takes into account both the accuracy and speed of responding into a single measure (mainly used in go/no-go approach):</p> <ul style="list-style-type: none"> $EE = \arcsin[\sqrt{\text{hit}/\text{RT}}]$ or $EE = \text{hit}/\text{RT}$ 			
Sustained attention task (SAT): reporting the presence or absence of a target			
		Critical signal (=target)	
		Present	Absent
Response given	"detected"	detection correct or hit	correct rejection
	"non-detected"	omission	false alarm (FA)
<p>- SAT score: preferred to d' because it does not make the assumptions about equal variance of positive and negative responses:</p> <ul style="list-style-type: none"> $\text{SAT score} = (\text{hit} - \text{FA}) / [2 \times (\text{hit} + \text{FA}) - (\text{hit} + \text{FA})^2]$ 			

support sustained attention by simultaneously engaging multiple cognitive functions¹⁷. Sustained attention relies on cognitive control mechanisms including maintaining task rules “online”, performance monitoring, weighing reward and reward loss, recruiting mechanisms, such as enhanced cue processing and distractor filtering and suppression of prepotent responses¹⁸. Some of these mechanisms have recently been integrated in an oscillatory model of sustained attention¹⁹. Three core cognitive control functions are each linked to specific cortical oscillations: (1) monitoring and evaluation of ongoing cognitive processes (according to current task goals) mediated by frontomedial theta oscillations, (2) excitation of task relevant processes through gamma oscillations in task relevant cortical areas, and (3) inhibition of task irrelevant processes through alpha oscillations in task irrelevant cortical areas.

2.2 How can sustained attention ability be assessed?

Three types of paradigms are used to assess sustained attention ability and they use different measure of performance (see Table 1 for details). The first, which includes traditional vigilance tasks, requires the subject to monitor a continuous stream of stimuli for a prolonged period, and to make an overt response on the rare occasions an infrequent and unpredictable target stimulus is presented²⁰. In such tasks, it is assumed that automation of the simple target-response relationship occurs early in the task, and thus rapidly reduces the need for controlled attention over action²¹. Among these tasks, referred to as Traditionally Formatted Tasks (TFT)²², the best known is certainly the Continuous Performance Task (CPT)^{9,23}. Under this methodological approach, sustained attention is defined as the subject’s readiness to detect and respond to rare and unpredictable signals occurring over prolonged periods of time. Sustained attention ability is therefore evaluated by two indicators: overall vigilance, which refers to the general level of performance on the task (based on the measurement of classic parameters of the signal detection theory: hit, correct rejection, omission and false alarm) and the vigilance decrement, which is typified by either a decrease in the number of

correct detections over time or an increase in reaction time to signals over the watch keeping period. A key index of a deficit in sustaining attention is the decrement of perceptual sensitivity over time, measured by the nonparametric index A' (or the index d')²⁴. Most of the decrement typically appears within the first 15 minutes of watch but it can appear even more rapidly when task demand conditions are high.

The second type, referred to as go/no-go tasks, unlike TFTs, requires participants to overtly respond to frequent non-signals and to withhold responses to rare target signals. Therefore participants must try to counter the tendency to lapse into routine responding and maintain a high degree of controlled attention over action, so that response inhibition is successful upon the occurrence of a target²¹. It is argued that the design of these tasks mimics real life situations in which an ongoing default behavior must be inhibited on the occurrence of rare unpredictable events and that this response format is more sensitive to failed sustained attention than TFTs²⁵⁻²⁷. The best known task is the sustained attention to response task (SART)²⁷ in which subjects are tasked with withholding responses to a predefined numerical target (e.g., 3) and overtly responding to a larger digit set (e.g., 1, 2, 5, 7, 6, 7, 8, and 9) using a single button response. The Conners' Continuous Performance Test-II (CPT-II), in which subjects are told to respond when they are presented with any letter except the letter "X", is another example of a task used in this approach²⁸. Here, sustained attention is defined as the ability to inhibit ongoing behavior, a well learned response, on rare and unpredictable occasions. The main indicators of faulty sustained attention are short attention lapses, which behaviorally translate into failures to inhibit response and are thus more commonly referred to as action slips or errors of commission. In the SART, lapses occur very rapidly, in less than four minutes of watch keeping. Consequently, the errors themselves, not the relative change in performance over time, are interpreted as the indicator of failed sustained attention.

Finally, a third type of paradigm is mainly driven by the need to have a useful tool for translational cross-species research, connecting studies in rodents, cognitive neuroscience studies of healthy humans, and clinical research in patients²⁹. The

sustained attention task (SAT) was developed for this purpose^{30,31}. The SAT requires the subject to make a key press response indicating whether or not the signal (a small grey square on a silver background) had been presented in that trial. After a signal appeared or did not appear, participants heard a low frequency buzzer cuing them to respond. Sustained attention ability is assessed overall and over time: correct responses are hits and correct rejections, and incorrect responses are misses and false alarms, respectively. Another index, the SAT score, a measure of performance across both signal and non-signal trials, is also calculated.

2.3 Method

The studies included in the present review were selected in three stages:

- ① First, studies were identified through a standard search of the PubMed (<http://www.pubmed.gov>) database using the terms “sustained attention”, “vigilance” or “vigilant attention” in combination with “schizophrenia”. We extended the search to studies that included sustained attention or vigilance tasks but that were not the focus of the respective paper. Finally, we checked the bibliographic references in the previously identified articles and review articles to find other potential studies.
- ② Second, strict criteria for inclusion were applied to these studies with regard to the task used to assess sustained attention:
 - the task required participants to continuously direct their attention to external stimuli for more than 10 seconds;
 - the task posed only minimal cognitive demands i.e. did not require more than stimulus discrimination associated with a simple overt (e.g. manual) response;
 - the task put no demand on the selectivity and “executive” aspects of attention (i.e. shifting the attentional focus, suppressing distractors, resolving conflict, dividing attention or selecting between two or more overt responses except for the SAT);

Table 2

Summary of the main results of 39 studies examining sustained attention ability in schizophrenia. CPT: continuous performance task; PCPT: Penn continuous performance task; DS-CPT: degraded stimuli continuous performance task; SART: sustained attention to response task; CPT-II: Conners' continuous performance test-II; SAT: sustained attention task; P: patients; C: control subjects; PSZ: patients with schizophrenia; SA: patient with schizoaffective disorder; fMRI: Functional Magnetic Resonance Imaging; PET: positron emission tomography; EEG: electroencephalography.

Study	Task	Duration	Degradation	Subject	Age (mean) and [range]	Patients (% of PSZ)	Matching	Other Techniques	Type of assessments
Traditionally Formatted Tasks									
Addington et al. (1997)	CPT	8min	no	P (n=59); C (n=40)	P (m=33.0), C (m=32.6)	-	age: P=C; education: P≠C	-	overall and over time
Birkett et al. (2007)	CPT	7min	no	P (n=61); C (n=47)	P (m=35); C (m=34)	-	non matched, but age, gender and education: P=C	-	overall and over time
Bowen et al. (1994)	CPT DS-CPT	8min	yes and no	P (n=30); C (n=15)	P (m=36); C (m=31); [18-55]	-	age, gender and education matched	-	overall
Bozikas et al. (2005)	PCPT	7min	no	P(n=29); C (n=30)	P (m=35.24) [18-57]; C (m=38.10) [26-61]	-	age, gender and education matched	-	overall
Buchanan et al. (1997)	DS-CPT	5.4min	yes	P (n=76); C (n=27)	P (m=34.59); C (m=36.1)	PSZ or SA	age, gender and education: P=C	-	overall and over time
Docherty et al. (2006)	CPT	8min	no	P (n=39); C (n=36)	P (m=42); C (m=42)	PSZ (100%)	age: P=C; gender and education: P≠C	-	overall
Egeland et al. (2003)	DS-CPT	8min	yes	P (n=53); C (n=50)	P (m=31.5); C (m=32.9)	PSZ (100%)	age, gender and education : P=C	-	overall and over time
Eyler et al. (2004)	CPT	6.05min	no	P (n=9); C (n=10)	P (m=59.9) [45-75]; C (m=59.8)	PSZ (88,8%)	age and education matched	fMRI	overall
Fleck et al. (2001)	DS-CPT	8min	yes	P (n=20); C (n=20)	P (m=32); C (m=29)	PSZ (100%)	age, gender and education matched	-	overall and over time
Giakoumaki et al. (2011)	DS-CPT	8min	yes	P (n=16); C (n=17)	P (m=33.31); C (m=31.82); [18-50]	PSZ (100%)	age, gender and education matched	-	overall
Guich et al. (1989)	CPT	8min	no	P (n=15); C (n=9)	P (m=27); C (m=27.8)	PSZ (100%)	-	PET EEG	overall
Gur et al. (2007)	Visual oddball task	7min	no	P (n=22); C (n=28)	P (m=30.5) [18-48]; C(m=31.6) [20-48]	PSZ (100%)	Age and parental education : P=C; education P≠C	fMRI	overall
Honey et al. (2005)	CPT DS-CPT	5min	yes and no	P (n=22); C (n=12)	P (m=41.87); C (m=33.3)	PSZ (100%)	Age, gender and IQ matched	fMRI	overall
Hong et al. (2002)	Clock test	30min	no	P (n=17); C (n=24)	P (m=29.9) [18-46]; C (m=27.6) [18-40]	PSZ (100%)	age, gender and education : P=C	-	overall
Ito et al. (1997)	CPT DS-CPT	8min	yes and no	P (n=49); C (n=41)	P (m=40.9) [23-59]; C (m=40.7) [23-59]	PSZ (100%)	age and education: P=C	-	overall
Jones et al. (2001)	DS-CPT	8min	yes	P (n=20); C (n=82)	P (m=34.9) [29-48]; C (m=43.6) [22-68]	PSZ (100%)	age and gender: P≠C; education and IQ: P=C	-	overall and over time
Kurtz et al. (2001)	PCPT	7min	no	P(n=39); C (n=39)	P (m=27.0); C (m=25.6)	PSZ (100%)	age and gender matched	-	overall
Mass et al. (2000)	DS-CPT	8min	yes	P (n=48); C (n=48)	P (m=34.5); C (m=35.0); [18-59]	PSZ (100%)	age, gender and education matched	-	overall and over time
Mirsky et al. (1995)	CPT	5min	no	P (n=17); C (n=62)	P (m=28.7); C (m=31.6)	-	age and education matched	-	overall
Nelson et al. (1998)	DS-CPT	8min	yes	P (n=15); C (n=14)	P (m=34); C (m=28); [18-60]	PSZ (100%)	age and gender : P=C; education P≠C)	-	overall

- the task put no high demand on working memory;
- the task was a visual task.

③ Third, the following selection criteria were applied:

- only papers written in English were included;
- only data from healthy adults and schizophrenic patients (who meet the DSM criteria for schizophrenia or schizoaffective disorder) were included; results obtained from children and other pathologies were excluded;
- data from conditions with pharmacological or other “state” manipulations (e.g. sleep deprivation) were excluded, while results from healthy adults and schizophrenic patients conditions without manipulation were included if separately available.

3. Sustained attention ability in schizophrenia: what are the facts?

The results published in the literature on sustained attention ability in patients with schizophrenia reviewed in this section are presented according to the paradigm used, first TFTs (1.1), then go/no-go tasks (1.2) and finally SAT (1.3). A total of 39 studies were inventoried (see Table 2 for details).

3.1 Responding to infrequent targets

The great majority of studies concerned with sustained attention ability in schizophrenia used TFTs in which vigilance decrement and/or overall vigilance are used as indicators to evaluate this ability in patients with schizophrenia. Among the 29 studies inventoried, all were behavioral and were conducted between 1989 and 2015. In all of them, the subjects had to monitor a continuous stream of stimuli and to respond to infrequent targets. In 28 out of the 29 studies, the tasks used were Continuous

Nestor et al. (1990)	CPT DS-CPT	10.5min	yes and no	P (n=22); C (n=21)	P (m=39.9) [27-61]; C (m=39.9) [27-57]	PSZ (100%)	-	-	overall and over time
Nienow et al. (2006)	DS-CPT	8min	yes	P (n=56); C (n=12)	P (m=41.54) [18-55]; C (m=40.42)	PSZ or SA	Age, gender and parental education matched	-	overall
Nuechterlein et al. (2015)	DS-CPT	8min	yes	P (n=1140); C (n=972)	P (m=45.85); C (m=38.46); [18-65]	PSZ or SA	Age, gender and education: P≠C	-	overall
Rund et al. (1998)	DS-CPT	11.5min	yes	P (n=20); C (n=30)	P (m=16.2); C (m=15.7)	PSZ (95%)	Age: P=C gender : pas sur	-	overall and over time
Seidman et al. (1998)	CPT DS-CPT	10.5min	yes and no	P (n=18); C (n=17)	P (m=34.0); C (m=33.0)	PSZ (100%)	age and gender : P=C; education and IQ: P≠C	-	overall
Siegel et al. (1995)	DS-CPT	8min	yes	P (n=25); C (n=20)	P (m=27) [19-46]; C (m=25) [19-39]	PSZ (100%)	age matched	PET	overall
Sponheim et al. (2006)	DS-CPT	8min	yes	P (n=23); C (n=23)	P (m=45.0); C (m=46.0)	PSZ (100%)	Age and education : P=C; gender and IQ : P≠C	EEG	overall and over time
Straube et al.(2002)	DS-CPT	8min	yes	P (n=30); C (n=20)	P (m=42.6); C (m=40.8)	PSZ (70%)	age, gender and education matched	-	overall
Suwa et al. (2004)	CPT	10min	no	P (n=36); C (n=25)	P (m=35.4); C (m=37.7)	PSZ (100%)	age and gender matched	-	overall

Go/no-go tasks

Chan et al. (2004)	SART	4.3min	-	P (n=51); C (n=51)	P (m=44);	PSZ (100%)	age, gender and education: P=C	-	overall
Chan et al. (2009)	SART	4.3min	-	P (n=74); C (n=56)	P (m=30.50); C (m=24.16)	PSZ (100%)	age, gender, education and IQ: P≠C	-	overall
Donohoe et al. (2005)	SART	4.3min	-	P (n=30); C (n=16)	P (m=40.38); C (m=39.13); [18-55]	PSZ (100%)	age, gender and premorbid IQ matched	-	overall
Donohoe et al. (2006)	SART	4.3min	-	P (n=32);	P [18-55]	PSZ (100%)	age, gender and education matched	-	overall
Groom et al., (2008)	Visual go/no-go	10min	-	p (n=30); C(n=72)	-	PSZ (96.7%)	-	EEG	overall
O'Grada et al. (2009)	SART	4.3min	-	P (n=69); C (n=70)	P (m=37.17); C (m=38.96); [18-65]	PSZ (81,7%)	age and gender matched	-	overall
Sanz et al. (2012)	CPT-II	14min	-	P (n=40); C (n=40)	P (m=39.9); C (m=40.6); [18-60]	PSZ (97.5%)	age and education: P=C; gender: P≠C	-	overall and over time
Wing et al. (2011)	CPT-II	14min	-	P (n=67); C (n=73)	P (m=42.19); C (40.05)	PSZ (59%)	age: P=C; education and IQ: P≠C	-	overall

Sustained attention tasks

Demeter et al. (2013)	SAT	12min	-	P (n=20); C (n=20)	P (m=45.8); C (m=46.1)	PSZ (75%)	age and gender matched	-	overall and over time
Mar et al. (1996)	Vigilance task	50min	-	P (n=6); C (n=5)	P (m=30.66) [21-39]; C (m=30.2) [21-39]	PSZ (66%)	age and gender matched	-	overall and over time

Performance Tasks ²³ that consist of a series of two different stimuli, in which generally a relatively small number of target stimuli ('go' stimuli) are presented within a large set of varying distractor stimuli (that correspond to the 'no-go' stimuli) (it will be recalled that our review did not include the more complex cued versions of the CPT, like the CPT-AX or CPT-IP, including a primer stimulus, which is followed either by the 'go' stimulus that has to be responded to as fast as possible or any distractor corresponding to the 'no-go' condition, any other stimulus that does not follow the primer is a meaningless distractor). Several variants differing in the type of stimuli presented (digit, letter, picture), in duration (from 5 minutes to 16.5 minutes), as well as in the level of degradation were used. Despite the similarity in the methodological approach used, the results obtained are highly disparate, highlighting either alteration or preservation of sustained attention ability in patients with schizophrenia.

First, only 10 studies assessed the ability to sustain attention overall and over time by examining time-on-task effects and their results were mixed. Indeed, only one study reported impaired performance both over time and overall in schizophrenia ³². Compared to controls, patients exhibited both a greater vigilance decrement evidenced by a greater decrease in signal detection sensitivity with time-on-task (index A') and a lower overall sensitivity (index A'). Conversely, three other studies reported preserved sustained attention performance in schizophrenia by showing no over time nor overall performance differences in terms of sensitivity (index A' or d') between patients and control subjects ³³⁻³⁵, with the exception of a lower overall reaction time in patients in one of the studies ³⁵. The study conducted by Mass, Wolf, Wagner and Haasen ³⁶ was the only one to obtain impaired performance over time (greater decrease in signal detection sensitivity, index A', with time-on-task in patients) but overall preserved (as evidenced by comparable sensitivity, index d', in patients and controls). Finally, the five remaining studies pointed rather to impaired performance overall but preserved over time in patients with schizophrenia. In these five studies, patients were reported to have lower overall sensitivity (index A' or d') than controls but similar performance profiles with time on task. The vigilance decrement evidenced by a decrease in signal detection

sensitivity, index A' or d' , was no more pronounced in patients than in controls ³⁷⁻⁴¹. Egeland, Rund, Sundet, Landro, Asbjornsen, Lund, Roness, Stordal and Hugdahl ³⁹ even reported no vigilance decrement in patients whereas there was one in controls.

The 19 other TFT studies assessed the ability to sustain attention only overall. Fifteen out of the 19 studies reported alteration of sustained attention ability in patients with schizophrenia. Their lower overall vigilance resulted in less precision (lower signal detection sensitivity d' , fewer hits and/or lower efficiency estimate) ⁴²⁻⁴⁷, which may also appear with an increase in reaction time ⁴⁸⁻⁵² or not ^{53, 54}. While all the tasks above were CPT and lasted between 7 and 16.5 minutes, Hong, Kim, Koh, Koo, Kim, Lee and Kim ⁵⁵ reported the same kind of results with patients who performed a 30-min Mackworth clock test: patients made fewer correct responses and were slower than control subjects. In the four other experiments, patients with schizophrenia exhibited similar overall sustained attention performances as control subjects (as evidenced by comparable sensitivity, index d' , and/or hits) with a comparable reaction time ⁵⁶⁻⁵⁸ or a longer reaction time ⁵⁹.

3.2 Inhibiting ongoing behavior

The second methodological approach, requiring the participant to respond overtly to non-signals and to withhold responding to signals, has been the subject of far fewer studies. We inventoried only seven studies using go/no-go tasks carried out between 2004 and 2012, among which five used the SART, two the Conner's CPT-II, one a visual go/no-go task, all lasting between 4 and 14 minutes. In such paradigms, the ability of sustained attention is deduced from commission errors except in Groom, Bates, Jackson, Calton, Liddle and Hollis ⁶⁰ where the sensitivity is used. The results obtained are less disparate than in studies using the TFT approach, and most highlighted overall alteration of sustained attention ability in patients with schizophrenia. However, time-on-task effects were almost never examined.

Indeed, only one of these seven studies assessed the ability to sustain attention over time ⁶¹. These authors revealed similar performance profiles over time in patients and controls (as evidenced by comparable reaction times) but overall, patients with schizophrenia were slower than controls. In terms of sensitivity and accuracy, patients exhibited similar sensitivity overall and over time (as evidenced by d' and CE) but committed overall more misses than controls. Six other experiments reported overall alteration of sustained attention ability in patients with schizophrenia. More precisely, patients made more commission errors than controls ^{62, 63}. This result was also sometimes associated with a lower sensitivity (index d') and lower efficiency (index EE or miss) as evidenced in studies conducted by Chan, Wang, Cheung, Cui, Deng, Yuan, Ma, Yu, Li and Gong ⁶⁴ or O'Grada, Barry, McGlade, Behan, Haq, Hayden, O'Donoghue, Peel, Morris, O'Callaghan, Gill, Corvin, Dinan and Donohoe ⁶⁵ with the fixed SART and/or with a slower reaction time ⁶⁶. Patients had also lower sensitivity (index d') than controls ⁶⁰. However, as shown by Chan, Chen, Cheung, Chen and Cheung ⁶⁷ or O'Grada, Barry, McGlade, Behan, Haq, Hayden, O'Donoghue, Peel, Morris, O'Callaghan, Gill, Corvin, Dinan and Donohoe ⁶⁵ with the random SART, this higher proportion of commission errors in patients was not always demonstrated. In these two studies, patients and controls did not differ in this parameter; the only difference concerned the speed or the number of misses.

3.3 Reporting the presence or absence of a target

The third and last methodological approach to assess sustained attention ability used the SAT, which requires the subject to make a key press response indicating whether or not the signal had been presented in that trial. This detection task was developed in a translational perspective but is still very rarely used in patients with schizophrenia. It has been most frequently used in animal models of schizophrenia ^{68, 69}. In humans, only two studies used the SAT: the first one by Mar, Smith and Sarter ⁷⁰ and the second one by Demeter, Guthrie, Taylor, Sarter and Lustig ⁷¹.

Both studies examined the ability to sustain attention by assessing performance overall and over time. Both studies demonstrated preserved sustained attention performance in schizophrenia by the absence of differences in over time performance in terms of sensitivity between patients and control subjects. In the study by Mar, Smith and Sarter ⁷⁰, patients with schizophrenia maintained stable performances (hits and correct rejections) over the 50 minutes of the task. On the other hand, overall, the SAT score revealed impaired performances in patients. Demeter, Guthrie, Taylor, Sarter and Lustig ⁷¹, for example, reported a lower SAT score in schizophrenic patients compared to controls.

4. What do these discrepancies tell us?

Even after an exhaustive review of studies on sustained attention ability in patients with schizophrenia, it is difficult to give a clear answer the question of whether patients with schizophrenia have difficulty sustaining attention. Current findings on this topic are not consistent since they highlight either alteration or preservation or even both. To clarify the findings on sustained attention ability in patients with schizophrenia reviewed above, we will first try to put these results into perspective according to the type of assessment, the participants' characteristics and the paradigms and measures used.

4.1 Overall and over time assessments of sustained attention ability

4.1.1 A global deficit in sensitivity or speed does not necessarily fit with a deficit in sustained attention

Regardless of the paradigm used, two-thirds of studies concerned with sustained attention ability in schizophrenia, used a global measure of sensitivity or accuracy with or without speed as the sole measure of sustained attention. Most studies (21/26) highlighted overall impairment in sustained attention, as revealed by overall lower

sensitivity or accuracy combined or not with a slow-down in patients with schizophrenia compared with healthy controls. This result certainly helps understand why the deficit in sustained attention has been suggested as a hallmark of schizophrenia. However, and as already mentioned by other authors, the relevance of the global approach to evaluate sustained attention abilities needs to be questioned ^{19, 24, 71, 72}.

Indeed, the global lower sensitivity may rather be related to a perceptual dysfunction in schizophrenia and/or a generalized deficit. Indeed, many studies (18/29) used tasks with degraded stimuli (the DS-CPT, for example) to place additional demands on input selection, arguing that it would exacerbate sustained attention deficit ^{9, 36, 42, 52, 73}. However, as suggested by Seidman, Van Manen, Turner, Gamser, Faraone, Goldstein and Tsuang ⁵³, a deficit on tasks using degraded stimuli may have little to do with attention, but may rather reflect or be partly related to a perceptual processing difficulty. Indeed, among other perceptual deficits in schizophrenia, there is a deficit in visual processing. For instance, the Cognitive Neuroscience Treatment to Improve Cognition in Schizophrenia (CNTRICS) project focused on visual gain control and integration impairments in schizophrenia to understand perceptual deficits substrates and the contribution of perceptual deficits to higher-level dysfunction ^{74, 75}. In addition, studies elude the interaction between visual and cognitive processing ⁷⁵. According to Butler, Silverstein and Dakin ⁷⁴, tasks taxing higher demand on visual perception system exacerbate differences in performance between controls and schizophrenia, and usually exclude the probability that impairments could reflect a generalized deficit. It should be noted, however, that such a broad generalized deficit may not exist in schizophrenia ⁷⁶. It is important for future studies taxing higher demand on visual perception system to discuss the possibility of perceptual dysfunction and/or a wider deficit than sustained attention impairment.

4.1.2 Measures of changes in sustained attention over time appear to be more suitable to consider sustain attention abilities

The time dimension is an integral part of the very definition of sustained attention ¹⁰. The time on task approach has already been spotlighted as being better related to sustained attention ability *per se* ^{24, 71, 72}. According to this point of view, our review revealed that patients with schizophrenia may rather present preserved sustained attention ability. Indeed, findings obtained with the time on task approach, mainly revealed (i.e. 11/13) similar performance profiles over the time-course of the task between patients and healthy controls (that is either a vigilance decrement or preservation over time in both groups). However, at least two issues need to be emphasized.

First, the relative short durations of tasks. Indeed, the great majority (12/13) of sustained attention tasks used here lasted less than 15 minutes (8/13 lasted less than 10 minutes) thus making the time on task approach not really relevant or of limited relevance. Indeed, interestingly, by using a longer vigilance task (30 minutes), Hahn, Robinson, Kaiser, Matveeva, Harvey, Luck and Gold ⁷² revealed the same time related decline in sustained attention performance during the first 10 minutes in both patients and controls, but controls only were able to recover performance in subsequent blocks. This suggests that schizophrenia patients may have deficits in recovery processes and/or in sustained attention and points to the need to use longer tasks to determine the exact nature of schizophrenic vigilance dysfunction over time.

Then, as was formerly the case in the global approach, schizophrenia related deficits in sustaining attention over time were mainly observed when the task involved degraded stimuli ³⁶. In the few studies using the SAT, for example, in which the input-selection demands are lower, patients with schizophrenia maintained their performance ^{70, 71}. More formal parametric studies manipulating these factors are necessary to determine when schizophrenia-related vigilance decrements do and do not occur.

4.2 *Clinical and demographic characteristics of the participants*

4.2.1 *Clinical characteristics*

The inconsistent results in this field are very likely linked to the heterogeneity that characterizes this mental illness and thus to differences in the composition of patients' samples, especially in terms of clinical symptomatology, course of illness, medication and the type of patients used in the sustained attention studies. Regarding symptomatology, although all the studies except one ⁵⁵ that provided correlations, (18/39) failed to find a correlation with positive symptoms, results regarding negative symptoms were less clear. Indeed five (5/18) studies showed that negative symptoms were correlated with cognitive deficits, especially with sustained attention ^{37, 52, 61, 65, 67}. To provide even more precise information on the effects of schizophrenia on sustained attention ability, it is therefore important to address the symptom profiles in a more systematic way and when possible, to report the results of correlations (even when the correlations are not significant). In the same vein, given the inconsistent results reported in the literature on the effects of typical and atypical antipsychotic drug treatments on sustained attention ability ^{55, 77-79}, computing chlorpromazine equivalents appears to be a good way to assess the potential role of medication in the variability of results in the literature ⁸⁰. It should also be noted that the duration of illness could be a key factor, as suggested by Chan, Chia, Yang, Woon, Sitoh, Collinson, Nowinski and Sim ⁸¹ who revealed that increased duration of illness was correlated with poorer sustained attention. However, there is no evidence that this effect is not linked to the bias of long-term illness and of an eventual cognitive decline possibly due to social isolation ³⁶. This point thus requires further investigation. Finally, even if no clear-cut boundaries have been found between schizoaffective and schizophrenia disorders ⁸², it should be stressed, that, as Mathalon, Hoffman, Watson, Miller, Roach and Ford ⁸³ suggested, combining them may confuse the issue. Insofar as sustained attention deficit is suggested as a hallmark of schizophrenia, it may be wise to clearly dissociate schizoaffective disorder and schizophrenia in schizophrenia research.

4.2.2 Demographic characteristics

Inconsistencies may also have been maximized by inadequate control of some factors, such as age, gender, IQ and years of education. Discrepancies in group matching is one possible reason for the divergent findings reported in our review. Indeed, very few studies used a strict matched pairwise method between healthy controls and patients. Age, for example, appears to be an important factor to consider. Indeed, in a normal aging population, sustained attention ability appears to be influenced by age, notably depending on the paradigm used ⁸⁴. Regarding the studies to which we referred in our review, even if age is the most matched factor, finally only 18 out of 39 studies had patients and controls who were matched on age. In the other studies, the mean age of the participants varied considerably from one study to another and the range ages was often wide, making comparisons difficult. Gender, a much more poorly controlled variable in the above studies, is perhaps also another feature to which we should be attentive when assessing sustained attention ability. Indeed, a recent study highlighted gender differences in sustained attention, differences that were related to sociocultural conditions ⁸⁵. Nuechterlein, Green, Calkins, Greenwood, Gur, Gur, Lazzeroni, Light, Radant, Seidman, Siever, Silverman, Sprock, Stone, Sugar, Swerdlow, Tsuang, Tsuang, Turetsky and Braff ⁵² suggested that differences in the sex ratio could at least partly explain the effect of size differences between sites. Finally, some studies reported a correlation between poor sustained attention ability in schizophrenia with both lower IQ and years of education ^{32, 52, 53}. Matching groups in a more systematic way with respect to these demographic characteristics is therefore essential to avoid possible confounding effects of these variables.

4.3 *Paradigms and measures*

4.3.1 *The variety of paradigms*

In interpreting these results, it is important to recall the range of sustained attention paradigms used. In particular, because they do not involve bottom-up and top-down processes to the same extent. In go/no-go paradigms, for example, such as the SART, perceptual discrimination is required to a lesser extent than in TFT or SAT paradigms. Go/no-go paradigms may therefore rely less on bottom-up processes than the other paradigms. In contrast, attention related to action, executive control and rule/response selection, corresponding to a higher level of attentional capacity, is required to a far greater extent. Furthermore, regardless of the paradigm, top down control is also especially involved in maintaining performance over time ⁸⁶.

These elements are crucial to address the question of sustained attention in schizophrenia. Indeed, a strong hypothesis put forward by CNTRICS is that the processes involved in the top-down control of attention are particularly impaired in schizophrenia, whereas bottom-up control appears to be spared ⁸⁷⁻⁸⁹. For example, in the research guided attention paradigm, patients with schizophrenia were shown to be impaired when they had to use top down mechanisms to guide attention ^{87, 90}. When attention can be guided by bottom up information (i.e. when the salience is adequate), schizophrenic patients showed spared ability to select implementation of the target ⁸⁷. More studies that manipulate these factors in a more systematic way may be necessary to determine when schizophrenia related deficits in sustained attention do and do not occur.

4.3.2 *The weakness of traditional behavioral measures*

Finally, the use of behavioral measures alone in the great majority of studies must also limit our understanding of the sustained attention impairments observed in some

patients. This point would be improved by combining behavioral measures with the use of electrophysiological and/or structural and functional imaging techniques. Indeed, among the seven studies that did, four revealed that brain abnormalities may be present even among patients with intact behavioral performance ^{40, 56-58}. Data suggest aberrant frontal–posterior parietal processes underlying sustained attention in schizophrenia ⁴⁰. Yet these abnormal brain responses are able to support normal performance on the tasks. By using fMRI, for example, Gur, Turetsky, Loughhead, Snyder, Kohler, Elliott, Pratiwadi, Ragland, Bilker, Siegel, Kanes, Arnold and Gur ⁵⁸ showed failure of activation in patients in different regions (superior temporal gyrus bilaterally, thalamus, basal ganglia and superior frontal areas) despite equal sustained attention performance. In the same way, Sponheim, McGuire and Stanwyck ⁴⁰ revealed electrophysiological anomalies (diminished P3 over parietal brain regions and augmented posterior P1 and anterior N1 potentials) associated with preserved sustained attention ability over time. The higher sensitivity of electrophysiological indices in comparison to behavioral measures may be an effective way to progress in this domain.

Moreover, traditional behavioral measures as reflecting sustained attention ability are being called into question. For instance, the interpretation of the sensitivity decrement over time is not the subject of unanimous agreement. Thomson, Besner and Smilek ⁹¹ argued that sensitivity has been misapplied and, consequently, misinterpreted. These authors therefore proposed to better determine the underlying cause of declines in performance insofar as they may not be due to a decline in sensitivity. In addition, the more systematic use of an efficiency estimate, as proposed by Kurtz, Ragland, Bilker, Gur and Gur ⁴⁹, would be helpful. Indeed, reaction time is sensitive to the well-known deficits in information processing in schizophrenia. By combining the accuracy and speed of responding in a single measure, the efficiency estimate may reduce potential bias linked to the psychomotor retardation observed in patients with schizophrenia, and therefore be a more refined measure to reveal sustained attention impairment in such patients ⁶⁷.

5. Which directions should be taken?

5.1 The importance of investigating the underlying cognitive control mechanisms

Investigating the cognitive and neural mechanisms underlying sustained attention ability could notably advance our understanding of schizophrenia-related deficits in sustained attention. As outlined above, behavioral measures alone may have some limitations that do not always make it possible to reveal schizophrenia-related specificities, as shown by the few electrophysiological studies conducted in this domain. Moreover, the paradigms used to assess sustained attention differ in the extent to which they involve automatic (or bottom up) and controlled (or top down) processes. In other words, they do not require the same cognitive control mechanisms, so exploration of the underpinning electrophysiological activity should be encouraged.

For instance, the dual mechanisms of control (DMC) framework proposed by Braver and colleagues^{92, 93}, could be useful to investigate the cognitive control mechanisms underlying sustained attention ability in schizophrenia. Indeed, according to the DMC, cognitive control can be recruited either in an anticipatory mode, to maintain goal-relevant information in a sustained manner (the proactive mode), or in a transient mode, to temporarily reactivate task goals after the occurrence of a crucial event (the reactive mode). The proactive mode is associated with sustained and/or anticipatory activation of the lateral prefrontal cortex, the reactive mode with transient activation of the lateral prefrontal cortex, along with a wider network of additional brain regions (including the anterior cingulate cortex and posterior cortical regions)^{93, 94}. In patients suffering from schizophrenia, proactive mode impairment has recently been proposed as the potential common denominator for the numerous cognitive deficits observed in these patients (executive functions, working memory and episodic memory)⁹⁵⁻⁹⁷. The DMC framework may therefore be appropriate to study the functioning of cognitive control underlying sustained attention ability in schizophrenia.

5.2 The importance of investigating both deterioration and fluctuations

Our understanding of this ability in schizophrenia would also benefit from studies focusing more on measures of changes in sustained attention. Indeed, since overall analyses are only based on the average of all trials, they do not consider changes in sustained attention. According to Clayton, Yeung and Cohen Kadosh ¹⁹, measures of changes refer to deterioration and fluctuations of sustained attention and may be more suitable to assess this ability. If, as outlined above, some data exist on deterioration, i.e. on time assessment, fluctuations, i.e. trial-to-trial analysis, have not been previously investigated in schizophrenia.

Phillips, Salo and Carter ⁹⁸ recently showed that attention lapses were supported by different networks in healthy participants and patients with schizophrenia. More precisely, in healthy controls, attention lapses were associated with activation of the default mode network, while in patients with schizophrenia, they were associated with deactivations in frontal-parietal control network regions. In healthy participants, fluctuations have been linked to attention lapses. For instance, Esterman, Noonan, Rosenberg and Degutis ⁹⁹ differentiated between two attentional states with distinct neural precursors of attention lapses. In the “in the zone” state, peaks in the default mode network activity preceded lapses, whereas in the “out of the zone” state, reduced activity in the dorsal attention network preceded lapses. It would be interesting to investigate if in schizophrenia, neural precursors of attention lapses also differ according to attentional states.

6. Conclusion

The analysis of 39 studies on sustained attention ability in patients with schizophrenia does not enable us to give a clear response to the question of whether patients with schizophrenia have difficulty sustaining attention. In contrast to the different paradigms used which resulted in different findings between studies, the two

types of assessment lead to opposite findings but that are more or less consistent within each type. Studies using overall assessments of sustained attention ability tend to reveal a deficit, whereas studies using over time assessments do not. The reason could be that overall assessment of performance during a sustained attention task does not evaluate this ability, while over time assessment does. But both approaches suffer from limitations that reduce their interpretation. Further research is needed to investigate changes in sustained attention, more specifically, the underlying cognitive control mechanisms, combining neurophysiological and behavioral measures and taking into account the individual characteristics of the participants.

References

1. Mueser, K.T. & S.R. McGurk. 2004. Schizophrenia. *Lancet (London, England)*. **363**: 2063-2072.
2. Heinrichs, R.W. & K.K. Zakzanis. 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. **12**: 426-445.
3. Green, M.F., R.S. Kern & R.K. Heaton. 2004. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia research*. **72**: 41-51.
4. Green, M.F., R.S. Kern, D.L. Braff, *et al.* 2000. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia bulletin*. **26**: 119-136.
5. Green, M.F. 1996. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *The American journal of psychiatry*. **153**: 321-330.
6. Bleuler, E. 1911. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenia*. International Universities Press, Inc., 1950. New York.
7. Kraepelin, E. 1919. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. E. & S. Livingston. Edinburgh, UK.
8. Nuechterlein, K.H., D.M. Barch, J.M. Gold, *et al.* 2004. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia research*. **72**: 29-39.
9. Nuechterlein, K.H. & M.E. Dawson. 1984. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia bulletin*. **10**: 160-203.
10. Parasuraman, R., J.S. Warm & J.E. See. 1998. "Brain systems of vigilance.". In *The attentive brain*. R. Parasuraman, Ed.: 221-256. Cambridge, MA: MIT Press.
11. Sarter, M., B. Givens & J.P. Bruno. 2001. The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain research. Brain research reviews*. **35**: 146-160.
12. Langner, R. & S.B. Eickhoff. 2013. Sustaining attention to simple tasks: a meta-analytic review of the neural mechanisms of vigilant attention. *Psychological bulletin*. **139**: 870-900.
13. Fisk, A.D. & W. Schneider. 1981. Control and automatic processing during tasks requiring sustained attention: A new approach to vigilance. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*. **23**: 737-750.
14. Norman, D.A. & T. Shallice. 1986. *Attention to action*. Springer.
15. Stuss, D., T. Shallice, M. Alexander, *et al.* 1995. A multidisciplinary approach to anterior attentional functions. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **769**: 191-212.

16. Posner, M.I. & S.E. Peterson. 1990. The attention system of the human brain. *Annual reviews of neuroscience*. **13**: 25-42.
17. Stuss, D.T., T. Shallice, M.P. Alexander, *et al.* 1995. A Multidisciplinary Approach to Anterior Attentional Functions. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **769**: 191-212.
18. Sarter, M. & G. Paolone. 2011. Deficits in Attentional Control: Cholinergic Mechanisms and Circuitry-Based Treatment Approaches. *Behav. Neurosci.* **125**: 825-835.
19. Clayton, M.S., N. Yeung & R. Cohen Kadosh. 2015. The roles of cortical oscillations in sustained attention. *Trends in Cognitive Sciences*.
20. Davies, D.R. & R. Parasuraman. 1982. *The psychology of vigilance*. Academic Press. London, New York.
21. Manly, T., I.H. Robertson, M. Galloway, *et al.* 1999. The absent mind: further investigations of sustained attention to response. *Neuropsychologia*. **37**: 661-670.
22. Stevenson, H., P.N. Russell & W.S. Helton. 2011. Search asymmetry, sustained attention, and response inhibition. *Brain and cognition*. **77**: 215-222.
23. Rosvold, H., A. Mirsky, I. Sarason, *et al.* 1956. A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology*. **20**: 343-350.
24. Nuechterlein, K.H. 1991. "Vigilance in schizophrenia and related disorders." In *Handbook of Schizophrenia: Neuropsychology, Psychophysiology and Information Processing*. G.J. Steinhauer SR, Zubin J, Ed.: 397-433. Amsterdam, London, New York, Tokio: Elsevier Science Publishers B. V.
25. Dockree, P.M., M.A. Bellgrove, F.M. O'Keefe, *et al.* 2006. Sustained attention in traumatic brain injury (TBI) and healthy controls: enhanced sensitivity with dual-task load. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung*. **168**: 218-229.
26. Dockree, P.M., S.P. Kelly, R.A. Roche, *et al.* 2004. Behavioural and physiological impairments of sustained attention after traumatic brain injury. *Brain research. Cognitive brain research*. **20**: 403-414.
27. Robertson, I.H., T. Manly, J. Andrade, *et al.* 1997. 'Oops!': performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. *Neuropsychologia*. **35**: 747-758.
28. Conners, C.K. 2000. MHS Staff: Conners' Continuous Performance Test (CPT II). *North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems Inc*
29. Sarter, M., W.J. Gehring & R. Kozak. 2006. More attention must be paid: the neurobiology of attentional effort. *Brain research reviews*. **51**: 145-160.
30. Demeter, E., L. Hernandez-Garcia, M. Sarter, *et al.* 2011. Challenges to attention: a continuous arterial spin labeling (ASL) study of the effects of distraction on sustained attention. *NeuroImage*. **54**: 1518-1529.

31. Demeter, E., M. Sarter & C. Lustig. 2008. Rats and humans paying attention: cross-species task development for translational research. *Neuropsychology*. **22**: 787-799.
32. Nestor, P.G., S.F. Faux, R.W. McCarley, *et al.* 1990. Measurement of visual sustained attention in schizophrenia using signal detection analysis and a newly developed computerized CPT task. *Schizophrenia research*. **3**: 329-332.
33. Rund, B.R., P. Zeiner, K. Sundet, *et al.* 1998. No vigilance deficit found in either young schizophrenic or ADHD subjects. *Scandinavian journal of psychology*. **39**: 101-107.
34. Jones, L.A., A.G. Cardno, R.D. Sanders, *et al.* 2001. Sustained and selective attention as measures of genetic liability to schizophrenia. *Schizophrenia research*. **48**: 263-272.
35. Buchanan, R.W., M.E. Strauss, A. Breier, *et al.* 1997. Attentional impairments in deficit and nondeficit forms of schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. **154**: 363-370.
36. Mass, R., K. Wolf, M. Wagner, *et al.* 2000. Differential sustained attention/vigilance changes over time in schizophrenics and controls during a degraded stimulus Continuous Performance Test. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. **250**: 24-30.
37. Addington, J. & D. Addington. 1997. Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia research*. **23**: 197-204.
38. Fleck, D.E., K.W. Sax & S.M. Strakowski. 2001. Reaction time measures of sustained attention differentiate bipolar disorder from schizophrenia. *Schizophrenia research*. **52**: 251-259.
39. Egeland, J., B.R. Rund, K. Sundet, *et al.* 2003. Attention profile in schizophrenia compared with depression: differential effects of processing speed, selective attention and vigilance. *Acta psychiatrica Scandinavica*. **108**: 276-284.
40. Sponheim, S.R., K.A. McGuire & J.J. Stanwyck. 2006. Neural Anomalies During Sustained Attention in First-Degree Biological Relatives of Schizophrenia Patients. *Biological Psychiatry*. **60**: 242-252.
41. Birkett, P., T. Sigmundsson, T. Sharma, *et al.* 2007. Reaction time and sustained attention in schizophrenia and its genetic predisposition. *Schizophrenia research*. **95**: 76-85.
42. Bowen, L., C.J. Wallace, S.M. Glynn, *et al.* 1994. Schizophrenic individuals' cognitive functioning and performance in interpersonal interactions and skills training procedures. *Journal of psychiatric research*. **28**: 289-301.
43. Ito, M., M. Kanno, Y. Mori, *et al.* 1997. Attention deficits assessed by Continuous Performance Test and Span of Apprehension Test in Japanese schizophrenic patients. *Schizophrenia research*. **23**: 205-211.
44. Nelson, E.B., K.W. Sax & S.M. Strakowski. 1998. Attentional performance in patients with psychotic and nonpsychotic major depression and schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. **155**: 137-139.

45. Straube, E.R., N. Bischoff, C. Nisch, *et al.* 2002. Input dysfunction and beyond--an evaluation of CPT components. *Schizophrenia research*. **54**: 131-139.
46. Siegel, B.V., Jr., K.H. Nuechterlein, L. Abel, *et al.* 1995. Glucose metabolic correlates of continuous performance test performance in adults with a history of infantile autism, schizophrenics, and controls. *Schizophrenia research*. **17**: 85-94.
47. Nienow, T.M., N.M. Docherty, A.S. Cohen, *et al.* 2006. Attentional dysfunction, social perception, and social competence: what is the nature of the relationship? *Journal of abnormal psychology*. **115**: 408-417.
48. Mirsky, A.F., L.J. Ingraham & S. Kugelmass. 1995. Neuropsychological assessment of attention and its pathology in the Israeli cohort. *Schizophrenia bulletin*. **21**: 193-204.
49. Kurtz, M.M., J.D. Ragland, W. Bilker, *et al.* 2001. Comparison of the continuous performance test with and without working memory demands in healthy controls and patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*. **48**: 307-316.
50. Suwa, H., E. Matsushima, K. Ohta, *et al.* 2004. Attention disorders in schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*. **58**: 249-256.
51. Bozikas, V.P., C. Andreou, M. Giannakou, *et al.* 2005. Deficits in sustained attention in schizophrenia but not in bipolar disorder. *Schizophrenia research*. **78**: 225-233.
52. Nuechterlein, K.H., M.F. Green, M.E. Calkins, *et al.* 2015. Attention/vigilance in schizophrenia: Performance results from a large multi-site study of the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS). *Schizophrenia research*.
53. Seidman, L.J., K.J. Van Manen, W.M. Turner, *et al.* 1998. The effects of increasing resource demand on vigilance performance in adults with schizophrenia or developmental attentional/learning disorders: a preliminary study. *Schizophrenia research*. **34**: 101-112.
54. Honey, G.D., E. Pomarol-Clotet, P.R. Corlett, *et al.* 2005. Functional dysconnectivity in schizophrenia associated with attentional modulation of motor function. *Brain : a journal of neurology*. **128**: 2597-2611.
55. Hong, K.S., J.G. Kim, H.J. Koh, *et al.* 2002. Effects of risperidone on information processing and attention in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research*. **53**: 7-16.
56. Guich, S.M., M.S. Buchsbaum, L. Burgwald, *et al.* 1989. Effect of attention on frontal distribution of delta activity and cerebral metabolic rate in schizophrenia. *Schizophrenia research*. **2**: 439-448.
57. Eyler, L.T., R.K. Olsen, D.V. Jeste, *et al.* 2004. Abnormal brain response of chronic schizophrenia patients despite normal performance during a visual vigilance task. *Psychiatry research*. **130**: 245-257.
58. Gur, R.E., B.I. Turetsky, J. Loughhead, *et al.* 2007. Visual attention circuitry in schizophrenia investigated with oddball event-related functional magnetic resonance imaging. *The American journal of psychiatry*. **164**: 442-449.

59. Giakoumaki, S.G., P. Roussos, E.G. Pallis, *et al.* 2011. Sustained attention and working memory deficits follow a familial pattern in schizophrenia. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. **26**: 687-695.
60. Groom, M.J., A.T. Bates, G.M. Jackson, *et al.* 2008. Event-related potentials in adolescents with schizophrenia and their siblings: a comparison with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. **63**: 784-792.
61. Sanz, J.C., V. Gomez, M.L. Vargas, *et al.* 2012. Dimensions of attention impairment and negative symptoms in schizophrenia: a multidimensional approach using the conners continuous performance test in a Spanish population. *Cognitive and behavioral neurology : official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*. **25**: 63-71.
62. Donohoe, G., A. Corvin & I.H. Robertson. 2005. Are the cognitive deficits associated with impaired insight in schizophrenia specific to executive task performance? *The Journal of nervous and mental disease*. **193**: 803-808.
63. Donohoe, G., A. Corvin & I.H. Robertson. 2006. Evidence that specific executive functions predict symptom variance among schizophrenia patients with a predominantly negative symptom profile. *Cognitive neuropsychiatry*. **11**: 13-32.
64. Chan, R.C., Y. Wang, E.F. Cheung, *et al.* 2009. Sustained attention deficit along the psychosis proneness continuum: a study on the Sustained Attention to Response Task (SART). *Cognitive and behavioral neurology : official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*. **22**: 180-185.
65. O'Grada, C., S. Barry, N. McGlade, *et al.* 2009. Does the ability to sustain attention underlie symptom severity in schizophrenia? *Schizophrenia research*. **107**: 319-323.
66. Wing, V.C., I. Bacher, K.A. Sacco, *et al.* 2011. Neuropsychological performance in patients with schizophrenia and controls as a function of cigarette smoking status. *Psychiatry research*. **188**: 320-326.
67. Chan, R.C., E.Y. Chen, E.F. Cheung, *et al.* 2004. A study of sensitivity of the sustained attention to response task in patients with schizophrenia. *The Clinical neuropsychologist*. **18**: 114-121.
68. Sarter, M., V. Martinez & R. Kozak. 2009. A neurocognitive animal model dissociating between acute illness and remission periods of schizophrenia. *Psychopharmacology*. **202**: 237-258.
69. Kozak, R., V. Martinez, D. Young, *et al.* 2007. Toward a neuro-cognitive animal model of the cognitive symptoms of schizophrenia: Disruption of cortical cholinergic neurotransmission following repeated amphetamine exposure in attentional task-performing, but not non-performing, rats. *Neuropsychopharmacology*. **32**: 2074-2086.
70. Mar, C.M., D.A. Smith & M. Sarter. 1996. Behavioural vigilance in schizophrenia. Evidence for hyperattentive processing. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. **169**: 781-789.

71. Demeter, E., S.K. Guthrie, S.F. Taylor, *et al.* 2013. Increased distractor vulnerability but preserved vigilance in patients with schizophrenia: evidence from a translational Sustained Attention Task. *Schizophrenia research*. **144**: 136-141.
72. Hahn, B., B.M. Robinson, S.T. Kaiser, *et al.* 2012. Kraepelin and Bleuler Had It Right: People With Schizophrenia Have Deficits Sustaining Attention Over Time. *Journal of abnormal psychology*. **121**: 641-648.
73. Nuechterlein, K.H., R. Parasuraman & Q. Jiang. 1983. Visual sustained attention: image degradation produces rapid sensitivity decrement over time. *Science (New York, N.Y.)*. **220**: 327-329.
74. Butler, P.D., S.M. Silverstein & S.C. Dakin. 2008. Visual perception and its impairment in schizophrenia. *Biological psychiatry*. **64**: 40-47.
75. Green, M.F., P.D. Butler, Y. Chen, *et al.* 2009. Perception measurement in clinical trials of schizophrenia: promising paradigms from CNTRICS. *Schizophrenia bulletin*. **35**: 163-181.
76. Green, M.F., W.P. Horan & C.A. Sugar. 2013. Has the generalized deficit become the generalized criticism? *Schizophrenia bulletin*. **39**: 257-262.
77. Kornetsky, C. & G. Bain. 1965. The effects of chlorpromazine and pentobarbital on sustained attention in the rat. *Psychopharmacologia*. **8**: 277-284.
78. Hutchings, E.J., J.L. Waller & A.V. Terry, Jr. 2013. Differential long-term effects of haloperidol and risperidone on the acquisition and performance of tasks of spatial working and short-term memory and sustained attention in rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. **347**: 547-556.
79. Chen, X., Z.H. Zhang, Y. Song, *et al.* 2015. A paired case-control comparison of ziprasidone on visual sustained attention and visual selective attention in patients with paranoid schizophrenia. *European review for medical and pharmacological sciences*. **19**: 2952-2956.
80. Woods, S.W. 2003. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*.
81. Chan, W.Y., M.Y. Chia, G.L. Yang, *et al.* 2009. Duration of illness, regional brain morphology and neurocognitive correlates in schizophrenia. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. **38**: 388-388.
82. Cheniaux, E., J. Landeira-Fernandez, L. Lessa Telles, *et al.* 2008. Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders. *Journal of affective disorders*. **106**: 209-217.
83. Mathalon, D.H., R.E. Hoffman, T.D. Watson, *et al.* 2010. Neurophysiological Distinction between Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Frontiers in human neuroscience*. **3**: 70.

84. Staub, B., N. Doignon-Camus, E. Bacon, *et al.* 2014. Investigating sustained attention ability in the elderly by using two different approaches: Inhibiting ongoing behavior versus responding on rare occasions. *Acta Psychologica*. **146**: 51-57.
85. Riley, E., H. Okabe, L. Germine, *et al.* 2016. Gender Differences in Sustained Attentional Control Relate to Gender Inequality across Countries. *PloS one*. **11**: e0165100.
86. Sarter, M. & J. McGaughy. 1998. Assessment of sustained and divided attention in rats: aspects of validity; [comment]. *Psychopharmacology (Berl)*. **138**: 260-262; discussion 263-265.
87. Gold, J.M., R.L. Fuller, B.M. Robinson, *et al.* 2007. Impaired top-down control of visual search in schizophrenia. *Schizophrenia research*. **94**: 148-155.
88. Lustig, C., R. Kozak, M. Sarter, *et al.* 2013. CNTRICS final animal model task selection: Control of attention. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **37**: 2099-2110.
89. Luck, S.J., J.M. Ford, M. Sarter, *et al.* 2012. CNTRICS final biomarker selection: Control of attention. *Schizophrenia bulletin*. **38**: 53-61.
90. Fuller, R.L., S.J. Luck, E.L. Braun, *et al.* 2006. Impaired control of visual attention in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*. **115**: 266-275.
91. Thomson, D.R., D. Besner & D. Smilek. 2016. A critical examination of the evidence for sensitivity loss in modern vigilance tasks. *Psychological review*. **123**: 70-83.
92. Braver, T.S., J.R. Gray & G.C. Burgess. 2007. Explaining the many varieties of working memory variation: Dual mechanisms of cognitive control. *Variation in working memory*. 76-106.
93. Braver, T.S. 2012. The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. *Trends in Cognitive Sciences*. **16**: 106-113.
94. Fassbender, C., K. Scangos, T.A. Lesh, *et al.* 2014. RT distributional analysis of cognitive-control-related brain activity in first-episode schizophrenia. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* **14**: 175-188.
95. Barch, D.M. & A. Ceaser. 2012. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci*. **16**: 27-34.
96. Barch, D.M. & J.M. Sheffield. 2014. Cognitive impairments in psychotic disorders: common mechanisms and measurement. *World Psychiatry*. **13**: 224-232.
97. Lesh, T.A., A.J. Westphal, T.A. Niendam, *et al.* 2013. Proactive and reactive cognitive control and dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in first episode schizophrenia. *NeuroImage-Clin*. **2**: 590-599.
98. Phillips, R.C., T. Salo & C.S. Carter. 2015. Distinct neural correlates for attention lapses in patients with schizophrenia and healthy participants. *Frontiers in human neuroscience*. **9**.
99. Esterman, M., S.K. Noonan, M. Rosenberg, *et al.* 2013. In the zone or zoning out? Tracking behavioral and neural fluctuations during sustained attention. *Cerebral cortex*. **23**: 2712-2723.

III. OBJECTIFS

Parmi les déficits cognitifs mis en évidence dans la schizophrénie, celui d'attention soutenue, au centre de ce travail de thèse, semble tout particulièrement important. Il est en effet décrit comme un trait majeur de la schizophrénie, depuis les premières caractérisations de cette pathologie (Bleuler, 1911; Green, 1996; Green, et al., 2000; E Kraepelin, 1919; Nuechterlein, et al., 2004; Nuechterlein & Dawson, 1984) et envisagé par certains auteurs comme possible cause à l'existence de multiples autres déficits cognitifs observés chez les patients (Green, 1996; Green, et al., 2000; Green et al., 2004). Le travail de revue de la littérature des études portant sur l'évaluation des capacités d'attention soutenue chez les patients souffrant de schizophrénie (Hoonakker et al, en révision) a mis en évidence que (1) les résultats expérimentaux sont hétérogènes (certaines études concluant à une préservation, d'autres à une altération); (2) les résultats diffèrent selon le type d'évaluation utilisée : lorsque le décours temporel des performances est mesuré (c'est-à-dire au fil de la réalisation de la tâche), les résultats vont plutôt dans le sens d'une relative préservation de cette capacité, à contrario, lorsque l'évaluation est faite globalement (c'est-à-dire sur l'ensemble de la tâche), ils reflètent une altération; (3) les capacités d'attention soutenue n'ont été évaluées que sous l'angle des détériorations (aucune n'a mesuré les fluctuations d'attention soutenue); (4) la majorité des études sont des études comportementales, limitant du même coup les possibilités d'explorer les mécanismes de contrôle cognitif sous-tendant cette capacité attentionnelle.

Face à ce constat, l'un des objectifs de notre travail de recherche (objectif 1) a donc été de tenter de répondre à la question de la préservation ou de l'altération des capacités d'attention soutenue dans la schizophrénie mais également d'étudier les mécanismes de contrôle cognitif qui sous-tendent les détériorations et fluctuations d'attention soutenue chez les patients souffrant de schizophrénie et chez les sujets

sains (objectif 2). En effet, de bonnes performances d'attention soutenue semblent reposer sur le bon fonctionnement des mécanismes de contrôle cognitif (Sarter & Paolone, 2011). Pour répondre à ces objectifs, nous avons mené 3 études expérimentales combinant mesures de performances, subjectives et électrophysiologiques auprès de patients souffrant de schizophrénie (études 1 et 3) et de sujets sains (étude 2).

L'objectif de la première étude était (1) d'évaluer les capacités d'attention soutenue de patients souffrant de schizophrénie et, (2) d'étudier les mécanismes de contrôle cognitif les sous-tendant et plus précisément, les mécanismes associés au mode de contrôle réactif (Hoonakker, Doignon-Camus, Marques-Carneiro, & Bonnefond, 2017), mais aussi ceux associés aux modes proactif et évaluatif (analyses complémentaires).

L'objectif de la seconde étude (Hoonakker, Doignon-Camus, & Bonnefond, 2016) était d'étudier le mode de contrôle évaluatif, afin de savoir si les mécanismes engagés avant une erreur variaient selon que les erreurs soient consciemment détectées ou non par le sujet.

L'objectif de la dernière étude, menée auprès de sujets témoins et de patients souffrant de schizophrénie (Hoonakker et al., soumis) était (1) d'observer les variations de performances d'attention soutenue selon l'état attentionnel des sujets (un état stable et un état instable) et, (2) d'étudier, en fonction de ces deux états, les précurseurs neuronaux des lapses attentionnels.

DEUXIEME PARTIE : METHODOLOGIE

	GROUPES	NOMBRE DE SUJETS	AGE	NIVEAU D'ÉTUDES	FEMME/HOMME
ETUDE 1	Patients	29	39,8 ± 8,4	12,3 ± 2,7	10/19
	Témoins	29	38,4 ± 7,8	12,3 ± 2,7	10/19
ETUDE 2	Sujets sains	19	24,8 ± 3,3		10/9
ETUDE 3	Patients	18	39,1 ± 9,4	12,1 ± 2,7	4/14
	Témoins	18	36,9 ± 7,8	11,9 ± 2,4	4/14

Tableau 2 - Caractéristiques démographiques des participants (moyennes ± écarts-types).

I. Caractéristiques des participants

Les caractéristiques démographiques des participants sont résumées dans le tableau 2 pour chacune des études. Pour les études 1 et 3 des patients souffrant de schizophrénie et témoins ont été appariés sur des critères d'âge, de sexe et de niveau d'études. Au total 29 patients et 29 témoins ont participé à l'étude 1, 18 patients et 18 sujets sains à l'étude 3. L'étude 2 n'a été menée qu'avec un groupe de sujets sains, 19 au total.

Les patients souffrant de schizophrénie ont été recrutés par l'intermédiaire des psychiatres du Département de Psychiatrie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Le diagnostic de schizophrénie a été établi à l'aide du Mini International Neuropsychiatric Interview, conformément aux critères du manuel de diagnostic et statistique des troubles mentaux (DSM-IV). Tous les patients inclus dans les études étaient stabilisés depuis au moins trois mois. La sévérité des symptômes des patients souffrant de schizophrénie a été évaluée à l'aide de l'échelle des syndromes négatifs et positifs (Positive And Negative Syndrome Scale : PANSS; Kay, Fiszbein, & Opler, 1987). Les équivalents de chlorpromazine ont été estimés grâce à la table de Woods (2003).

Tous les participants sains et témoins ont déclaré ne prendre aucun traitement médical, ni souffrir d'aucune pathologie psychiatrique ou neurologique. Les participants (sains, témoins et patients) ayant un historique de trouble neurologique (méningite, traumatisme crânien avec perte de connaissance de plus de 15 minutes, accident vasculaire cérébral), ceux ayant subi une anesthésie générale au cours des trois derniers mois, et enfin ceux ayant un traitement aux benzodiazépines, ont été exclus. Tous les participants avaient une vision normale ou corrigée à la normale et ont été indemnisés pour leur participation. Tous les participants ont donné leur consentement libre et éclairé par écrit. Les différents protocoles ont été approuvés par le Comité de Protection des Personnes Est-II, III ou IV.

Pour les études 1 et 3, le niveau d'intelligence verbale a été évalué à partir de la tâche de mémoire des chiffres issue de la WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale; Wechsler, 1997). Le niveau d'intelligence non verbale a été mesuré à l'aide des matrices progressives standards de Raven (Raven's progressive matrices : RPM; Raven, Raven, & Court, 1998) avec une contrainte de temps limitée à 20 minutes. L'évaluation des symptômes dépressifs a été réalisée grâce à l'échelle de dépression de Beck (Beck Depression Inventory : BDI; Beck, Steer, Ball, & Ranieri, 1996).

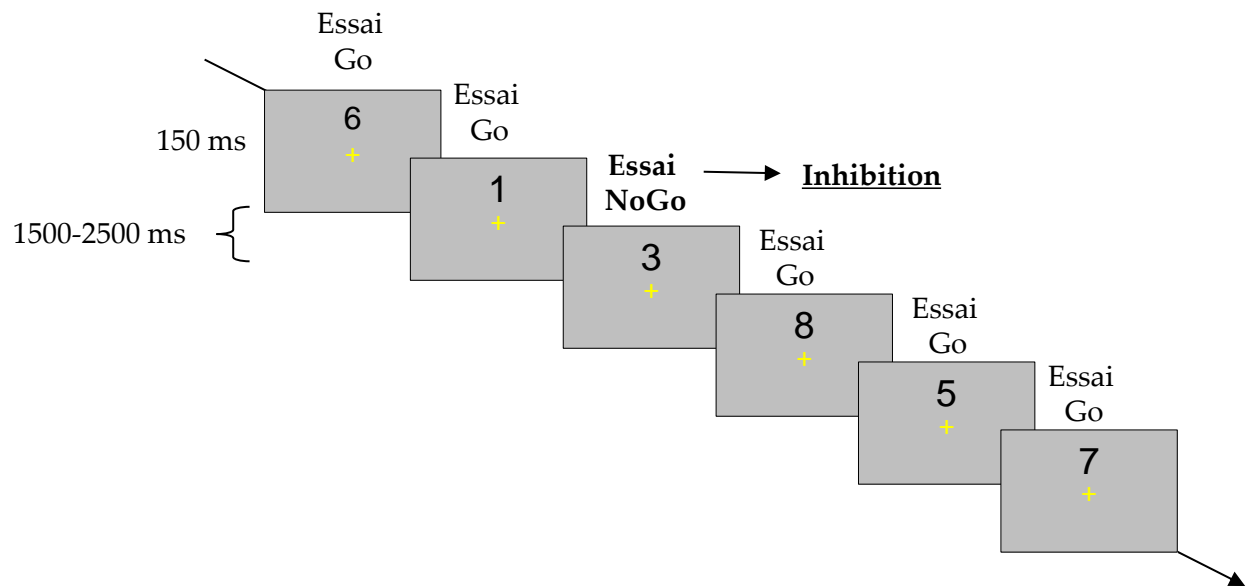


Figure 5 - Sustained Attention to Response Task (SART ; Robertson et al., 1997).

II. Paradigmes expérimentaux

1. *SUSTAINED ATTENTION TO RESPONSE TASK (SART)*

Dans les études 1 et 3, les participants ont effectué une tâche d'attention soutenue, la SART (Robertson, et al., 1997). Il s'agit d'une tâche d'inhibition motrice de type Go/NoGo, dans laquelle les chiffres de 1 à 9 sont présentés successivement et en ordre aléatoire sur un écran d'ordinateur (Figure 5). Les sujets avaient pour consigne d'appuyer, aussi précisément et rapidement que possible, sur le bouton réponse à l'apparition de chaque chiffre (essai Go), à l'exception du chiffre 3 (essai NoGo), pour lequel ils devaient inhiber leur réponse. La tâche durait 30 minutes, elle comprenait 810 essais, répartis en 90 blocs continus constitués de la présentation aléatoire des 9 chiffres. Avant de commencer la tâche, les sujets effectuaient un entraînement de deux minutes. Tous les chiffres étaient présentés avec une probabilité égale (1/9) pendant une durée de 150 ms et suivis par un intervalle inter-stimuli variant aléatoirement de 1500 à 2500 ms (1500 ms, 1700 ms, 2100 ms, 2300 ms et 2500 ms). La taille des chiffres variait aléatoirement afin de réduire le risque que les sujets ne traitent que les traits du chiffre cible, c'est-à-dire le 3 (Dockree, et al., 2005; Robertson, et al., 1997). Les tailles utilisées, en police Arial, étaient 100, 120, 140, 160 et 180. Les chiffres étaient présentés en noir (45 cd/m²), au-dessus d'une croix de fixation jaune située au centre d'un écran gris (60cd/m²). Il était demandé au sujet de fixer le plus possible le centre de l'écran. Le sujet était installé à environ un mètre de l'écran d'ordinateur. La passation se déroulait dans une pièce obscure et insonorisée.

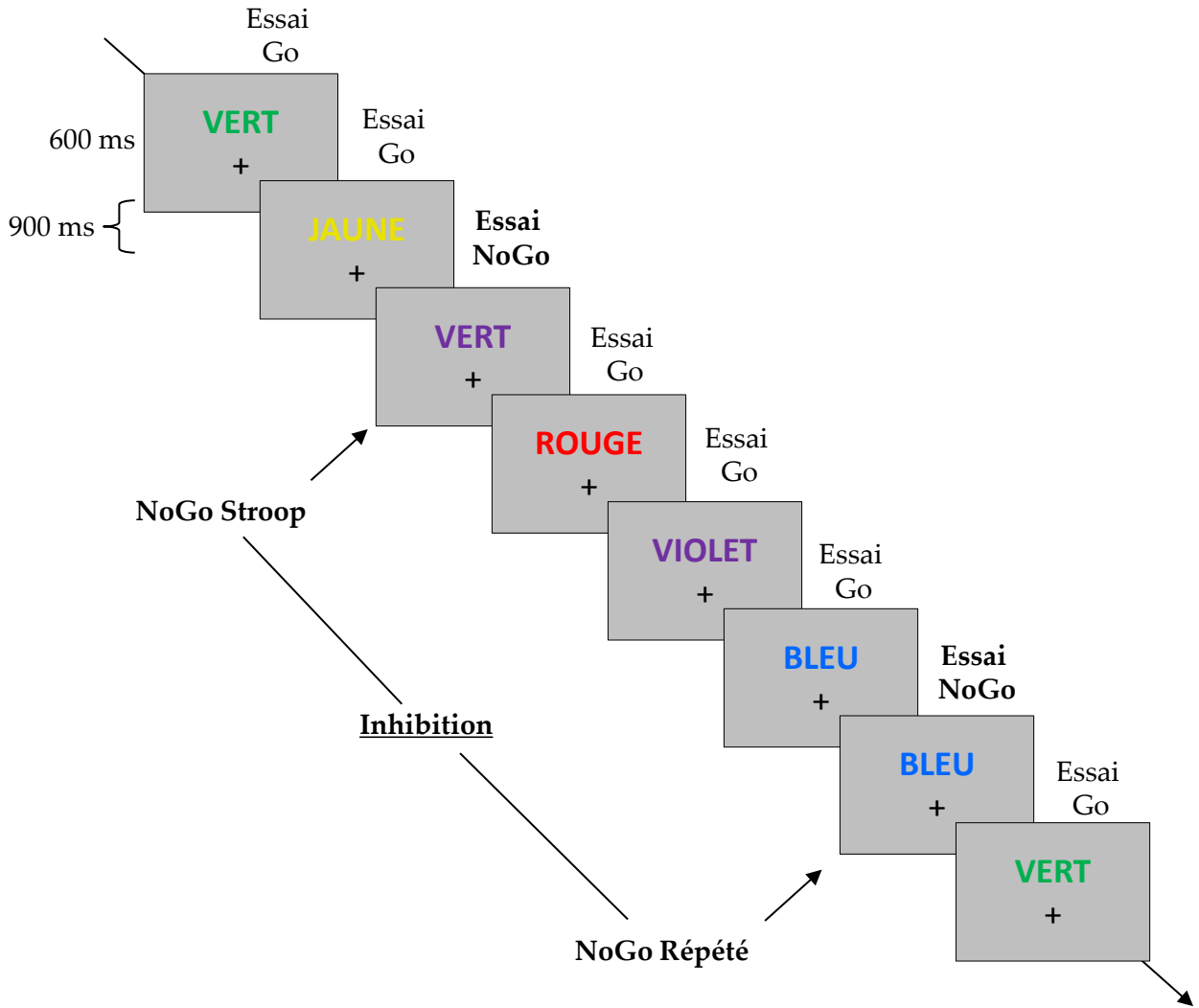


Figure 6 – Error Awareness Task (Hester et al., 2005).

2. ERROR AWARENESS TASK (EAT)

Dans l'étude 2, les participants ont réalisé une tâche de prise de conscience de l'erreur (EAT) (Hester, et al., 2005). Il s'agit d'une tâche d'inhibition motrice de type Go/NoGo (Figure 6). Dans cette tâche, des noms de couleurs (noir, vert, rouge, blanc, violet et jaune), écrits de différentes couleurs, étaient présentés à l'écran. La correspondance entre le nom de couleur et la couleur du mot était manipulée. La consigne donnée aux participants était d'appuyer sur le bouton réponse « Go » (avec l'index de leur main droite) lorsque l'essai était congruent (essai Go), c'est-à-dire lorsque le nom de couleur correspondait à la couleur du mot, par exemple quand le mot « BLEU » était écrit en bleu. Ils devaient au contraire inhiber leur réponse dans deux cas de figure (essais NoGo) :

- quand l'essai était incongruent, c'est-à-dire que le nom de couleur ne correspondait pas à la couleur du mot (essai « NoGo Stroop »);
- quand deux essais congruents identiques se succédaient : dans ce cas, le sujet ne devait pas appuyer sur le deuxième essai Go (essai « NoGo Répété »).

Il était demandé aux participants de n'appuyer sur le bouton réponse Go qu'à la disparition du mot, de façon à privilégier la précision à la rapidité (Stuss, Murphy, Binns, & Alexander, 2003). Dans cette tâche de prise de conscience de l'erreur, il était également demandé au sujet, dans l'éventualité d'une erreur d'inhibition (ou erreur de commission), de la signaler dès que possible, en appuyant sur un second bouton réponse « prise de conscience de l'erreur » (avec l'index de leur main gauche). Ce signalement nous a permis de distinguer les « erreurs conscientes » (c'est-à-dire celles signalées par le sujet) des « erreurs non conscientes » (c'est-à-dire celles non signalées par le sujet). Avant de commencer la tâche, les sujets effectuaient un entraînement de deux minutes. Tous les mots étaient présentés aléatoirement pendant 600 ms suivis d'un intervalle inter-stimuli de 900 ms. Les mots étaient présentés au-dessus d'une croix de fixation noire sur fond gris à environ un mètre du sujet. Il était demandé au sujet de fixer le plus possible la

croix de fixation pendant la tâche, dans le but de minimiser les mouvements oculaires. La durée de la tâche était de 68 minutes, elle comprenait 2664 essais répartis en 12 blocs continus (soit 222 essais par blocs, dont 198 essais Go, 12 essais NoGo répétés et 12 essais NoGo Stroop). Les essais NoGo étaient suivis d'au moins 4 essais Go. La passation se déroulait dans une pièce obscure et insonorisée.

III. ENREGISTREMENTS ELECTROPHYSIOLOGIQUES ET ANALYSES EEG

1. PRINCIPE D'ELECTROENCEPHALOGRAPHIE

L'électroencéphalographie (EEG) est l'enregistrement de l'activité électrique du cerveau au fil du temps. Il se fait par le biais d'électrodes posées sur le scalp. Cette technique permet d'obtenir un électroencéphalogramme, c'est-à-dire un tracé représentant les variations dans le temps de la différence de potentiel électrique entre les électrodes d'intérêt posées sur le scalp et une électrode de référence dont le potentiel est relativement stable. Il est d'usage de poser cette référence sur le nez ou sur les oreilles.

L'activité électrique enregistrée provient des potentiels post-synaptiques des neurones pyramidaux. Ces neurones se situent dans la couche V du cortex et leurs dendrites s'étendent jusqu'à la couche I de façon perpendiculaire au scalp. Un potentiel d'action arrivant au niveau d'une synapse va permettre de libérer des neurotransmetteurs qui vont notamment se fixer sur les récepteurs post-synaptiques. Ceci va modifier l'état d'ouverture des canaux ioniques au niveau du neurone post-synaptique entraînant un potentiel post-synaptique qui est à l'origine du signal EEG. Les échanges ioniques induits par cette modification vont se propager le long de la dendrite apicale et ainsi générer des courants électriques de deux types : un courant primaire intracellulaire et un courant secondaire extracellulaire, entraîné par le premier. La résultante des courants générés au niveau de chaque synapse d'un neurone peut être

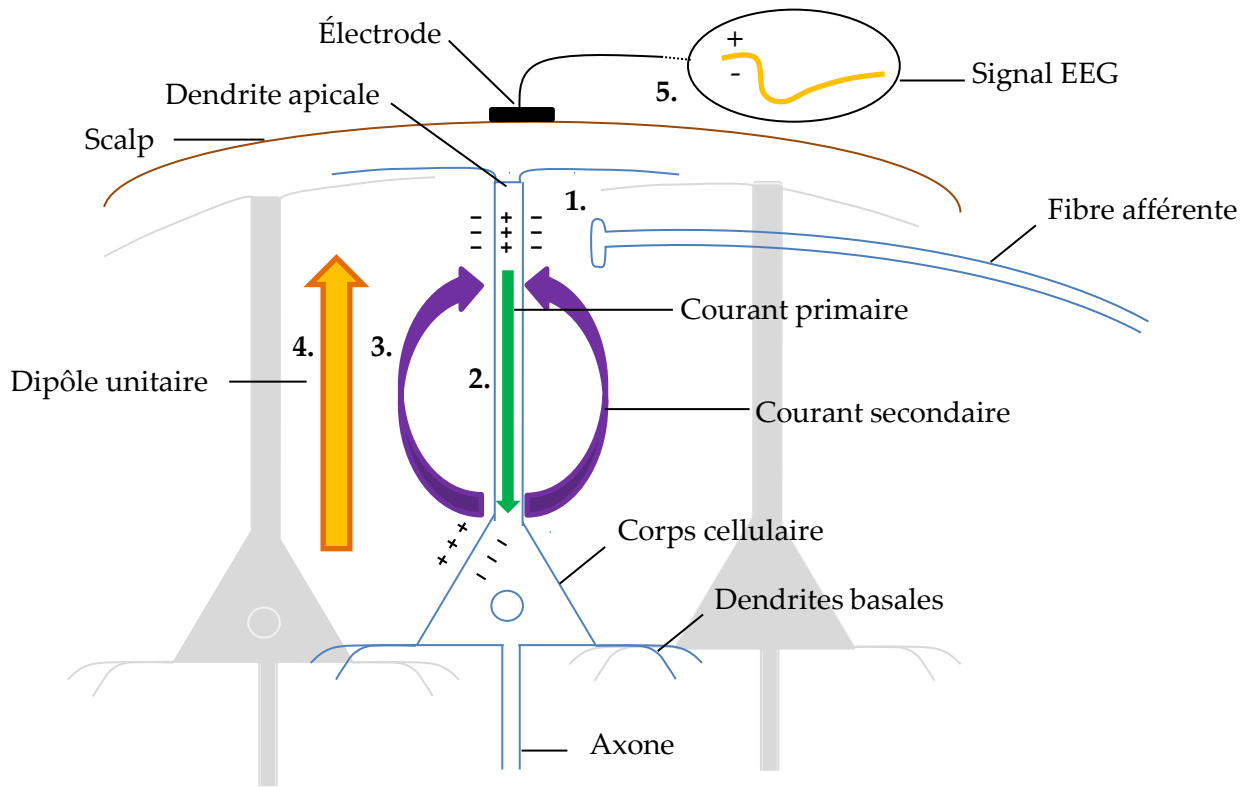


Figure 7 - Principe de l'EEG.

La propagation d'un potentiel d'action sur la fibre afférente va permettre à un potentiel post-synaptique d'être généré au niveau de la dendrite d'un neurone pyramidal (1). Ce potentiel post-synaptique va engendrer un courant primaire intracellulaire (2) qui va à son tour engendrer un courant secondaire extracellulaire (3). Ces courants peuvent être représentés par un dipôle électrique unitaire (4). L'activité synchrone d'un ensemble de dipôles unitaires peut être modélisée par un dipôle moyen, dont le courant est suffisamment important pour être enregistré par des électrodes posées sur le scalp (5).

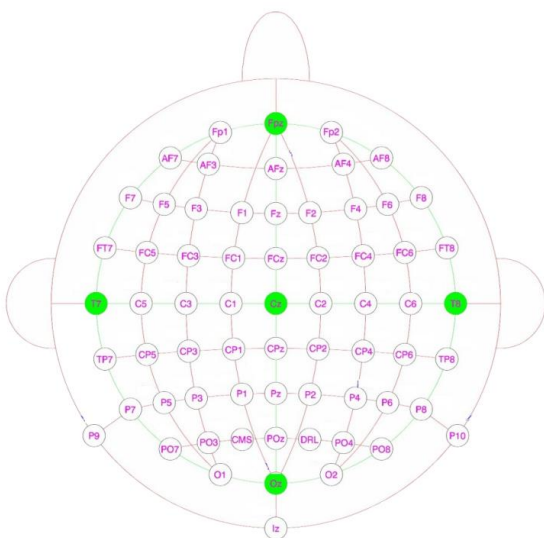


Figure 8 - Représentation des 64 électrodes posées sur le scalp.

<http://www.biosemi.com/headcap.htm>

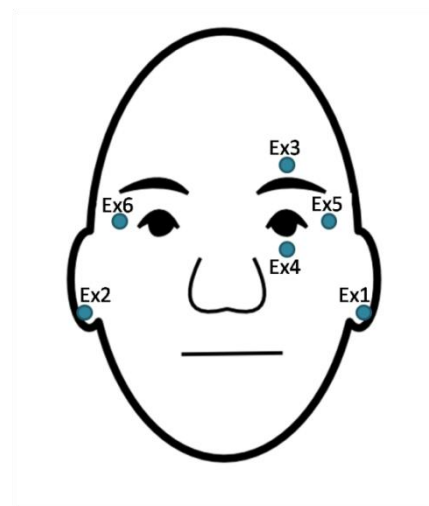


Figure 9 - Représentation des 6 électrodes bipolaires.

Ex1 et Ex2 servent de référence, Ex3 et Ex4 enregistrent les mouvements verticaux des yeux alors que Ex5 et Ex6 les mouvements horizontaux.

représentée par un dipôle électrique ayant une de ses extrémités dans le soma et l'autre au niveau de la dendrite. L'activité synchrone d'un ensemble de dipôles unitaires, organisés de façon parallèle en raison de la configuration des neurones pyramidaux, peut être modélisée par un dipôle moyen, dont le courant est suffisamment important pour être enregistré par des électrodes posées sur le scalp (Figure 7).

Paramètres d'enregistrement on-line

Pour nos trois études, l'enregistrement EEG s'est fait grâce à 64 électrodes posées sur le scalp à l'aide d'un bonnet permettant le positionnement des électrodes selon le système 10-20 (Klem, Luders, Jasper, & Elger, 1999) (Figure 8). L'utilisation d'un gel conducteur a permis un meilleur contact entre les électrodes et le scalp. Six électrodes supplémentaires ont été placées, deux électrodes positionnées sur les oreilles permettant le re-référencage et 4 électrodes positionnées au niveau des yeux, afin d'obtenir un électrooculogramme (Figure 9). Le signal EEG a été enregistré avec un taux d'échantillonnage de 2048 Hz et avec l'application d'un filtre passe-haut de 0,01 Hz et un filtre passe-bas de 500 Hz. Des marqueurs temporels (triggers) spécifiques à chaque stimulus et à chaque type de réponse ont permis de repérer leur moment précis d'apparition sur le tracé EEG.

2. *TECHNIQUE DES POTENTIELS EVOQUES*

La technique des potentiels évoqués permet de mesurer la réponse corticale spécifiquement liée à un événement sensoriel, moteur ou cognitif. Il s'agit d'une modification transitoire de l'activité électrique cérébrale consécutive à un événement. La technique du moyennage permet d'extraire cette réponse (Dawson, 1954). A cette fin on répète l'événement de départ et on moyenne les segments EEG en synchronisation avec cet événement. Au fur et à mesure du moyennage, l'activité EEG aléatoire s'estompe

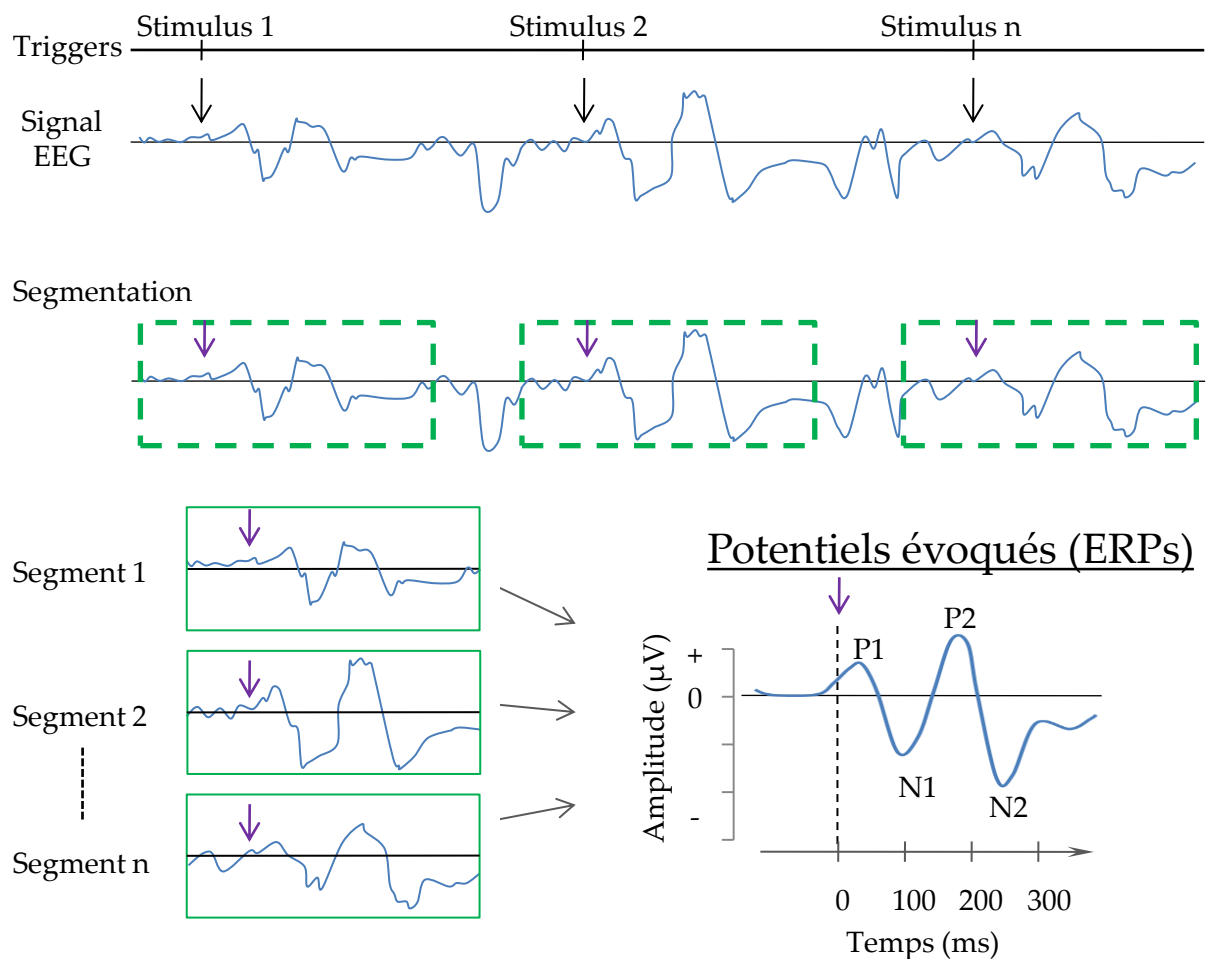


Figure 10 - Technique du moyennage (Dawson, 1954).

Les marqueurs temporels (triggers) permettent d'extraire du signal EEG les variations de potentiels provoquées par l'évènement d'intérêt. Les segments EEG sont ensuite moyennés, permettant ainsi de visualiser l'activité liée à l'évènement. Cette activité se manifeste sous la forme de déflexions positives (P1, P2...) et négatives (N1, N2...), ce sont les composants ERPs.

alors que l'activité évoquée, synchronisée sur l'événement, apparaît. Ces déflexions positives et négatives correspondent aux différentes étapes de traitement cognitif associées à l'événement (Figure 10).

Analyse des ERPs

Pour les études 1 et 2, l'analyse des données EEG s'est faite à l'aide du logiciel Brain Vision Analyzer 2.1. Différentes étapes de traitement ont été nécessaires :

(1) Décimation

Le signal EEG a été décimé d'un quart. Ceci permet d'obtenir un taux d'échantillonnage de 512 Hz.

(2) Re-référencage

Le signal EEG provenant des 64 électrodes posées sur le scalp a été re-référencé au signal provenant des électrodes positionnées sur les oreilles.

(3) Correction oculaire

Afin de diminuer les artefacts liés aux mouvements oculaires, comme les clignements ou les saccades oculaires, le signal EEG a été corrigé via l'algorithme de Gratton, Coles, and Donchin (1983).

(4) Filtre

Un filtre passe-haut de 0,3 Hz (pente de 12 dB) ainsi qu'un filtre passe-bas de 30 Hz (pente de 12 dB) ont été appliqués, permettant d'éliminer les dérives lentes liées aux mouvements du sujet et l'activité électrique liée aux mouvements musculaires.

(5) Segmentation

Deux types de segmentation ont été réalisés (segmentation basée sur les triggers): une segmentation sur le stimulus et une segmentation sur la réponse.

(6) Correction de la ligne de base

La ligne de base de chaque segment a été recalculée par rapport à une fenêtre temporelle de 200 ms précédant le trigger (de -200 ms à 0 ms pour les segmentations faites sur les stimuli et de -400 ms à -200 ms pour les segmentations faites sur les réponses).

(7) Rejection des artefacts

Pour chaque électrode, les segments comportant des artefacts ont été exclus. Ils ont été repérés sur la base des quatre critères suivants :

- la différence entre l'amplitude maximale et l'amplitude minimale du signal devait être supérieure $0.5 \mu\text{V}$ sur un intervalle de 100 ms ;
- la différence absolue de voltage entre deux points d'échantillonnage voisins ne devait pas excéder $50 \mu\text{V}$;
- la différence entre la valeur de voltage maximale et la valeur de voltage minimale ne devait pas excéder $100 \mu\text{V}$;
- le voltage du signal devait être compris entre -100 et $100 \mu\text{V}$.

(8) Moyennage

Les segments correspondant à un même événement ont été moyennés.

3. *TECHNIQUE D'ANALYSE DE LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE VIA LA LOCALISATION DE SOURCE*

Principe de la localisation de source

La technique des ERPs permet uniquement d'analyser le signal électrique cortical au niveau du scalp. Des techniques plus récentes permettent, via différents algorithmes de localiser la source de ce signal EEG. Dans l'étude 3, nous avons utilisé la eLORETA (exacte Low Resolution Electromagnetic Tomography; Pascual-Marqui, 2007a). Cette technique permet de reconstruire la source du signal EEG, en se basant sur la densité estimée du signal EEG. L'eLORETA utilise un modèle sphérique de la tête en se basant sur les coordonnées des électrodes provenant du système Talarach, ainsi que de l'atlas cérébral numérisé de l'institut neurologique de Montréal (MNI; Mazziotta et al., 2001). Cette méthode permet d'inclure uniquement la matière grise cérébrale à son modèle pour un total de 6239 voxels, les voxels représentant un cube de 5 mm de côté.

Analyse de la connectivité fonctionnelle avec l'indice « lagged phase synchronization »

La connectivité fonctionnelle fait référence à la synchronisation temporelle ou à la corrélation temporelle entre deux signaux provenant de deux régions spatialement séparées (Schoffelen & Gross, 2009). Pour mesurer la connectivité fonctionnelle, nous avons utilisé l'indice « lagged phase synchronization » (Pascual-Marqui, 2007b; Pascual-Marqui et al., 2011). Il mesure la similarité, au niveau d'une bande de fréquences, entre des signaux provenant de différentes régions d'intérêt (ROIs).

Différentes étapes ont été nécessaires pour quantifier la connectivité fonctionnelle à partir du signal EEG, elles ont été effectuées grâce au logiciel Brain Vision Analyzer 2.1 et LORETA. Pour ces analyses, conformément à la méthodologie employée par Canuet et

Réseaux	ROIs	Coordonnée MNI			Régions anatomiques
		x	y	z	
DAN	1	-26	-65	52	Sillion intrapariétal postérieur gauche
	2	-29	-5	55	Aire frontale du champ visuel gauche
	3	28	-65	51	Sillion intrapariétal postérieur droit
	4	31	-5	54	Aire frontale du champ visuel droite
	5	43	-36	46	Sillion intrapariétal antérieur droit
	6	-45	-37	48	Sillion intrapariétal antérieur gauche
FPTC	1	46	28	31	Cortex préfrontal dorsolatéral droit
	2	-44	27	33	Cortex préfrontal dorsolatéral gauche
	3	44	8	34	Région frontal droite
	4	-42	7	36	Région frontal gauche
	5	54	-44	43	Lobule pariétal inférieur droit
	6	-53	-50	39	Lobule pariétal inférieur gauche
	7	32	-59	41	Sillion intrapariétal droit
	8	-32	-58	46	Sillion intrapariétal gauche
DMN	1	-30	40	25	Lobe frontal gauche
	2	20	35	30	Lobe frontal droit
	3	-45	-15	-25	Lobe temporal gauche
	4	55	-15	-20	Lobe temporal droit
	5	-5	-5	35	Cortex cingulaire postérieur gauche
	6	5	-10	30	Cortex cingulaire postérieur droit
	7	-5	30	20	Cortex cingulaire antérieur gauche
	8	5	30	20	Cortex cingulaire antérieur droit
	9	-5	-55	25	Hippocampe gauche
	10	5	-50	25	Hippocampe droite
	11	-45	-50	40	Lobe pariétal gauche
	12	45	-50	35	Lobe pariétal droit

Tableau 3 – Coordonnées des Régions d'intérêts (ROIs).

DAN : réseau attentionnel dorsal (« dorsal attention network »), FPTC : réseau fronto-pariétal de contrôle de la tâche (« fronto-parietal task control »), DMN : réseau par défaut (« default mode network »), MNI : atlas cérébral numérisé de l'institut neurologique de Montréal.

al. (2011) et Imperatori et al. (2016) le nombre total d'électrodes a été réduit à 19 (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, O2), ce qui nous a permis d'améliorer le signal EEG en recalculant certaines électrodes bruitées .

L'analyse des données, réalisée sur Brain Vision Analyzer 2.1, comprenait les étapes suivantes :

(1) Décimation

Le signal EEG a été décimé d'un quart. Ceci permet d'obtenir un taux d'échantillonnage de 512 Hz.

(2) Re-référencage

Le signal EEG a été re-référencé au signal provenant des électrodes positionnées sur les oreilles.

(3) Correction oculaire

Afin de diminuer les artefacts liés aux mouvements oculaires, comme les clignements ou les saccades oculaires, le signal EEG a été corrigé via l'algorithme de Gratton, et al. (1983).

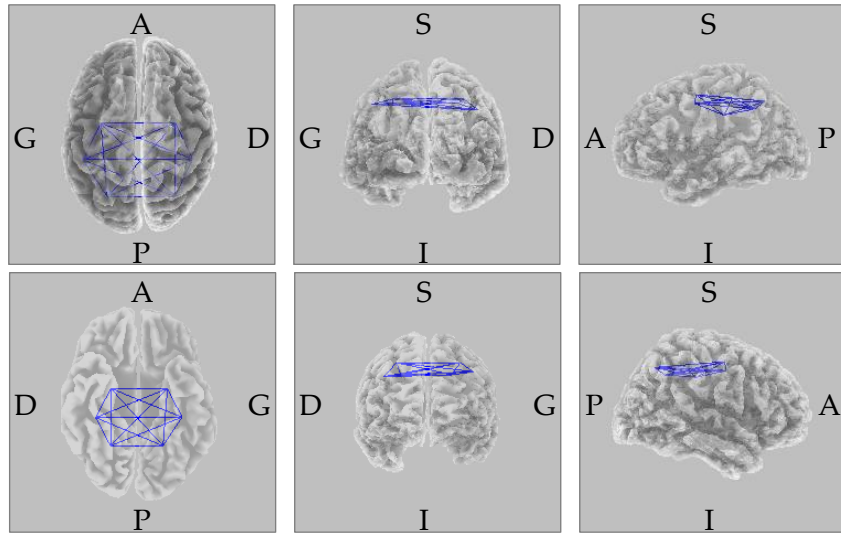
(4) Filtre

Un filtre passe-haut de 0,2 Hz, ainsi qu'un filtre passe-bas de 128 Hz ont été appliqués. Ils ont permis, notamment, de réduire l'activité électrique liée aux mouvements musculaires. De plus, l'application d'un filtre Notch de 50 Hz a permis de supprimer les artefacts causés par le courant électrique alternatif lié aux installations électriques.

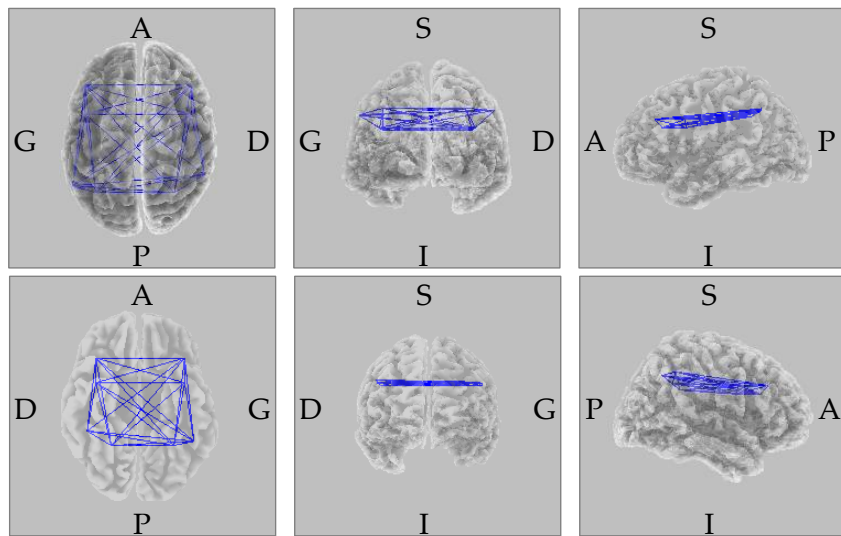
(5) Recalcul d'électrodes bruitées

Les électrodes sur lesquelles un signal excédant 100 μ V pendant plus de 20 % du temps ont été remplacées par le moyennage du signal enregistré par les électrodes voisines.

DAN



FPTC



DMN

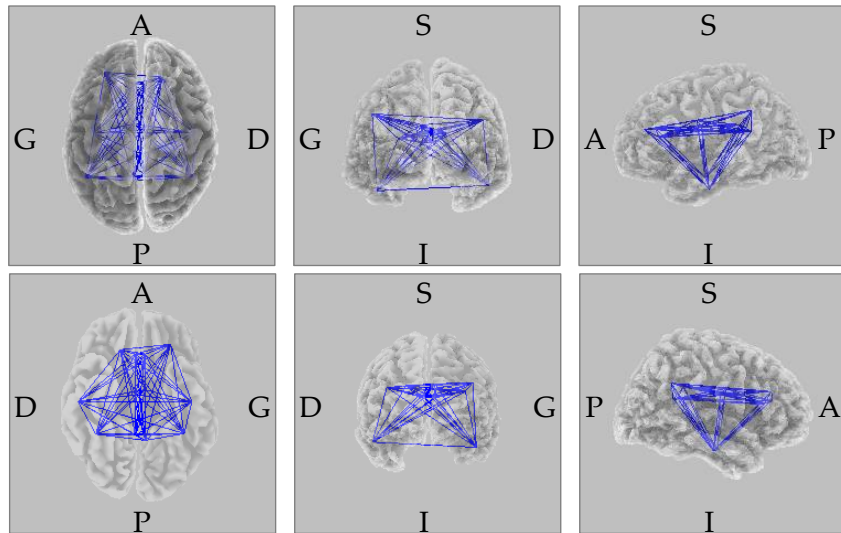


Figure 11 – Représentation des trois réseaux d'intérêt.

DAN : réseau attentionnel dorsal (« dorsal attention network »), FPTC : réseau fronto-pariétal de contrôle de la tâche (« fronto-parietal task control »), DMN : réseau par défaut (« default mode network »), A : antérieur P : postérieur, G : gauche, D : Droite, S : supérieur, I : inférieur.

(6) Segmentation avant rejection des artefacts

Le signal EEG a été découpé en segments de 4 secondes précédant les essais NoGo.

(7) Rejection des artefacts

Les segments, pour lesquels plus de 15 % des électrodes (c'est à dire 3 électrodes) comprenaient des artefacts ont été exclus. Ils ont été repérés sur la base des critères suivants :

- la différence entre l'amplitude maximale et l'amplitude minimale du signal devait être supérieure à 0.5 μV sur un intervalle de 100 ms ;
- le voltage du signal devait être compris entre -100 et 100 μV .

(8) Segmentation

Les segments de 4 sec précédant les essais NoGo ont été re-découpé en segment de 2 sec.

L'analyse de la connectivité fonctionnelle comprenait les étapes suivantes et s'est faite sur LORETA :

(1) Définition des réseaux d'intérêt

Pour chacun des trois réseaux d'intérêt (DAN, FPTC¹ et DMN) nous avons défini différentes ROIs basées sur les coordonnées MNI (Tableau 3) : 6 ROIs pour le DAN (Power, et al., 2011), 8 ROIs pour le FPTC (Dosenbach et al., 2007) et 12 ROIs pour le DMN (Imperatori et al., 2016) (Figure 11).

(2) Bandes de fréquences

Les bandes de fréquences suivantes ont été analysées : delta (0.5–4 Hz), thêta (4.5–7.5 Hz), alpha (8–12.5 Hz), beta (13–30 Hz) et gamma (30.5–60 Hz).

¹ Le FPTC ou réseau fronto-pariétal de contrôle de la tâche (« fronto-parietal task control » ; Dosenbach et al., 2007) est composé du cortex préfrontal dorsolatéral, des lobules pariétaux inférieurs, du sillon intrapariétal et des lobes frontaux. Le FPTC et le DAN font partie du réseau lié positivement à la tâche (Power et al., 2011).

(3) Calcul de la connectivité fonctionnelle

Un indice de synchronisation de phase (« lagged phase synchronizaition ») par sujet et par condition a été utilisé comme mesure de la connectivité fonctionnelle entre chaque ROI au sein de chaque réseau d'intérêt en se basant sur un voxel par ROI (Pascual-Marqui, 2007b).

IV. QUESTIONNAIRES SUBJECTIFS

Dans les études 1 et 3, différents questionnaires ont été utilisés pour évaluer la motivation, les failles attentionnelles, le vagabondage d'esprit et la charge mentale. L'ensemble des questionnaires est présenté en annexe.

1. FAILLES ATTENTIONNELLES

Avant la réalisation de la tâche, les participants ont complété le questionnaire de failles attentionnelles (Cognitive Failures Questionnaire ; CFQ) de Broadbent, et al. (1982). Ce questionnaire de 25 items permet d'évaluer la tendance des participants à la distraction dans la vie quotidienne. Les sujets devaient indiquer pour chaque item à quelle fréquence les événements listés s'étaient produits au cours des six derniers mois, avec des questions telle que : « Avez-vous l'impression d'oublier le nom des gens ? » ou « Vous arrive-t-il de ne plus savoir si vous avez éteint la lumière ou le gaz ou bien si vous avez fermé la porte ? ». Cinq possibilités de réponse allant de « pas du tout » à « extrêmement » sont proposées.

2. MOTIVATION

La motivation a été évaluée avant la réalisation de la tâche grâce au questionnaire de motivation issu du « Dundee Stress State Questionnaire » (DSSQ; Matthews et al., 1999). Il est composé de 15 items et permet d'évaluer la motivation du participant à réaliser la tâche. Les participants devaient indiquer dans quelle mesure ils étaient d'accord avec les différents items en se positionnant sur une échelle en 5 points allant de « pas du tout » à « extrêmement ». Les items étaient par exemple : « réussir la tâche en vaut la peine » ou « la tâche va faire ressortir mon esprit de compétition ».

2. VAGABONDAGE D'ESPRIT (TUT)

Après la réalisation de la tâche, les participants ont complété la partie « thinking content » du DSSQ (Matthews, et al., 1999) qui permet d'évaluer la fréquence des pensées non liées à la tâche (« task-unrelated thoughts » : TUT; Smallwood, Obonsawin, & Heim, 2003). Il contient 16 items, du type : « j'ai pensé à quelque chose qui s'est passé plus tôt dans la journée » ou « j'ai pensé au temps qu'il me restait ». Les participants devaient indiquer dans quelle mesure ils étaient d'accord avec les différents items en se positionnant sur une échelle en 5 points allant de « pas du tout » à « extrêmement ».

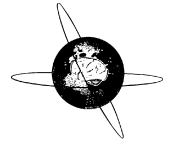
3. NASA-TLX

La charge mentale associée à la tâche a été évaluée après la réalisation de la tâche avec la « National Aeronautics and Space Administration - Task Load Index » (NASA-TLX Hart & Staveland, 1988). Les participants devaient estimer leur ressenti par rapport à la tâche qu'ils venaient d'effectuer sur six échelles (exigence mentale, exigence physique, exigence temporelle, auto-estimation de la performance, effort et frustration). Chaque échelle de réponse va de « faible » à « élevée ». Elle va de « bonne » à « mauvaise » pour l'échelle d'auto-estimation de la performance.

TROISIEME PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPERIMENTALES

ETUDE 1

Hoonakker M, Doignon-Camus N, Marques-Carneiro JE, Bonnefond A. (2017)
Sustained attention ability in schizophrenia: Investigation of conflict monitoring
mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, 128, 1599-607.



Sustained attention ability in schizophrenia: Investigation of conflict monitoring mechanisms



Marc Hoonakker^{a,*}, Nadège Doignon-Camus^b, José Eduardo Marques-Carneiro^a, Anne Bonnefond^a

^a INSERM U1114, Dept of Psychiatry, University Hospital of Strasbourg, 1, pl de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France

^b LISEC EA 2310, University of Strasbourg, University of Haute-Alsace, University of Lorraine, France

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 10 June 2017

Available online 28 June 2017

Keywords:

Schizophrenia
Sustained attention
Conflict detection
Conflict resolution
Time-on-task
Event-related potentials

HIGHLIGHTS

- Participants were tested with ERP in a long-lasting sustained attention Go/NoGo task.
- Conflict detection (N2) in schizophrenia was impaired at the end of the task.
- Conflict resolution (P3a) was preserved throughout the task in both groups.

ABSTRACT

Objective: The main goal of the current study was to assess, with a time-on-task approach, sustained attention ability in schizophrenia, and to investigate conflict monitoring underlying this ability.

Methods: Behavioral and event-related potentials data (N2 and P3a amplitudes) were recorded in a long-lasting sustained attention Go/NoGo task (sustained attention to response task, SART), over a period of 30 min, in 29 patients with schizophrenia and 29 pair-matched healthy subjects.

Results: Our results revealed spared sustained attention ability in patients throughout the task. Impairment of conflict detection (N2) in patients was particularly significant at the end of the task. Furthermore, both schizophrenia and healthy subjects exhibited a decline in conflict detection from the beginning to the middle of the task. Whereas controls' conflict detection recovered in the last part of the task, patients' did not, suggesting a deficit in recovery processes reflecting a lack of additional resources sustained attention Go/NoGo task. Conflict resolution (P3a) was preserved throughout the task in both groups.

Conclusions: Conflict monitoring processes are increasingly impaired in schizophrenia during a long-lasting sustained attention Go/NoGo task.

Significance: This impairment at the end of the task may rely on deficit in recovery processes, rather than a deficit in conflict detection *per se* in schizophrenia.

© 2017 International Federation of Clinical Neurophysiology. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Amongst the main cognitive deficits in schizophrenia, impairments in sustained attention have been considered to be characteristic since the first descriptions and definition of the disorder (Kraepelin, 1919; Bleuler, 1950; Shakow, 1962; Nuechterlein et al., 1984). Nowadays, they are still considered as a hallmark of schizophrenia (Green, 1996; Green et al., 2000; Nuechterlein et al., 2004) and recognized as a probable causal explanation of multiple impairments observed in these patients (Green, 1996;

Green et al., 2000; Green et al., 2004). Nevertheless, experimental research results in this domain are not all consistent with this conclusion, with there being a significant number of studies showing sustained attention ability to be spared in schizophrenia (Buchanan et al., 1997; Rund et al., 1998; Jones et al., 2001; Egeland et al., 2003; Chan et al., 2004; O'Grada et al., 2009; Demeter et al., 2013). Moreover, these studies are subject to a number of general limitations. Firstly, very few of them assessed sustained attention performance over time, although it is this time-on-task effect which is related to sustained attention *per se* (Demeter et al., 2013). And, secondly, the studies were mostly behavioral, thereby limiting the opportunities to explore mechanisms underlying this ability. Consequently, the present study aims

* Corresponding author at: INSERM U1114, Dept of Psychiatry, University Hospital of Strasbourg, 1 place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg Cedex, France.

E-mail address: marc.hoonakker@etu.unistra.fr (M. Hoonakker).

(1) to assess, with a time-on-task approach, sustained attention ability in schizophrenia with a sustained attention Go/NoGo task, and (2) to investigate mechanisms of conflict monitoring underlying this attentional ability, by exploring the underpinning electrophysiological activity.

Sustained attention is defined as the ability to sustain the focus of cognitive activities on a given stimulation source or task over extended periods (Parasuraman et al., 1998). If this ability is classically assessed by using vigilance tasks, the majority of whom are Continuous Performance Tasks, a more recent approach introduced a Go/NoGo task, the sustained attention to response task (SART), as a better way to study it. This approach, in which sustained attention is precisely defined as the ability to inhibit a well-learned response on rare occasions, is argued to be more sensitive to failed sustained attention (Robertson et al., 1997; Dockree et al., 2004; Dockree et al., 2006). At this time, few studies used it to assess sustained attention ability in schizophrenia, and only one with a time-on-task approach. They actually produced inconsistent results highlighting either an overall alteration (Chan et al., 2004; Donohoe et al., 2005, 2006; Chan et al., 2009a; O'Grada et al., 2009; Wing et al., 2011; Sanz et al., 2012) or an overall preservation (Chan et al., 2004; O'Grada et al., 2009) of sustained attention ability in schizophrenia. The study made by Sanz et al. (2012), the only one assessing the ability to sustain attention over time, revealed similar profiles of performance over the time-course of the task in patients and controls, suggesting that sustained attention in itself may not be a central part of the deficit in attention in schizophrenia.

Furthermore, no electrophysiological study has been conducted to assess, using a time-on-task perspective, the effects of this disorder on cognitive processes involved in this Go/NoGo sustained attention task, and more particularly the mechanisms of conflict monitoring. Indeed, the SART requires the participant to inhibit ongoing behavior on rare occasions (NoGo stimuli). Two stimulus-evoked ERP components, the N2 and the P3a, have been reported to be consistently larger for NoGo than Go stimuli. The N2, a frontal negativity occurring between 200 and 400 ms after stimulus onset, has been associated with conflict detection in Go/NoGo tasks (van Veen et al., 2002; Nieuwenhuis et al., 2003; Donkers et al., 2004). It should be noted that N2 was also thought to reflect cognitive control in general or response inhibition (Falkenstein et al., 1999; Buzzell et al., 2014). However, Donkers et al. (2004) revealed that N2 reflects conflict monitoring rather than response inhibition. The P3a is a frontal positive deflection linked to conflict resolution, i.e. the response inhibition (Polich, 2007). These two ERP components form the N2-P3 complex thought to reflect the amount of attention allocated to the task (Daffner et al., 2000; Mäki-Marttunen et al., 2015). A few studies showed impairments and/or specificities in schizophrenia concerning conflict detection and resolution in Go/NoGo tasks. More specifically, ERP studies revealed impaired conflict detection in patients with schizophrenia, as evidenced by an attenuated N2 in NoGo stimuli (Kiehl et al., 2000; Rentrop et al., 2011; Araki et al., 2016). With the exception of Kiehl et al. (2000) who revealed a higher amplitude in NoGo stimuli than in Go stimuli in both control and patient groups, other studies did not find any difference in the modulation between both types of stimulus in patients (Weisbrod et al., 2000; Rentrop et al., 2011; Araki et al., 2016). Besides, N2 spatial distribution is more wide-spread in schizophrenia, suggesting a compensatory recruitment of additional brain areas (Kiehl et al., 2000; Rentrop et al., 2011). This impairment could be linked with abnormalities in the anterior cingulate and lateral frontal cortex (Liddle et al., 1992). Results are relatively similar for conflict resolution. Chun et al. (2013) revealed a smaller NoGo P3a in patients with schizophrenia, particularly in the left hemisphere. It is also interesting to note that in this study, the

decreased P3a was not associated with a higher number of commission errors. This decreased P3a has been interpreted as a deficit to inhibit a well-learned response in schizophrenia, a deficit associated with a dysfunction of the left hemisphere (Chun et al., 2013). Nevertheless, this effect was not found with easier Go/NoGo tasks, i.e. when the task needed light working memory and no novelty detection (Araki et al., 2016). Taken as a whole, few studies accurately describe the effects of schizophrenia on ERP components reflecting conflict detection and conflict resolution in a Go/NoGo task; none evaluated them in a sustained attention task, using a time-on-task perspective.

As a consequence, the first aim of the present study was to advance our understanding of sustained attention ability in schizophrenia. Second, we wanted to see if specific patterns exist in schizophrenia patients. To this end, we used a time-on-task approach, to see if the effect of the duration of the task concerning the processes (detection and resolution) related to conflict monitoring differs in patients and in healthy controls. We aim to test whether or not sustained attention is impaired in schizophrenia. According to the majority of the literature, we expect patients to have sustained attention impairment and to have deficits in conflict monitoring (detection and resolution). We expected patients to show a more pronounced reduction in conflict monitoring and attention allocation over time, underlying steeper vigilance decrement in patients.

2. Materials and methods

2.1. Participants

Participants comprised 29 outpatients and 29 age-, gender- and education-pair matched controls. Table 1 presents participants' demographic, clinical and neuropsychological data. Stabilized patients were recruited from the Psychiatric Department of Strasbourg University Hospital. All of the patients had been diagnosed according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV; American Psychiatric Association et al., 2004). Exclusion factors were recent drug abuse, general anesthesia within the past three months, a history of neurological disorder (traumatic brain injury, meningitis or cerebrovascular accident) and used of benzodiazepines treatment. All participants had normal or corrected-to-normal visual acuity.

The protocol had the agreement of the local ethics committee. Prior to testing, informed written consent were given by all participants. The experiment was conducted in accordance with the Helsinki Declaration.

2.2. Task design and procedure

Each subject took part in one experimental session, lasting approximately 90 min. All of them completed the sustained attention to response task (SART; Robertson et al., 1997), a Go/NoGo task in which digits ranging from "1" to "9" were presented randomly (Fig. 1). The participants were trained to respond to the digits as quickly and as accurately as possible with a single "Go trial" button press upon presentation of each digit except for the digit 3 ("NoGo trial"), which required response inhibition. All the digits were presented with equal probability (1/9) for 150 ms. Five randomly allocated inter stimulus intervals (ISI) followed every digit. ISI were 1500 ms, 1700 ms, 2100 ms, 2300 ms, 2500 ms. Five randomly allocated digit sizes were presented to extend the demand for processing the numerical value and to diminish the possibility that subjects would set a search template for some peripheral feature of the target digit (Robertson et al., 1997; Dockree et al., 2005). Digit Arial font sizes were 100, 120, 140, 160 and 180 (Dockree

Table 1
Participants' demographic, clinical and neuropsychological data.

Mean \pm SE	Controls (n = 29)	Patients (n = 29)	Test	p value
<i>Demographics</i>				
Age (y)	38.4 \pm 7.78	39.8 \pm 8.4	t(56) = -0.66	.51
Females/males	10/19	10/19		
Education (y)	12.3 \pm 2.7	12.3 \pm 2.7	t(56) = -0.05	.96
Smoking (never/past/now)	14/4/5	10/1/16		
Cigarettes/day if smoker	8.6 \pm 4.2	18.9 \pm 8.8	t(19) = -2.47	.023*
Caffeine (cups/day)	2.2 \pm 1.5	3.7 \pm 3.3	t(50) = -2.05	.046*
Alcohol (glasses/week)	2.7 \pm 2.8	1.3 \pm 2.3	t(50) = 1.81	.076#
<i>Clinical measures</i>				
BDI	3.6 \pm 4.9	8.0 \pm 4.8	t(50) = -3.26	.002*
PANSS positive symptoms	-	17.0 \pm 5.0	N/A	
PANSS negative symptoms	-	18.0 \pm 5.4	N/A	
PANSS general symptoms	-	32.5 \pm 9.5	N/A	
PANSS total	-	68.0 \pm 16.4	N/A	
Duration of illness (y)	-	16.3 \pm 7.5	N/A	
Onset of illness (y)	-	23.6 \pm 5.8	N/A	
Number of hospitalization	-	4.3 \pm 4.3	N/A	
Medication (typical/atypical/both/none)	-	3/21/2/3	N/A	
Dose of chlorpromazine equivalents (mg/day)	-	238 \pm 146	N/A	
<i>Neuropsychological measures</i>				
WAIS	9.4 \pm 1.5	8.3 \pm 2.6	t(56) = 1.89	.065#
RPM	78.1 \pm 17.8	64.7 \pm 28.7	t(56) = 2.13	.038*

All patients and controls completed the Beck Depression Inventory (BDI; Beck et al., 1996). Symptom severity of schizophrenia in patients was assessed using the Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay et al., 1987). Chlorpromazine equivalents were computed (Woods, 2003). Score on verbal intelligence was assessed by digit span subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS; Weschsler, 1997). Score on nonverbal intelligence was assessed by Raven's progressive matrices (RPM; Raven et al., 1998) under time limited conditions (20 min).

Significant of p value are in bold.

* p < 0.05.

p < 0.1.

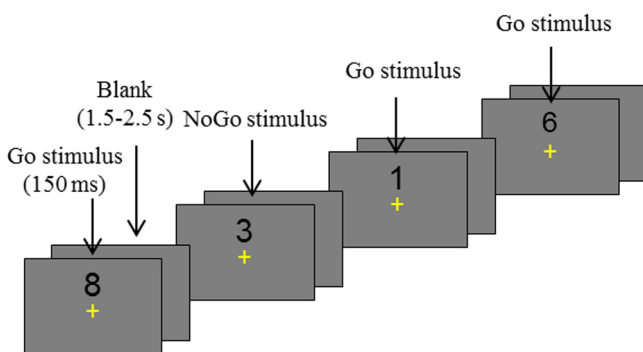


Fig. 1. Experimental design of the sustained attention to response task (SART; Robertson et al., 1997).

et al., 2005). The five allocated digit sizes subtended vertical angles of 1.39°, 1.66°, 1.92°, 2.18° and 2.45°, respectively, at a viewing distance of 70 cm. Digits were presented in black (45 cd/m²), 0.25° above a central yellow fixation cross on a gray background (60 cd/m²), on a standard 17-in. computer screen. They were presented in a single block of 810 trials (90 of each of the 9 digits) over a period of 30 min (Bonfond et al., 2010; Staub et al., 2015). Participants spent two minutes practicing, prior to start the task.

Before the task participants completed the motivation section of the Dundee Stress State Questionnaire (DSSQ; Matthews et al., 1999), which evaluates the respondent's motivation to perform the task. After the task, participants completed two questionnaires. Firstly, the thinking content section of the DSSQ, which evaluates the frequency of task-unrelated thoughts (Smallwood et al., 2003) they had while completing the previous task, which is an index of mind wandering. Secondly, the NASA-Task Load Index (NASA-TLX; Hart et al., 1988), was administered, it measures the perceived mental workload associated with the task by means of 6 rating scales (mental demand, physical demand, temporal demand, performance, effort, and frustration).

2.3. Behavioral analysis

The classic parameters of speed and accuracy, i.e. mean reaction times (RT), and percentage of commission errors (CE), were calculated. RT were calculated for Go trials, based on button press within a time window of 100–1500 ms. The percentage of CEs is the proportion of errors in NoGo trials relative to all NoGo trials. Moreover, the intra-individual coefficient of variance (ICV) was calculated by dividing the individual standard deviation of reaction time by the individual mean reaction time (Wagenmakers et al., 2007). An efficiency estimate (EE) was calculated by dividing the number of correct responses by the average reaction time for correct responses, EE is a ratio of the number of correct responses per unit time (Kurtz et al., 2001). This measurement takes account of speed-accuracy tradeoffs, combining accuracy and speed of responding in a single measurement.

2.4. EEG recordings and analysis

Electroencephalograms (EEG) were recorded with 64 Ag/AgCl BioSemi active electrodes mounted on an elastic cap. The electrodes were positioned according to the standard 10–20 system. The EEGs were recorded with a 0.01–500 Hz band-pass filter. Data were sampled at a rate of 512 Hz. Vertical and horizontal electrooculographic potentials (EOG) were recorded to monitor eye movements. Brain Vision Analyzer 2.1 software was used to analyze the data off-line. EEG were re-reference to average of the two ears. To correct eye movements, such as blink artifacts, we used the Gratton and Coles algorithm (Gratton et al., 1983). The data were digitally filtered with a 0.5 Hz (12 dB/oct) high-pass filter and a 30 Hz (12 dB/oct) low-pass filter.

Data were segmented into epochs of 400 ms before, to 1000 ms after stimulus onset. The epochs were baseline-corrected relative to the interval -200 ms to 0 ms. Individual channels were rejected in each epoch with physiological and motor artifacts recognized

Table 2
Results of the ANOVAs performed on behavioral data.

	Group		Effects of independent variables and their interactions							
	Controls		Patients		Group df = 1/56		Period df = 2/112		Group × Period df = 2/112	
	Mean	(SD)	Mean	(SD)	F	p	F	p	F	p
RT (ms)	315.06	(55.39)	365.15	(95.92)	6.37	0.014*	1.16	0.21	0.26	0.77
ICV	0.31	(0.08)	0.32	(0.10)	0.36	0.55	.65	0.52	0.08	0.91
CE (%)	26.0	(14.6)	24.5	(16.7)	0.17	0.69	.20	0.82	1.03	0.36
EE	0.78	(0.13)	0.69	(0.17)	5.82	0.019*	2.23	0.11	0.11	0.89

RT: reaction time, ICV: Intra-individual coefficient of variability, CE: commission errors, EE: efficiency estimate.

* $p < 0.05$.

within the interval -200 ms to 800 ms on the ground of the following criteria: a maximum voltage difference of less than 0.50 μV within 100 ms intervals; a voltage step of more than 50 μV between sample points; a maximum of 100 μV ; a minimum of -100 μV within a given segment; and a voltage difference of 100 μV within a given trial. ERPs were averaged separately for Go trials followed by a button press within a time window of 100 – 1500 ms and NoGo trials followed by a correct withhold. ERPs were averaged in patients based on 236.10 ± 5.87 Go trials in a1, 234.93 ± 7.39 Go trials in a2, 234.09 ± 5.90 Go trials in a3, 22.05 ± 4.96 NoGo trials in a1, 22.74 ± 4.79 NoGo trials in a2, 22.49 ± 5.37 NoGo trials in a3; and in controls based on 235.15 ± 5.91 Go trials in a1, 235.89 ± 5.45 Go trials in a2, 233.88 ± 8.70 Go trials in a3, 22.35 ± 3.49 NoGo trials in a1, 21.96 ± 4.57 NoGo trials in a2, 21.49 ± 5.27 NoGo trials in a3.

N2 was defined as the most negative peak value in a time window from 200 ms to 400 ms after stimulus onset, whereas the peak value for P3a, used for N2–P3 peak-to-peak amplitude, was defined as the most positive value in a time window from 300 to 600 ms after stimulus onset. The mean amplitude of N2 was defined within a 20 ms latency window centered on the peak latency of the component. The mean amplitude of the P3a was defined within a time window between 400 ms and 500 ms after stimulus onset. N2–P3 peak-to-peak amplitude was calculated by subtracting the peak value for N2 from the peak value for P3a. The N2 and P3a amplitudes were extracted from nine electrodes (F3, Fz, F4, FC3, FCz, FC4, C3, Cz and C4).

2.5. Statistical analysis

The task was separated into three periods of 10 min (a1/a2/a3) for behavioral and ERP data analysis. Behavioral data were subjected to an analysis of variance (ANOVAs), which included the between-subject factor group (patient/control) and the within-subject factor period (a1/a2/a3). To evaluate post-error slowing (PES) and pre-error speeding (PrES), mean response times in Go trials immediately preceding and following NoGo trials were subjected to an ANOVA that included the between-subject factor group (patient/control), the within-subject factors response type (correct withhold/commission error) and period (a1/a2/a3). ERP data were subjected to ANOVAs that included the between-subject factor group (patient/control) and the within-subject factors period (a1/a2/a3), stimulus type (Go trial/NoGo trial). In order to evaluate spatial diffusion of the ERPs, we also included the within-subject factors anteriority¹ (frontal/frontocentral/central) and laterality² (left/midline/right). *T*-tests were performed on subjective data. To observe relations between patients' clinical data and behavioral data, we used correlational analyses.

¹ Anteriority (frontal: F3, Fz and F4; frontocentral: FC3, FCz and FC4; central: C3, Cz and C4).

² Laterality (left: F3, FC3 and C3; midline Fz, FCz and Cz; right: F4, FC4 and C4).

3. Results

3.1. Behavioral data

Table 2 summarizes means, SDs, and the results of ANOVAs (main effects and interactions) performed on behavioral data. The ANOVAs revealed two significant main effects of group. The first concerned mean reaction times, $F(1,56) = 6.37$, $p = 0.014$, $\eta_p^2 = 0.102$, power = 0.70 : patients were slower than controls. The second concerned estimate efficiency (EE), $F(1,56) = 5.822$, $p = 0.019$, $\eta_p^2 = 0.094$, power = 0.66 , which was significantly higher in controls than in patients. No significant interaction between group and period has been observed, hence patients and controls had similar performance time-course.

ANOVAs performed on post-error slowing (PES) and pre-error speeding (PrES) revealed two the classic significant main effects of response type, respectively, $F(1,52) = 14.09$, $p = 0.00044$, $\eta_p^2 = 0.21$, power = 0.96 and $F(1,52) = 49.77$, $p < 0.00001$, $\eta_p^2 = 0.49$, power = 0.99 (Fig. 2). No significant interaction between group and period was revealed, suggesting that, all along the task, controls and patients had the same patterns of results: significantly longer response times after the commission of an error and shorter response time before a commission error.

3.2. Subjective data

T-tests performed on subjective data revealed only a significant difference between the two groups on the DSSQ thinking component $t(56) = 3.18$, $p = 0.002$. Controls indicated more task-unrelated thoughts than patients and thus more mind wandering. Concerning the motivation component of the DSSQ and the NASA, no *t*-test revealed any difference between the two groups.

3.3. ERP data

Only main and interactive effects of interest for the aim of the current study are described in the following section. Fig. 3 shows the grand average stimulus-locked the scalp topography of each ERP component as a function of group, stimulus type and period and the scalp topography of each ERP component as a function of group.

3.3.1. N2

The ANOVA performed on N2 amplitude revealed a significant main effect of group, $F(1,56) = 6.64$, $p = 0.013$, $\eta_p^2 = 0.11$, power = 0.72 , with higher N2 for controls than patients. A marginal interaction was observed between group and stimulus type, $F(1,56) = 3.49$, $p = 0.067$, $\eta_p^2 = 0.059$, power = 0.45 . Planned comparisons indicated that N2 was higher after the NoGo stimulus than the Go stimulus only in controls, $F(1,56) = 11.10$, $p = 0.0016$. Controls also had a higher N2 after the NoGo stimulus than patients,

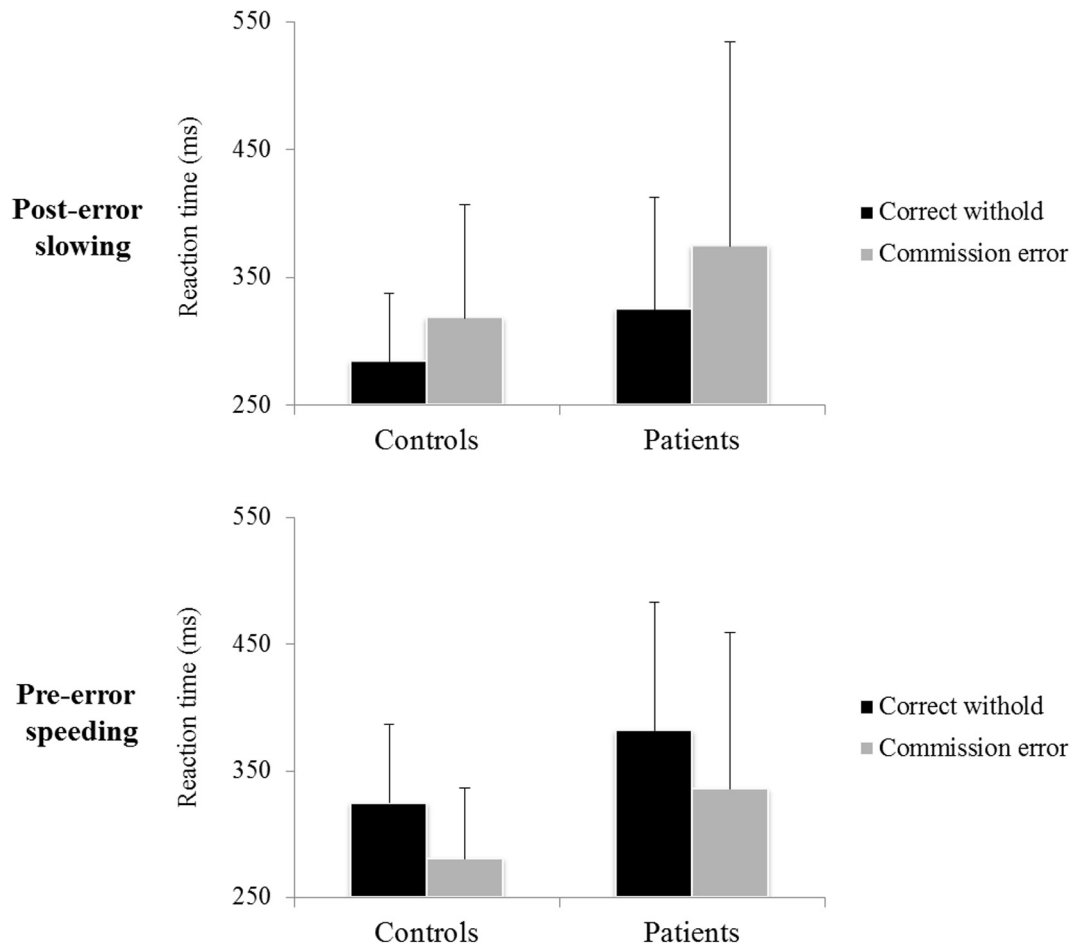


Fig. 2. Mean response times and standard error after (post-error slowing) and before (pre-error speeding) NoGo stimuli for correct withhold and commission error.

$F(1,56) = 9.53$, $p = 0.0031$. Furthermore, a significant interaction was observed between group, stimulus type and period, $F(2,112) = 5.22$, $p = 0.007$, $\eta_p^2 = 0.085$, power = 0.82 (Fig. 4). Post-hoc analysis indicated that controls showed a higher N2 after the NoGo stimulus than after the Go stimulus at a1 and a3 ($p = 0.00003$ and $p < 0.00001$ respectively) and patients showed a higher N2 after the NoGo stimulus than after the Go stimulus at a1 only ($p = 0.004$). A significant interaction was revealed between group and laterality $F(2,112) = 7.44$, $p = 0.0009$, $\eta_p^2 = 0.12$, power = 0.94. Post-hoc analysis indicated that patients and controls had higher N2 at midline than left or right localizations ($p = 0.02$ and $p = 0.00005$ respectively for patients and $p = 0.00001$ and $p = 0.00001$ respectively for controls). In order to clarify this interactive effect, we used an individual diffusion index³ (Rentrop et al., 2011). The ANOVA performed on this index, revealed a significant main effect of group, $F(1,56) = 10.64$, $p = 0.0019$, $\eta_p^2 = 0.159$, power = 0.89, patients had smaller index ($-0.36 \pm 2.58 \mu V$) than controls ($-2.32 \pm 3.23 \mu V$).

3.3.2. P3a

The ANOVA performed on P3a amplitude revealed the classic main effect of stimulus type, $F(1,56) = 108.26$, $p < 0.00001$, $\eta_p^2 = 0.66$, power = 0.99, with a higher P3a after the NoGo than after the Go stimulus. No interaction between group and stimulus type

was observed $F(1,56) = 0.09$, $p = 0.76$, $\eta_p^2 = 0.007$, power = 0.06. No main effect of group was revealed, $F(1,56) = 2.48$, $p = 0.12$, $\eta_p^2 = 0.04$, power = 0.34, nor other interaction including the between-subject factor group was observed.

3.3.3. N2-P3

The ANOVA performed on N2-P3 amplitude revealed a main effect of stimulus type, $F(1,56) = 102.70$, $p < 0.00001$, $\eta_p^2 = 0.65$, power = 0.99: higher amplitude after NoGo than after Go stimulus. A significant main effect of group, $F(1,56) = 6.86$, $p = 0.011$, $\eta_p^2 = 0.11$, power = 0.73, with a higher amplitude for controls than patients, was observed. Furthermore, a marginal interaction was observed between group and period, $F(2,112) = 3.03$, $p = 0.052$, $\eta_p^2 = 0.051$, power = 0.58 (Fig. 5). Planned comparisons indicated that the amplitude decreased between a1 and a2 and between a1 and a3 for patients ($F(1,56) = 6.29$, $p = 0.015$ and $F(1,56) = 4.03$, $p = 0.049$ respectively), while it increased between a2 and a3 for controls ($F(1,56) = 6.79$, $p = 0.011$). The amplitude was higher for controls than patients only significantly at a2 and a3 and marginally at a1 ($F(1,56) = 6.17$, $p = 0.016$; $F(1,56) = 8.53$, $p = 0.005$ and $F(1,56) = 3.73$, $p = 0.059$ respectively).

3.4. Correlation

The correlational analysis between clinical data and behavioral data, revealed a positive association, in the first period a1, between onset of illness and reaction time ($r = 0.409$, $p = 0.028$) and a negative association between onset of illness and EE ($r = 0.439$,

³ This index is calculated by subtracting lateral from midline frontal amplitudes: $((Fz - F7) + (Fz - F8))/2$. More negative index means less diffuse activation of the N2. This index was subjected to ANOVA that included the between-subject factor group (patient/control) and the within-subject factors period (a1/a2/a3), stimulus type (Go trial/NoGo trial).

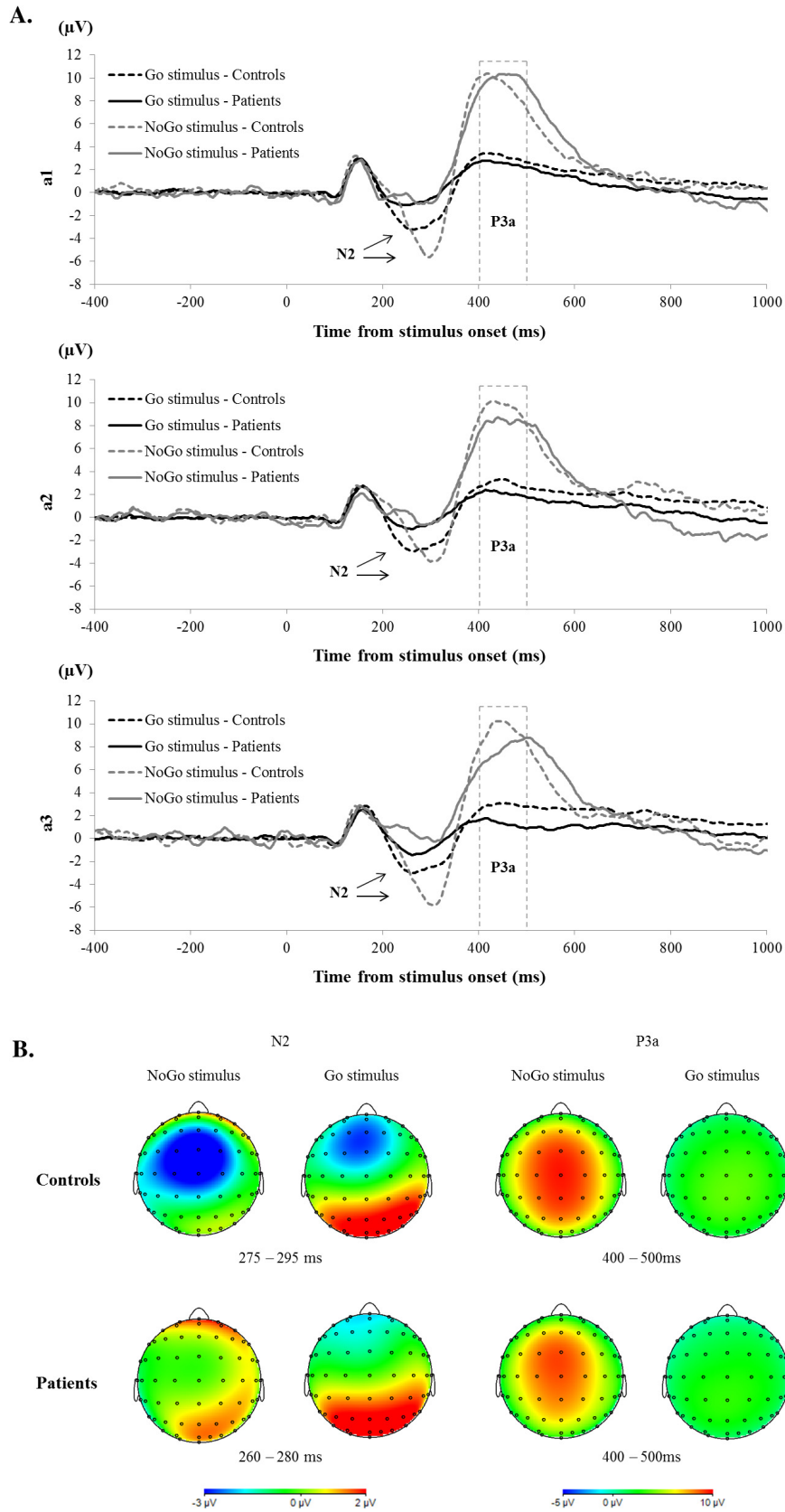


Fig. 3. (A) Stimulus-locked ERP waveforms as a function of group, stimulus type and period (a1/a2/a3) at electrode site FCz. (B) Scalp topographies of each ERP component as a function of group and stimulus type. The images represent activity on the scalp at the time corresponding to the maximum amplitude of each component.

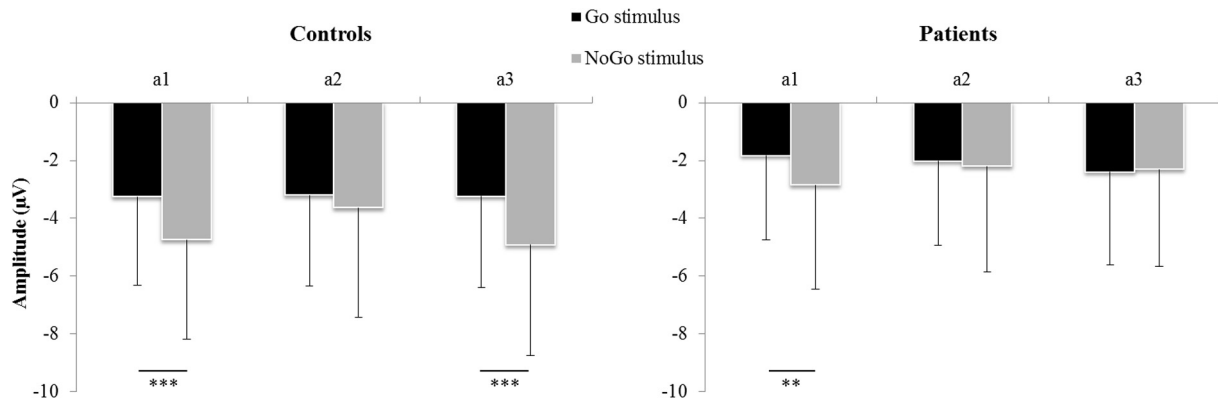


Fig. 4. Mean N2 amplitudes and standard errors for controls and patients as a function of stimulus type and period (**: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$).

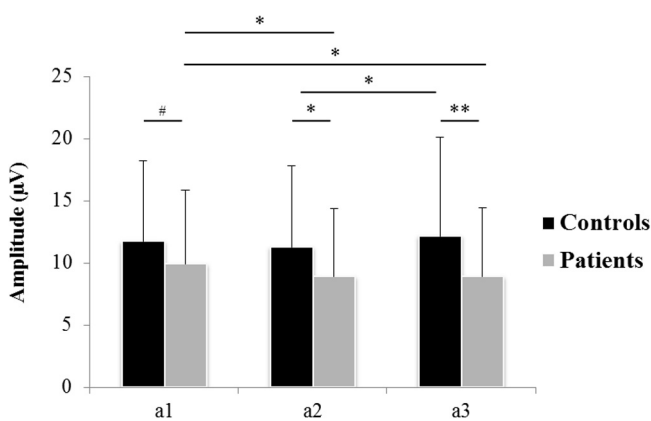


Fig. 5. N2-P3 peak-to-peak amplitudes and standard errors for controls and patients as a function of period (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, #: $p < 0.1$).

$p = 0.017$). No other significant correlation was found; we did not find any associations between symptomatology, duration of illness, medication and performances.

4. Discussion

The purpose of our study, combining behavioral and ERP measurements, was to assess, with a time-on-task approach, sustained attention ability in patients with schizophrenia, and to investigate mechanisms of conflict monitoring underlying this ability. Our results revealed spared sustained attention ability in patients with schizophrenia. We also showed that patients present specific conflict monitoring impairment over the time-course of the task. It should be recalled that our patients had mild symptoms, low dose of medication and a long duration of illness.

4.1. Spared sustained attention ability in patients

Behavioral results showed a similar performance time-course for patients and healthy subjects. Patients, as well as healthy subjects, could maintain a steady level of performance throughout the task, with neither of the groups exhibiting a vigilance decrement. Neither accuracy nor response speed varied over the time-course of the task in either group. The result on stable response speed throughout the 30 min of the task is in keeping with the only other study conducted on sustained attention ability in schizophrenia and using a Go/NoGo task to assess time-on-task effects (Sanz et al., 2012). This finding also builds on the significant number of studies showing sustained attention ability over time to be spared

in schizophrenia, with Continuous Performance Tasks (Addington et al., 1997; Buchanan et al., 1997; Rund et al., 1998; Fleck et al., 2001; Jones et al., 2001; Egeland et al., 2003; Sponheim et al., 2006; Birkett et al., 2007) or the Sustain Attention Task (Mar et al., 1996; Demeter et al., 2013). With respect to the efficiency estimate, a parameter that has the advantage of being less biased by the psychomotor retardation usually observed in schizophrenia (an effect found in the present study on reaction times), we highlighted, in accordance with other studies, an overall lower efficiency estimate in patients, i.e. globally for the whole task (Chan et al., 2004; Chan et al., 2009a). In addition we found that this efficiency is maintained throughout the task for both controls and patients. Moreover, concerning post-error slowing and pre-error speeding, both groups did not differ significantly. The similar performance adjustment between patients and controls revealed that patients' speed/accuracy tradeoff function, as previously suggested, is intact (Bates et al., 2002; Mathalon et al., 2002; Polli et al., 2006; Perez et al., 2012; Minzenberg et al., 2014). It should also be noted that even if we did not find associations between duration of illness and performances, previous study revealed a correlation between duration of illness and sustained attention (Chan et al., 2009b).

Our behavioral results showed clearly no impairment in the ability to inhibit a well-learned response on rare occasions throughout the 30 min of the task. Contrary to the common belief, patients with schizophrenia may not have deficits in sustained attention *per se*, when they performed a simple task (Demeter et al., 2013).

4.2. Differentiated effects of time-on-task on conflict monitoring in both groups

With regard to ERP indices relating to conflict monitoring, and in particular conflict detection (N2), our results revealed that overall conflict detection was attenuated in patients, as reflected first by a lower N2 in NoGo stimuli in comparison to controls and second, by similar processing in Go and NoGo stimuli. Such specificities had already been reported (Rentrop et al., 2011; Araki et al., 2016) and linked to a functional impairment of the anterior cingulate cortex during conflict processing (McNeely et al., 2003; Minzenberg et al., 2014). Additionally, and in accordance with the literature, our data revealed that the N2 spatial distribution was more wide-spread in patients (Kiehl et al., 2000; Rentrop et al., 2011). This specificity has been suggested to reflect a compensatory recruitment of additional brain areas (Rentrop et al., 2011).

More interestingly, the time-on-task analysis allowed us to specify the timing of the conflict detection impairment in patients.

Indeed, it was only in the last period of the task that patients differed from controls. During the first two periods, patients and controls had similar implementation of conflict detection, but whereas controls' conflict detection recovered in the last part of the task, patients' did not. This result may suggest a deficit in recovery processes which counteracts the conflict detection decline, rather than a deficit in conflict detection *per se*. Such an interpretation has already been suggested, on a behavioral level, though, by Demeter et al. (2013) with respect to the study carried out by Hahn et al. (2012), in which patients and controls exhibited the same decline of sustained attention performance at the beginning of the task before performance recovered, but only in controls. According to Hahn et al. (2012), this problem with patients' recovery process could reflect either an impaired internal feedback mechanism, the function of which is to signal the need for additional resources or a lack of sufficient additional resources. Our results regarding the N2-P3 complex rather suggest a lack of sufficient additional resources. Indeed in patients, the amount of attention allocation decreased from the beginning to the end of the task, while it increased in healthy subjects. In controls, this amount of attention allocation increase could be part of the recovery process, which, by contrast, patients did not implement. Such attention allocation impairment has already been evidenced in patients (McNeely et al., 2003; Sponheim et al., 2006). Our time-on-task approach allowed specifying the timing of its onset. We could argue that this depletion in attentional resources could lead to vigilant decrement with a longer or more demanding task.

Furthermore, our subjective data revealed that controls reported more task-unrelated thoughts than patients and thus more mind wandering. Insofar as mind wandering relies on default mode network activation, our result may be linked to a recent study. As recently shown, lapses (i.e. commission errors) were supported by different networks in healthy participants and patients with schizophrenia (Phillips et al., 2015). In healthy controls, the default mode network activation underlined lapses, whereas in patients deactivations in frontal-parietal control network regions underlined lapses. These findings suggest a supplementary origin of lapses in patients derived from a depletion in attentional resources, rather than intrusive task-irrelevant thoughts. Consequently, our subjective data also support the idea that the patients' deficit in recovery process would reflect a lack of sufficient additional resources.

Finally, as regards conflict resolution, i.e. response inhibition, P3a revealed differences in the modulation between Go and NoGo stimuli in both groups and no reduction in patients with schizophrenia. Conflict resolution was therefore preserved in patients, overall and through the task. This is in line with their stable level of correct withhold all along the task and consistent with the study conducted by Araki et al. (2016) who has suggested intact response inhibition in schizophrenia when the task put minimal cognitive demands. Besides, contrary to previous studies (Weisbrod et al., 2000; Chun et al., 2013), we did not find differences in P3a spatial distribution in patients.

Such profile of results (preserved conflict resolution and impaired conflict detection) has already been highlighted in one study with patients with schizophrenia (Araki et al., 2016) and in another one in Parkinson's disease (Beste et al., 2010). Furthermore, Beste et al. (2010) proposed that while the nigrostriatal system may modulate N2 amplitude (conflict detection), the mesocortico-limbic dopamine system may modulate P3a amplitude (conflict resolution). This explanation makes sense in patients with schizophrenia and in particular in our sample of patients with great symptoms variability. In one hand, the impairment in conflict detection may rely on alteration previously evidenced in substantia nigra (Jabs et al., 2001; Williams et al., 2014). In the other hand, preserved conflict resolution may be explained by the fact that

mesocortico-limbic dopamine system is altered differently according to clinical symptoms. Specifically, hyperactive mesolimbic dopamine system may underline positive symptoms, whereas hypoactive mesocortical dopaminergic system may underline negative and cognitive symptoms (Weinberger, 1987; Davis et al., 1991).

4.3. Conclusion

The present study revealed that patients were able to maintain a stable level of performance throughout the 30 min of the well-known SART. Our results highlighted the value of using a time-on-task approach to investigate neural conflict monitoring mechanisms underlying sustained attention ability in schizophrenia. Indeed, patients presented preserved conflict resolution but impaired conflict detection, specifically at the end of the task. This impairment may rely on deficit in recovery processes, rather than a deficit in conflict detection *per se*.

Acknowledgments

We wish to thank the individuals with schizophrenia and healthy subjects who participated in this work. In addition, we thank the staff of the unit 1114 of the French National Institute for Health and Medical Research (INSERM). This research was supported by MESR grant allocated to first author.

Conflict of interest: None of the authors have potential conflicts of interest to be disclosed.

References

- Addington J, Addington D. Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 1997;23:197–204.
- American Psychiatric Association A, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders; 2004.
- Araki T, Kirihara K, Koshiyama D, Nagai T, Tada M, Fukuda M, et al. Intact neural activity during a Go/No-go task is associated with high global functioning in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2016;70:278–85.
- Bates AT, Kiehl KA, Laurens KR, Liddle PF. Error-related negativity and correct response negativity in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1454–63.
- Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri WF. Comparison of Beck Depression Inventories-IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996;67:588–97.
- Beste C, Willemsen R, Saft C, Falkenstein M. Response inhibition subprocesses and dopaminergic pathways: basal ganglia disease effects. *Neuropsychologia* 2010;48:366–73.
- Birkett P, Sigmondsson T, Sharma T, Touloupoulou T, Griffiths TD, Reveley A, et al. Reaction time and sustained attention in schizophrenia and its genetic predisposition. *Schizophr Res* 2007;95:76–85.
- Bleuler E. *Dementia Praecox or the group of Schizophrenias*. New York (NY): International Universities Press; 1950.
- Bonnefond A, Doignon-Camus N, Touzalin-Chretien P, Dufour A. Vigilance and intrinsic maintenance of alert state: an ERP study. *Behaviour Brain Res* 2010;211:185–90.
- Buchanan RW, Strauss ME, Breier A, Kirkpatrick B, Carpenter Jr WT. Attentional impairments in deficit and nondeficit forms of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:363–70.
- Buzzell GA, Fedota JR, Roberts DM, McDonald CG. The N2 ERP component as an index of impaired cognitive control in smokers. *Neurosci Lett* 2014;563:61–5.
- Chan RC, Chen EY, Cheung EF, Chen RY, Cheung HK. A study of sensitivity of the sustained attention to response task in patients with schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2004;115:114–21.
- Chan RC, Wang Y, Cheung EF, Cui J, Deng Y, Yuan Y, et al. Sustained attention deficit along the psychosis proneness continuum: a study on the Sustained Attention to Response Task (SART). *Cogn Behav Neurol* 2009a;22:180–5.
- Chan WY, Chia MY, Yang GL, Woon PS, Sitoh YY, Collinson SL, et al. Duration of illness, regional brain morphology and neurocognitive correlates in schizophrenia. *Ann Acad Med Singapore* 2009b;38:388–98.
- Chun J, Karam ZN, Marzinzik F, Kamali M, O'Donnell L, Tso IF, et al. Can P300 distinguish among schizophrenia, schizoaffective and bipolar I disorders? An ERP study of response inhibition. *Schizophr Res* 2013;151:175–84.
- Daffner KR, Scinto LF, Calvo V, Faust R, Mesulam MM, West WC, et al. The influence of stimulus deviance on electrophysiologic and behavioral responses to novel events. *J Cogn Neurosci* 2000;12:393–406.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiat* 1991;148:1474–86.

- Demeter E, Guthrie SK, Taylor SF, Sarter M, Lustig C. Increased distractor vulnerability but preserved vigilance in patients with schizophrenia: evidence from a translational Sustained Attention Task. *Schizophr Res* 2013;144:136–41.
- Dockree PM, Bellgrove MA, O'Keefe FM, Moloney P, Aimola L, Carton S, et al. Sustained attention in traumatic brain injury (TBI) and healthy controls: enhanced sensitivity with dual-task load. *Exp Brain Res* 2006;168:218–29.
- Dockree PM, Kelly SP, Robertson IH, Reilly RB, Foxe JJ. Neurophysiological markers of alert responding during goal-directed behavior: a high-density electrical mapping study. *Neuroimage* 2005;27:587–601.
- Dockree PM, Kelly SP, Roche RA, Hogan MJ, Reilly RB, Robertson IH. Behavioural and physiological impairments of sustained attention after traumatic brain injury. *Brain Res Cogn Brain Res* 2004;20:403–14.
- Donkers FC, van Boxtel GJ. The N2 in go/no-go tasks reflects conflict monitoring not response inhibition. *Brain Cogn* 2004;56:165–76.
- Donohoe G, Corvin A, Robertson IH. Are the cognitive deficits associated with impaired insight in schizophrenia specific to executive task performance? *J Nerv Ment Dis* 2005;193:803–8.
- Donohoe G, Corvin A, Robertson IH. Evidence that specific executive functions predict symptom variance among schizophrenia patients with a predominantly negative symptom profile. *Cogn Neuropsychiatry* 2006;11:13–32.
- Egeland J, Rund BR, Sundet K, Landro NI, Asbjørnsen A, Lund A, et al. Attention profile in schizophrenia compared with depression: differential effects of processing speed, selective attention and vigilance. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:276–84.
- Falkenstein M, Hoormann J, Hohnsbein J. ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta Psychol (Amst)* 1999;101:267–91.
- Fleck DE, Sax KW, Strakowski SM. Reaction time measures of sustained attention differentiate bipolar disorder from schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;52:251–9.
- Gratton G, Coles MG, Donchin E. A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;55:468–84.
- Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996;153:321–30.
- Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophr Bull* 2000;26:119–36.
- Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 2004;72:41–51.
- Hahn B, Robinson BM, Kaiser ST, Matveeva TM, Harvey AN, Luck SJ, et al. Kraepelin and Bleuler had it right: people with schizophrenia have deficits sustaining attention over time. *J Abnorm Psychol* 2012;121:641–8.
- Hart SG, Staveland LE. Development of NASA-TLX (Task Load Index): Results of Empirical and Theoretical Research. In: Peter AH, Najmedin M, editors. *Advances in Psychology: North-Holland*; 1988. p. 139–83.
- Jabs BE, Berg D, Merschdorf U, Bartsch AJ, Pfuhlmann B. Differences in substantia nigra echogenicity of nosological subtypes within the schizophrenic spectrum. A preliminary transcranial ultrasound study. *Neuropsychobiology* 2001;44:183–6.
- Jones LA, Cardno AG, Sanders RD, Owen MJ, Williams J. Sustained and selective attention as measures of genetic liability to schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;48:263–72.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261–76.
- Kiehl KA, Smith AM, Hare RD, Liddle PF. An event-related potential investigation of response inhibition in schizophrenia and psychopathy. *Biol Psychiatry* 2000;48:210–21.
- Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia* (translated by RM Barclay, facsimile edition published in 1971). New York: Krieger; 1919.
- Kurtz MM, Ragland JD, Bilker W, Gur RC, Gur RE. Comparison of the continuous performance test with and without working memory demands in healthy controls and patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;48:307–16.
- Liddle P, Friston K, Frith C, Hirsch S, Jones T, Frackowiak R. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;160:179–86.
- Mäki-Marttunen V, Kuusinen V, Brause M, Perakyla J, Polvivaara M, dos Santos Ribeiro R, et al. Enhanced attention capture by emotional stimuli in mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2015;32:272–9.
- Mar CM, Smith DA, Sarter M. Behavioural vigilance in schizophrenia. Evidence for hyperattentional processing. *Br J Psychiatry* 1996;169:781–9.
- Mathalon DH, Fedor M, Faustman WO, Gray M, Askari N, Ford JM. Response-monitoring dysfunction in schizophrenia: an event-related brain potential study. *J Abnorm Psychol* 2002;111:22–41.
- Matthews G, Joyner L, Gilliland K, Campbell S, Falconer S, Huggins J. Validation of a comprehensive stress state questionnaire: towards a state big three. *Pers Psychol Eur* 1999;7:335–50.
- McNeely HE, West R, Christensen BK, Alain C. Neurophysiological evidence for disturbances of conflict processing in patients with schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2003;112:679–88.
- Minzenberg MJ, Gomes GC, Yoon JH, Swaab TY, Carter CS. Disrupted action monitoring in recent-onset psychosis patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2014;221:114–21.
- Nieuwenhuis S, Yeung N, van den Wildenberg W, Ridderinkhof KR. Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003;3:17–26.
- Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;72:29–39.
- Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1984;10:160–203.
- O'Grada C, Barry S, McGlade N, Behan C, Haq F, Hayden J, et al. Does the ability to sustain attention underlie symptom severity in schizophrenia? *Schizophr Res* 2009;107:319–23.
- Parasuraman R, Warm JS, See JE. Brain systems of vigilance. In: Parasuraman R, editor. *The attentive brain*. Cambridge (MA): MIT Press; 1998. p. 221–56.
- Perez VB, Ford JM, Roach BJ, Woods SW, McGlashan TH, Srihari VH, et al. Error monitoring dysfunction across the illness course of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2012;121:372–87.
- Phillips RC, Salo T, Carter CS. Distinct neural correlates for attention lapses in patients with schizophrenia and healthy participants. *Front Hum Neurosci* 2015;9:502.
- Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2128–48.
- Polli FE, Barton JJ, Vangel M, Goff DC, Iguchi L, Manoach DS. Schizophrenia patients show intact immediate error-related performance adjustments on an antisaccade task. *Schizophr Res* 2006;82:191–201.
- Raven J, Raven JC, Court JH. *Advanced progressive matrices: Oxford Psychologists Press*; 1998.
- Rentrop M, Roth A, Rodewald K, Simon J, Metzler S, Walther S, et al. Temporal variability and spatial diffusion of the N2 event-related potential in high-functioning patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;131:206–13.
- Robertson IH, Manly T, Andrade J, Baddeley BT, Yiend J. 'Oops!': Performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. *Neuropsychologia* 1997;35:747–58.
- Rund BR, Zeiner P, Sundet K, Oie M, Bryhn G. No vigilance deficit found in either young schizophrenic or ADHD subjects. *Scand J Psychol* 1998;39:101–7.
- Sanz JC, Gomez V, Vargas ML, Marin JJ. Dimensions of attention impairment and negative symptoms in schizophrenia: a multidimensional approach using the conners continuous performance test in a Spanish population. *Cogn Behav Neurol* 2012;25:63–71.
- Shakow D. Segmental set. *Arch Gen Psychiatry* 1962;6:1–17.
- Smallwood J, Obonsawin M, Heim D. Task unrelated thought: the role of distributed processing. *Conscious Cogn* 2003;12:169–89.
- Sponheim SR, McGuire KA, Stanwyck JJ. Neural anomalies during sustained attention in first-degree biological relatives of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2006;60:242–52.
- Staub B, Doignon-Camus N, Marques-Carneiro JE, Bacon E, Bonnefond A. Age-related differences in the use of automatic and controlled processes in a situation of sustained attention. *Neuropsychologia* 2015;75:607–16.
- van Veen V, Carter CS. The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiol Behav* 2002;77:477–82.
- Wagenmakers EJ, Brown S. On the linear relation between the mean and the standard deviation of a response time distribution. *Psychol Rev* 2007;114:830–41.
- Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660–9.
- Weisbrod M, Kiefer M, Marzink F, Spitzer M. Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task. *Biol Psychiatry* 2000;47:51–60.
- Weschler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition*. Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée (ECPA); 1997.
- Williams MR, Galvin K, O'Sullivan B, MacDonald CD, Ching EW, Turkheimer F, et al. Neuropathological changes in the substantia nigra in schizophrenia but not depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014;264:285–96.
- Wing VC, Bacher I, Sacco KA, George TP. Neuropsychological performance in patients with schizophrenia and controls as a function of cigarette smoking status. *Psychiatry Res* 2011;188:320–6.
- Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:663–7.

ANALYSES COMPLEMENTAIRES

En complément à ce premier travail d'analyse, d'autres analyses relatives aux mécanismes de contrôle cognitif associés aux modes proactif et évaluatif ont été réalisées. Si aucune étude n'a, à notre connaissance, exploré ces deux modes de contrôle en situation d'attention soutenue chez des patients souffrant de schizophrénie, des données récentes, suggèrent que l'altération du mode de contrôle proactif, qui repose sur l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral, pourrait être un marqueur de la schizophrénie (Lesh et al., 2013). En effet, plusieurs études ont mis en évidence une activation réduite du cortex préfrontal dorsolatéral et du cortex pariétal chez les patients comparativement aux sujets sains (Edwards et al., 2010; Fassbender et al., 2014; Lesh et al., 2013; Yoon et al., 2008). Ce déficit de proactif a également été mis en évidence grâce à des mesures comportementales. En effet, des indicateurs comportementaux ont été associés au mode de contrôle proactif. Plus précisément, la variabilité du temps de réaction (TR), et les TR longs (τ), ont été interprétés comme reflétant des lapses de contrôle proactif (Fassbender et al., 2014). Le modèle ex-Gaussien, permet de quantifier le degré des TR les plus longs. Ce modèle représente la distribution des TR en deux composants : une distribution normale et une distribution exponentielle qui a une traîne (queue ou appendice) vers le côté droit (Leth-Steensen, Elbaz, & Douglas, 2000) (Leth-Steensen, et al., 2000) (Leth-Steensen et al., 2000). Cette traîne correspond aux TR les plus longs. Le modèle ex-Gaussien fournit donc à la fois l'écart standard de la composante normale (σ) et la valeur de la composante exponentielle (τ). La variabilité intra-individuelle est la somme de σ et τ . Les études s'appuyant sur ce modèle et qui ont été menées avec des patients souffrant de schizophrénie, ont révélé chez ces sujets une plus grande variabilité du TR et des TR plus longs, c'est-à-dire un τ plus élevé (Fassbender, et al., 2014; Kieffaber et al., 2006; Rentrop et al., 2010). Ceci a été interprété comme reflétant un nombre plus élevé de lapses du mode proactif chez les patients (Fassbender et al., 2014). A notre connaissance, aucune étude en ERP n'a été menée pour explorer le mode de contrôle proactif chez les patients. Plusieurs, par contre, se sont intéressées aux

Moyenne \pm écart-type	Témoins (n=24)	Patients (n=24)	test	p value
<i>Données démographiques</i>				
âge (années)	39.2 \pm 7.9	40.9 \pm 8.8	t(46)=-0.69	NS
Femmes/hommes	9/15	9/15		
Education (années)	12.2 \pm 2.7	12.3 \pm 2.8	t(46)=-0.11	NS
Smoking (jamais/ancien fumeur/fumeur)	13/4/6	10/1/13		
Cigarettes/jour si fumeur actuelle	8.4 \pm 4.3	20.6 \pm 8.2	t(17)=-3.37	p<.01
Caféine (tasses/jour)	2.2 \pm 1.5	3.8 \pm 3.6	t(45)=-2.06	p<.05
Alcool (verre/semaine)	2.5 \pm 2.7	1.6 \pm 2.6	t(45)=1.21	NS
<i>Mesures cliniques</i>				
BDI	3.7 \pm 4.8	9.4 \pm 4.9	t(45)=-3.22	p<.01
PANSS symptômes positifs	-	17.2 \pm 5.2	NA	
PANSS symptômes négatifs	-	18.3 \pm 5.5	NA	
PANSS symptômes généraux	-	32.8 \pm 10.1	NA	
PANSS total	-	68.2 \pm 17.0	NA	
Durée de la pathologie (années)	-	16.7 \pm 8.1	NA	
Age de début de la pathologie (années)	-	24.3 \pm 6.0	NA	
Nombre d'hospitalisation	-	3.9 \pm 4.4	NA	
Type de traitement (typique/atypique/les deux/sans)	-	4/16/1/3	NA	
Dose d'équivalent-chlorpromazine (mg/jour)	-	274 \pm 122	NA	
<i>Mesures neuropsychologiques</i>				
WAIS	9.3 \pm 1.5	8.1 \pm 2.5	t(46)=2.11	p<.05
RPM	77.6 \pm 17.9	65.5 \pm 28.4	t(46)=1.76	P=.084

Tableau 4 - Données démographiques, cliniques et neuropsychologiques des participants.

Tous les participants ont complété la BDI (Beck et al., 1996). La sévérité des symptômes des patients a été évaluée avec la PANSS (Kay et al., 1987). Les équivalents de chlorpromazine ont été calculés avec la méthode de Woods (2003). Les scores d'intelligence verbale ont été évalués par le sous-test mémoire des chiffres de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes (« Wechsler Adult Intelligence Scale » : WAIS; Wechsler, 1997). Les scores d'intelligence non verbale ont été évalués à l'aide des matrices progressives de Raven (MPR ; Raven et al., 1998) avec une contrainte de temps limitée à 20 minutes .

mécanismes de contrôle évaluatif et ont révélé, à l'exception de la détection préconsciente de l'erreur (ERN), une relative préservation de ces mécanismes dans la schizophrénie (Alain et al., 2002; Bates et al., 2002 ; Bates et al., 2004; Mathalon et al., 2002; Minzenberg et al., 2014; Perez et al., 2012; Polli et al., 2006).

L'objectif de ces analyses complémentaires était donc d'explorer plus en avant les mécanismes de contrôle proactif et évaluatif engagés lors de la réalisation d'une tâche d'attention soutenue. Dans ce but, nous avons utilisé la SART et combiné mesures comportementales, subjectives et ERPs. A la lumière des données de la littérature, nous nous attendions à une altération du mode de contrôle proactif et à une relative préservation du contrôle évaluatif.

Méthodes

Participants

Vingt-quatre patients et 24 témoins appariés sur des critères d'âge, de sexe et de niveau d'études ont été inclus dans ces analyses. Un minimum de six essais est nécessaire pour évaluer les ERPs relatifs aux mécanismes de contrôle évaluatif (ERN et Pe) (Olvet & Hajcak, 2009; Pontifex et al., 2010). Ainsi, cinq patients et 5 témoins appariés ont été exclus de ces analyses complémentaires. Les données démographiques, cliniques et neuropsychologiques sont présentées tableau 4.

Analyses comportementales

Les paramètres ex-Gaussien (σ et τ) (Leth-Steensen et al., 2000), ont été estimés grâce au package 'retimes' sur R (Massidda & Massidda, 2013). Ces deux paramètres ont permis d'estimer la variabilité intra-individuelle du TR selon l'équation : $IIV = \sigma + \tau$. Seuls τ et IIV ont été évalués comme indicateurs du mode proactif.

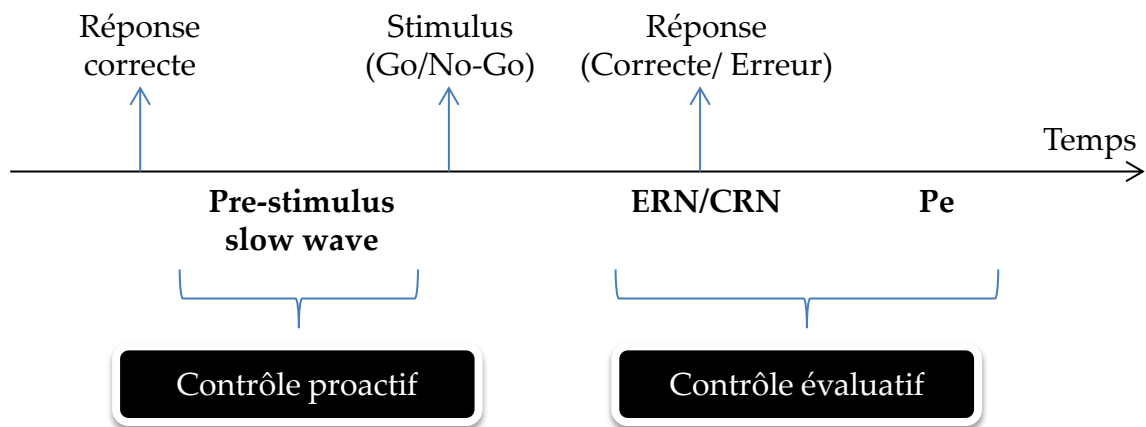


Figure 12 - Séquence des événements.

La pre-stimulus slow wave, associée au mode de contrôle proactif, a été moyennée sur les réponses correctes aux essais Go. Les amplitudes de la CRN, de l'ERN et de la Pe (mode de contrôle évaluatif), ont été moyennées sur les réponses correctes sur les essais Go et les erreurs de commissions sur les essais NoGo.

Enregistrement et analyses EEG

La méthodologie pour l'enregistrement et les rejections d'artefacts est identique à celle utilisée dans l'étude 1. La segmentation a été faite sur les réponses. Plus précisément, les données ont été segmentées de 400 ms avant à 1000 ms après la réponse. La ligne de base a été corrigée relativement à un intervalle de -400 ms à -200 ms.

La figure 12 résume les indicateurs ERPs associés aux modes de contrôle proactif et évaluatif et leur méthodologie de calcul. Pour la pre-stimulus slow wave, les segments ont été moyennés uniquement sur les réponses correctes aux essais Go. Son amplitude a été mesurée sur une fenêtre allant de 250 ms à 450 ms après la réponse sur l'électrode Pz. Pour les composants ERPs relatifs au mode de contrôle évaluatif, les segments ont été moyennés sur les réponses correctes aux essais Go et sur les erreurs aux essais NoGo séparément. Les amplitudes de la CRN et de l'ERN ont été évaluées par une mesure pic à pic en soustrayant l'amplitude du pic le plus négatif dans une fenêtre allant de -50 ms à +100 ms autour de la réponse à l'amplitude du pic le plus positif dans une fenêtre allant de -100 ms à la réponse. Pour la CRN et l'ERN, les amplitudes ont été prises sur l'électrode FCz. La Pe a été définie comme l'amplitude moyenne entre 150 ms et 500 ms après la réponse. L'amplitude de la Pe a été extraite au niveau de l'électrode CPz.

Analyses statistiques

Pour l'analyse des données comportementales et ERPs, la tâche a été divisée en trois périodes égales de 10 minutes (p1/p2/p3). Les données démographiques, cliniques et neuropsychologiques ont été analysées avec le test t de Student. Des analyses de variance (ANOVAs) ont été réalisées sur les données comportementales, elles incluaient le facteur inter-sujets groupe (patient/témoins) et le facteur intra-sujets période (p1/p2/p3). Les ANOVAs réalisées sur les ERPs incluaient le facteur inter-sujets groupe (patient/témoins) et les facteurs intra-sujets période (p1/p2/p3) et type de réponse (réponse correcte/erreur de commission). Ce dernier facteur était uniquement inclus pour les ANOVAs réalisées sur les composants ERPs du monitoring des performances.

	Groupe				Effet des variables indépendantes et de leurs interactions					
	Témoins		Patients		Groupe df = 1/46		Période df = 2/92		Groupe × Période df = 2/92	
	Moyenne	(SD)	Moyenne	(SD)	F	p	F	p	F	p
TR (ms)	312,6	(52)	369,3	(77,9)	8.81	.005	1.17	NS	1.23	NS
ICV	0,3	(0,07)	0,3	(0,07)	.40	NS	.77	NS	.02	NS
Tau	89,8	(42,6)	107,6	(37,8)	2.34	NS	2.05	NS	.08	NS
IIV	142,3	(59,7)	170,7	(60,3)	2.69	NS	.72	NS	.05	NS
CE (%)	0,26	(0,14)	0,23	(0,15)	.44	NS	.87	NS	1.94	NS
EE	0,78	(0,12)	0,67	(0,14)	7.89	<.01	1.37	NS	.56	NS

Tableau 5 - Moyennes et écart-type des données comportementales et résultats des ANOVAs.

TR: temps de réaction, ICV: coefficient de la variance intra-individuelle, IIV: Variabilité individuel du TR, CE: erreurs d'inhibition, EE: efficacité estimée, SD: écart-type.

Résultats

Données subjectives

Un test-t réalisé sur la partie « thinking content » du DSSQ (Matthews et al., 1999) a révélé une différence significative entre les groupes, $t(46)=-2.17$, $p<.05$: les témoins ont rapporté avoir eu plus de pensées non liées à la tâche que les patients. Concernant la NASA-tlx, seul le test-t fait sur l’item « demande mentale » a révélé une différence marginale entre les groupes, $t(45)=-1.94$, $p=.059$. Les patients ont jugé la tâche mentalement plus demandeuse que les contrôles.

Données comportementales

Le tableau 5 résume les moyennes et écart types des données comportementales ainsi que des résultats des ANOVAs faites sur les données comportementales (effets principaux et interaction). Aucune interaction significative n’a été révélée. Les ANOVAs effectuées sur le PES et PrES sont identiques à celles faites dans l’étude 1.

Données ERPs

Mode de contrôle proactif

L’ANOVA faite sur la pre-stimulus slow wave n’a pas révélé d’effet principal du groupe ($F<1$) (Figure 13), mais une interaction significative entre le groupe et la période $F(2,92)=3.73$, $p<.05$, $\eta^2_p=0.09$. Les comparaisons planifiées indiquent que l’amplitude de ce composant diminue entre la période 2 et 3 ($F(1,46)=5.78$, $p<.05$), chez les témoins uniquement et que les patients ont une amplitude marginalement plus faible que les témoins lors de la période 2 ($F(1,46)=3.21$, $p=.079$) (Figure 14).

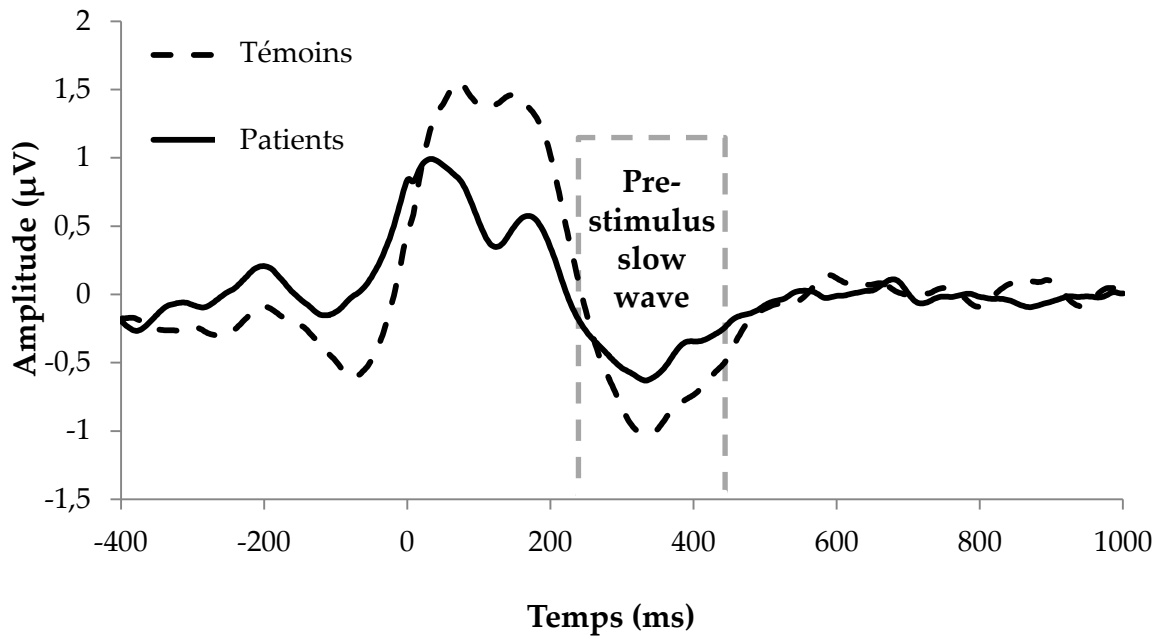


Figure 13 - Visualisation des potentiels évoqués par la réponse correcte aux essais Go en fonction du groupe (patient/témoin) au niveau de l'électrode Pz.

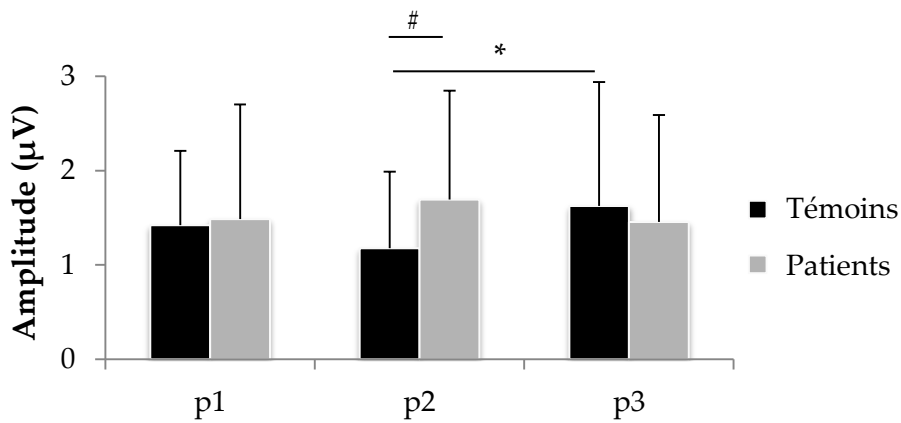


Figure 14 - Amplitudes (moyennes et écart-types) de la pre-stimulus slow wave pour les témoins et les patients en fonction du temps.

p : période; *: $p < .05$, #: $p < .1$

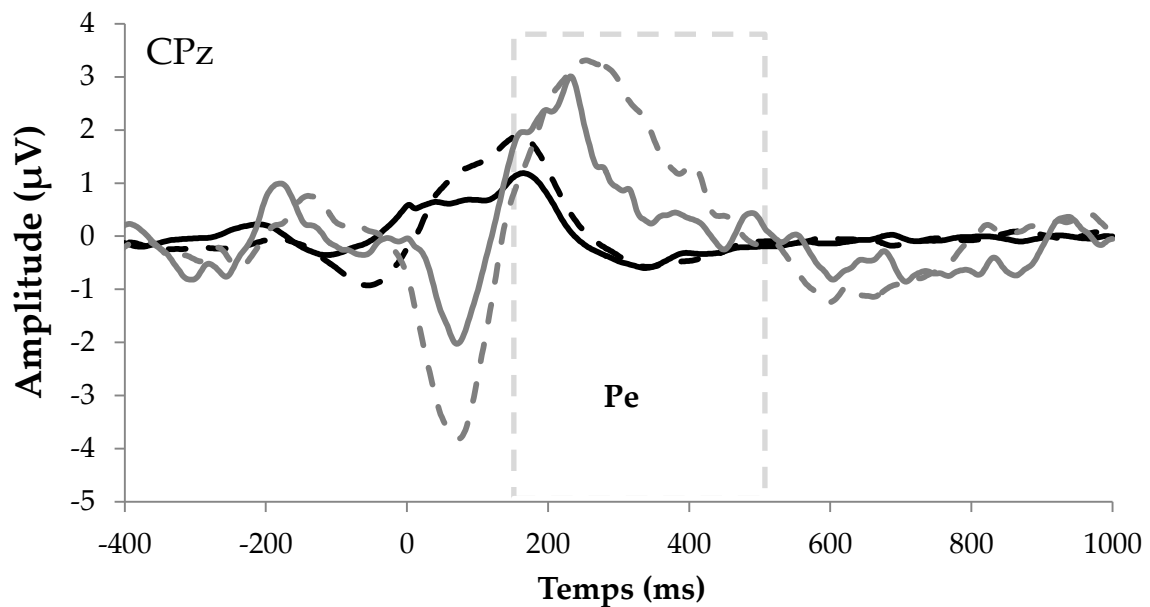
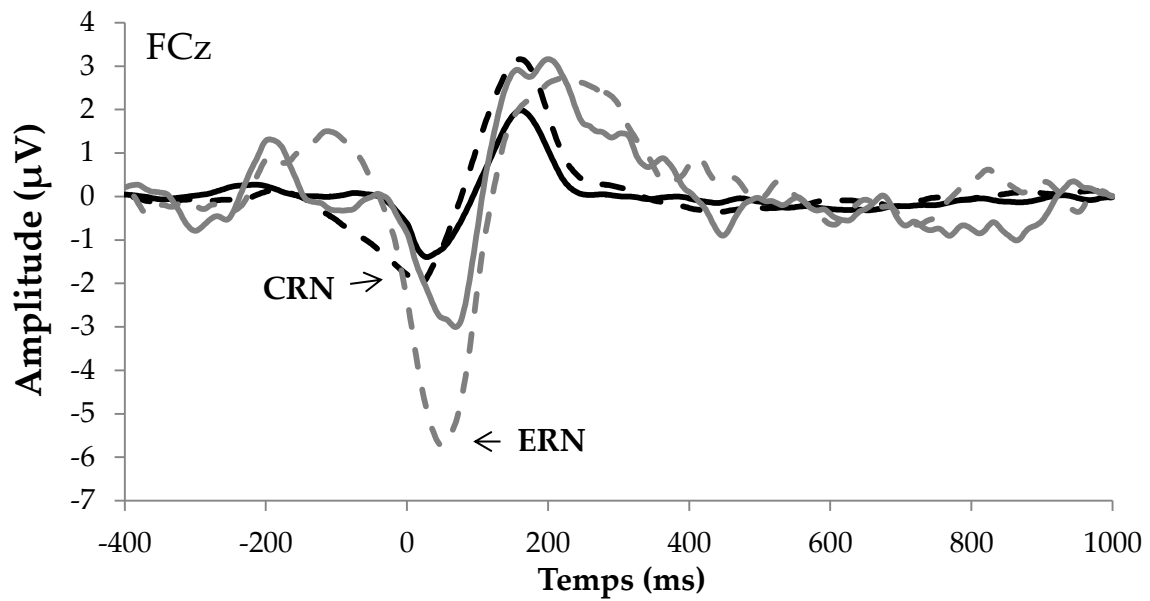
Mode de contrôle évaluatif

La figure 15 présente les grandes moyennes pour la CRN et l'ERN sur l'électrode FCz, ainsi que la Pe sur l'électrode CPz.

L'ANOVA faite sur l'amplitude de la CRN ne révèle aucun effet significatif du groupe, $F < 1$, de la période, $F < 1$, ni d'interaction entre le groupe et la période, $F(2,92)=1,39$, $p > 0,1$. Le nombre d'erreurs étant trop faible pour effectuer des ANOVAs à mesures répétées incluant le facteur intra-sujets période, les ANOVAs faite sur l'ERN/CRN et la Pe incluait uniquement le facteur intra-sujets type de réponse et le facteur inter-sujets groupe. L'ANOVA faite sur l'amplitude de la CRN et de l'ERN a révélé l'effet classique du type de réponse $F(1,46)=121.95$, $p < .001$, $\eta^2_p=0.73$: l'amplitude de l'ERN est plus importante que celle de la CRN. De plus une interaction significative entre le groupe et le type de réponse a été observée $F(1,46)=7.0$, $p < .05$, $\eta^2_p=0.13$. Les comparaisons planifiées indiquent que, bien que l'ERN ait une amplitude plus importante que la CRN chez les patients et les témoins ($F(1,46)=35.25$, $p < .001$ et $F(1,46)=93.70$, $p < .001$ respectivement), les patients ont une ERN moins ample que les témoins ($F(1,46)=5.45$, $p < .05$). L'ANOVA faite sur la Pe a révélé l'effet classique du type de réponse, $F(1,46)=9.95$, $p < .01$, $\eta^2_p=0.18$, avec une amplitude plus importante après une erreur qu'après une bonne réponse. Aucune interaction n'a été trouvée entre le groupe et le type de réponse, $F < 1$.

Discussion

Concernant les mécanismes de contrôle cognitif proactif et évaluatif sous-tendant l'attention soutenue, nous avons montré que (1) le recrutement du mode de contrôle proactif était similaire chez les patients et les témoins et qu'il était maintenu tout au long de la tâche chez les patients ; et que (2) les patients avaient un contrôle évaluatif relativement préservé.



- Réponse correcte – Témoins
- Réponse correcte – Patients
- Erreur de commission – Témoins
- Erreur de commission - Patients

Figure 15. Visualisation des potentiels évoqués par la réponse en fonction du groupe (patient/témoin) et du type de réponse (réponse correcte/erreur de commission) au niveau des électrodes FCz et CPz.

Recrutement similaire du contrôle proactif pour les patients et les témoins

L'analyse des indices comportementaux (variabilité du TR et longs TR), interprétés comme reflétant des lapses du contrôle proactif, n'a pas révélé de différence, ni globalement (c'est à dire sur la durée complète de la tâche), ni au fil de sa réalisation, ni entre les groupes. Les résultats obtenus sur la pre-stimulus slow wave, vont dans le même sens : bien que l'amplitude de ce composant ne diffèrerait pas significativement entre les groupes, son amplitude est restée stable entre le milieu et la fin de la tâche chez les patients, reflétant que le maintien des représentations des règles et objectifs de la tâche est préservé chez les patients (Staub et al., 2014; West et al., 2010; West et al., 2006). Ainsi, le mode proactif est engagé tout au long de la tâche et de façon tout aussi efficiente chez les patients que chez les témoins. Ces résultats semblent surprenants en regard de la littérature qui a révélé une altération du mode de contrôle proactif lors de la réalisation de la CPT-AX (Edwards et al., 2010; Fassbender et al., 2014; Lesh et al., 2013; Yoon et al., 2008), mais tout à fait cohérents avec les performances d'attention soutenue des patients. En effet, ils semblent indiquer qu'un recrutement efficace du contrôle proactif au fil de la réalisation de la tâche pourrait contribuer au maintien des performances chez les patients. Les données subjectives apportent également des éléments d'explication à ce résultat. En effet, comparativement aux témoins, les patients ont rapporté moins de pensées non liées à la tâche et l'ont jugée plus demandeuse mentalement, ce qui est cohérent avec la forte consommation en ressource que nécessite ce mode de contrôle (Braver et al., 2012).

Par ailleurs, il est important de noter que dans la littérature, les déficits du contrôle proactif dans la schizophrénie n'ont pas été mis en évidence avec des tâches d'attention soutenue, mais plutôt avec des tâches de conflit (Fassbender et al., 2014 ; Kieffaber et al., 2006; Rentrop et al., 2010). Par conséquent, nos résultats pourraient suggérer que lorsque la tâche est relativement facile, ne nécessitant la mémorisation que d'une consigne simple, les patients ne rencontrent pas de difficultés particulières et sont capables de la mémoriser tout du long.

Relative altération du monitoring de l'erreur chez les patients

Le contrôle évaluatif semble être relativement préservé chez les patients, à la fois globalement et au fil de la réalisation de la tâche, à l'exception d'un relatif affaiblissement de la détection préconsciente de l'erreur.

D'un point de vue comportemental, la balance vitesse/précision était intacte chez les patients, comme le révèle l'ajustement des performances, identique à celui des témoins (Polli et al., 2006). En effet, de façon cohérente à la littérature, les patients ne sont pas différents des témoins en terme de PrES et de PES (Bates et al., 2002 ; Mathalon et al., 2002 ; Minzenberg et al., 2014; Perez et al., 2012; Polli et al., 2006). En effet, les patients tout comme les témoins ont un RT plus court avant une erreur et plus long après.

Le monitoring de la réponse est aussi préservé chez les patients, comme le reflète l'amplitude similaire de la CRN pour nos deux groupes (Alain et al., 2002; Bates et al., 2004; Mathalon et al., 2002; Minzenberg et al., 2014). De plus, le monitoring de la réponse est stable au cours de la réalisation de la tâche chez les patients et les témoins, comme l'indique l'amplitude stable de la CRN. La prise de conscience de l'erreur est également préservée chez les patients, la Pe étant plus ample après une erreur qu'une bonne réponse pour les deux groupes (Alain et al., 2002; Bates et al., 2004; Mathalon et al., 2002; Minzenberg et al., 2014). L'unique différence observée entre les groupes se situe au niveau de l'amplitude de l'ERN qui est réduite chez les patients. Ce résultat connu de la littérature a été lié à une altération du cortex préfrontal dorsolatéral dans la schizophrénie (Alain et al., 2002 ; Bates et al., 2002; Bates et al., 2004; Mathalon et al., 2002; Mathalon et al., 2009; Minzenberg et al., 2014). Cependant, dans la mesure où la différence entre l'amplitude de la CRN et de l'ERN est présente chez les patients, le monitoring de l'erreur (ou détection préconsciente de l'erreur) semble être relativement préservé.

RAPPEL DES RESULTATS PRINCIPAUX DE L'ETUDE 1 ET OBJECTIFS DE L'ETUDE 2

L'objectif de la première étude était (1) d'évaluer les capacités d'attention soutenue de patients souffrant de schizophrénie et, (2) d'étudier les mécanismes de contrôle cognitif les sous-tendant et plus précisément, les mécanismes associés au mode de contrôle réactif (Hoonakker et al., 2017), mais aussi ceux associés aux modes proactif et évaluatif (analyses complémentaires). Au total, vingt-neuf patients et 29 témoins appariés sur l'âge, le sexe et le niveau d'études ont participé à cette expérimentation. La tâche utilisée était la SART, une tâche de Go/NoGo, que les sujets ont réalisé pendant 30 minutes. L'analyse globale des performances d'attention soutenue (c'est-à-dire sur l'ensemble de la tâche) et de leur décours temporel (c'est-à-dire l'analyse des performances au cours du temps) a révélé des capacités d'attention soutenue préservées chez les patients. L'analyse des indicateurs électrophysiologiques et comportementaux des différentes modes de contrôle cognitif a permis de montrer que (1) le recrutement du mode de contrôle proactif était similaire chez les patients et les témoins et qu'il était maintenu tout au long de la tâche chez les patients ; (2) les patients avaient un contrôle évaluatif relativement préservé ; (3) le mode de contrôle réactif n'étaient pas altérés de la même façon chez les patients que chez les témoins. Concernant le mode de contrôle proactif, le maintien des représentations des règles et objectifs de la tâche (pre-stimulus slow wave) est préservé chez les patients tout au long de la tâche. Concernant le mode de contrôle évaluatif, le monitoring de la réponse (CRN) est préservé chez les patients tout au long de la tâche. De plus, la prise de conscience de l'erreur (Pe) n'est pas altérée chez les patients. Le monitoring de l'erreur (ERN) semble être relativement préservé dans la mesure où la différence entre l'amplitude de la CRN et de l'ERN est présente chez les patients. Les mécanismes de monitoring du conflit, associés au mode de contrôle réactif, présentaient une évolution différente au fil de la réalisation de la tâche : une altération de la détection du conflit (N2) a été observée chez les patients et plus particulièrement en fin de tâche. Plus spécifiquement, la détection du conflit était altérée chez les deux groupes de sujets entre le début et le milieu de la tâche, mais seuls les

témoins ont retrouvé un fonctionnement « normal » de ce mécanisme en fin de tâche. Ceci pourrait suggérer, chez les patients, une altération d'un mécanisme de feedback nécessaire à la mobilisation de ressources attentionnelles supplémentaires, ou bien une diminution de ces ressources. La résolution du conflit (P3a), quant à elle, était préservée tout au long de la tâche.

Avant d'étudier les fluctuations d'attention soutenue chez les patients, l'objectif de la seconde étude (Hoonakker et al., 2016) était d'étudier le mode de contrôle évaluatif, afin de savoir si les mécanismes engagés avant une erreur variaient selon que les erreurs soient consciemment détectées ou non par le sujet. Dissocier erreurs conscientes et non conscientes nous a permis de différencier des états attentionnels permettant la prise de conscience de l'erreur ou d'états attentionnels ne le permettant pas, de façon à savoir si les mécanismes engagés avant une erreur variaient selon que les erreurs soient consciemment détectées ou non par le sujet. Pour répondre à cet objectif, dix-neuf sujets sains ont réalisé une tâche d'inhibition de type Go/NoGo dans laquelle il leur était demandé de signaler leurs erreurs à l'aide d'un bouton d'erreur, immédiatement après l'erreur (Hester et al., 2005).

ETUDE 2

Hoonakker, M., Doignon-Camus, N., & Bonnefond, A. (2016). Performance monitoring mechanisms activated before and after a response: A comparison of aware and unaware errors. *Biological Psychology*, 120, 53-60.



Performance monitoring mechanisms activated before and after a response: A comparison of aware and unaware errors



Marc Hoonakker*, Nadège Doignon-Camus, Anne Bonnefond

INSERM U1114, Dept of Psychiatry, University Hospital of Strasbourg 1, pl de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 November 2015
 Received in revised form 24 August 2016
 Accepted 24 August 2016
 Available online 25 August 2016

Keywords:

Error preceding positivity (EPP)
 Correct response-related negativity (CRN)
 Error-related negativity (ERN)
 Post-error slowing (PES)
 Pre-error speeding error awareness task (EAT)

ABSTRACT

The main goal of the current study was to investigate whether correct withholds, aware errors and unaware errors could be distinguished in terms of performance monitoring mechanisms activated before and after the response. To this end, an error awareness task (explicit acknowledgment of a performance error, expressed by pressing a specific button) was combined with the event-related potential (ERP) technique. Results regarding the performance monitoring mechanisms triggered before a response revealed faster responses before an aware error than before an unaware error. Likewise, analysis of the error-preceding positivity (EPP) revealed specific modulation in frontal scalp regions according to error type. This result shows that transient disengagement and/or inefficiency of the performance monitoring system relates specifically to one type of error.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The function of performance monitoring is to evaluate actions and allow flexible adaptation of behavior. It is an essential mechanism of cognitive control. Performance monitoring is related to activity in the medial frontal cortex, specifically in the anterior cingulate cortex (ACC) (Ridderinkhof, Ullsperger, Crone, & Nieuwenhuis, 2004). The mechanism involves not only identification of behavioral errors or conflict, but also subsequent behavioral adjustments to correct any such identified problems and bring performance more in line with intention (Gehring, Goss, Coles, Meyer, & Donchin, 1993; Holroyd & Coles, 2002; Kerns et al., 2004). The engagement and efficiency of performance monitoring is therefore crucial to reducing the likelihood of an error being repeated. Transient disengagement and/or inefficiency of the performance monitoring has been highlighted as a factor in subsequent response inaccuracy (Allain, Carbone, Falkenstein, Burle, & Vidal, 2004; Hajcak, Nieuwenhuis, Ridderinkhof, & Simons, 2005; Ridderinkhof, Nieuwenhuis, & Bashore, 2003).

A major issue in this domain is how the engagement and efficiency of error monitoring mechanisms depend on prior error awareness. It is assumed that behavioral indicators trigger the adjustment of cognitive control to prevent future errors. Post-error slowing i.e., systematic slowing of response latencies in correct trials immediately following an error is typically observed only following aware errors (Nieuwenhuis, Ridderinkhof, Blom, Band, & Kok, 2001; Wessel, Danielmeier, & Ullsperger, 2011a). Electrophysiologically, error positivity (Pe), a centro-parietal positivity emerging between 200 and 400 ms after error onset (Falkenstein, Hohnsbein, Hoormann, & Blanke, 1991; Falkenstein, Hoormann, Christ, & Hohnsbein, 2000; Overbeek, Nieuwenhuis, & Ridderinkhof, 2005; Vidal, Hasbroucq, Grapperon, & Bonnet, 2000) occurs only after an aware error (Nieuwenhuis et al., 2001; O'Connell et al., 2007; Shalgi, Barkan, & Deouell, 2009) and is correlated with post-error slowing (Chang, Chen, Li, & Li, 2014; Hajcak, McDonald, & Simons, 2003; Nieuwenhuis et al., 2001). The source of the Pe is not well established, and whether the anterior or posterior insula is, at least indirectly, the main Pe generator is a matter of debate (Dhar, Wiersema, & Pourtois, 2011; Klein et al., 2007; Perri, Berchicci, Lucci, Spinelli, & Di Russo, 2015; Ullsperger, Harsay, Wessel, & Ridderinkhof, 2010). However, other studies suggest that it is possible for an error to be detected without the individual being aware of any phenomenological experience (Endrass, Reuter, & Kathmann, 2007; Wessel et al., 2011a). Error

* Corresponding author at: INSERM U1114, Dept of Psychiatry, University Hospital of Strasbourg, 1 place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg Cedex, France.
 E-mail address: marc.hoonakker@etu.unistra.fr (M. Hoonakker).

monitoring processes may therefore, at least partly, proceed without consciousness. This may be the case of the error negativity (Ne) (Falkenstein, Hohnsbein, Hoormann, & Blanke, 1990), also known as the error-related negativity (ERN) (Gehring et al., 1993). This negative deflection, detected by fronto-central electrodes, is generated by a caudal region of the anterior cingulate cortex (O'Connell et al., 2007), and can be observed shortly after the occurrence of an incorrect response. Several studies found that the ERN was similar after aware and unaware errors, suggesting a preconscious error detection mechanism (Endrass, Klawohn, Gruetzmann, Ischebeck, & Kathmann, 2012; Endrass et al., 2007; Nieuwenhuis et al., 2001; O'Connell et al., 2007; Shalgi et al., 2009). However, results concerning the error negativity are not consistent: a few studies came to the opposite conclusion, finding higher ERN amplitude for aware errors (Godefroid, Pourtois, & Wiersema, 2016; Shalgi & Deouell, 2012; Wessel et al., 2011a). Godefroid et al. (2016) recently shed new light on the modulation of the ERN by error awareness, reporting that ERN could be modulated by error awareness in the absence of visual sensory feedback (i.e. seeing the finger pressing the button). Only a few studies linked ERN amplitude to post-error slowing (Debener et al., 2005; Gehring et al., 1993; West & Travers, 2008) as found in Pe. The dependence of the ERN on awareness remains an open question.

Another much less widely explored aspect of this issue is the role of previous performance monitoring in the accuracy of subsequent responses. Some event-related potential (ERP) studies showed that response monitoring is less efficient before an error than before a correct response. The modulation of the amplitude of two response-evoked ERP components (correct response-related negativity and error-preceding positivity) are thought to reflect fluctuations in the efficiency of the performance monitoring system. First, correct response-related negativity (CRN) (Ford, 1999), also termed correct negativity (Nc) (Falkenstein et al., 2000; Vidal et al., 2000), is a sharp negative deflection occurring immediately (around 50 ms) after a correct response. CRN has a fronto-central distribution and is generally thought to reflect to early evaluation of the response that has just been made (Hoffmann & Falkenstein, 2010). A few studies reported that mean CRN amplitude in trials preceding correct responses was higher than in trials preceding errors. This suggests modulation of CRN amplitude may reflect the level of engagement of the response monitoring system (Allain et al., 2004; Hajcak et al., 2005; Ridderinkhof, Nieuwenhuis, Hajcak, van den Wildenberg, & Burle, 2004), and may be linked to subsequent response accuracy (Ridderinkhof, Nieuwenhuis et al., 2004). In the same way, a second ERP component has been identified: error-preceding positivity (EPP), a positive deflection generated by the perigenual anterior cingulate cortex (Chang, Chen, Li, & Li, 2015). This positivity peaks between 50 and 300 ms after a correct response preceding an error and is observed at median electrodes (Hajcak et al., 2005; Ridderinkhof et al., 2003). However, EPP has been the subject of very little research to date, and the few studies that have addressed this component have yielded conflicting results. EPP has been interpreted as reflecting a transient disengagement of the performance monitoring system to detect subthreshold conflict or error response tendencies (Allain et al., 2004; Hajcak et al., 2005; Ridderinkhof et al., 2003). In contrast to CRN modulation, several studies have shown that the EPP amplitude is greater in trials preceding errors than those preceding correct responses (Chang et al., 2015; Hajcak et al., 2005; Ridderinkhof et al., 2003). However, diametrically opposite results have also been reported, suggesting that EPP amplitude modulation may be task-specific and particularly sensitive to conflict (Masaki, Murphy, Kamijo, Yamazaki, & Sommer, 2012), but there are very few studies on the topic and results remain contradictory. To the best of our knowledge, no studies have analyzed whether the impact of previous performance monitoring on subsequent

error depends on the type of subsequent error involved. In repetitive monotonous manual response inhibition tasks, action error could result from failure of response inhibition or from failure of sustained attention (O'Connell, Bellgrove et al., 2009; O'Connell, Dockree et al., 2009). These two possible mechanisms have distinct relationships with awareness: unaware errors are pure lapses of sustained attention, while aware errors are mainly due to failure to inhibit a response (Murphy, Robertson, Allen, Hester, & O'Connell, 2012; O'Connell et al., 2007; O'Connell, Dockree et al., 2009; Shalgi, O'Connell, Deouell, & Robertson, 2007), although aware error may also at least partly involve a lapse of sustained attention (Murphy et al., 2012; Pourtois, 2011).

In this context, the main goal of the current study was to investigate whether correct withholds, aware errors and unaware errors could be distinguished in terms of performance monitoring mechanisms activated before and after the response. To this end, an error awareness task (Hester, Foxe, Molholm, Shpaner, & Garavan, 2005) was combined with the event-related potential (ERP) technique. Error awareness was defined as explicit acknowledgment of a performance error, expressed by pressing a specific "awareness" button. More precisely, the study objective was to investigate whether transient disengagement and/or inefficiency of the performance monitoring system is specifically associated with one kind of error, or to errors in general. In light of the above-mentioned evidence, the study hypothesis was that CRN amplitude would be reduced and/or EPP amplitude would be increased in trials preceding unaware errors.

2. Methods

2.1. Participants

Nineteen healthy adults took part in the study (10 females, 24.8 ± 3.3 years of age, range: 19–30). All of the participants declared that they were free of neurological and psychiatric diseases. They were right-handed with normal or corrected-to-normal vision and naïve to the purposes of the experiment. All of them gave their written consent. The study protocol was approved by the local ethics committee. Each participant took part in one experimental session lasting approximately 90 min.

2.2. Task design and procedure

All of the participants completed a motor Go/No-Go response inhibition task (Fig. 1), the Error Awareness Task (EAT; Hester et al., 2005). The task involved a serial stream of single color words with manipulated congruency between the word and its font color. Participants were trained to respond to each of the words with a single "Go trial" button press (with their right index finger) when the word and the font were congruent, and to withhold this response when either of the following two circumstances arose ("No-Go trials"). The first was if the same word was presented in two consecutive trials (Repeat no-go), and the second was if the word and the font of the word did not match (Stroop no-go). Participants were instructed to time their button presses to the offset (i.e. the end) of each stimulus, eliminating possible individual variations in performance that would result from individual differences in speed/accuracy tradeoffs (Stuss, Murphy, Binns, & Alexander, 2003). In the event that participants failed to withhold either type of No-Go stimulus (referred to hereafter as a "commission error"), they were trained to press a different "error awareness" button (with their left index finger) as soon as possible when they realized their error (referred to hereafter as an "aware error", versus "unaware error"). The task lasted 68 min (2664 trials: 2376 Go trials and 288 No-Go trials). All words were randomly presented

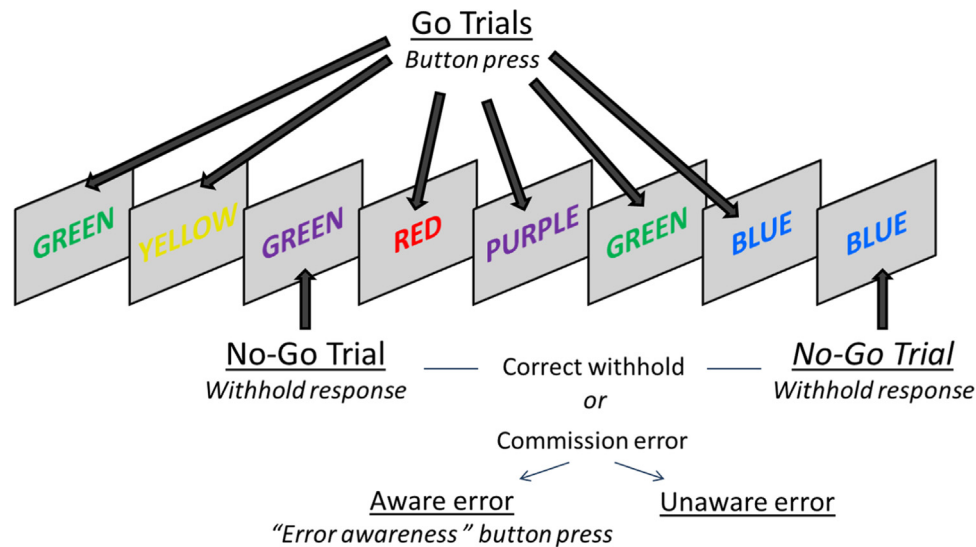


Fig. 1. Experimental design (inspired by the error awareness task, Hester et al. (2005)).

for 600 ms, followed by an inter-stimulus interval of 900 ms, and appeared 0.25° above a black fixation cross on a gray background at a distance of 100 cm. Participants were instructed to focus on the fixation cross during the task in order to minimize eye movements. Participants were seated in a sound-attenuated and dimly lit room.

2.3. Electrophysiological recordings and analysis

Electroencephalograms (EEGs) were recorded with 64 Ag/AgCl BioSemi active electrodes mounted on an elastic cap. Electrodes were placed according to the standard 10–20 system. Two additional electrodes, Common Mode Sense (CMS) active electrode and Driven Right Leg (DRL) passive electrode, were used as reference and ground electrodes, respectively. The EEGs were recorded with a 0.01–500 Hz band-pass filter. Data were sampled at a rate of 512 Hz. To monitor ocular artifacts, vertical and horizontal electrooculographic potentials (EOG) were recorded bipolarly. Using Brain Vision Analyzer software, the data were re-referenced off-line to an average of the two ears. The Gratton and Coles algorithm (Gratton, Coles, & Donchin, 1983) was used to correct for eye movement and blink artifacts. The data were digitally filtered with a high-pass filter of 0.3 Hz (12 dB/oct) and a low-pass filter of 30 Hz (12 dB/oct). Response-locked data were segmented into epochs of 400 ms before to 1200 ms after button press. For each participant, the response-locked ERPs (CRN and EPP) were averaged on correct Go trials that were followed by a No-Go trial (by distinguishing the response in the No-Go trial, i.e. correct withhold, aware error and unaware error). For ERN and Pe, response-locked data were averaged in incorrect No-Go trials by distinguishing the type of commission error (i.e. aware error and unaware error). Baseline correction was performed by subtracting the mean voltage of a window from 400 to 200 ms before the response onset in each trial for each channel. Specific intervals for individual channels were rejected in each epoch trial using a semi-automated procedure, with physiological and motor artifacts identified by the following criteria: a voltage step of more than $50 \mu\text{V}$ between sample points, a voltage difference of $100 \mu\text{V}$ within a trial, a maximum of $100 \mu\text{V}$ and a minimum of $-100 \mu\text{V}$ within a segment, and a maximum voltage difference of less than $0.5 \mu\text{V}$ within 100 ms intervals. All of the participants made more than 6 errors in each condition, since the ERN and Pe can be quantified using a minimum of 6 trials (Olvet & Hajcak, 2009; Pontifex et al., 2010).

The CRN was defined as the value of the most negative peak in a window from 0 to 100 ms after response onset. For the ERN, mean amplitude was measured in the time range from 0 and 100 ms (CRN following correct responses and ERN following commission errors). For the Pe, mean amplitude was measured in the time range from 300 and 500 ms. Finally, the EPP was defined as the most positive peak in a window from 0 to 200 ms after response onset. The mean amplitude of EPP was defined within a 20 ms latency window centered on the peak latency of the component. The amplitude and latency of the CRN and amplitude of the ERN were extracted for the three fronto-central electrode sites where they were most apparent (Fz, FCz, Cz). For the Pe, amplitude was extracted for the five electrode sites on the median line where they were most apparent (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz). Finally, for the EPP, amplitude and latency were extracted for the five electrode sites on the median line where they were most apparent (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz).

2.4. Statistical analyses

The percentages of commission errors (aware errors and unaware errors) and response times were included in performance analysis. The percentage of aware errors and unaware errors represent the proportion of errors in No-Go trials relative to all No-Go trials. They were subjected to analysis of variance (ANOVA), which included the within-subject factor error type (aware error/unaware error). To examine response time, mean response times in Go and No-Go trials were subjected to an ANOVA that included the within-subject factor response type (correct response/aware error/unaware error). To examine post-error slowing and pre-error speeding, mean response times in Go trials immediately preceding and following No-Go trials were subjected to an ANOVA that included the within-subject factor response type (correct withhold/aware error/unaware error). For ERP analysis, all the components were subjected to an ANOVA that included, for the ERN and Pe, the two within-subject factor error type (aware error/unaware error) and electrode (Fz/FCz/Cz or Fz/FCz/Cz/CPz/Pz). For CRN and EPP, the two within-subject factors were response type (correct withhold/aware error/unaware error) and electrode (Fz/FCz/Cz or Fz/FCz/Cz/CPz/Pz). When the main effects or their interactions were significant, Bonferroni-corrected p values were reported for post-hoc comparisons.

3. Results

3.1. Performance data¹

The ANOVA of the percentage of commission errors revealed a significant effect of error type ($F(1,18) = 10.69, p = 0.004, \eta^2 = 0.373$). The participants made more aware errors ($25.20 \pm 16.88\%$) than unaware errors ($11.75 \pm 7.60\%$). The ANOVA of the response time revealed a significant effect of response type ($F(2,36) = 11.01, p = 0.0002, \eta^2 = 0.379$). Mean response time on aware error were significantly faster (637 ± 145 ms) than mean response time on correct response (704 ± 127 ms) ($p = 0.004$) or on unaware error (723 ± 156 ms) ($p = 0.0003$). Regarding post-error slowing, the ANOVA of mean response times in Go trials following No-Go trials revealed a significant effect of response type ($F(2,36) = 7.82, p = 0.002, \eta^2 = 0.303$). Mean response times were significantly longer after an aware error (880 ± 138 ms) than after an unaware error (713 ± 172 ms) ($p = 0.006$) or a correct withhold (701 ± 161 ms) ($p = 0.003$). No such difference was observed in response times following a correct withhold and an unaware error ($p = 0.97$) (Fig. 2a). Concerning the pre-error speed, the ANOVA of mean response times in Go trials preceding No-Go trials revealed a significant effect of response type ($F(2,36) = 25.79, p = 0.0000001, \eta^2 = 0.589$). Mean response times were significantly shorter before an aware error (647 ± 151 ms) than before an unaware error (687 ± 169 ms) ($p = 0.008$) or a correct withhold (737 ± 131 ms) ($p = 0.0001$). They were also significantly shorter before an unaware error than before a correct withhold ($p = 0.001$) (Fig. 2b).

3.2. ERP data

Fig. 3 shows the scalp topography of each ERP component as a function of response type (correct withhold/aware error/unaware error) or error type (aware error/unaware error).

3.2.1. Error-related monitoring (ERN and Pe)

Fig. 4 shows the grand average response-locked waveforms in incorrect No-Go trials for the two error type (aware error/unaware error) at electrodes FCz and CPz, in which the ERN and the Pe were respectively the most apparent.

Regarding ERN amplitudes, the ANOVA revealed no significant effect of error type ($F(1,18) = 0.022, p = 0.885$), insofar as ERN amplitude was not significantly different after an aware error and an unaware error. No significant main effect of electrode was found ($F(2,36) = 1.37, p = 0.267$).

The ANOVA of Pe amplitudes revealed a significant effect of error type ($F(1,18) = 21.36, p = 0.0002, \eta^2 = 0.379$), insofar as Pe was significantly higher after aware errors than after unaware errors. The ANOVA also revealed a main effect of electrode ($F(4,72) = 11.72, p = 0.0000001, \eta^2 = 0.073$). Post-hoc analysis indicated that the Pe amplitude was higher at Cz, CPz and Pz than at Fz ($p = 0.0001, p = 0.0001$ and $p = 0.0002$ respectively). The Pe amplitude was not significantly different at Fz than at FCz and Cz ($p = 0.059$ and

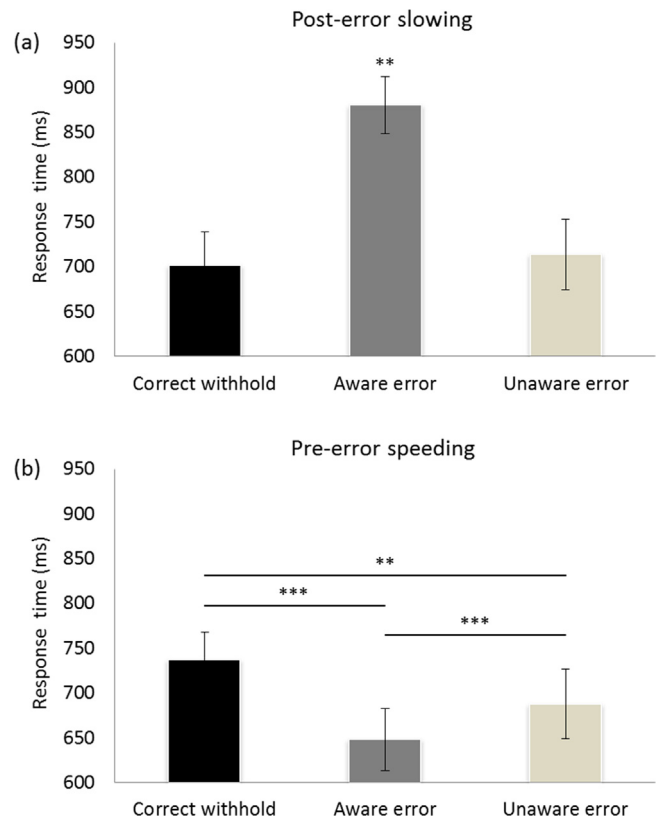


Fig. 2. Mean response times after (post-error slowing) and before (pre-error speeding) no-go trials for each type of response (**: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$). Vertical bars represent standard deviations.

$p = 0.056$ respectively), but it was significantly higher at CPz than at FCz ($p = 0.033$).

3.2.2. Response-related monitoring (CRN and EPP)

Fig. 5 shows the grand average response-locked waveforms in correct Go trials by distinguishing the three response types in the following No-Go trial (correct withhold, aware error and unaware error) at electrode FCz, in which the CRN and EPP were the most apparent.

The ANOVA of CRN amplitudes revealed a marginal effect of response type ($F(2,36) = 2.97, p = 0.064, \eta^2 = 0.106$) (Fig. 6). Planned comparisons showed that CRN amplitude before an aware error did not differ from the amplitude before an unaware error ($F(1,18) = 2.68, p = 0.12$), nor from the amplitude before a correct withhold ($F(1,18) = 0.053, p = 0.48$). On the other hand, the CRN amplitude before an unaware error was significantly higher than before a correct withhold ($F(1,18) = 5.07, p = 0.037$). A significant main effect of electrode was found ($F(2,36) = 8.81, p = 0.0008, \eta^2 = 0.063$). Post-hoc analysis showed that the CRN amplitude was higher at Fz and FCz than at Cz ($p = 0.002$ and $p = 0.004$ respectively). No significant effects on CRN latencies were observed.

Regarding EPP amplitudes, the ANOVA revealed a significant effect of response type ($F(2,36) = 4.95, p = 0.013, \eta^2 = 0.096$). Planned comparisons revealed that the EPP tended to be greater before an unaware error than before an aware error ($F(1,18) = 3.71, p = 0.07$) and was significantly greater than the EPP preceding a correct withhold ($F(1,18) = 8.15, p = 0.011$). EPP did not differ significantly before an aware error and a correct withhold ($F(1,18) = 1.66, p = 0.21$). A significant effect of electrode was also observed ($F(4,72) = 7.16, p = 0.00007, \eta^2 = 0.115$). Post hoc analysis showed that the EPP amplitude was higher at Cz than at Fz ($p = 0.009$) or Pz ($p = 0.0002$) and higher at FCz than at Pz ($p = 0.004$). Finally, a

¹ ANOVAs were performed to determine whether behavioral data varied according to No-Go trial (repeat no-go/stroop no-go), and revealed a significant effect of the No-Go trial only on the percentage of commission errors. A significant interaction was found between error type and No-Go trial ($F(1,18) = 35.42, p = 0.00001, \eta^2 = 0.185$). Post-hoc analysis showed that participants made more errors overall on stroop no-go ($40.20 \pm 21.61\%$) than repeat no-go trials ($33.69 \pm 18.56\%$) ($p = 0.04$), but made more unaware errors on repeat no-go ($15.59 \pm 11.56\%$) than on stroop no-go trials ($7.53 \pm 6.74\%$) ($p = 0.032$). Finally, on stroop no-go trials only, participants made more aware errors than unaware errors ($p = 0.0002$). However, No-Go trial showed no main or interactive effect on post-error slowing ($F(1,18) = 0.126, p = 0.72$ and $F(2,36) = 2.72, p = 0.079$ respectively).

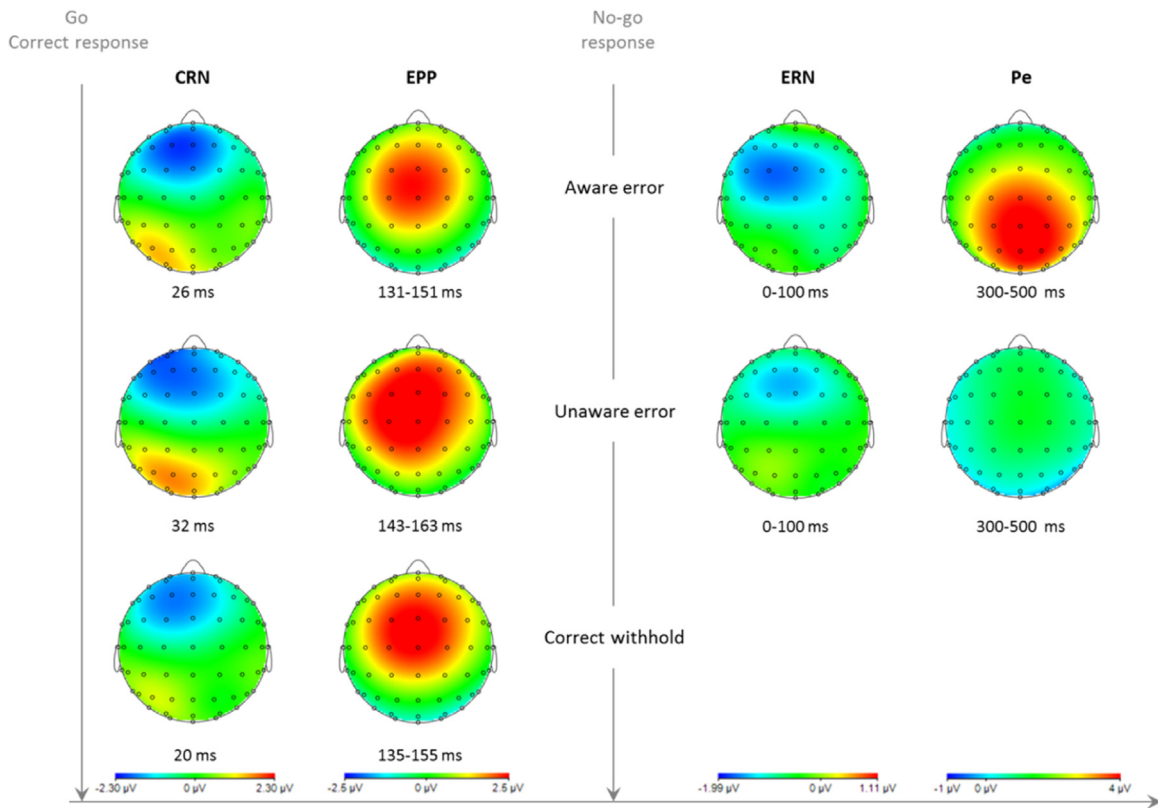


Fig. 3. The scalp topography of each ERP component as a function of response type (correct withhold/aware error/unaware error) or error type (aware error/unaware error). The images represent activity on the scalp at the time corresponding to the maximum amplitude of each component.

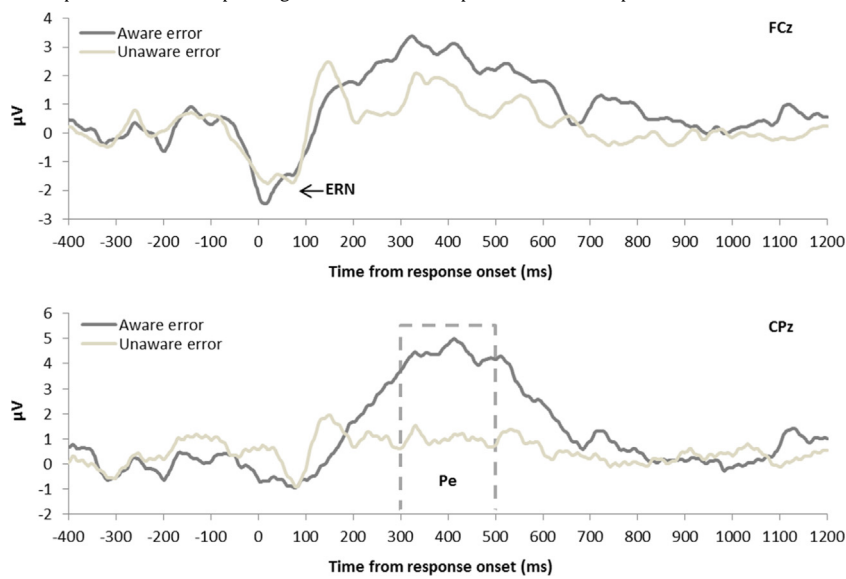


Fig. 4. Response-locked ERP waveforms for commission error on No-Go trials as a function of error type (aware error/unaware error) at electrode sites FCz and CPz.

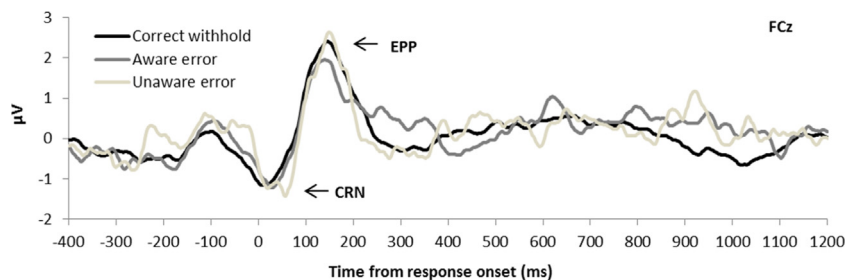


Fig. 5. Response-locked ERP waveforms for correct response on Go trials as a function of response type (correct withhold/aware error/unaware error) at electrode site FCz.

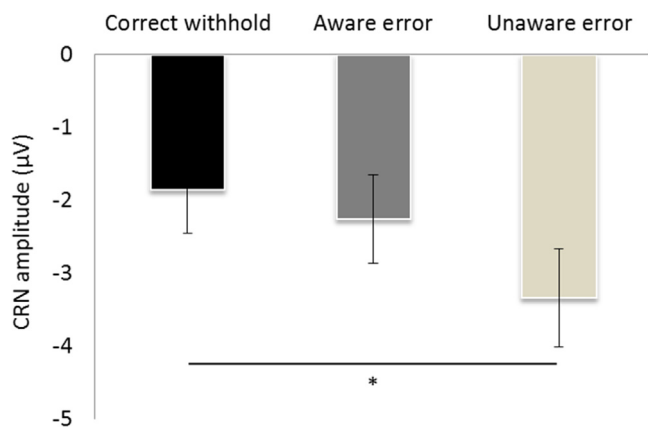


Fig. 6. Correct response-related negativity (CRN) amplitudes for correct response on Go trials as a function of response type (correct withhold/aware error/unaware error) (*: $p < 0.05$). Vertical bars represent standard deviations.

significant interaction between response type and electrode was highlighted ($F(8,144) = 2.21$, $p = 0.029$, $\eta^2 = 0.017$) (Fig. 7), showing that the EPP was higher before unaware errors than before aware errors only at Fz ($F(1,18) = 5.24$, $p = 0.034$). EPP was also higher before aware and unaware errors than before correct withholds at CPz ($F(1,18) = 5.07$, $p = 0.037$ and $F(1,18) = 9.80$, $p = 0.0058$ respectively) and at Pz ($F(1,18) = 10.80$, $p = 0.004$ and $F(1,18) = 19.41$, $p = 0.0003$ respectively). Finally, EPP was higher before unaware errors than before correct withholds at Cz ($F(1,18) = 4.49$, $p = 0.048$). No significant effects on EPP latencies were observed.

4. Discussion

The main goal of the current study was to investigate whether correct withholds, aware errors and unaware errors could be distinguished in terms of performance monitoring mechanisms activated before and after the response. To this end, an error awareness task was combined with the ERP technique. Since unaware errors are assumed to be caused predominantly by lapses of sustained attention rather than by failure of response inhibition (Endrass, Franke, & Kathmann, 2005; Murphy et al., 2012; O'Connell et al., 2007; O'Connell, Dockree et al., 2009; Shalgi et al., 2007), it was hypothesized that performance monitoring system disengagement would be greater before unaware errors than before aware errors. The behavioral and electrophysiological results confirmed this hypothesis, and also revealed specific EPP modulation in frontal regions according to error type.

Firstly, as previously shown with reaction times for commission errors (Dhar et al., 2011; Endrass et al., 2005; Murphy et al., 2012; O'Connell et al., 2007; O'Connell, Dockree et al., 2009; Shalgi et al., 2007), participants exhibited faster response times on aware errors than on an unaware errors, suggesting that unaware errors are mostly due to lapses of sustained attention rather than to failure of response inhibition (Murphy et al., 2012; O'Connell et al., 2007; O'Connell, Dockree et al., 2009; Shalgi et al., 2007).

Regarding the dependence of the engagement and/or efficiency of subsequent error monitoring on error awareness, the present behavioral results revealed post-error slowing (i.e., slower reaction times) only after aware errors, in agreement with the literature (Hester et al., 2005; Nieuwenhuis et al., 2001; Rabbitt, 2002; Wessel, Danielmeier, & Ullsperger, 2011b). Similarly, error positivity (Pe) occurred only after aware errors. It has been argued that this centro-parietal component is P3-like positivity, reflecting allocation of attention to errors, and is directly related to error awareness (Mathewson, Dywan, & Segalowitz, 2005). The present results are thus entirely in line with previous reports (Falkenstein et al., 1991; Falkenstein et al., 2000; Overbeek et al., 2005; Vidal

et al., 2000) but also provided further evidence of subjective error awareness. Error awareness thus appears to be a prerequisite for the behavioral adjustments needed to ensure performance is kept at an acceptable and relatively constant level of accuracy (Dutilh, Forstmann, Vandekerckhove, & Wagenmakers, 2013). Regarding ERN, the second ERP index of error monitoring, the results revealed fronto-central negativity, with similar amplitudes for aware and unaware errors. This is a subject of ongoing debate in the literature, and is backed up by the present finding that this error monitoring mechanism seems to be unrelated to error awareness, in agreement with previous studies using the same paradigm (Endrass et al., 2007; O'Connell et al., 2007; Shalgi et al., 2009) which failed to find an error awareness effect on ERN amplitude. On the other hand, earlier studies reported that ERN could in fact be modulated by error awareness (Godefroid et al., 2016; Shalgi & Deouell, 2012). The lack of difference between the two types of error in the present study may, at least partly, depend on certain factors. Some participants may not report errors if they are unsure about their own accuracy; this could contaminate the pool of unaware errors with errors of which the participant was partially aware, thus reducing the difference in ERN between aware and unaware errors (Shalgi & Deouell, 2012). However, PES and Pe, observed only after aware error, seem to indicate that this was not the case in the current study. Another possible factor is the diminished visual feedback available in the present study (i.e. participants were seated in a dimly lit room); without such feedback, error awareness may modulate ERN amplitude (Godefroid et al., 2016).

Performance monitoring mechanisms triggered before a response, and their impact on the subsequent response, were analyzed by distinguishing correct withholds, aware errors and unaware errors. The results showed that, behaviorally, participants exhibited faster reaction times before an aware error than before an unaware error. Faster response time in trials immediately preceding errors was previously reported, and interpreted as a consequence of the development of an absent-minded and insensitive approach to the task (Cheyne, Solman, Carriere, & Smilek, 2009; Manly, Robertson, Galloway, & Hawkins, 1999; Smallwood et al., 2004); the present results, however, for the first time reveal that response time in trials immediately preceding errors is sensitive to type of error (aware versus unaware). As previously shown with reaction times for commission errors, but not with pre-error reaction times, aware and unaware errors can be distinguished by reaction time (faster reaction time for aware than unaware errors) (Dhar et al., 2011; Endrass et al., 2005). Aware errors predominantly reflect a failure to inhibit responses. The present results showed that aware errors were preceded by faster pre-error reaction times than unaware errors, the latter mainly involving pure lapses of sustained attention according to previous studies (Murphy et al., 2012; O'Connell et al., 2007; O'Connell, Dockree et al., 2009; Shalgi et al., 2007). Regarding the electrophysiological indices related to response monitoring, the present results first revealed fronto-central negativity (CRN) the amplitude of which, contrary to our study hypothesis, was not significantly different between aware and unaware errors. Consequently, the level of engagement of the response monitoring system before an error does not appear to differ as a function of error type. There was, however, a marginal effect on CRN amplitude, with higher CRN in trials preceding an unaware error than in those preceding a correct withhold. This effect seems inconsistent with previous findings (Allain et al., 2004; Hajcak et al., 2005; Masaki et al., 2012; Ridderinkhof, Nieuwenhuis et al., 2004). Although this was only a trend, it is possible that it reflects a lack of confidence in trials preceding an unaware error. Scheffers and Coles (2000) revealed that CRN amplitude covaried with the perceived inaccuracy of behavior: the greater the CRN amplitude, the more unsure participants were of the accuracy of their answer. Greater CRN amplitude before unaware errors may likewise reflect par-

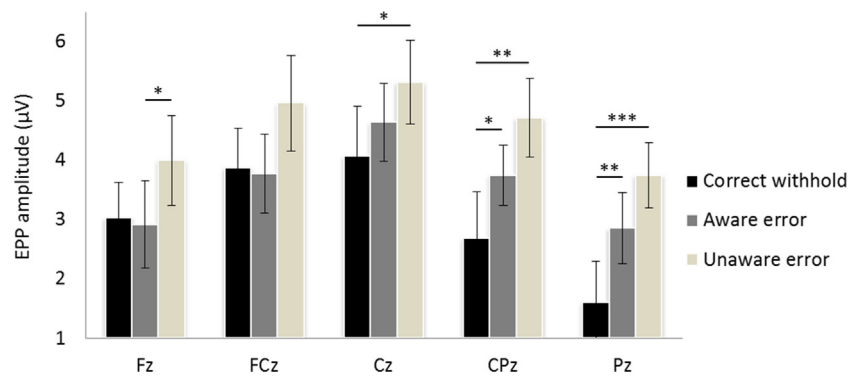


Fig. 7. Error-preceding positivity (EPP) amplitudes for correct response on Go trials as a function of response type (correct withhold/aware error/unaware error) and as a function of electrode (Fz/FCz/Cz/CPz/Pz) (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$). Vertical bars represent standard deviations.

Participants being less sure of their answer before an unaware error than before a correct withhold. Regarding performance monitoring mechanisms, as reflected by EPP amplitude, the present results, which supported the study hypothesis, showed modulation of EPP amplitude according to response type and to electrode location. In trials preceding an unaware error, EPP was greater than in trials preceding a correct withhold, and also tended to be greater than EPP preceding an aware error. More precisely, EPP in centro-parietal and parietal regions was higher before both error types, without distinction, than EPP preceding a correct withhold. Higher EPP in trials preceding errors (compared to trials preceding correct responses), which we interpret as disengagement of performance monitoring, is consistent with the previous literature, however sparse (Allain et al., 2004; Chang et al., 2015; Hajcak et al., 2005; Hakkarainen, Pirila, Kaartinen, & van der Meere, 2015; Ridderinkhof et al., 2003). EPP amplitude differed significantly between the two types of error, with unaware errors being foreshadowed by higher EPP than aware errors, specifically at the frontal midline electrode. This result seems to be consistent with the source of EPP described by Chang et al. (2015): i.e., in a critical node of the default mode network (DMN), in the area of the perigenual anterior cingulate cortex. The present results suggest that transient disengagement and/or inefficiency of the performance monitoring system may reflect lapses of sustained attention, precipitating unaware error. The EPP sources differentiating these two types of error should be investigated, specifying the involvement of the DMN preceding aware and unaware errors.

4.1. Limitations

Several study limitations have to be mentioned. Firstly, participants made more aware than unaware errors; thus the signal-to-noise ratio differed between conditions, and our conclusions should therefore be taken with caution. Secondly, although unaware errors mainly involve a lapse of sustained attention, the same may sometimes be true for aware errors. It would therefore be helpful to differentiate more precisely aware errors exclusively involving lapse of attention, in order to clarify whether high EPP occurs only before the emergence of error awareness, or only during such lapses. Thirdly, some supposedly unaware errors may have been contaminated by partial awareness, when participants were not confident enough about their own accuracy; to address this limitation, participants should report perceived accuracy on each trial (Scheffers, Humphrey, Stanny, Kramer, & Coles, 1999).

4.2. Conclusion

The present study was the first to investigate performance monitoring mechanisms before and after a response, using a single

paradigm, to assess their specific characteristics as a function of response type. An approach combining behavioral (error awareness task) and ERP indices revealed specific EPP modulations in frontal scalp regions according to error type. Progress in identifying specific brain activity preceding errors and, more precisely, aware versus unaware errors, is of both theoretical and practical value, since these patterns could be used to predict errors and thus prevent catastrophic outcomes in a timely manner (Eichele et al., 2008; Masaki et al., 2012). However, it remains to be seen whether this positive modulation prevents awareness of errors and/or post-error adaptation of response strategies.

References

- Allain, S., Carbonnell, L., Falkenstein, M., Burle, B., & Vidal, F. (2004). The modulation of the Ne-like wave on correct responses foreshadows errors. *Neuroscience Letters*, *372*, 161–166.
- Chang, A., Chen, C. C., Li, H. H., & Li, C. S. (2014). Event-related potentials for post-error and post-conflict slowing. *Public Library Of Science*, *9*, e99909.
- Chang, A., Chen, C. C., Li, H. H., & Li, C. S. (2015). Perigenual anterior cingulate event-related potential precedes stop signal errors. *Neuroimage*, *111*, 179–185.
- Cheyne, J. A., Solman, G. J. F., Carriere, J. S. A., & Smilek, D. (2009). Anatomy of an error: A bidirectional state model of task engagement/disengagement and attention-related errors. *Cognition*, *111*, 98–113.
- Debener, S., Ullsperger, M., Siegel, M., Fiehler, K., von Cramon, D. Y., & Engel, A. K. (2005). Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*, 11730–11737.
- Dhar, M., Wiersema, J. R., & Pourtois, G. (2011). Cascade of neural events leading from error commission to subsequent awareness revealed using EEG source imaging. *Public Library Of Science*, *6*, e19578.
- Dutilh, G., Forstmann, B. U., Vandekerckhove, J., & Wagenmakers, E.-J. (2013). A diffusion model account of age differences in posterror slowing. *Psychology and Aging*, *28*, 64.
- Eichele, T., Debener, S., Calhoun, V. D., Specht, K., Engel, A. K., Hugdahl, K., et al. (2008). Prediction of human errors by maladaptive changes in event-related brain networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*, 6173–6178.
- Endrass, T., Franke, C., & Kathmann, N. (2005). Error awareness in a saccade countermanding task. *Journal of Psychophysiology*, *19*, 275–280.
- Endrass, T., Reuter, B., & Kathmann, N. (2007). ERP correlates of conscious error recognition: Aware and unaware errors in an antisaccade task. *The European Journal of Neuroscience*, *26*, 1714–1720.
- Endrass, T., Klawohn, J., Gruetzmann, R., Ischebeck, M., & Kathmann, N. (2012). Response-related negativities following correct and incorrect responses: Evidence from a temporospatial principal component analysis. *Psychophysiology*, *49*, 733–743.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., & Blanke, L. (1990). Effects of errors in choice reaction tasks on the ERP under focused and divided attention. In C. H. M. Brunia, A. W. K. Gaillard, & A. Kok (Eds.), *Psychophysiological brain research*. Tilburg, The Netherlands: Tilburg University Press.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., & Blanke, L. (1991). Effects of crossmodal divided attention on late ERP components II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *78*, 447–455.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., Christ, S., & Hohnsbein, J. (2000). ERP components on reaction errors and their functional significance: A tutorial. *Biological Psychology*, *51*, 87–107.

- Ford, J. M. (1999). Schizophrenia: The broken P300 and beyond. *Psychophysiology*, 36, 667–682.
- Gehring, W. J., Goss, B., Coles, M. G. H., Meyer, D. E., & Donchin, E. (1993). A neural system for error detection and compensation. *American Psychological Society*, 4, 385–390.
- Godefroid, E., Pourtois, G., & Wiersma, J. R. (2016). Joint effects of sensory feedback and interoceptive awareness on conscious error detection: Evidence from event related brain potentials. *Biological Psychology*, 114, 49–60.
- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55, 468–484.
- Hajcak, G., McDonald, N., & Simons, R. F. (2003). To err is autonomic: Error-related brain potentials, ANS activity, and post-error compensatory behavior. *Psychophysiology*, 40, 895–903.
- Hajcak, G., Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., & Simons, R. F. (2005). Error-preceding brain activity: Robustness, temporal dynamics, and boundary conditions. *Biological Psychology*, 70, 67–78.
- Hakkarainen, E., Pirila, S., Kaartinen, J., & van der Meere, J. J. (2015). Brain state before error making in young patients with mild spastic cerebral palsy. *Journal of Child Neurology*.
- Hester, R., Foxe, J. J., Molholm, S., Shpaner, M., & Garavan, H. (2005). Neural mechanisms involved in error processing: A comparison of errors made with and without awareness. *Neuroimage*, 27, 602–608.
- Hoffmann, S., & Falkenstein, M. (2010). Independent component analysis of erroneous and correct responses suggests online response control. *Human Brain Mapping*, 31, 1305–1315.
- Holroyd, C. B., & Coles, M. G. (2002). The neural basis of human error processing: Reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review*, 109, 679–709.
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., 3rd, Cho, R. Y., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*, 303, 1023–1026.
- Klein, T. A., Endrass, T., Kathmann, N., Neumann, J., von Cramon, D. Y., & Ullsperger, M. (2007). Neural correlates of error awareness. *Neuroimage*, 34, 1774–1781.
- Manly, T., Robertson, I. H., Galloway, M., & Hawkins, K. (1999). The absent mind: Further investigations of sustained attention to response. *Neuropsychologia*, 37, 661–670.
- Masaki, H., Murphy, T. I., Kamijo, K., Yamazaki, K., & Sommer, W. (2012). Foreshadowing of performance accuracy by event-related potentials: Evidence from a minimal-conflict task. *Public Library Of Science*, 7, e38006.
- Mathewson, K. J., Dywan, J., & Segalowitz, S. J. (2005). Brain bases of error-related ERPs as influenced by age and task. *Biological Psychology*, 70, 88–104.
- Murphy, P. R., Robertson, I. H., Allen, D., Hester, R., & O'Connell, R. G. (2012). An electrophysiological signal that precisely tracks the emergence of error awareness. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 65.
- Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., Blom, J., Band, G. P., & Kok, A. (2001). Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: Evidence from an antisaccade task. *Psychophysiology*, 38, 752–760.
- O'Connell, R. G., Dockree, P. M., Bellgrove, M. A., Kelly, S. P., Hester, R., Garavan, H., et al. (2007). The role of cingulate cortex in the detection of errors with and without awareness: A high-density electrical mapping study. *The European Journal of Neuroscience*, 25, 2571–2579.
- O'Connell, R. G., Bellgrove, M. A., Dockree, P. M., Lau, A., Hester, R., Garavan, H., et al. (2009). The neural correlates of deficient error awareness in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychologia*, 47, 1149–1159.
- O'Connell, R. G., Dockree, P. M., Bellgrove, M. A., Turin, A., Ward, S., Foxe, J. J., et al. (2009). Two types of action error: Electrophysiological evidence for separable inhibitory and sustained attention neural mechanisms producing error on go/no-go tasks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21, 93–104.
- Olvet, D. M., & Hajcak, G. (2009). The stability of error-related brain activity with increasing trials. *Psychophysiology*, 46, 957–961.
- Overbeek, T. J. M., Nieuwenhuis, S., & Ridderinkhof, K. R. (2005). Dissociable components of error processing. *Journal of Psychophysiology*, 19, 319–329.
- Perri, R. L., Berchicci, M., Lucci, G., Spinelli, D., & Di Russo, F. (2015). Why do we make mistakes? Neurocognitive processes during the preparation-action cycle and error-detection. *Neuroimage*, 113, 320–328.
- Pontifex, M. B., Scudder, M. R., Brown, M. L., O'Leary, K. C., Wu, C. T., Themanson, J. R., et al. (2010). On the number of trials necessary for stabilization of error-related brain activity across the life span. *Psychophysiology*, 47, 767–773.
- Pourtois, G. (2011). Early error detection predicted by reduced pre-response control process: An ERP topographic mapping study. *Brain Topography*, 23, 403–422.
- Rabbitt, P. (2002). Consciousness is slower than you think. The Quarterly journal of experimental psychology. A. *Human Experimental Psychology*, 55, 1081–1092.
- Ridderinkhof, K. R., Nieuwenhuis, S., & Bashore, T. R. (2003). Errors are foreshadowed in brain potentials associated with action monitoring in cingulate cortex in humans. *Neuroscience Letters*, 348, 1–4.
- Ridderinkhof, K. R., Nieuwenhuis, S., Hajcak, G., van den Wildenberg, W., Burle, B. (2004). Suboptimal action monitoring in mediofrontal cortex results in performance declines, Poster presented at the 11th annual meeting of the Cognitive Neuroscience Society, San Francisco, March.
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, 306, 443–447.
- Scheffers, M. K., & Coles, M. G. (2000). Performance monitoring in a confusing world: Error-related brain activity, judgments of response accuracy, and types of errors. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 26, 141.
- Scheffers, M. K., Humphrey, D. G., Stanny, R. R., Kramer, A. F., & Coles, M. G. (1999). Error-related processing during a period of extended wakefulness. *Psychophysiology*, 36, 149–157.
- Shalgi, S., & Deouell, L. Y. (2012). Is any awareness necessary for an Ne? *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 124.
- Shalgi, S., O'Connell, R. G., Deouell, L. Y., & Robertson, I. H. (2007). Absent minded but accurate: Delaying responses increases accuracy but decreases error awareness. *Experimental Brain Research*, 182, 119–124.
- Shalgi, S., Barkan, I., & Deouell, L. Y. (2009). On the positive side of error processing: Error-awareness positivity revisited. *The European Journal of Neuroscience*, 29, 1522–1532.
- Smallwood, J., Davies, J. B., Heim, D., Finnigan, F., Sudberry, M., O'Connor, R., et al. (2004). Subjective experience and the attentional lapse: Task engagement and disengagement during sustained attention. *Consciousness and Cognition*, 13, 657–690.
- Stuss, D. T., Murphy, K. J., Binns, M. A., & Alexander, M. P. (2003). Staying on the job: The frontal lobes control individual performance variability. *Brain: A Journal of Neurology*, 126, 2363–2380.
- Ullsperger, M., Harsay, H. A., Wessel, J. R., & Ridderinkhof, K. R. (2010). Conscious perception of errors and its relation to the anterior insula. *Brain Structure & Function*, 214, 629–643.
- Vidal, F., Hasbroucq, T., Grapperon, J., & Bonnet, M. (2000). Is the 'error negativity' specific to errors? *Biological Psychology*, 51, 109–128.
- Wessel, J. R., Danielmeier, C., & Ullsperger, M. (2011a). Error awareness revisited: Accumulation of multimodal evidence from central and autonomic nervous systems. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23, 3021–3036.
- Wessel, J. R., Danielmeier, C., & Ullsperger, M. (2011b). Error awareness revisited: Accumulation of multimodal evidence from central and autonomic nervous systems. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23, 3021–3036.
- West, R., & Travers, S. (2008). Tracking the temporal dynamics of updating cognitive control: An examination of error processing. *Cerebral Cortex*, 18, 1112–1124.

RAPPEL DES RESULTATS PRINCIPAUX DE L'ETUDE 2 ET OBJECTIFS DE L'ETUDE 3

L'objectif de la seconde étude (Hoonakker et al., 2016) était d'étudier le mode de contrôle évaluatif, afin de savoir si les mécanismes engagés avant une erreur variaient selon que les erreurs soient consciemment détectées ou non par le sujet. Dix-neuf sujets sains ont réalisé une tâche d'inhibition de type Go/NoGo dans laquelle il leur était demandé de signaler leurs erreurs à l'aide d'un bouton d'erreur, immédiatement après l'erreur (Hester et al., 2005). Dans un premier temps, soulignons que les erreurs non détectées consciemment sont principalement causées par des lapses attentionnels, alors que celles détectées consciemment sont plus associées à un défaut d'inhibition de la réponse (Endrass, Franke, & Kathmann, 2005; Murphy, Robertson, Allen, Hester, & O'Connell, 2012; O'Connell et al., 2007a; O'Connell, Dockree, Bellgrove, et al., 2009; Shalgi, O'Connell, Deouell, & Robertson, 2007). Les analyses ont révélé une variation du monitoring des performances chez les sujets sains avant une erreur selon qu'elle soit détectée consciemment ou non. D'un point de vue comportemental, les participants étaient bien plus rapides avant une erreur détectée que non détectée. Concernant les mesures électrophysiologiques, le monitoring de la réponse (CRN) précédant une erreur ne différait pas selon le type d'erreur, mais de façon marginale il était moins important avant une erreur non détectée consciemment qu'avant une réponse correcte. Cependant, l'EPP était plus ample avant une erreur non détectée que détectée à un niveau frontal, c'est-à-dire lors d'un laps attentionnel (Murphy et al., 2012). Ce résultat a été interprété comme reflétant un désengagement transitoire du monitoring des performances. La différence d'amplitude à un niveau frontal entre les deux types d'erreurs, est à mettre en lien avec une étude de localisation de source de l'EPP (Chang, et al., 2015), qui localise la source de ce composant au niveau d'une région essentielle au DMN, le cortex cingulaire antérieur périgénual.

L'étude 2, grâce à la technique des ERPs, a ainsi mis en lumière l'implication du DMN avant un lapse attentionnel. Or, selon Esterman et al. (2013, 2014), l'implication du DMN avant un lapse dépend, chez les sujets sains en tous les cas, de l'état attentionnel. Plus précisément, lorsque l'individu est dans un état stable, les erreurs sont précédées d'une activation du DMN et lorsque l'individu est dans un état instable les erreurs sont dues à une diminution de l'activité du DAN. De surcroît, dans la schizophrénie, l'implication du DMN dans la survenue des lapses semble également être remise en cause (Phillips, Salo, & Carter, 2015).

Face à ce constat, l'objectif de la troisième étude, menée auprès de sujets témoins et de patients souffrant de schizophrénie (Hoonakker et al., soumis) était (1) d'observer les variations de performances d'attention soutenue selon l'état attentionnel des sujets (un état stable et un état instable) et, (2) d'étudier, en fonction de ces deux états, les précurseurs neuronaux des lapses attentionnels. A cette fin, dix-huit patients et 18 sujets contrôles appariés sur l'âge, le sexe et le niveau d'études ont participé à cette expérimentation. La tâche utilisée était la SART, une tâche de Go/NoGo, d'une durée de 30 minutes.

ETUDE 3

Hoonakker, M., Doignon-Camus, N., & Bonnefond, A. (soumis). Distinct functional connectivity of precursors of attention lapses in patients with schizophrenia and healthy subjects according to attentional states.

Distinct functional connectivity of precursors of attention lapses in patients with schizophrenia and healthy subjects according to attentional states

Marc Hoonakker^a, Nadège Doignon-Camus^b & Anne Bonnefond^a

a. INSERM U1114, Dept of Psychiatry, University Hospital of Strasbourg; 1, pl de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France

b. LISEC EA 2310, University of Strasbourg, University of Haute-Alsace, University of Lorraine

Corresponding author: Marc Hoonakker

INSERM U1114, Dept of Psychiatry

University Hospital of Strasbourg

1 place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg Cedex, France

E-mail : marc.hoonakker@etu.unistra.fr

Tel: +33 3 88 11 61 32, Fax: +33 3 88 11 64 46

Abstract

The purpose of the present study was to characterize the behavior and precursors of lapses, exploring functional connectivity (FC), in schizophrenia according to the subject's attentional state, i.e. "in the zone" and "out of the zone". To this end, we recorded behavioral and electrophysiological data in a long-lasting sustained attention Go/NoGo task (Sustained Attention to Response Task, SART), over a period of 30 min, in 18 outpatients and 18 age-, gender -and education-pair matched controls. Our results revealed quite preserved performances in schizophrenia in a Go/NoGo task. Attentional states were characterized by the same behavioral variability in schizophrenia and healthy subjects. Our FC results highlighted slightly distinct patterns of precursors of lapses in sustained attention in schizophrenia according to the attentional state. Indeed, precursors of lapses in schizophrenia, regardless of the attentional state or whether they are "in the zone", rely on connectivity in less extensive networks than in controls. However, when they are "out of the zone", patients present a specific precursor of a lapse.

Key words: Schizophrenia; Sustained attention; default mode network, dorsal attention network, fronto-parietal task control, EEG

1. Introduction

Lapses in attention are more prevalent in schizophrenia patients than in healthy subjects (Barch et al., 2012) and may underline sustained attention deficits, considered as a hallmark of this illness (Nuechterlein et al., 2004). According to Weissman, Roberts, Visscher, and Woldorff (2006) lapses in attention interrupt momentary goal-directed behaviors and are revealed by errors or slow reaction times (Cheyne, Solman, Carriere, & Smilek, 2009; Esterman, Noonan, Rosenberg, & Degutis, 2013; Weissman, et al., 2006). In healthy subjects, functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies revealed that attentional lapses are associated with activation of the default mode network (DMN), a network that includes the medial frontal lobes, temporal lobes, inferior parietal lobes, cingulate cortex, and hippocampus (Marcus E Raichle et al., 2001; Thatcher, North, & Biver, 2014) and is related not only to mind wandering (Christoff, Gordon, Smallwood, Smith, & Schooler, 2009; K. C. Fox, Spreng, Ellamil, Andrews-Hanna, & Christoff, 2015; Mason et al., 2007), but also to deactivation of the task positive network (C. S. Li, Yan, Bergquist, & Sinha, 2007; Weissman, et al., 2006). The task positive network is composed of the dorsal attention network (DAN) and of fronto-parietal task control (FPTC), among other (Power et al., 2011). The DAN includes the intraparietal sulcus and frontal eye field (Power, et al., 2011). The FPTC includes the dorsolateral prefrontal cortex, intraparietal sulcus, inferior parietal lobules and frontal lobes (Dosenbach et al., 2007). There is a balance between the DMN and the task positive network, their activities being anti-correlated. In resting state, the DMN is activated while task positive network is deactivated while the reverse occurs in attention tasks (M. D. Fox et al., 2005; M. E. Raichle, 2010). DAN and FPTC are therefore activated when goal-directed attention and higher cognitive function are required (Seeley (Dosenbach, Fair, Cohen, Schlaggar, & Petersen, 2008; Seeley et al., 2007). In patients suffering from schizophrenia, the only study conducted on this topic revealed a different brain activity pattern (Phillips, Salo, & Carter, 2015). This fMRI study revealed that attentional lapses in patients are only associated with a deactivation in FPTC regions, and not to activation of the DMN (which is the case in healthy subjects). The origin of the lapses could therefore differ in

schizophrenia, from a failure in cognitive control or loss of task-related context rather than mind wandering, which appears to be the case in healthy subjects.

The issue of the origin of lapses appears to be connected with the attentional state. Indeed, in healthy subjects, Esterman et al. (2013, 2014) revealed distinct origins of lapses according to the subject's attentional state (Esterman, et al., 2013; Esterman, Rosenberg, & Noonan, 2014). Based on the variability of intra-individual reaction times, they distinguished two attentional states: "in the zone" and "out of the zone" states (Esterman, et al., 2013; Esterman, et al., 2014). The "on the zone" state is characterized by stable performances executed in an automatic manner with low variability and few errors. This state relies on greater brain activation in regions of the DMN. The "out of the zone" state is more effortful, characterized by unstable performances with high variability, error proneness and DAN activity. This state is also associated with a higher functional connectivity (FC) within the DMN (Kucyi, Hove, Esterman, Hutchison, & Valera, 2016). Since an increase in DMN FC and in performance variability are associated with mind wandering (McVay & Kane, 2009; Mittner et al., 2014; Seli, Cheyne, & Smilek, 2013), the "out of the zone" state may also be associated with this specific state of consciousness (Kucyi, et al., 2016). It should be noted that DMN FC and activation are not equivalent in terms of functional significance (Anticevic et al., 2012; Whitfield-Gabrieli & Ford, 2012), a higher FC within the DMN during the "out of zone" state is therefore not in contradiction with higher activation of this network during the "in the zone" state.

Lapses made "in the zone" are preceded by peaks in DMN activity, whereas lapses are made "out of the zone" are preceded by reduced activity in the DAN (Esterman, et al., 2013). "In the zone" lapses are therefore hypothesized to be caused by a brief moment of mind wandering, and "out of the task" lapses by failure in attentional control (Esterman, et al., 2013). This finding brings a different reading to the research paper published by Philips and colleagues (2015) on patients suffering from schizophrenia. Indeed, in these patients, the deactivation of the task positive network (FPTC) associated

Mean ± SE	Patients (n=18)	Controls (n=18)	test	p value
<i>Demographics</i>				
Age (y)	38.1 ± 9.4	36.9 ± 7.8	t(34)=0.40	.69
Females/males	4/14	4/14	χ ² =0.00	1.0
Education (y)	12.1 ± 2.7	11.9 ± 2.4	t(34)=0.19	.85
Smoking (yes/no)	10/8	3/7	χ ² =1.69	.19
Cigarettes/day if smoker	17.0 ± 9.0	8.6 ± 4.7	t(13)=1.93	.076 [#]
Caffeine (cups/day)	3.3 ± 2.5	1.9 ± 1.5	t(29)=1.80	.083 [#]
Alcohol (glasses/week)	1.6 ± 2.8	3.0 ± 3.0	t(29)=-1.37	.18
<i>Clinical measures</i>				
BDI	8.5 ± 4.8	3.4 ± 5.6	t(29)=2.74	.01*
PANSS positive symptoms	18.2 ± 4.9	-	N/A	
PANSS negative symptoms	18.5 ± 5.5	-	N/A	
PANSS general symptoms	34.4 ± 10.4	-	N/A	
PANSS total	71.2 ± 16.9	-	N/A	
Duration of illness (y)	14.8 ± 7.9	-	N/A	
Onset of illness (y)	23.5 ± 6.5	-	N/A	
Number of hospitalization	3.9 ± 3.2	-	N/A	
Medication (typical/atypical/both/none)	2/14/1/1	-	N/A	
Dose of chlorpromazine equivalents (mg/day)	245 ± 136	-	N/A	
<i>Neuropsychological measures</i>				
WAIS	7.7 ± 2.6	9.5 ± 1.4	t(34)=-2.62	.013*
RPM	64.8 ± 31.79	82.5 ± 14.2	t(34)=-2.16	.038*
<i>Subjective measures</i>				
CFQ	38.7 ± 11.7	31.6 ± 15.2	t(26)=1.38	.18
TUT	27.2 ± 9.2	33.1 ± 7.1	t(34)=-2.15	.039*
DSSQ	32.1 ± 8.5	34.6 ± 5.1	t(34)=-1.07	.29
NASA-mental	13.2 ± 5.0	11.8 ± 5.3	t(33)=0.78	.44
NASA-physical	7.4 ± 6.2	3.3 ± 4.9	t(33)=2.17	.038*
NASA-temporal	12.0 ± 5.4	10.2 ± 6.0	t(33)=0.94	.36
NASA-performance	11.1 ± 4.7	10.9 ± 4.3	t(33)=0.13	.90
NASA-effort	12.4 ± 4.7	11.0 ± 5.0	t(33)=0.80	.43
NASA-frustration	9.1 ± 2.2	10.9 ± 4.4	t(33)=-1.04	.31

Table 1 - Participants' demographic, clinical and neuropsychological data.

All patients and controls completed the Beck Depression Inventory (BDI; Beck, Steer, Ball, & Ranieri, 1996). Symptom severity of schizophrenia in patients was assessed using the Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay, Fiszbein, & Opler, 1987). Chlorpromazine equivalents were computed (Woods, 2003). Score on verbal intelligence was assessed by digit span subtest of the *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS; Wechsler, 1997). Score on nonverbal intelligence was assessed by Raven's progressive matrices (RPM; Raven, Raven, & Court, 1998) under time limited conditions (20 min) (*: p<.05, #: p<.1).

with attentional lapses, may rather reflect that patients spent more time “out of the zone” than controls.

In this context, the purpose of the present study was to characterize the behavior and precursors of lapses in schizophrenia according to the subject’s attentional state, i.e. “in the zone” and “out of the zone”. To this end, we used the variance time course (Esterman, et al., 2013; Esterman, et al., 2014) to define attentional states and to observe the variability of performances in a Go/NoGo sustained attention task. We explored the FC the moment preceding lapses in the DMN, DAN and FPTC using eLORETA, and show differences in FC between the moment preceding lapses and the moment preceding correct responses, first regardless of the attentional state, then in each state separately between groups and in patients and controls separately.

2. Materials and methods

2.1. Participants

Participants comprised 18 outpatients and 18 age-, gender- and education-pair matched controls. The participants' demographic and clinical data are detailed in Table 1. Stabilized patients were recruited from the Psychiatric Department of Strasbourg University Hospital, all fulfilling the DSM-IV-TR diagnosis of schizophrenia (DSM-IV; American Psychiatric Association & Association, 2004). A history of neurological disorders (meningitis, traumatic brain injury, cerebrovascular accident), general anesthesia within the past three months, and recent drug abuse were considered exclusion factors. Subjects being treated with benzodiazepines were also excluded from the study. All participants had normal or corrected-to-normal visual acuity.

The project had the approval of the local ethics committee. All the participants gave their informed written consent prior to testing. The experiment was conducted in accordance with the Helsinki Declaration.

2.2. Task design and procedure

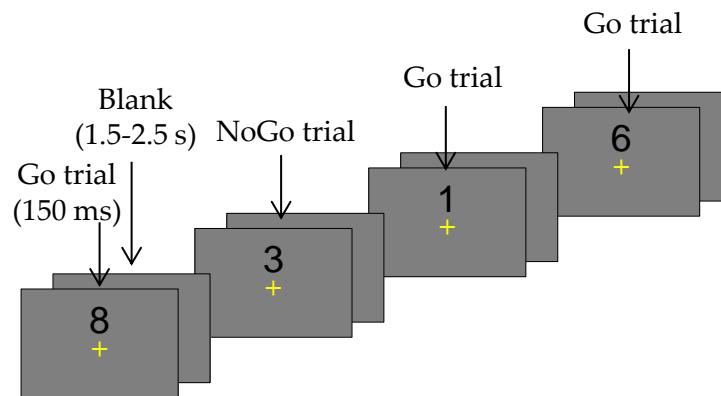


Figure 1 - Experimental design of the sustained attention to response task (SART; Robertson et al., 1997).

Five randomly allocated digit sizes were presented to increase the demand for processing the numerical value and to minimize the possibility that subjects would set a search template for some perceptual feature of the target digit ("3"). Digit font sizes were 100, 120, 140, 160 and 180 in Arial font. The five allocated digit sizes subtended vertical angles of 1.39°, 1.66°, 1.92°, 2.18° and 2.45°, respectively, at a viewing distance of 70 cm. Digits were presented in black (45 cd/m²), 0.25° above a central yellow fixation cross on a gray background (60 cd/m²), on a standard 17 inch computer screen.

Each subject took part in one experimental session lasting approximately 90 min. All the subjects completed the sustained attention to response task (SART; Robertson, Manly, Andrade, Baddeley, & Yiend, 1997), a Go/NoGo task in which digits ranging from “1” to “9” were presented in random order (Figure 1). The participants were instructed to respond to the digits as quickly and as accurately as possible with a single “Go trial” button press upon presentation of each digit except for the digit 3 (“NoGo trial”), which required response inhibition. All the digits, including 3, were presented with equal probability at a viewing distance of 70 cm. They were presented in a single block of 810 trials (90 of each of the 9 digits) over a period of 30 min. The participants spent two minutes practicing before performing the task.

Also before the task, the participants completed the motivation section of the Dundee Stress State Questionnaire (DSSQ; Matthews et al., 1999), a 15-item questionnaire that assesses the respondent’s motivation to perform the task at hand. After the task, participants first completed the thinking content section of the DSSQ, a 16-item questionnaire assessing the frequency of task-unrelated thoughts (Smallwood, Obonsawin, & Heim, 2003) they had had while completing the previous task. After which, the NASA-Task Load Index (NASA-TLX; Hart & Staveland, 1988), which measures the perceived mental workload associated with the task by means of six rating scales (mental demand, physical demand, temporal demand, performance, effort, and frustration) was administrated.

2.3. Behavioral analysis

The classic parameters of speed and accuracy, i.e. mean reaction time (RT), lapse rate, omission error rate and over-all error rate, were calculated. The percentage of lapse is the proportion of error commission in NoGo trials relative to all NoGo trials. The percentage of omission error is the proportion of errors in Go trials relative to all Go trials. The percentage of over-all error is the proportion of errors in Go trials and NoGo trials relative to all trials. The RT coefficient of variance (CV) was calculated by dividing the individual standard deviation of reaction time by the individual mean reaction time

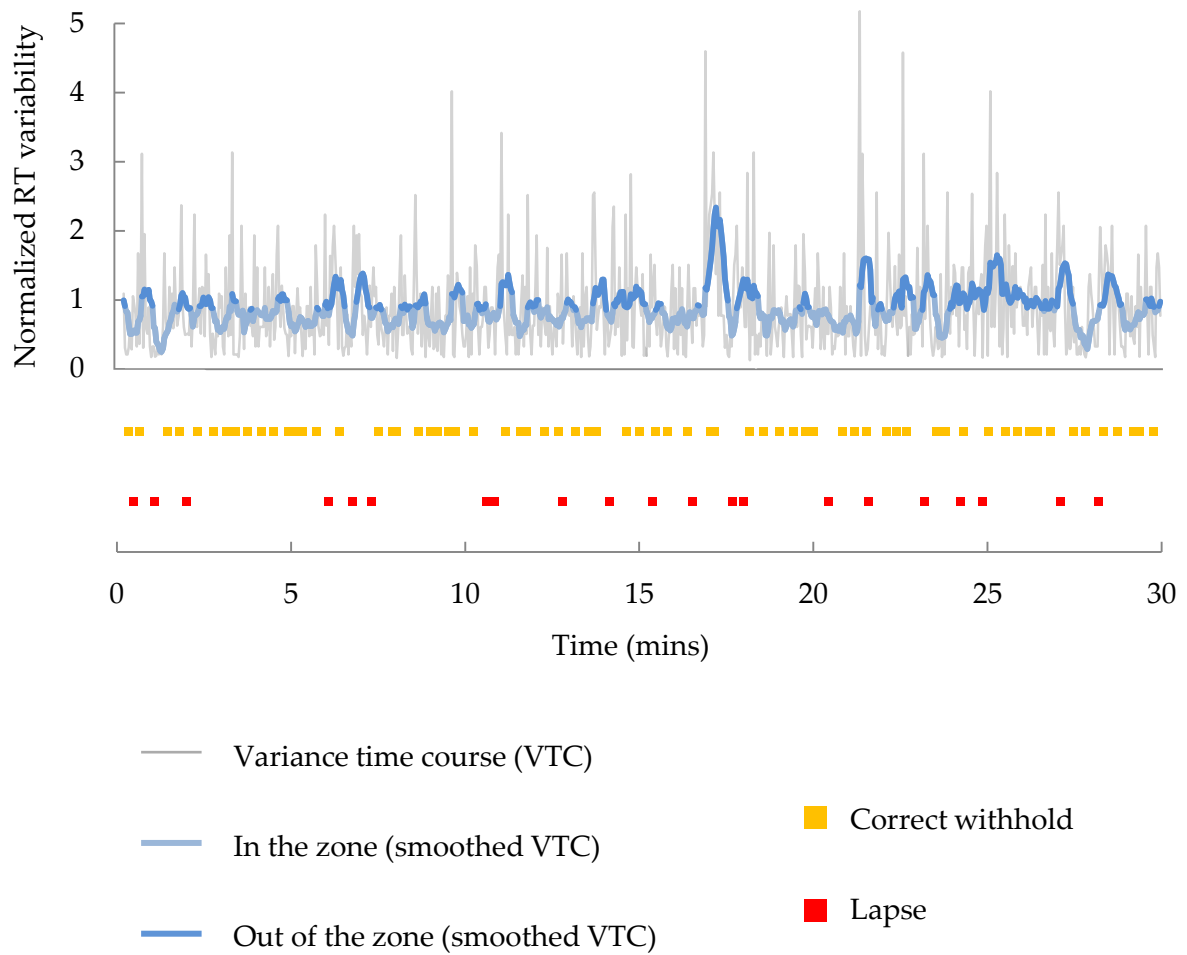


Figure 2 - An example of a VTC in a representative subject.

RT = Reaction time.

(Wagenmakers & Brown, 2007). An efficiency estimate (EE) was calculated for each participant as a ratio of the number of correct responses per unit time by dividing the number of correct responses by the average reaction time for correct responses (Kurtz, Ragland, Bilker, Gur, & Gur, 2001). This measurement accounts for speed-accuracy tradeoffs, by combining the accuracy and speed of responding in a single measurement. A skill index (SI) was also calculated for each participant as a ratio of the number of correct withholds per unit time by dividing the number of correct withholds by the average reaction time for correct responses and multiplying by 1000 (Seli, 2016).

RT Variability

To evaluate trial-to-trial variation in RT, we followed the methods of Esterman, et al. (2013) (Figure 2). We computed the variance time course (VTC) from the ~720 correct responses in each run (following z-transformation of RTs within-subject to normalize the scale of the VTC), where the value assigned to each trial represented the absolute deviation of the trial's RT from the mean RT of the run. Values for trials without responses (omission errors and correct withholds), the missing value(s) were linearly estimated from the RTs of the surrounding trials. A smoothed VTC was computed using a Gaussian kernel of nine trials (~18 s), thus integrating information from the surrounding 18 trials, or 36 s, via a weighted average. Like Esterman, et al. (2013), we divided performance into low- or high-variability epochs (hereafter referred to as "in the zone" and "out of the zone") with a median split in the smoothed VTC for each participant. This yielded 15 min each of being "in the zone" and "out of the zone".

2.4. EEG

2.4.1. EEG acquisition

EEGs were recorded with 64 Ag/AgCl BioSemi active electrodes mounted on an elastic cap. The electrodes were positioned according to the standard 10–20 system. Two additional electrodes, the common mode sense (CMS) active electrode and driven right leg (DRL) passive electrode, were used as reference and ground electrodes respectively.

System	ROIs	MNI coordinates			Anatomical regions
		x	y	z	
DMN	1	-30	40	25	Left frontal lobe
	2	20	35	30	Right frontal lobe
	3	-45	-15	-25	Left temporal lobe
	4	55	-15	-20	Right temporal lobe
	5	-5	-5	35	Left posterior cingulate cortex
	6	5	-10	30	Right posterior cingulate cortex
	7	-5	30	20	Left anterior cingulate cortex
	8	5	30	20	Right anterior cingulate cortex
	9	-5	-55	25	Left hippocampus
	10	5	-50	25	Right hippocampus
	11	-45	-50	40	Left parietal lobe
	12	45	-50	35	Right parietal lobe
DAN	1	-26	-65	52	Left posterior intraparietal sulcus
	2	-29	-5	55	Left frontal eye field
	3	28	-65	51	Right posterior intraparietal sulcus
	4	31	-5	54	Right frontal eye field
	5	43	-36	46	Right anterior intraparietal sulcus
	6	-45	-37	48	Left anterior intraparietal sulcus
FPTC	1	46	28	31	Right dorsolateral prefrontal cortex
	2	-44	27	33	Left dorsolateral prefrontal cortex
	3	44	8	34	Right frontal
	4	-42	7	36	Left frontal
	5	54	-44	43	Right inferior parietal lobule
	6	-53	-50	39	Left inferior parietal lobule
	7	32	-59	41	Right intraparietal sulcus
	8	-32	-58	46	Left intraparietal sulcus

Table 2 - Cortical 12 regions of interest (ROIs).

DMN = default mode network ; DAN = dorsal attention network; FPTC = fronto-parietal task control; ROI=Region of Interest; MNI=Montreal Neurological Institute

The EEGs were recorded with a 0.01-500 Hz band-pass filter. Data were sampled at a rate of 512 Hz. To monitor ocular artifacts, vertical and horizontal electrooculographic potentials (EOG) were recorded bipolarly.

2.4.2. EEG data preprocessing

Brain Vision Analyzer 2.1 software was used to re-reference the data off-line to average the two ears. The Gratton and Coles algorithm (Gratton, Coles, & Donchin, 1983) was used to correct eye movements and blink artifacts. The data were digitally filtered with a 0.2 Hz high-pass filter, a 128 Hz low-pass filter and a 50 Hz Notch. Then, EEG montage was reduced to 19 electrodes (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, O2). Noisy channels, containing more than 20% of sample exceeding a threshold of 100 μ V, were replaced by the average of nearest spatial neighbors, from the 64 electrodes initially recorded. Data were segmented into epochs of 4000 ms preceding NoGo trials. Artefacts were rejected in a semi-automatic manner. Epochs that contained more than 15% of electrodes with physiological and motor artifacts identified were excluded based on the following criteria: a maximum of 100 μ V and a minimum of -100 μ V within a given segment; and a maximum voltage difference of less than 0.50 μ V within 100 ms intervals.

The epochs were then analyzed separately, according to response on the NoGo trial (lapse/correct withhold) and the state of the epoch ("in the zone"/"out of the zone").

2.4.3. Connectivity analysis

The connectivity analysis was performed according to the methods of Imperatori et al. (2016) by computing lagged phase synchronization. To evaluate connectivity in DMN, we defined the same 12 regions of interest (ROIs) as Imperatori, et al. (2016) defined according to Thatcher, et al. (2014). To evaluate connectivity in DAN, six ROIs were defined according to Power, et al. (2011, Supplementary Information). To evaluate connectivity in FPTC, eight ROIs were defined according to Dosenbach, et al. (2007). ROIs coordinates are details in Table 2. The 'single nearest voxel' option was chosen. In

this way, each ROI consisted of a single voxel, the closest to each seed. We separated analysis of the three systems of interest: DAN, DMN and FPTC. The eLORETA computed the lagged phase synchronization values between all these ROIs within each system of interest: DAN (total $6 \times 6 = 36$ connections), DMN (total $12 \times 12 = 144$ connections) and FPTC (total $8 \times 8 = 64$ connections). The EEG connectivity analysis was performed on the same epochs of EEG used for cross-spectra analysis.

2.5. Statistical analysis

Behavioral data were subjected to analysis of variance (ANOVAs), which included the between-subject factor group (patient/control) and the within-subject factor epoch ("in the zone" / "out of the zone"). To examine post-error slowing (PES) and pre-error speeding (PrES), mean response times in Go trials immediately preceding and following NoGo trials were subjected to an ANOVA including the between-subject factor group (patient/control), the within-subject factors response type (lapse/ correct withhold) and epoch ("in the zone" / "out of the zone"). T-tests were performed on subjective data.

EEG data were compared using the statistical non-parametric mapping method supplied by the eLORETA software (Nichols & Holmes, 2002), which is based on Fisher's permutation test. The non-parametric randomization procedure (5,000 permutations), available in the eLORETA package, was used for the correction of multiple comparisons. The T-level thresholds were computed by the statistical software implemented in eLORETA. These T-level thresholds and the corresponding p values were provided after applying the correction for multiple comparisons. We compared EEG data between groups (patient/control) for all conditions (lapse/ correct withhold, regardless of the attentional state, and then in each state separately) and between conditions (lapse/ correct withhold, lapse/ correct withhold "in the zone" and lapse/ correct withhold "out of the zone") for each group separately.

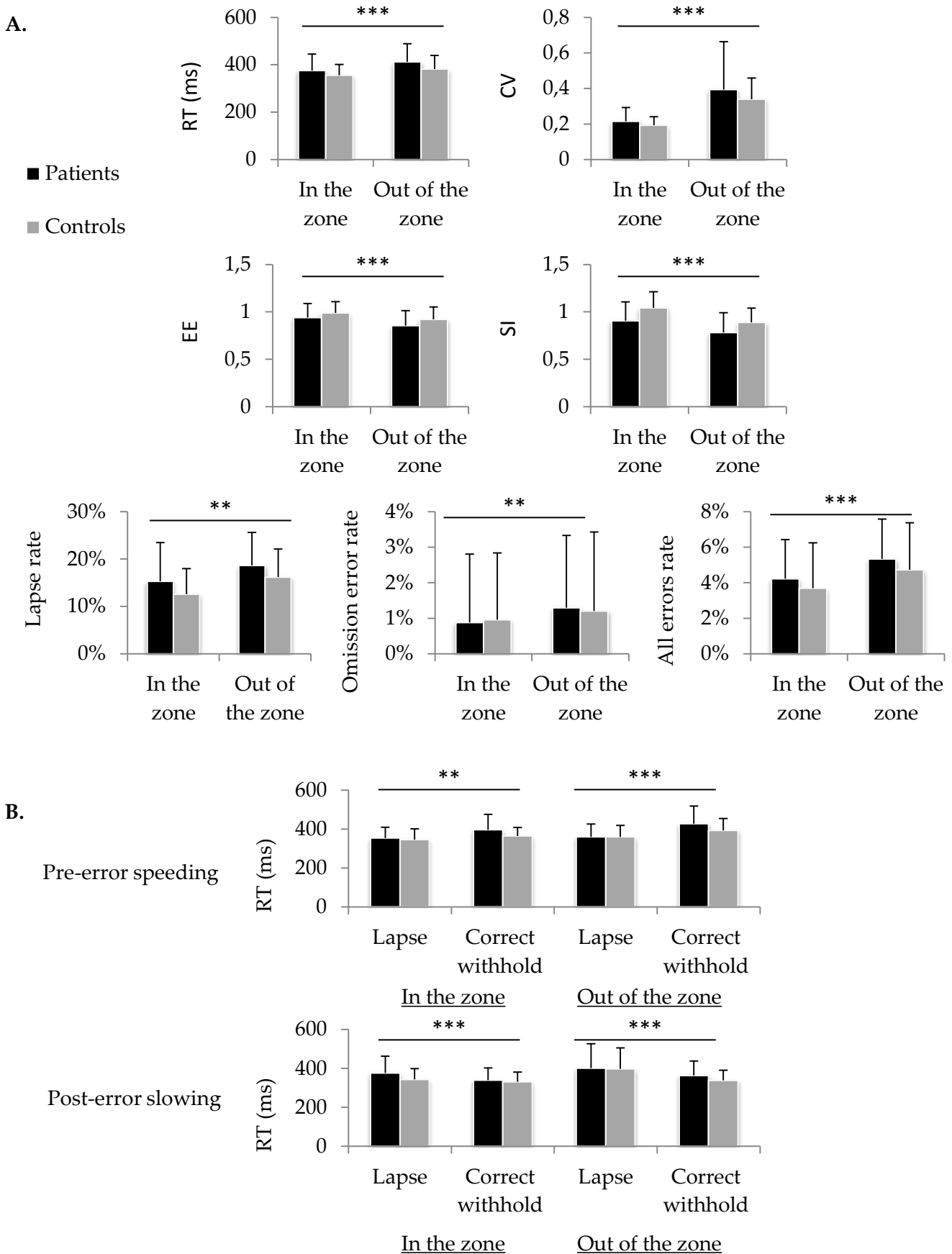


Figure 3 – Behavioral data.

(A) Mean and standard error of all behavioral data. (B) Mean response times and standard error after (post-error slowing) and before (pre-error speeding) NoGo stimuli for correct withhold and lapse.

RT = reaction time, EE = efficiency estimate, SI = skill index

** : $p < .01$, *** : $p < .001$

3. Results

3.1. Behavioral data

ANOVAs of behavioral performances revealed all significant effects of epoch (“in the zone” and “out of the zone”) (Figure 3a). When “in the zone”, participants were faster ($F(1,34)=40.41$, $p < .00001$, $\eta^2_p=0.54$, $\text{power}=.99$), had lower CV ($F(1,34)=35.91$, $p < .00001$, $\eta^2_p=0.51$, $\text{power}=.99$), higher EE ($F(1,34)=54.5$, $p < .00001$, $\eta^2_p=0.62$, $\text{power}=.99$) and SI ($F(1,34)=21.60$, $p=.00005$, $\eta^2_p=0.39$, $\text{power}=.99$). Participants also made more errors when “out of the zone”: lapse rate ($F(1,34)=12.86$, $p=.001$, $\eta^2_p=0.27$, $\text{power}=.93$), omission error rate ($F(1,34)=8.07$, $p=.0075$, $\eta^2_p=0.19$, $\text{power}=.79$) and all errors rate ($F(1,34)=24.99$, $p=.00002$, $\eta^2_p=0.42$, $\text{power}=.99$). But only one ANOVA revealed a significant group effect, with patients exhibiting a lower skill index (SI) than controls ($t(34)=-2.25$, $p=.031$).

Concerning post-error slowing (PES) and pre-error speeding (PrES), ANOVAs revealed two significant main effects of the type of response, respectively, $F(1,34)=8.49$, $p=.0062$, $\eta^2_p=0.20$, $\text{power}=.81$ and $F(1,34)=46.50$, $p<.00001$, $\eta^2_p=0.58$, $\text{power}=.99$ (Figure 3b). Participants had longer reaction times after a lapse than after a correct withhold and shorter reaction times before the lapse than before a correct withhold. Furthermore, a significant interaction between the type of response and group was observed for PrES, $F(1,34)=5.50$, $p=.025$, $\eta^2_p=0.14$, $\text{power}=.62$. Post-hoc analysis showed that the type of response affected both patients ($p=.00016$) and controls ($p=.017$). Finally, a significant interaction between response type and epoch was observed for PrES, $F(1,34)=4.36$, $p=.044$, $\eta^2_p=0.11$, $\text{power}=.53$. Post-hoc analysis showed that the effect of the type of response was present in both epochs, “in the zone” ($p=.00038$) and “out of the zone” ($p=.00016$), but reaction times were slower before correct withhold while “in the zone” than “out of the zone” ($p=.00059$).

Fronto-parietal task control

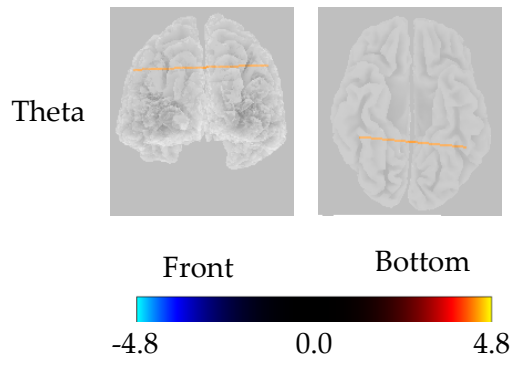


Figure 4 - eLORETA wire diagram illustrating cortical areas with significantly increased lagged phase synchronization in fronto-parietal task control between patients and controls before correct withholds “in the zone”.

3.2. Subjective data

Table 1 summarizes means, SDs, and the results of the t-test performed on subjective data, only two of which were significant. Patients exhibited less task unrelated thoughts than controls ($t(34)=-2.15$, $p=0.39$) and had a higher score on the NASA-physical scale ($t(33)=2.17$, $p=0.38$).

3.3. Connectivity analysis

3.3.1. Patients vs. Controls

Concerning connectivity analysis before lapses and correct withholds regardless of the attentional state or in each state separately, only one significant modulation was observed in FPTC, before correct withholds “in the zone”, patients showed an increase in theta lagged phase synchronization between ROI 5 and ROI 6 ($t=4.54$, $p < .01$) compared to controls (Figure 4).

3.3.2. Lapse vs. Correct withhold

Default mode network

Significant modulations were observed in the theta band in both groups, and in alpha and beta bands in controls only (Figure 5). In patients and controls, lapses compared to correct withholds showed an increase in theta lagged phase synchronization. In controls only, lapses compared to correct withholds showed an increase in both alpha lagged phase synchronization and beta lagged phase synchronization.

Dorsal attention network

Significant modulations were observed in the theta and alpha bands in both groups (Figure 6a). In patients and controls, lapses compared to correct withholds showed an

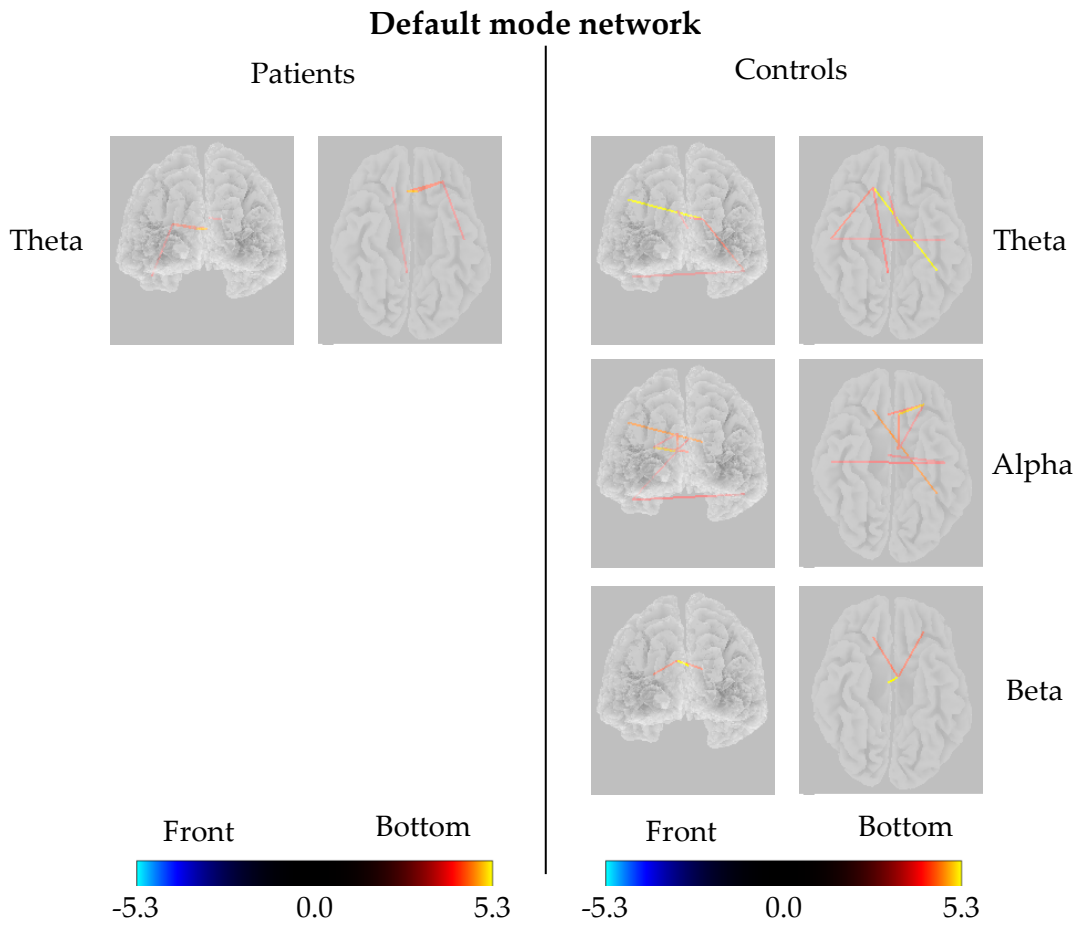


Figure 5 - eLORETA wire diagram illustrating cortical areas with significantly increased lagged phase synchronization in default mode network between lapse and correct withholds in patients and controls.

increase in both theta lagged phase synchronization and alpha lagged phase synchronization.

Fronto-parietal task control

Significant modulations were observed in the theta band in both groups and in the delta, alpha and beta bands in controls only (Figure 6b). In patients and controls, lapses compared to correct withholds showed an increase in theta lagged phase synchronization. In controls only, lapses compared to correct withholds showed an increase in delta lagged phase synchronization, an increase in alpha lagged phase synchronization and an increase in beta lagged phase synchronization.

3.3.3. Lapse vs. Correct withhold “in the zone”

Default mode network

Significant modulations were observed in the theta and alpha bands in both groups, in the delta band in patients only and in the beta band in controls only (Figure 7). In patients and controls, lapses compared to correct withholds “in the zone” showed an increase in both theta lagged phase synchronization and alpha lagged phase synchronization. In patients only, lapses compared to correct “in the zone” withholds showed an increase in delta lagged phase synchronization. In controls only, lapses compared to correct withholds “in the zone” showed an increase in beta lagged phase synchronization.

Dorsal attention network

Significant modulations were observed in both groups in the theta, alpha and beta bands and in the delta band in controls only (Figure 8). In patients and controls, lapses compared to correct withholds “in the zone” showed an increase in theta lagged phase synchronization, alpha lagged phase synchronization and an increase in beta lagged

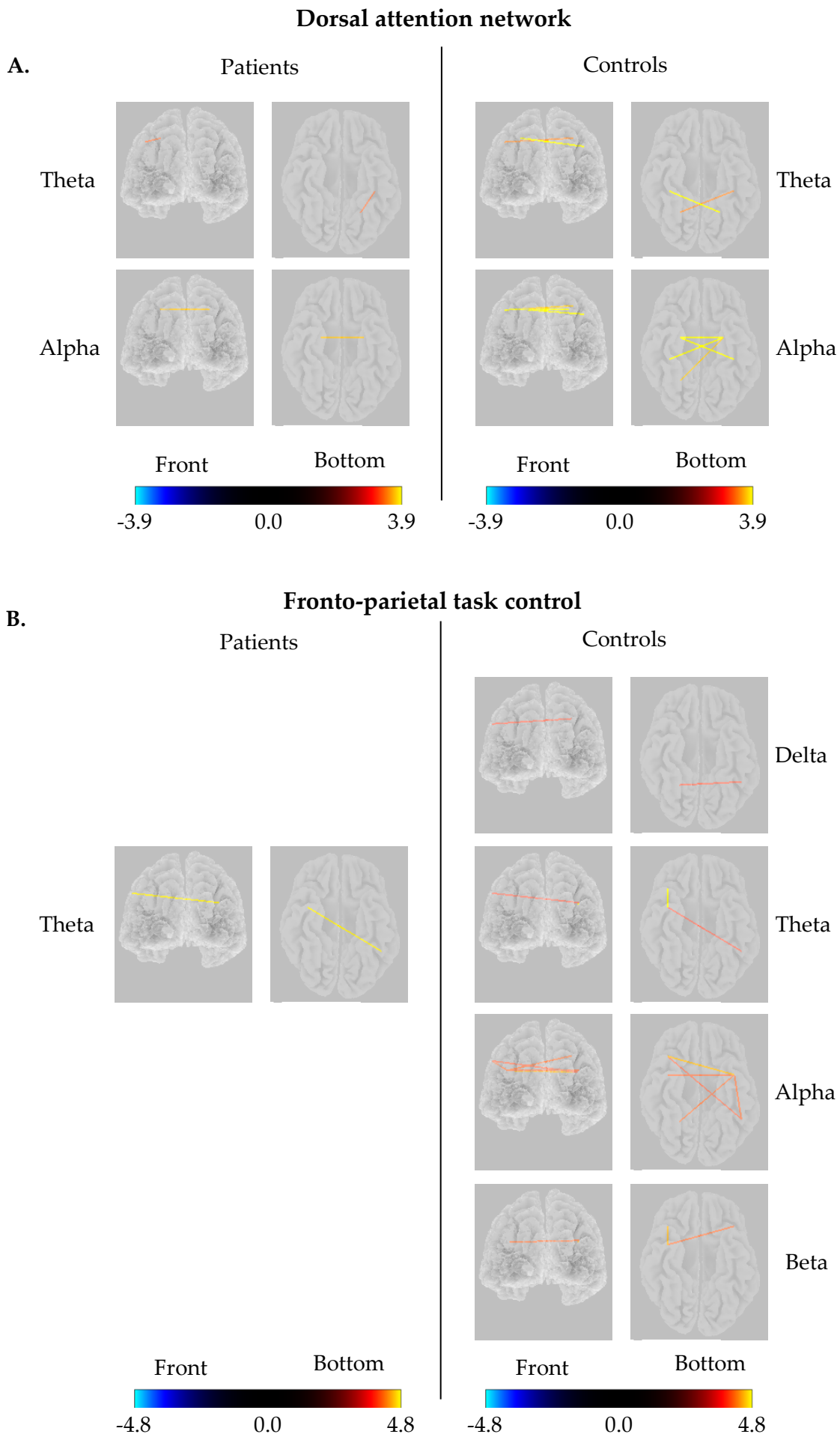


Figure 6 - eLORETA wire diagram illustrating cortical areas with significantly increased lagged phase synchronization in dorsal attention network (A) and fronto-parietal task control (B) between lapse and correct withholds in patients and controls.

phase synchronization. In controls only, lapses compared to correct withholds “in the zone” showed an increase in delta lagged phase synchronization.

Fronto-parietal task control

Significant modulations were observed in the delta, theta, alpha and beta bands in both groups (Figure 9). In patients and controls, lapses compared to correct withholds “in the zone” showed an increase in delta lagged phase synchronization, an increase in theta lagged phase synchronization, an increase in alpha lagged phase synchronization and an increase in beta lagged phase synchronization.

3.3.4. Lapse vs. Correct withhold “out of the zone”

Dorsal attention network

Two significant modulations were observed in the alpha band in patients only. Lapses compared to correct withholds “out of the zone” showed an increase in alpha lagged phase synchronization (Figure 10).

Fronto-parietal task control

Significant modulations were observed only in controls in the delta and theta bands. Lapses compared to correct withholds “out of the zone” showed an increase in delta lagged phase synchronization and an increase in theta lagged phase synchronization (Figure 10).

4. Discussion

The purpose of the present study was to observe performance variability in patients with schizophrenia, according to their attentional state (“in the zone” and “out of the zone”) and to characterize the precursor of lapses in a Go/NoGo sustained attention task, by using lagged phase synchronization to attest to functional connectivity (FC) in DMN,

Default mode network

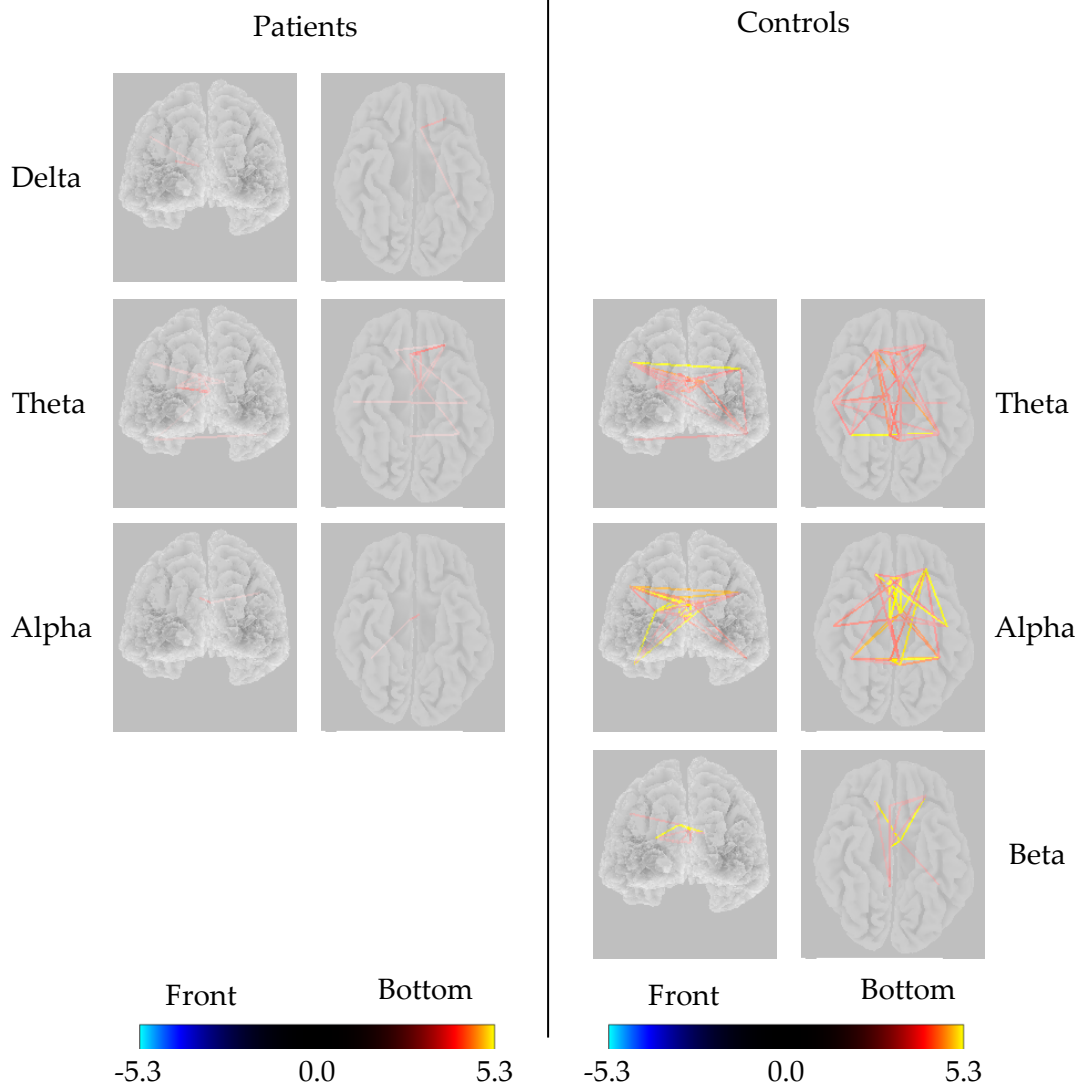


Figure 7 - eLORETA wire diagram illustrating cortical areas with significantly increased lagged phase synchronization in default mode network between lapse and correct withholds in patients and controls “in the zone”.

DAN and FPTC. Behavioral data revealed that each attentional state had similar characteristics in patients compared to controls. FC data revealed that the only direct difference between the groups occurred before correct withholds “in the zone”. The comparison between lapses and correct withholds in each group revealed that precursors of lapses in schizophrenia, regardless of the attentional state or whether they are “in the zone”, rely on connectivity in less extensive networks than in controls. However, when they are “out of the zone”, patients present a specific precursor of a lapse.

Similar behavioral characteristics in both groups for each attentional state and equivalent lapse rate, but less TUT in patients: distinct origin of lapses?

Although we would have expected greater reaction time variability in patients with schizophrenia than in controls (Fassbender, Scangos, Lesh, & Carter, 2014; Kaiser et al., 2008; Rentrop et al., 2010), we did not observe behavioral differences between groups according to the attentional state. The performances of both groups were stable with low variability, few errors and less pronounced pre-error speeding “in the zone” than “out of the zone”, findings that are entirely in line with those of previous studies performed with healthy subjects (Esterman, et al., 2013; Esterman, et al., 2014). Like controls, patients made more lapses out of the zone, as previously highlighted Phillips, et al. (2015), but the number of lapses did not differ between the two groups. Regardless of the attentional state, except the skill index (SI), which was lower in patients than in controls, patients did not significantly differ from controls with respect to other variables, as previously observed in the SART (Chan, Chen, Cheung, Chen, & Cheung, 2004; O'Grada et al., 2009; Sanz, Gomez, Vargas, & Marin, 2012), not even the lower efficiency estimate (EE) (Chan, et al., 2004; Chan et al., 2009). Like EE, the SI index takes both accuracy and speed into account. But contrary to EE, SI considers accuracy as the ability to withhold the response on NoGo trials and not the ability to respond to Go trials. Hence, in Go/NoGo tasks, SI may provide a better measurement of performance than EE (Jonker, Seli, Cheyne, & Smilek, 2013; Seli, 2016), and be more suitable to reveal sustained attention impairment in schizophrenia (or at a least different strategy,

Dorsal attention network

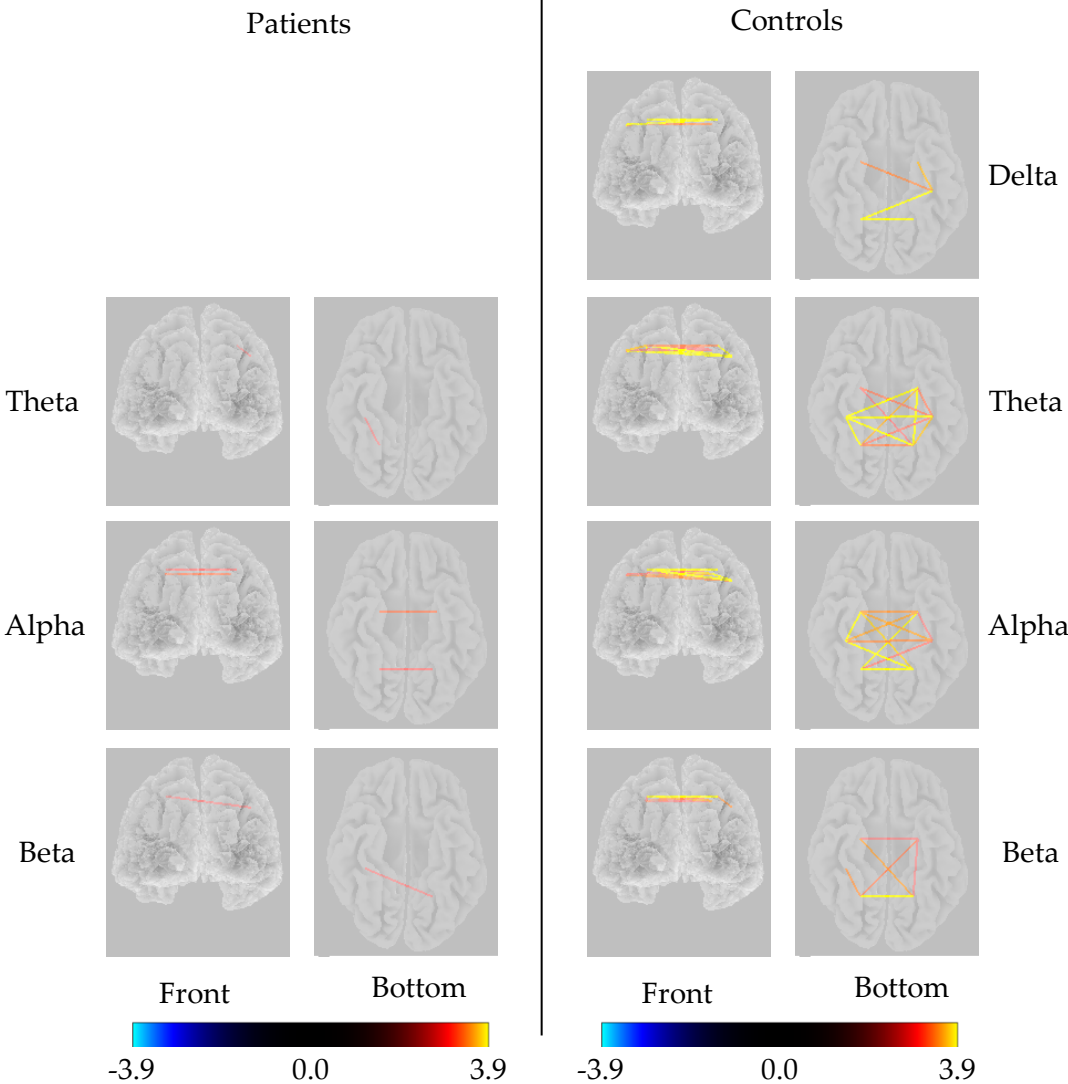


Figure 8 - eLORETA wire diagram illustrating cortical areas with significantly increased lagged phase synchronization in dorsal attention network between lapse and correct withholds in patients and controls “in the zone”.

emphasizing accuracy over speed). Concerning lapses, the relatively preserved performances observed in patients could be partially explained by subjective data. Indeed and interestingly, even if patients had equivalent lapse rates to healthy controls, they reported fewer task-unrelated thoughts (TUT) and evaluated the task as more physically demanding. This could be indicative of a greater engagement in the task, but could also reflect a different origin of lapses in patients, more derived from a decrease in attentional resources, rather than mind wandering, as previously suggested by Phillips et al. (2015).

Lapses in schizophrenia may be caused by less DMN FC than controls, thus by less mind wandering in general and more particularly “in the zone”.

The comparison between patients and controls revealed, only before correct withholds in the zone, that patients had increased connectivity in the FPCT, more precisely between the bilateral inferior parietal lobules (IPL). This result may be associated with antipsychotic medication. Indeed, with medication, patients improved the FC between the bilateral IPL (F. Li et al., 2016).

On the other hand, the comparisons between lapses and correct withholds in each group revealed that precursors of lapses seem to rely on the same networks regardless of the attentional state “in the zone”. Indeed, prior to lapses, increased connectivity in DMN, DAN and FPCT was evidenced in all the participants. However, in patients, it has been evidenced in less extensive networks than in controls. Rather than identifying a distinct origin of lapses in patients, this result could rather reflect abnormal connectivity in schizophrenia (Canuet (Canuet et al., 2011; Foucher & Luck, 2006; Morrison-Stewart, Williamson, Corning, Kutcher, & Merskey, 1991; Whitfield-Gabrieli et al., 2009). However, unlike in patients, in controls, we found increased connectivity before lapses regardless of the attentional state between DLPFC and IPL, regions of FPCT as found by Phillips et al. (2015). “In the zone”, both groups showed increased connectivity before lapses between DLPFC and IPL. But whereas in controls, connectivity increased between DLPFC and IPL intra and inter-hemispherically, in patients, connectivity increased between the right DLPFC and the left IPL. These findings suggest that, in controls, lapses

Fronto-parietal task control

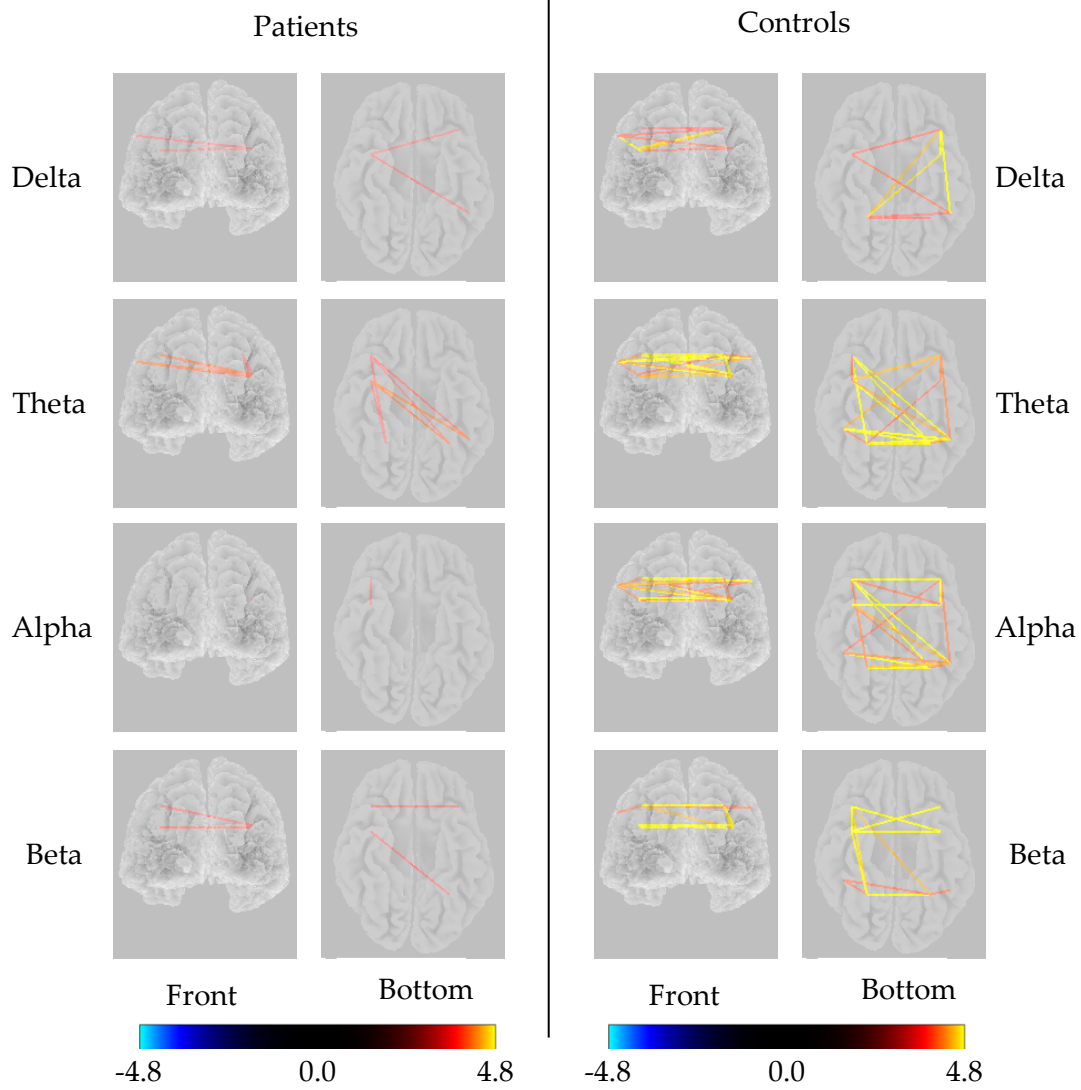


Figure 9 - eLORETA wire diagram illustrating cortical areas with significantly increased lagged phase synchronization in fronto-parietal task control between lapse and correct withholds in patients and controls “in the zone”.

come from mind wandering unlike in patients (Phillips, et al., 2015). Indeed, increased connectivity in FPCT has been observed during mind wandering (Christoff, 2012). On this basis, and according to subjective data, lapses in sustained attention “in the zone” and regardless of the attentional state may come from mind wandering in controls whereas it is less clear in schizophrenia and could just as well originate from mind wandering, but to a lesser extent.

Higher FC in DAN only precedes lapses made “out of the zone” in schizophrenia

Out of the zone, precursors of lapses seem to differ between the two groups. In previous studies (Esterman, et al., 2013; Esterman, et al., 2014), no difference in DMN was found between the two groups, suggesting that precursors of lapses “out of the zone” may not originate in DMN but rather in the deactivation of task positive networks in both groups. However, whereas FC increased before a lapse in DAN in patients, FC increased in FPCT in controls. This finding reveals a distinct pattern of precursors to lapses of sustained attention “out of the zone” in schizophrenia, underlain by connectivity between the right posterior IPS and left anterior IPS and between the right FEF and left anterior IPS. Previous fMRI studies revealed that an increase in DAN activity may reflect a need for top-down reorientation of attention, whereas an increase in FPCT activity may indicate a need for additional reactive control (Corbetta & Shulman, 2002). Therefore, we could associate the increase in connectivity in DAN in patients with a failure of top-down control, leading to lapses out of the zone that could be caused by their reduced proactive control (Lesh et al., 2013). In controls, the FC increase in FPCT may reflect a failure in the occurrence of the reactive control, leading to a lapse out of the zone. On the other hand, like lapses in the zone, lapses out of the zone may be associated with mind wandering in healthy subjects, but to a lesser extent (Christoff, 2012).

In terms of functional significance, FC and activation may not be equivalent. Therefore, the significance of FC requires further investigation. This study was rather descriptive. Other networks included in the task positive network (TPN), such as the

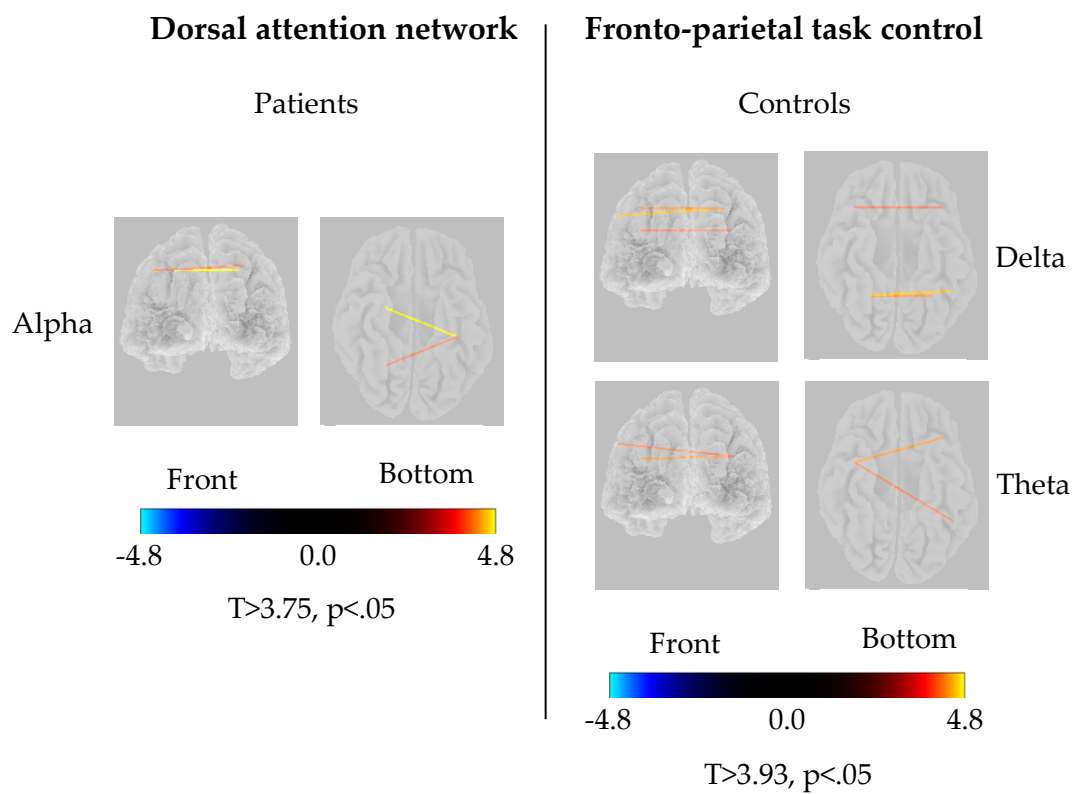


Figure 10 - eLORETA wire diagram illustrating cortical areas with significantly increased lagged phase synchronization in dorsal attention network in patients and in fronto-parietal task control in controls between lapses and correct withholds in patients and controls “out of the zone”.

ventral attention network, which reorients attention in a bottom-up manner (Corbetta et al., 2008) or the cinguloopercular task control system, an important subsystem of the TPN (Power, et al., 2011), need to be evaluated to identify their involvement in lapses.

The present study revealed quite preserved performances in schizophrenia in a Go/NoGo task. Attentional states were characterized by the same behavioral variability in schizophrenia and healthy subjects. We highlighted slightly distinct patterns of precursors of lapses in sustained attention in schizophrenia according to the attentional state. This study also reinforces the hypothesis that lapses in schizophrenia are caused by a failure in cognitive control rather than by mind wandering.

- American Psychiatric Association, A., & Association, A. P. (2004). Diagnostic and statistical manual of mental disorders.
- Anticevic, A., Cole, M. W., Murray, J. D., Corlett, P. R., Wang, X. J., & Krystal, J. H. (2012). The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends Cogn Sci*, *16*(12), 584-592. doi: 10.1016/j.tics.2012.10.008
- Barch, D. M., Carter, C. S., Dakin, S. C., Gold, J., Luck, S. J., Macdonald, A., 3rd, . . . Strauss, M. E. (2012). The clinical translation of a measure of gain control: the contrast-contrast effect task. *Schizophr Bull*, *38*(1), 135-143. doi: 10.1093/schbul/sbr154
- Canuet, L., Ishii, R., Pascual-Marqui, R. D., Iwase, M., Kurimoto, R., Aoki, Y., . . . Takeda, M. (2011). Resting-state EEG source localization and functional connectivity in schizophrenia-like psychosis of epilepsy. *PLoS One*, *6*(11), e27863. doi: 10.1371/journal.pone.0027863
- Chan, R. C., Chen, E. Y., Cheung, E. F., Chen, R. Y., & Cheung, H. K. (2004). A study of sensitivity of the sustained attention to response task in patients with schizophrenia. *Clin Neuropsychol*, *18*(1), 114-121. doi: 10.1080/13854040490507208
- Chan, R. C., Wang, Y., Cheung, E. F., Cui, J., Deng, Y., Yuan, Y., . . . Gong, Q. (2009). Sustained attention deficit along the psychosis proneness continuum: a study on the Sustained Attention to Response Task (SART). *Cogn Behav Neurol*, *22*(3), 180-185. doi: 10.1097/WNN.0b013e3181b7ef84
- Cheyne, J. A., Solman, G. J. F., Carriere, J. S. A., & Smilek, D. (2009). Anatomy of an error: A bidirectional state model of task engagement/disengagement and attention-related errors. [Article]. *Cognition*, *111*(1), 98-113. doi: 10.1016/j.cognition.2008.12.009
- Christoff, K. (2012). Undirected thought: neural determinants and correlates. *Brain Res*, *1428*, 51-59. doi: 10.1016/j.brainres.2011.09.060
- Christoff, K., Gordon, A. M., Smallwood, J., Smith, R., & Schooler, J. W. (2009). Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *106*(21), 8719-8724. doi: 10.1073/pnas.0900234106

- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews neuroscience*, 3(3), 201-215.
- Dosenbach, N. U., Fair, D. A., Cohen, A. L., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2008). A dual-networks architecture of top-down control. *Trends Cogn Sci*, 12(3), 99-105. doi: 10.1016/j.tics.2008.01.001
- Dosenbach, N. U., Fair, D. A., Miezin, F. M., Cohen, A. L., Wenger, K. K., Dosenbach, R. A., . . . Petersen, S. E. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(26), 11073-11078. doi: 10.1073/pnas.0704320104
- Esterman, M., Noonan, S. K., Rosenberg, M., & Degutis, J. (2013). In the zone or zoning out? Tracking behavioral and neural fluctuations during sustained attention. *Cereb Cortex*, 23(11), 2712-2723. doi: 10.1093/cercor/bhs261
- Esterman, M., Rosenberg, M. D., & Noonan, S. K. (2014). Intrinsic fluctuations in sustained attention and distractor processing. *J Neurosci*, 34(5), 1724-1730. doi: 10.1523/jneurosci.2658-13.2014
- Fassbender, C., Scangos, K., Lesh, T. A., & Carter, C. S. (2014). RT distributional analysis of cognitive-control-related brain activity in first-episode schizophrenia. [Article]. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience*, 14(1), 175-188. doi: 10.3758/s13415-014-0252-4
- Foucher, J. R., & Luck, D. (2006). Psychosis related to neurological conditions: pro and cons of the dis- / mis-connectivity models of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*, 8(1), 17-27.
- Fox, K. C., Spreng, R. N., Ellamil, M., Andrews-Hanna, J. R., & Christoff, K. (2015). The wandering brain: meta-analysis of functional neuroimaging studies of mind-wandering and related spontaneous thought processes. *Neuroimage*, 111, 611-621. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.02.039
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(27), 9673-9678. doi: 10.1073/pnas.0504136102

- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 55(4), 468-484.
- Hart, S. G., & Staveland, L. E. (1988). Development of NASA-TLX (Task Load Index): Results of Empirical and Theoretical Research. In A. H. Peter & M. Najmedin (Eds.), *Advances in Psychology* (Vol. Volume 52, pp. 139-183): North-Holland.
- Imperatori, C., Della Marca, G., Brunetti, R., Carbone, G. A., Massullo, C., Valenti, E. M., . . . Farina, B. (2016). Default Mode Network alterations in alexithymia: an EEG power spectra and connectivity study. *Sci Rep*, 6, 36653. doi: 10.1038/srep36653
- Jonker, T. R., Seli, P., Cheyne, J. A., & Smilek, D. (2013). Performance reactivity in a continuous-performance task: implications for understanding post-error behavior. *Conscious Cogn*, 22(4), 1468-1476. doi: 10.1016/j.concog.2013.10.005
- Kaiser, S., Roth, A., Rentrop, M., Friederich, H. C., Bender, S., & Weisbrod, M. (2008). Intra-individual reaction time variability in schizophrenia, depression and borderline personality disorder. *Brain Cogn*, 66(1), 73-82. doi: 10.1016/j.bandc.2007.05.007
- Kucyi, A., Hove, M. J., Esterman, M., Hutchison, R. M., & Valera, E. M. (2016). Dynamic Brain Network Correlates of Spontaneous Fluctuations in Attention. *Cereb Cortex*. doi: 10.1093/cercor/bhw029
- Kurtz, M. M., Ragland, J. D., Bilker, W., Gur, R. C., & Gur, R. E. (2001). Comparison of the continuous performance test with and without working memory demands in healthy controls and patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 48(2-3), 307-316.
- Lesh, T. A., Westphal, A. J., Niendam, T. A., Yoon, J. H., Minzenberg, M. J., Ragland, J. D., . . . Carter, C. S. (2013). Proactive and reactive cognitive control and dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in first episode schizophrenia. [Article]. *Neuroimage-Clinical*, 2, 590-599. doi: 10.1016/j.nicl.2013.04.010
- Li, C. S., Yan, P., Bergquist, K. L., & Sinha, R. (2007). Greater activation of the "default" brain regions predicts stop signal errors. *Neuroimage*, 38(3), 640-648. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.021
- Li, F., Lui, S., Yao, L., Hu, J., Lv, P., Huang, X., . . . Gong, Q. (2016). Longitudinal Changes in Resting-State Cerebral Activity in Patients with First-Episode Schizophrenia: A

- 1-Year Follow-up Functional MR Imaging Study. *Radiology*, 279(3), 867-875. doi: 10.1148/radiol.2015151334
- Mason, M. F., Norton, M. I., Van Horn, J. D., Wegner, D. M., Grafton, S. T., & Macrae, C. N. (2007). Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science*, 315(5810), 393-395. doi: 10.1126/science.1131295
- Matthews, G., Joyner, L., Gilliland, K., Campbell, S., Falconer, S., & Huggins, J. (1999). Validation of a comprehensive stress state questionnaire: Towards a state big three. *Pers Psychol Eur*, 7, 335-350.
- McVay, J. C., & Kane, M. J. (2009). Conducting the train of thought: working memory capacity, goal neglect, and mind wandering in an executive-control task. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 35(1), 196-204. doi: 10.1037/a0014104
- Mittner, M., Boekel, W., Tucker, A. M., Turner, B. M., Heathcote, A., & Forstmann, B. U. (2014). When the brain takes a break: a model-based analysis of mind wandering. *J Neurosci*, 34(49), 16286-16295. doi: 10.1523/jneurosci.2062-14.2014
- Morrison-Stewart, S. L., Williamson, P. C., Corning, W. C., Kutcher, S. P., & Merskey, H. (1991). Coherence on electroencephalography and aberrant functional organisation of the brain in schizophrenic patients during activation tasks. *Br J Psychiatry*, 159, 636-644.
- Nichols, T. E., & Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp*, 15(1), 1-25.
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*, 72(1), 29-39. doi: 10.1016/j.schres.2004.09.007
- O'Grada, C., Barry, S., McGlade, N., Behan, C., Haq, F., Hayden, J., . . . Donohoe, G. (2009). Does the ability to sustain attention underlie symptom severity in schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 107(2-3), 319-323. doi: 10.1016/j.schres.2008.07.013
- Phillips, R. C., Salo, T., & Carter, C. S. (2015). Distinct neural correlates for attention lapses in patients with schizophrenia and healthy participants. *Front Hum Neurosci*, 9, 502. doi: 10.3389/fnhum.2015.00502

- Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., . . . Schlaggar, B. L. (2011). Functional network organization of the human brain. *Neuron, 72*(4), 665-678.
- Raichle, M. E. (2010). Two views of brain function. *Trends Cogn Sci, 14*(4), 180-190. doi: 10.1016/j.tics.2010.01.008
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 98*(2), 676-682.
- Rentrop, M., Rodewald, K., Roth, A., Simon, J., Walther, S., Fiedler, P., . . . Kaiser, S. (2010). Intra-individual variability in high-functioning patients with schizophrenia. *Psychiatry Res, 178*(1), 27-32. doi: 10.1016/j.psychres.2010.04.009
- Robertson, I. H., Manly, T., Andrade, J., Baddeley, B. T., & Yiend, J. (1997). 'Oops!': performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. *Neuropsychologia, 35*(6), 747-758.
- Sanz, J. C., Gomez, V., Vargas, M. L., & Marin, J. J. (2012). Dimensions of attention impairment and negative symptoms in schizophrenia: a multidimensional approach using the conners continuous performance test in a Spanish population. *Cogn Behav Neurol, 25*(2), 63-71. doi: 10.1097/WNN.0b013e318255feaf
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., . . . Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci, 27*(9), 2349-2356. doi: 10.1523/jneurosci.5587-06.2007
- Seli, P. (2016). The Attention-Lapse and Motor Decoupling accounts of SART performance are not mutually exclusive. *Consciousness and Cognition, 41*, 189-198. doi: 10.1016/j.concog.2016.02.017
- Seli, P., Cheyne, J. A., & Smilek, D. (2013). Wandering minds and wavering rhythms: linking mind wandering and behavioral variability. *J Exp Psychol Hum Percept Perform, 39*(1), 1-5. doi: 10.1037/a0030954
- Smallwood, J., Obonsawin, M., & Heim, D. (2003). Task unrelated thought: the role of distributed processing. *Conscious Cogn, 12*(2), 169-189.

- Thatcher, R. W., North, D. M., & Biver, C. J. (2014). LORETA EEG phase reset of the default mode network. *Front Hum Neurosci*, *8*, 529. doi: 10.3389/fnhum.2014.00529
- Wagenmakers, E. J., & Brown, S. (2007). On the linear relation between the mean and the standard deviation of a response time distribution. *Psychol Rev*, *114*(3), 830-841. doi: 10.1037/0033-295x.114.3.830
- Weissman, D. H., Roberts, K. C., Visscher, K. M., & Woldorff, M. G. (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci*, *9*(7), 971-978. doi: 10.1038/nn1727
- Whitfield-Gabrieli, S., & Ford, J. M. (2012). Default Mode Network Activity and Connectivity in Psychopathology. In S. NolenHoeksema (Ed.), *Annual Review of Clinical Psychology, Vol 8* (Vol. 8, pp. 49-+). Palo Alto: Annual Reviews.
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H. W., Milanovic, S., Tsuang, M. T., Faraone, S. V., McCarley, R. W., . . . Seidman, L. J. (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *106*(4), 1279-1284. doi: 10.1073/pnas.0809141106

RAPPEL DES RESULTATS PRINCIPAUX DE L'ETUDE 3

L'objectif de l'étude 3, menée auprès de sujets témoins et de patients souffrant de schizophrénie (Hoonakker et al., soumis) était (1) d'observer les variations de performances d'attention soutenue selon l'état attentionnel des sujets (un état stable et un état instable) et, (2) d'étudier, en fonction de ces deux états, les précurseurs neuronaux des lapses attentionnels. Dix-huit patients et 18 témoins appariés sur l'âge, le sexe et le niveau d'études ont participé à cette expérimentation. La tâche utilisée était la SART, une tâche de Go/NoGo, que les sujets ont réalisé pendant 30 minutes. L'analyse des indicateurs comportementaux a permis de mettre en évidence que les deux états attentionnels (stable et instable), entre lesquels les sujets fluctuent au cours de la tâche, présentaient les mêmes caractéristiques chez les patients et les témoins. L'état stable se caractérisait, dans les deux groupes, par une faible variabilité des TR et peu d'erreurs et l'état instable se caractérisait par une forte variabilité des TR et plus d'erreurs. L'analyse de la connectivité fonctionnelle précédant les lapses a révélé que les patients présentaient une connectivité moins importante du DMN et FPTC avant un lapse que les témoins, suggérant moins de désengagement lors de l'état stable. Lors de l'état instable, avant un lapse, les patients ont une connectivité du DAN plus importante, suggérant une diminution du contrôle top-down de l'attention (Corbetta & Shulman, 2002). Ainsi, chez les patients, les erreurs commises lors de l'état stable seraient moins dues à la survenue du vagabondage d'esprit contrairement aux témoins et celle commises lors de l'état instable semble être plutôt liée à une réduction du contrôle cognitif.

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

I- EVALUATION DES CAPACITES D'ATTENTION SOUTENUE DANS LA SCHIZOPHRENIE

L'attention soutenue renvoie à notre capacité à maintenir efficacement notre activité cognitive sur une source de stimulations ou sur une tâche (Parasuraman, 1998). Selon Clayton et al. (2015), les variations d'attention soutenue peuvent se mesurer en termes de détériorations et de fluctuations. Les détériorations se manifestent au travers d'une diminution des performances au fil de la réalisation de la tâche (ou baisse de vigilance) ainsi que par des lapses attentionnels (Robertson, et al., 1997; Wascher, et al., 2014). Les fluctuations se caractérisent, quant à elles, par des états attentionnels distincts : des états stables, qui correspondent à une faible variabilité du temps de réponse et peu d'erreurs ; et des états instables, caractérisés par une plus grande variabilité du temps de réponse et un nombre plus élevé d'erreurs (Macdonald et al., 2011 ; Esterman et al., 2013).

Un déficit d'attention soutenue est décrit comme un trait majeur de la schizophrénie, depuis les premières caractérisations de cette pathologie (Bleuler, 1911; Kraepelin, 1919; Nuechterlein et al., 2004 ; Nuechterlein and Dawson 1984; Green 1996; Green et al., 2000). L'analyse détaillée des 39 études portant sur l'évaluation de cette capacité attentionnelle chez les patients souffrant de schizophrénie nous a, en fait, permis de constater que les résultats, qui concernent exclusivement les détériorations d'attention soutenue, sont relativement disparates, mettant en évidence tantôt une altération, tantôt une préservation. Il semble en effet que, selon le type d'évaluation utilisée, c'est-à-dire selon que les performances d'attention soutenue soient évaluées globalement (c'est-à-dire sur l'ensemble de la tâche), ou en prenant en compte leur déroulement temporel (c'est-à-dire au fil de la réalisation de la tâche), les résultats diffèrent : l'analyse du déroulement temporel des performances d'attention soutenue révèle une relative préservation de cette capacité chez les patients, alors que lorsque l'évaluation est faite globalement, elle indique une altération. Ce constat est toutefois à nuancer. D'abord

parce que le nombre d'études qui s'est appuyé sur l'analyse du décours temporel des performances pour évaluer les capacités d'attention soutenue chez les patients schizophrènes est relativement réduit (13/39), ensuite parce que les tâches qui y sont utilisées ont une durée relativement courte (moins de 15 minutes). Sur ce point, en effet, une étude a montré assez récemment, en utilisant une tâche d'attention soutenue d'une durée de 30 minutes, que si le décours temporel des performances était identique en début de tâche (pendant les 10 premières minutes) chez les patients et les témoins (déclin des performances pour les deux groupes, c'est-à-dire augmentation du temps de réponse et diminution du nombre de réponses correctes), il différait pour le reste de la tâche. En effet, les performances des témoins s'amélioraient pour atteindre leur niveau de départ, alors qu'elles continuaient de décliner jusqu'à la fin de la tâche chez les schizophrènes (Hahn et al., 2012).

Face à ce constat, le premier objectif de ce travail de thèse a été de tenter de répondre à la question de la préservation ou de l'altération des capacités d'attention soutenue dans la schizophrénie, en explorant non seulement les détériorations, mais aussi les fluctuations attentionnelles. Dans cette perspective, deux études expérimentales ont été réalisées (études 1 et 3). La tâche d'attention soutenue utilisée était la SART, une tâche d'inhibition de type Go/NoGo que les sujets ont eu à réaliser pendant 30 minutes (Robertson, et al., 1997). Bien que moins fréquemment utilisée que les tâches d'attention soutenue traditionnelles (tâches de détection), il a été montré que la SART était plus sensible pour mettre en évidence des défaillances d'attention soutenue (Manly, et al., 1999; Robertson, et al., 1997).

- **Des capacités d'attention soutenue préservées, en termes de détériorations et de fluctuations**

Les études 1 et 3 ont clairement permis de montrer que les capacités d'attention soutenue, mesurées en termes de détériorations et de fluctuations, étaient préservées chez les patients souffrant de schizophrénie. L'habileté à inhiber une réponse bien

apprise, que la SART permet plus spécifiquement d'évaluer, semble donc préservée chez les patients. Plus précisément, en termes de détériorations, l'analyse du décours temporel (par bloc de 10 minutes) des performances n'a pas révélé de baisse de vigilance (étude 1). Les patients n'ont pas commis plus d'erreurs que les témoins au fil de la réalisation de la tâche, ni globalement d'ailleurs. De plus, leur temps de réaction (TR) est resté stable tout au long de la tâche (c'est le cas aussi chez les témoins). La seule différence concerne le TR global et l'efficacité estimée (EE), un indicateur prenant en compte la rapidité et la précision : les patients étaient en effet globalement plus lents que les témoins et moins efficaces. S'agissant des fluctuations, l'étude des indicateurs comportementaux a permis de mettre en évidence que les deux états attentionnels (stable et instable), entre lesquels les sujets fluctuent au cours de la tâche, présentaient les mêmes caractéristiques chez les patients et les témoins (étude 3). L'état stable se caractérisait, dans les deux groupes, par des TR rapides, une faible variabilité des TR, peu d'erreurs (de commission, d'omission et de tous types d'erreurs confondus), des scores élevés pour l'EE et pour l'indicateur de la compétence (skill indice : SI) qui prend en compte, tout comme l'EE, la rapidité et la précision. L'état instable se caractérisait quant à lui par des TR lents, une forte variabilité des TR, beaucoup d'erreurs (de commission, d'omission et de tous types d'erreurs confondus), des scores faibles pour l'EE et le SI. Par ailleurs, notons que lors de cette étude les patients avaient un SI plus faible que les témoins, ce qui indique une moins bonne compétence pour réaliser la tâche chez les patients.

Si, à notre connaissance, aucune autre étude portant sur les fluctuations d'attention soutenue dans la schizophrénie n'existe, nos résultats concernant les détériorations d'attention soutenue sont cohérents avec ceux de la littérature. En effet, la revue de la littérature réalisée nous a permis de constater que la majorité des études (11/13) avait mis en évidence un décours temporel des performances similaire chez les patients et les témoins, concluant à une préservation des capacités d'attention soutenue chez les patients. Parmi ces études, la seule à avoir utilisé, comme nous l'avons fait, une tâche de Go/NoGo, la Connors Continuous Performance Test (CPT-II), a également

révélé que les TR restaient stables tout au long de la tâche chez les patients et les témoins (Sanz, Gomez, Vargas, & Marin, 2012). Dans les autres, qui s'appuient sur des tâches de détection, aucune différence entre les groupes n'a été mise en évidence : la détérioration des performances d'attention soutenue est la même chez les patients et les témoins (Addington & Addington, 1997; Birkett et al., 2007; Buchanan, Strauss, Breier, Kirkpatrick, & Carpenter, 1997; Egeland et al., 2003; Fleck, Sax, & Strakowski, 2001; Jones, Cardno, Sanders, Owen, & Williams, 2001; Rund, Zeiner, Sundet, Oie, & Bryhn, 1998; Sponheim, McGuire, & Stanwyck, 2006). Les résultats issus des deux études utilisant la Sustained Attention Task (SAT) vont dans le même sens : maintien des performances chez les patients et les témoins tout au long de la tâche (Demeter, Guthrie, Taylor, Sarter, & Lustig, 2013; Mar, Smith, & Sarter, 1996). Enfin, un score moins élevé de l'EE a déjà été observé chez les patients lors d'une SART, indiquant que les patients sont moins efficaces (Chan, Chen, Cheung, Chen, & Cheung, 2004; Chan et al., 2009).

Les études 1 et 3 ont donc montré, au travers de l'exploration des détériorations mais aussi des fluctuations, que les patients avaient des capacités d'attention soutenue préservées. Pour la première fois cette préservation a été observée lors de la réalisation d'une tâche d'attention soutenue, de type Go/NoGo, d'assez longue durée. Si, comme nous l'avons vu, ces résultats sont cohérents avec la majorité des autres études qui ont évalué le décours temporel des performances, ils sont en contradiction avec ceux issus d'études qui ne s'appuient que sur une évaluation globale des capacités d'attention soutenue. En effet, ces études, bien plus nombreuses (21/26), révèlent majoritairement une altération globale de cette capacité dans la schizophrénie, ce qui permet sans doute d'expliquer qu'un déficit d'attention soutenue soit décrit comme un trait majeur de la schizophrénie, depuis ses premières caractérisations (Bleuler 1911; Kraepelin 1919; Green 1996; Green et al. 2000; Nuechterlein et al., 2004, Nuechterlein and Dawson 1984).

- **Facteurs associés aux bonnes performances d'attention soutenue observées dans nos études.**

Plusieurs éléments peuvent être avancés pour expliquer ces résultats. Tout d'abord, le recours à une stratégie de réponse différente de celle utilisée par les témoins a sans doute contribué au maintien de bonnes performances d'attention soutenue chez les patients. En effet, les patients étaient plus lents mais tout aussi précis que les témoins, et moins efficaces (comme révélé par des scores plus faibles pour les indicateurs comportementaux prenant en compte la rapidité et la précision). Pris ensemble ces résultats suggèrent donc que les patients souffrant de schizophrénie privilégient la précision à la rapidité, un résultat qui a déjà été obtenu avec la même tâche (Chan et al., 2004; Chan et al., 2009). Ce ralentissement a été interprété comme une stratégie compensatoire afin de permettre aux patients d'augmenter leur précision (Gur et al., 2007; Irani et al., 2012).

Par ailleurs, les patients ont rapporté moins de pensées non liées à la tâche, moins de vagabondage d'esprit, que les sujets sains, lors de la réalisation de la tâche d'attention soutenue. Ceci pourrait donc également être mis en lien avec la préservation des capacités d'attention soutenue mise en évidence dans nos études. En effet, il a été montré dans la littérature que les participants qui rapportent avoir eu le moins de pensées non liées à la tâche pendant sa réalisation sont ceux présentant les meilleures performances (Helton & Warm, 2008; Smallwood, et al., 2004). Ce résultat est par ailleurs cohérent avec nos résultats électroencéphalographiques, et plus précisément ceux concernant l'indicateur ERP du mode de contrôle proactif. En effet, chez les patients, l'amplitude de la pre-stimulus slow wave était la même tout au long de la tâche (chez les témoins l'amplitude de ce composant diminue au fil du temps), ce qui reflète un maintien en mémoire du but de la tâche tout au long de sa réalisation. En effet, le contrôle proactif permettrait de diminuer la tendance à vagabonder (McVay & Kane, 2010). Pris ensemble, ces résultats pourraient indiquer des explications différentes aux variations d'attention soutenue chez les patients et les témoins : un désengagement qui se traduirait par une augmentation du vagabondage d'esprit chez les témoins (Manly et al., 1999; Robertson et

al., 1997; Smallwood et al., 2004; Smallwood and Schooler, 2006; Stuss and Shallice, 1995) mais plutôt une diminution progressive des ressources attentionnelles chez les patients (Grier et al., 2003). Mentionnons, en appui à cette suggestion, les données électrophysiologiques qui indiquent que la quantité d'attention allouée à la tâche diminuait au cours de sa réalisation chez les patients (diminution de l'amplitude du complexe N2-P3). (Les éléments permettant de témoigner des origines distinctes des variations d'attention soutenue chez les patients seront détaillés dans la partie II de la discussion). Toutefois, s'il n'existe pas, à notre connaissance, d'autres recherches évaluant le vagabondage d'esprit chez les patients souffrant de schizophrénie lors de la réalisation d'une tâche, une étude a montré une fréquence plus élevée de vagabondage d'esprit dans la vie quotidienne chez ces patients (Shin et al., 2015). Cette relative contradiction tient sans doute à des modes d'évaluation différents. En effet, dans nos études, le questionnaire, complété après la tâche, interrogeait les sujets sur la fréquence des pensées non liées à la tâche survenues pendant sa réalisation. Dans l'étude de Shin et al. (2015), c'est au contraire, après une période de repos que les sujets étaient interrogés sur la fréquence des rêveries survenues pendant cette période.

Soulignons enfin, le rôle probable joué par la motivation dans le maintien de bonnes performances d'attention soutenue chez les patients de nos études. En effet, les patients avaient un score de motivation semblable à celui des témoins. Si ce résultat peut en tant que tel paraître étonnant, d'abord parce qu'un déficit de motivation fait partie intégrante des symptômes cliniques de la schizophrénie, ensuite parce que d'autres études ont révélé un défaut de motivation chez les patients (DSM-V, 2013; Strauss, Waltz, & Gold, 2014; Waltz et al., 2010), il permet vraisemblablement d'expliquer en partie l'absence de différences de performances entre nos groupes. En effet, il a clairement été montré, chez des sujets sains, que la motivation était un facteur clé au maintien de bonnes performances attentionnelles dans le temps (Bonfond, Doignon-Camus, Hoefft, & Dufour, 2011; Sarter, Gehring, & Kozak, 2006; Staub, et al., 2014).

- Facteurs explicatifs en lien avec la pathologie

Il paraît important pour finir, de nous interroger sur l'existence de certains facteurs, plus directement en lien avec la pathologie, et qui pourraient expliquer la préservation des capacités d'attention soutenue des patients de nos études. En effet, la schizophrénie n'est pas une pathologie homogène, son hétérogénéité est à la fois cognitive et clinique. Concernant l'hétérogénéité cognitive, on sait que 15 % des patients ne présentent pas de déficits cognitifs (Palmer, et al., 1997) et que les patients avec un bon fonctionnement cognitif général, sont plus susceptibles d'avoir des capacités d'attention soutenue préservées (Rangel et al., 2015). Plus précisément, Rangel et al. (2015), proposent quatre sous-types : « déficit cognitif global », « déficit des fonctions exécutives et de la mémoire », « déficit de la reconnaissance des émotions faciales et de la mémoire » et « sans déficit cognitif ». Dans chacun de ces sous-types, le pourcentage de patients avec un déficit d'attention soutenue varie ; allant de 17% pour le sous-type « sans déficit cognitif » à 60% pour le sous-type « déficit cognitif global ». Si une telle évaluation cognitive n'a pas été faite dans nos études, les données neuropsychologiques relatives à l'intelligence verbale et non verbale (mémoire des chiffres et matrices progressives de Raven), indiquent des scores inférieurs chez les patients, attestant d'un moins bon fonctionnement cognitif général. Concernant l'hétérogénéité clinique, symptomatologique, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre symptômes négatifs et performances d'attention soutenue, comme cela a quelquefois été montré dans la littérature (Addington & Addington, 1997; Chan, et al., 2004; Nuechterlein et al., 2015; O'Grada et al., 2009; Sanz, et al., 2012). Bien que la symptomatologie négative soit parfois associée aux troubles d'attention soutenue, ces résultats semblent peu reproductibles. Ceci peut être imputable aux classifications diagnostiques. En effet, le DSM-V et le CIM-10, sont athéoriques, uniquement phénoménologiques et ne reposent sur aucun modèle. Bien que très utiles pour la clinique, la pertinence de leur utilisation dans la recherche scientifique est à questionner (Foucher & Greene, 2010). Selon certains auteurs, en effet, la schizophrénie ne devrait pas être envisagée comme une seule entité clinique, mais comme regroupant différents sous-types, voire un mélange de pathologies

comme cela est proposé dans la classification de l'école de Wernicke-Kleist-Leonhard (Foucher & Greene, 2010; Leonhard, 1999). Il a été montré, par exemple, qu'en regroupant les patients en deux sous-types, les patients déficitaires et non déficitaires, les patients déficitaires, c'est à dire ceux présentant au moins deux symptômes négatifs relativement sévères ne pouvant être dû à des influences secondaires, comme les traitements (Carpenter, Heinrichs, & Wagman, 1988; Kirkpatrick & Galderisi, 2008) présentaient une altération des capacités d'attention soutenue plus importante que les patients non déficitaires (Fervaha et al., 2015).

Au final, les études 1 et 3 nous ont permis, à partir de l'évaluation des détériorations et des fluctuations d'attention soutenue, de montrer une préservation des capacités d'attention soutenue chez les patients souffrant de schizophrénie. Une stratégie de réponse privilégiant la précision à la rapidité, un vagabondage réduit et une motivation similaire à celle des témoins semblent être des facteurs explicatifs importants à cette préservation.

II- ÉTUDE DES MÉCANISMES DE CONTRÔLE COGNITIF SOUS-TENDANT LES CAPACITÉS D'ATTENTION SOUTENUE

Le second objectif de notre travail de recherche était d'étudier les mécanismes de contrôle cognitif qui sous-tendent les capacités d'attention soutenue chez les patients souffrant de schizophrénie et chez les témoins. En effet, la majorité des études menées dans ce domaine ne se base que sur des mesures comportementales, ce qui limite les possibilités d'identifier les mécanismes qui les sous-tendent et les éventuelles spécificités des patients. Dans cette perspective, nous nous sommes inscrits dans le cadre théorique du Dual Mechanisms of Control (Braver, et al., 2007; Braver, et al., 2009) qui propose un regroupement des mécanismes de contrôle cognitif sur la base de leur dynamique

temporelle. Deux modes de contrôle sont distingués : un mode proactif et un mode réactif. Le mode proactif reposerait sur l'anticipation d'événements critiques. Ce mode de contrôle reflète le maintien « top-down » des règles ou buts de la tâche afin d'optimiser l'attention, la perception et la préparation de la réponse. A contrario, le mode réactif est engagé après la survenue d'un événement critique. Ce mode de contrôle agit de façon plus « bottom-up » pour permettre la réactivation des buts et règles de la tâche suite à la détection d'un conflit ou d'un événement (Braver, 2012; Fassbender et al., 2014). Le choix de ce cadre théorique a été motivé par les résultats de recherches identifiant le mode de contrôle proactif comme particulièrement déficitaire dans la schizophrénie et l'hypothèse de ce déficit comme possible dénominateur commun aux déficits cognitifs multiples observés chez ces patients (fonctions exécutives, mémoire de travail et mémoire épisodique) (Barch & Ceaser, 2012; Barch & Sheffield, 2014; Edwards, et al., 2010; Fassbender, et al., 2014; Lesh, et al., 2013; Mann, et al., 2013; Yoon, et al., 2008). Pour répondre à cet objectif, nous avons évalué le décours temporel des modes de contrôle proactif, réactif et évaluatif chez des patients souffrant de schizophrénie et des sujets témoins (étude 1) ; nous avons évalué le mode de contrôle évaluatif précédant les erreurs, que les erreurs soient consciemment détectées ou non par le sujet chez des sujets sains (étude 2) ; et, enfin, nous avons étudié les précurseurs neuronaux des lapses attentionnels en fonction des fluctuations attentionnelles chez des patients et des sujets témoins, c'est-à-dire lors d'états attentionnels stable et instable (étude 3).

1. *DETERIORATIONS D'ATTENTION SOUTENUE : ETUDE DU DECOURS TEMPOREL DES MODES DE CONTROLE PROACTIF, REACTIF ET EVALUATIF CHEZ LES PATIENTS ET TEMOINS*

- **Mode de contrôle proactif**

Le mode de contrôle proactif, évalué via des indicateurs comportementaux (la variabilité du TR et les TR longs) et électrophysiologique (pre-stimulus slow wave), semble être préservé chez les patients, que ce soit globalement, c'est à dire sur toute la durée de la tâche ou au fil de sa réalisation. En effet, nos résultats indiquent que l'amplitude de la pre-stimulus slow wave, l'indicateur ERP associé au mode proactif, était comparable dans les deux groupes de sujets sur la durée globale de la tâche, et qu'elle restait stable tout au long de la tâche chez les patients, alors qu'elle diminuait chez les témoins. Ce résultat, associé au bon maintien des performances d'attention soutenue, reflète la capacité des patients à maintenir en mémoire le but de la tâche tout au long de sa réalisation. D'un point de vue subjectif, deux résultats viennent renforcer cette conclusion. Tout d'abord, l'exigence mentale de la tâche qui a été jugée plus élevée par les patients. En effet, selon Braver et al. (2012), le mode de contrôle proactif serait plus demandeur en termes de ressources que le mode réactif. Ensuite, les patients ont rapporté moins de pensées non liées à la tâche (« task unrelated thought »: TUT) que les témoins, ce qui témoigne d'un plus grand engagement dans la tâche. Il a été montré, en effet, que maintenir un haut niveau de contrôle proactif, permettrait de diminuer la tendance à faire du vagabondage d'esprit (McVay and Kane, 2010). Plus précisément, le cortex préfrontal qui sous-tend le mode proactif, permettrait de maintenir le fil des pensées, c'est à dire des pensées en lien avec la tâche (MacDonald, et al., 2000). La préservation du mode de contrôle proactif chez les patients, mise en évidence dans notre étude, semble, de prime abord, contradictoire avec la majorité des données de la littérature (Fassbender et al., 2014; Kieffaber et al., 2006; Rentrop et al., 2010). Précisons toutefois qu'il n'existe, à notre connaissance, aucune autre étude évaluant ce mode de

contrôle lors de la réalisation d'une tâche d'attention soutenue. Deux éléments pourraient expliquer cette contradiction : l'âge de nos patients et les techniques de remédiation cognitive. En effet, la mise en évidence d'un déficit du mode proactif chez les patients a principalement été faite chez des patients jeunes (ayant entre 15 et 30 ans), lors du premier épisode psychotique pour certaines études (Lesh et al., 2013; Fassbender et al., 2014; Yoon et al., 2008). Dans notre expérience, les patients sont plus âgés, l'âge moyen est proche de 40 ans. Aucune donnée relative à l'évolution de ce déficit au cours de la pathologie ou du vieillissement chez les patients, n'existe. Chez les sujets sains, par contre, on sait qu'il se produirait un changement de stratégie au cours du vieillissement normal, changement qui se manifesterait par le passage d'une stratégie proactive à une stratégie réactive ou en tout cas par une utilisation renforcée du mode de contrôle réactif (Braver, Satpute, Rush, Racine, & Barch, 2005; T. S. Braver et al., 2001; Bugg, 2014; Staub, et al., 2014). Cependant, ces études n'incluent pas de groupe d'âge moyen, elles contrastent généralement un groupe de jeunes à un groupe de seniors. On ne sait donc pas véritablement ce qu'il en est, en termes de stratégie, pour le groupe d'âge correspondant à celui de nos patients. En ce qui concerne la remédiation cognitive, un second élément explicatif probable à nos résultats, il a été montré qu'avec l'aide d'un entraînement cognitif particulier, il était possible de faire adopter une stratégie plus proactive à des patients (Edward et al., 2010). Dans nos études, ce facteur n'a pas véritablement été contrôlé, ni étudié. Nous avons exploré les effets des traitements neuroleptiques et observé l'absence de corrélation avec la médication, mais non ceux des thérapies cognitives éventuellement suivies par les patients.

- **Mode de contrôle réactif**

Concernant le mode réactif, les analyses des indicateurs électrophysiologiques ont permis de mettre en évidence des spécificités dans le traitement du conflit chez les patients souffrant de schizophrénie, à la fois globalement mais aussi au fil de la réalisation de la tâche. S'agissant d'abord de la résolution du conflit, nos résultats montrent le même profil pour les patients et les témoins : une P3a plus ample pour les

essais NoGo que les essais Go et ceci tout au long de la tâche. Ces résultats indiquent donc une préservation de la résolution du conflit, c'est-à-dire de l'inhibition de la réponse, chez les patients. Ce résultat est cohérent avec les données de performances des patients qui indiquent une stabilité des erreurs de commission tout au long de la tâche. Il est de plus tout à fait comparable à celui obtenu par Araki et al. (2016) avec une tâche de Go/NoGo. L'inhibition de la réponse paraît donc préservée chez les patients, lorsque les tâches utilisées sont simples comparativement à des tâches plus difficiles (Chun, et al., 2013; Weisbrod, Kiefer, Marzinzik, & Spitzer, 2000). Une autre explication à cette préservation, pourrait provenir de la stratégie de réponse des patients, dans le sens où l'inhibition serait facilitée par leur moins grande rapidité de réponse. Dans ce sens, une étude a révélé que lorsque l'intervalle inter-stimuli (isi) était court (1 sec), les participants répondaient plus rapidement et faisant plus d'erreurs d'inhibition que lorsqu'ils étaient plus longs (4 sec) (van der Meere, Gunning, & Stemerink, 1999). Cette stratégie de réponse leur permettrait de compenser un déficit d'inhibition de la réponse (Chun et al., 2013; Weisbrod et al., 2000). Concernant ensuite le second mécanisme de monitoring du conflit, la détection, les données issues de l'étude 1 indiquent non seulement une altération globale chez les patients mais également une dégradation au fil du temps. Plus spécifiquement, au début de la tâche (les 10 premières minutes), la détection du conflit était préservée chez les patients et tout à fait comparable à celle des témoins : la N2 était plus ample après les essais NoGo que les essais Go. Au milieu de la tâche (les 10 minutes suivantes), on a observé une altération de ce mécanisme, et ce chez les deux groupes : la N2 était tout aussi ample après les essais NoGo que les essais Go. C'est en fin de tâche uniquement (les 10 dernières minutes), que les patients se différenciaient des témoins : la N2 était identique après les essais NoGo et Go chez les patients, alors qu'elle était à nouveau plus ample après les essais NoGo que les essais Go chez les témoins. Ce résultat semble donc indiquer une altération de la détection du conflit qui persiste en fin de tâche chez les patients, seuls les témoins ont retrouvé un fonctionnement « normal » de ce mécanisme. Comment interpréter l'altération de ce mécanisme au milieu de tâche (témoins et patients) et pourquoi cette altération ne se retrouve en fin de tâche que chez les patients ?

Pour ce qui est de l'altération de la détection du conflit en milieu de tâche, elle pourrait indiquer une adaptation au conflit, dans la mesure notamment où les performances ne se dégradent pas (Staub et al., 2014). Elle pourrait également refléter la diminution du contrôle cognitif, comme cela est suggéré par Thomson et al. (2015) dans la théorie « ressource-control ». En effet, un des postulats de cette théorie est la diminution du contrôle cognitif au fil de la réalisation de la tâche. Ceci se répercute sur la répartition des ressources attentionnelles, c'est à dire que plus de ressources vont être consacrées au vagabondage d'esprit qu'à la réalisation de la tâche. Toutefois, cette nouvelle répartition sera sans conséquences sur les performances tant que suffisamment de ressources attentionnelles sont allouées à la réalisation de la tâche.

Différents éléments de réponses peuvent permettre de mieux comprendre pourquoi l'altération de ce mécanisme persiste en fin tâche uniquement chez les patients :

(1) comme cela a été suggéré par Hahn et al. (2012) et Demeter et al. (2013), soit les patients ne disposeraient pas d'un mécanisme de feedback permettant de signaler le besoin en ressources attentionnelles supplémentaires, soit ils ne disposeraient pas de ces ressources supplémentaires. Par conséquent ils ne pourraient pas, contrairement aux témoins, allouer plus de ressources pour la réalisation de la tâche et ainsi retrouver un « bon fonctionnement » de la détection du conflit. Les résultats du complexe ERP N2-P3, reflétant la quantité d'attention allouée à la tâche (Daffner et al., 2000; Mäki-Marttunen et al., 2015), vont dans ce sens. Nous avons en effet observé une diminution de l'amplitude de ce complexe au fil de la tâche chez les patients, et une augmentation entre le milieu et la fin chez les témoins. Ce résultat indique donc que la quantité d'attention allouée à la tâche diminuerait chez les patients au fil de la tâche. Ce résultat paraît aussi cohérent avec l'idée de Phillips et al. (2015) que les détériorations d'attention soutenue seraient plutôt expliquées par la théorie des ressources attentionnelles (Grier et al., 2003) chez les patients et par celle du désengagement (Manly et al., 1999) chez les témoins.

(2) les patients pourraient avoir plus grande difficulté à changer de stratégie (Iddon, McKenna, Sahakian, & Robbins, 1998; Weinberger & Berman, 1996). En effet, dans la mesure où le mode proactif est plus demandeur en ressources, plus coûteux que le

réactif, les témoins pourraient, après avoir jugé trop coûteux ce mode de fonctionnement et privilégié, au cours de la tâche, le mode réactif. Ils se rendent compte en quelque sorte que la tâche peut être réalisée à moindre coût, en laissant vagabonder leur esprit et sans que cela se répercute négativement sur leurs performances. Les patients, eux, n'ont pas changé de stratégie. D'abord peut-être parce qu'initier une stratégie est plus difficile pour les patients. En effet, cela fait partie de leurs symptômes cliniques (Orellana & Slachevsky, 2013; Weinberger & Berman, 1996). Ensuite, parce que l'évaluation du rapport coût/bénéfice est sans doute différente chez les patients. Les patients pourraient en effet retirer plus de bénéfice que les témoins à la bonne réalisation de la tâche. Une évaluation plus fine de la motivation, permettant notamment d'évaluer la motivation intrinsèque et extrinsèque (Ryan & Deci, 2000), pourrait être utile pour confirmer ce point. Par ailleurs, on sait que les patients ont du mal à adapter leur comportement en fonction de leur ressenti (Danion, Gokalsing, Robert, Massin-Krauss, & Bacon, 2001; Heerey & Gold, 2007; Trémeau et al., 2010). Plus précisément, alors que les patients ont une sensibilité à la récompense préservée, ils sont moins sensibles au coût (Heerey, Bell-Warren, & Gold, 2008), en l'occurrence dans cette tâche, les patients ont du mal à se rendre compte de ce que cela leur coûte de maintenir le contrôle proactif en termes de ressource.

- Mode de contrôle évaluatif

Enfin, concernant le contrôle évaluatif, les résultats sont plus partagés. Le monitoring des réponses (CRN), la prise de conscience de l'erreur (Pe) et les adaptations comportementales (PrES et PES) sont préservés chez les patients. La détection préconsciente de l'erreur (ERN) semble, quant à elle, légèrement altérée.

Pour rappel, seule la CRN, qui est interprétée comme reflétant le monitoring de la réponse (Hoffmann & Falkenstein, 2010), a pu être analysée globalement, mais aussi au fil de la réalisation de la tâche. Conformément à certains résultats issus de la littérature, nous n'avons pas mis en évidence, pour ce composant, de différence d'amplitude entre les groupes (Bates, et al., 2002; Mathalon, et al., 2009). La CRN reste par ailleurs stable

tout au long de la tâche pour les deux groupes de participants. Ces résultats attestent donc d'une préservation de ce mécanisme chez les patients, même lors de la réalisation d'une tâche longue.

Concernant le monitoring des erreurs, seule une analyse globale des composants électrophysiologiques ERN et Pe a pu être réalisée. Nos résultats montrent une ERN moins ample chez les patients que chez les témoins. Ce résultat traduit une altération de ce mécanisme, qui serait sous-tendue par un dysfonctionnement du cortex préfrontal dorsolatéral (Alain et al., 2002; Bates et al., 2002; Bates, Liddle, Kiehl, & Ngan, 2004; Mathalon et al., 2002; Mathalon et al., 2009; Minzenberg et al., 2014). Cette conclusion est toutefois à relativiser. En effet, la comparaison des amplitudes de l'ERN et de la CRN dans cette même étude, révèle bel et bien une différence (amplitude plus importante de l'ERN que de la CRN) chez les patients et les témoins, ce qui irait cette fois plutôt dans le sens d'une préservation de la détection préconsciente de l'erreur chez les patients. Toutefois, il n'existe pas, à notre connaissance d'autre étude avec de patients dans laquelle cette différence d'amplitude entre CRN et ERN soit comparée (Mathalon et al., 2009; Minzenberg et al., 2014). Comme cela a déjà été mis en évidence dans la littérature, la prise de conscience de l'erreur (Pe) est préservée chez les patients (Alain et al., 2002; Bates et al., 2004; Mathalon et al., 2002; Minzenberg et al., 2014). De plus les adaptations comportementales, c'est-à-dire le ralentissement post-erreur (PES), sont présentes chez les patients. Le PES n'étant présent que si l'erreur commise est détectée consciemment par le sujet (Hester et al., 2005), ce résultat renforce encore la conclusion d'une préservation de la prise de conscience de l'erreur chez les patients (Bates et al., 2002; Mathalon et al., 2002; Minzenberg et al., 2014; Perez et al., 2012; Polli et al., 2006).

L'étude des mécanismes de contrôle cognitif a révélé que la préservation des capacités d'attention soutenue chez les patients était associée au maintien tout au long de la tâche des modes de contrôle proactif et évaluatif mais également à un fonctionnement spécifique du mode de contrôle réactif, avec une diminution de la détection du conflit mais une préservation de sa résolution.

2. *FLUCTUATIONS D'ATTENTION SOUTENUE : ETUDE DU MODE DE CONTROLE ET EVALUATIF CHEZ LES SUJETS SAINS ET DE PRECURSEURS NEURONAUX DES LAPSES CHEZ LES PATIENTS ET TEMOINS*

Les fluctuations sont mises en évidence par une évaluation moment par moment des performances d'attention soutenue et sont représentées par différents états attentionnels avec caractéristiques comportementales et physiologiques distinctes (Esterman et al., 2013; Esterman et al., 2014; Macdonald et al., 2011). Pour distinguer un état attentionnel dans lequel le sujet est engagé dans la tâche, d'un autre où il l'est moins nous avons utilisé deux méthodologies différentes. La première s'appuie sur le jugement introspectif des états attentionnels (Macdonald et al., 2011) tandis que la seconde se base sur la variabilité du temps de réaction (Esterman et al., 2013; Esterman, et al., 2014; Kucyi, et al., 2016). L'objectif de la seconde étude (Hoonakker et al., 2016) était d'étudier le mode de contrôle évaluatif, afin de savoir si les mécanismes engagés avant une erreur variaient selon que les erreurs soient consciemment détectées ou non par le sujet. Et celui de la dernière étude, menée auprès de sujets témoins et de patients souffrant de schizophrénie (Hoonakker et al., soumis) était d'étudier, selon l'état attentionnel des sujets (un état stable et un état instable) les précurseurs neuronaux des lapses attentionnels.

Dans l'étude 2, la méthode utilisée est proche de celle du jugement introspectif des états attentionnels (Macdonald et al., 2011) et pour l'étude 3 nous avons utilisé la même méthode que l'équipe d'Esterman (2013, 2014) en nous basant sur la variabilité du temps de réaction. Nous discuterons dans un premier temps des résultats obtenus chez les sujets sains et témoins (dans les 2 études) puis, dans un second temps, de ceux obtenus chez les patients.

- Chez les sujets sains et témoins

Dans l'étude 2, afin d'étudier les fluctuations, nous avons dissocié les erreurs conscientes et non conscientes ce qui nous a permis de distinguer deux états attentionnels différents : l'un permettant la prise de conscience de l'erreur et l'autre ne la permettant pas. Lors de l'état permettant la prise de conscience de l'erreur, les indicateurs du mode de contrôle évaluatif semblent être préservés. En effet, d'une part l'amplitude de la Pe était plus importante suite à une erreur détectée comparativement à une erreur non détectée. Ce résultat reflète bien que la prise de conscience de l'erreur était présente uniquement après une erreur détectée (Falkenstein, et al., 1991; Falkenstein, et al., 2000; Overbeek, et al., 2005; Vidal, et al., 2000). Allant dans le même sens, un ralentissement post-erreur a également été observé, mais uniquement après la détection d'une erreur (Hester, et al., 2005; Nieuwenhuis, et al., 2001; P. Rabbitt, 2002; Wessel, et al., 2011). D'autre part, avant une erreur détectée, le monitoring de la réponse (CRN) n'était pas altéré, ce qui a été mis en évidence par une amplitude similaire avant une erreur détectée et avant une réponse correcte. A contrario, lors de l'état ne permettant pas la prise de conscience de l'erreur, le monitoring des performances semble altéré. Cette altération a été observée d'une part car la prise de conscience de l'erreur (Pe) était absente suite à une erreur non détectée tout comme l'ajustement du comportement (PES) (Hester et al., 2005; Falkenstein et al., 1991; Falkenstein et al., 2000; Overbeek et al., 2005; Vidal et al., 2000), et d'autre part car précédant l'erreur, le monitoring de la réponse était réduit (CRN, EPP). L'amplitude marginalement plus élevée de la CRN avant une erreur non détectée qu'avant une bonne réponse pourrait indiquer que les sujets étaient moins sûrs d'eux avant de commettre une erreur non détectée (Scheffers & Coles, 2000). De façon plus intéressante, nous avons observé qu'avant une erreur non détectée, l'EPP était plus ample qu'avant une erreur détectée à un niveau frontal, indiquant un désengagement transitoire du monitoring des performances (Chang, et al., 2015). Ce désengagement pourrait être lié à la diminution de la désactivation du réseau par défaut

(DMN), étant donné que la source de l'EPP a été localisée au niveau d'une région essentielle au DMN, le cortex cingulaire antérieur périgénuel (Chang et al., 2015).

Ainsi, il semblerait qu'une défaillance du mode de contrôle évaluatif liée à une activation du DMN entraîne des erreurs uniquement dans l'état attentionnel ne permettant pas la prise de conscience de l'erreur. C'est dans cet état que le sujet semble être moins engagé dans la tâche. De façon similaire, les analyses de l'étude 3, révèlent une implication du DMN avant une erreur dans un seul état attentionnel. Nous avons distingué deux états attentionnels différents (un état stable et un état instable) en se basant sur la variabilité du temps de réaction (Esterman et al., 2013, Esterman et al., 2014, Kucyi et al., 2016), afin d'étudier les précurseurs neuronaux des lapses attentionnels via l'étude de la connectivité fonctionnelle de différents réseaux d'intérêt.

Lors de l'état stable où les sujets sont engagés dans la tâche, les erreurs sont précédées d'une connectivité fonctionnelle plus importante au sein du DMN, du FPTC et du réseau attentionnel dorsal (DAN). Ce résultat semble indiquer que chez les témoins les erreurs seraient causées par la survenue du vagabondage d'esprit. En effet, le DMN soutient le vagabondage d'esprit, de plus une forte connectivité au sein du FPTC a été observé lors du vagabondage d'esprit (Christoff, 2012). Ce résultat va dans le sens de celui d'Esterman et al. (2013, 2014). Ils montrent que lorsqu'un participant est dans un état attentionnel où il est engagé les erreurs sont précédées d'une activation du DMN et lorsqu'il est dans un état attentionnel où il est moins engagé les erreurs sont dues à une diminution de l'activité du DAN. Or ce résultat semble être contradictoire avec celui de l'étude 2 indiquant une activation plus importante du DMN avant une erreur lors de l'état attentionnel où le sujet est moins engagé. Ceci peut être expliqué par le fait que ces états attentionnels ne soient pas tout à fait comparables. Notamment car, lors des deux états attentionnels, les erreurs sont suivies d'un ralentissement post-erreur, qui reflèterait une prise de conscience de l'erreur (Hester et al., 2005). Ainsi, dans l'étude 3 les sujets seraient tout le temps dans un état attentionnel propice à la prise de conscience de l'erreur, mais avec différents niveaux d'engagement dans la tâche. De ce fait, lors de l'état attentionnel stable, les erreurs semblent être expliquées par la théorie du

désengagement chez les témoins (Manly et al., 1999). Lors de l'état instable, où les sujets sont moins engagés dans la tâche, les erreurs sont uniquement précédées d'une connectivité plus importante au sein du réseau fronto-pariétal de contrôle de la tâche (FPTC). L'activité du FPTC est interprétée comme reflétant le besoin de contrôle réactif additionnel (Geerligns, Saliasi, Maurits, Renken, & Lorist, 2014). Ce résultat semble indiquer que lors de l'état instable, comme démontré par Esterman et al. (2013, 2014) les erreurs sont dues à une diminution du contrôle cognitif, plutôt qu'à la survenue du vagabondage d'esprit et par conséquent liées à une diminution des ressources attentionnelles (Grier et al., 2003). Bien qu'il soit également envisageable que ce soit également lié dans une moindre mesure au vagabondage d'esprit (Christoff, 2012). Cependant, il faut rappeler que la signification de la connectivité fonctionnelle et de l'activation d'un réseau n'est pas forcément équivalente et nécessiterait d'être mieux définie.

- Chez les patients

L'étude 3 a été est la première à évaluer les fluctuations chez les patients souffrant de schizophrénie. Elle a révélé que les deux états attentionnels présentaient les mêmes caractéristiques comportementales, chez les patients et les témoins. Cependant, les mécanismes mis en jeu lors des erreurs commises dans les différents états attentionnels ne semblent pas être identiques à ceux des témoins. Plus précisément, dans un état stable, les patients présentent une connectivité moins importante du DMN et FPTC avant un lapse que les témoins, suggérant un désengagement moins important (Christoff, 2012). Ainsi, chez les patients, la survenue du vagabondage d'esprit semble moins à même d'expliquer la commission d'erreurs lors de l'état stable, que chez les témoins. Lors de l'état instable, les patients avaient une connectivité du DAN plus importante avant un lapse. Etant donné que l'activité du DAN est interprétée comme reflétant le contrôle top-down de l'attention (Corbetta & Shulman, 2002), les erreurs commises lors de l'état instable semblent être plutôt liées à une réduction du contrôle cognitif (Lesh et al., 2013) plutôt qu'à un désengagement. Ainsi, chez les patients peu importe l'état

attentionnel, c'est la théorie des ressources attentionnelle qui semble expliquer la survenue des erreurs plutôt que celle du désengagement. Allant dans ce sens, une étude précédente a montré que les mécanismes mis en jeu lors d'un lapse attentionnel différaient dans la schizophrénie, avec une implication moins importante du DMN (Phillips et al., 2015).

III- THEORIES EXPLICATIVES DES VARIATIONS D'ATTENTION SOUTENUE EN LIEN AVEC LA SCHIZOPHRENIE

1. *PRECISION SUR LA THEORIE RESSOURCE-CONTROL EN LIEN AVEC LA SCHIZOPHRENIE*

L'ensemble des résultats discutés jusqu'ici, et plus précisément ceux de l'étude 1, peuvent être confrontés à la théorie ressource-control de Thomson et al. (2015), selon laquelle, la baisse de vigilance résulterait d'une diminution du contrôle cognitif au fil de la réalisation de la tâche. Cette diminution aurait pour effet de réduire la quantité de ressources attentionnelles allouée à la réalisation de la tâche, parce que de plus en plus de ces ressources seraient consacrées au vagabondage. Plusieurs de nos résultats vont bien dans le sens de cette théorie.

Les performances d'attention soutenue des témoins sont stables tout au long des 30 minutes de tâche, malgré leur tendance à vagabonder. La tâche d'attention soutenue utilisée, la SART, semble donc être suffisamment simple, nécessitant peu de ressources, pour permettre à ces sujets de maintenir leur attention dans le temps tout en consacrant une partie de leurs ressources attentionnelles au vagabondage. En effet, selon cette théorie les performances vont être impactées négativement uniquement dans le cas où une quantité insuffisante de ressources va être mobilisée pour faire la tâche. Chez les

patients, les résultats obtenus (performances d'attention soutenue stables tout au long des 30 minutes de tâche et une fréquence réduite des pensées non liées à la tâche la fréquence des pensées non liées à la tâche) sont eux aussi cohérents avec ce postulat. En effet, la quantité de ressources attentionnelles disponibles étant moins importante chez les patients que chez les témoins (Damaso, Michie, & Todd, 2015; Granholm, Morris, Sarkin, Asarnow, & Jeste, 1997; Minassian, Granholm, Verney, & Perry, 2004), leurs bonnes performances s'expliquent par le fait que moins de ressources étaient disponibles pour vagabonder.

Par ailleurs, l'étude détaillée que nous avons faite des mécanismes de contrôle cognitif impliqués lors de la réalisation d'une tâche d'attention soutenue, permet d'apporter des précisions concernant un autre postulat de cette théorie, celui selon lequel le contrôle cognitif diminuerait au fil de la réalisation d'une tâche. En effet, dans notre étude, seul le mode proactif diminue au fil de la tâche chez les témoins. Chez les patients, le contrôle cognitif diminue également, mais uniquement le mode de contrôle réactif. La diminution du contrôle cognitif, si elle est avérée dans nos deux groupes, ne semble donc pas concerner pas le même mode.

2. THEORIE DES RESSOURCES ATTENTIONNELLES OU THEORIE DU DESENGAGEMENT : DE LA NECESSITE DE DISTINGUER L'ETAT ATTENTIONNEL ET/OU LES CARACTERISTIQUES INDIVIDUELLES

Bien que la théorie de Thomson et al. (2015) se propose de résoudre le débat existant entre théorie des ressources attentionnelles et théorie du désengagement en les unifiant, elle semble mieux adapter à expliquer les détériorations d'attentions soutenue que les fluctuations. L'approche d'Esterman et collaborateurs (2013), quant à elle, permet d'apporter un éclairage différent sur ce débat entre théorie des ressources attentionnelles et théorie du désengagement en regard des fluctuations. Ainsi, pour chacun des états

attentionnels une théorie explique les variations d'attention soutenue. Lors des états attentionnels stables, les performances d'attention soutenue sont expliquées par la théorie du désengagement, alors que lors des états attentionnels instables, les performances sont expliquées par la théorie des ressources attentionnelles. Nous avons apporté des résultats sous-tendant ce point de vue chez les témoins lors de l'étude 3.

Enfin, dans le but d'apporter de nouveaux éléments dans ce débat sur les différentes théories explicatives des variations d'attention soutenue, il semble pertinent de s'interroger quant au rôle des caractéristiques individuelles. En effet, la théorie des ressources attentionnelles et celle du désengagement théorie semblent être chacune approprié à différents états attentionnels et également chacune applicable à différentes populations. Effectivement, chez les patients, que l'on s'intéresse aux détériorations ou aux fluctuations d'attention soutenue, il apparait que la théorie des ressources attentionnelles explique le mieux les variations d'attention soutenue au sein de cette population.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'objectif de ce travail de thèse a été d'avancer dans les connaissances des mécanismes de contrôle cognitif sous-tendant les détériorations et fluctuations d'attention soutenue chez les patients souffrant de schizophrénie et les sujets sains. Dans ce but, nous avons combiné mesures comportementales, électrophysiologiques et subjectives, lors de tâches de Go/NoGo d'assez longue durée. Nos résultats ont mis en évidence une préservation des capacités d'attention soutenue chez les patients souffrant de schizophrénie, qu'elles soient évaluées par la mesure des détériorations ou des fluctuations. Cette préservation semble être liée notamment sur une stratégie de réponse privilégiant la précision à la rapidité, un vagabondage d'esprit réduit et une motivation similaire à celle des témoins. Ces résultats indiqueraient que les variations d'attention soutenue sont d'avantage liées à une diminution progressive des ressources attentionnelles chez les patients plutôt qu'à un désengagement comme c'est plutôt le cas chez les témoins. Cette origine distincte des variations d'attention soutenue tendrait à être confirmée grâce à la mesure électrophysiologique permettant d'évaluer les mécanismes neuronaux et notamment les mécanismes de contrôle cognitif. Ainsi, l'étude des mécanismes de contrôle cognitif a révélé que la préservation des capacités d'attention soutenue chez les patients était associée au maintien tout au long de la tâche des modes de contrôle proactif et évaluatif mais également à un fonctionnement spécifique du mode de contrôle réactif, avec une diminution de la détection du conflit mais une préservation de sa résolution. Ceci sous-tendrait l'hypothèse d'une diminution des ressources attentionnelles chez les patients. Contrairement aux témoins qui feraient preuve d'un désengagement comme en témoignerait la diminution du mode proactif tout au long de la tâche. Allant dans le même sens, dans un état stable, les patients présentent une connectivité moins importante du DMN et FPTC avant un lapse que les témoins, suggérant moins de désengagement, de vagabondage d'esprit (Christoff, 2012). Lors de l'état instable, avant un lapse, les patients ont une connectivité du DAN plus importante, suggérant une réduction du contrôle cognitif comme origine (Lesh et al., 2013) et non un désengagement. Ainsi, globalement, chez les patients souffrant de schizophrénie, les variations d'attention soutenue seraient liées à une diminution des ressources attentionnelles. Alors que chez les sujets sains et témoins, les variations

d'attention soutenue seraient à la fois liées à un désengagement et à une diminution des ressources e fonction du moment et/ou de l'état attentionnel. Ainsi, une augmentation du désengagement engendrerait des erreurs au fil de la tâche et lors d'états attentionnels stables alors qu'une diminution des ressources attentionnelles entrainerait des erreurs lors d'états instables. Ce désengagement reposerait sur une diminution du mode de contrôle proactif ainsi que sur une défaillance du mode de contrôle évaluatif dans l'état attentionnel ne permettant pas la prise de conscience de l'erreur. Nos résultats ont également permis, d'approfondir la question des différentes théories explicatives des variations d'attention soutenue, en indiquant que le débat entre ces théories ne semble pas résolu à l'heure actuelle. En effet, les différentes théories s'appliquent chacune selon la mesure d'attention soutenue employée (détériorations versus fluctuations) et des caractéristiques individuelles (patients versus témoins).

Ce travail a également soulevé différentes perspectives concernant les patients et les sujets sains. Premièrement, nous avons uniquement étudié, les capacités d'attention soutenue en utilisant des tâches d'inhibition, de Go/NoGo, où l'attention soutenue renvoie à la capacité à inhiber une réponse bien apprise en de rares occasions. Or il paraît pertinent d'évaluer ces capacités avec des tâches de détection, plus traditionnelles, où l'attention soutenue renvoie à la capacité à détecter et à répondre, au cours de longues périodes de temps, à des changements survenant aléatoirement en de rares occasions. En effet ce type de tâche est moins demandeur en processus top-down que les tâche inhibitions et repose ainsi sur l'engagement de mécanismes de contrôle cognitif différents. Nos différents travaux nous ont également amené à soulever la question de la pertinence de l'étude de l'attention soutenue dans la schizophrénie en considérant les patients comme relativement homogènes. En effet, il s'agit d'une pathologie très hétérogène tant d'un point de vue étiologique, clinique ou cognitif (Foucher & Greene, 2010; Palmer et al., 1997; Rangel et al., 2015). Il semble ainsi adéquat de tester si la préservation que nous avons mis en évidence est présente chez tous les patients, ou seulement chez certaines catégories de patients. Même si nous n'avons pas observé de lien entre les traitements des patients et leur cognition, un entraînement cognitif leur permet d'améliorer

l'engagement de leur contrôle cognitif (Edward et al., 2010). Ainsi étudier les effets de différentes approches de remédiation cognitive, par exemples, sur les mécanismes de control cognitif en situation d'attention soutenue, pourrait permettre d'apporter de nouveaux outils thérapeutiques pour aider les patients à engager les mécanismes liés au mode réactif de façon optimale.

Un facteur important dans le maintien des performances d'attention soutenue est la motivation (Bonfond et al., 2011; Sarter et al., 2006; Staub et al., 2014). La motivation influence les détériorations d'attention soutenue, mais quel est son effet sur les fluctuations ? Une motivation importante lors d'une tâche d'attention soutenue permet de lutter contre le désengagement, l'automatisation. Notamment car une forte motivation améliore l'engagement du contrôle cognitif (Chaillou et al., 2017). Il est donc envisageable qu'en modulant la motivation des participants, nous modulions les réseaux neuronaux sous-tendant l'état attentionnel stable, afin qu'il repose moins sur l'activité du DMN par exemple. Enfin, la question des relations entre détériorations, fluctuations et mécanismes qui les sous-tendent permettrait d'élaborer un modèle de l'attention soutenue plus intégré prenant en compte tous les aspects de cette habilité dans le but d'expliquer toutes les performances d'attention soutenue. Un lien semble cependant exister dans la mesure où d'après Esterman et al. (2013), le temps passé « out of the zone » est plus important en fin de tâche, lors de la baisse de vigilance. Il est possible de répondre à cette question en analysant plus précisément le décours temporel des fluctuations avec une approche. Finalement, comment expliquer la transition entre les différents états attentionnels, quel mécanisme est en jeu ? Un mécanisme cognitif d'intérêt pour cette question pourrait être lié au mode de contrôle réactif. En effet, alors que le mode de contrôle proactif permettrait d'empêcher la survenue du vagabondage d'esprit, le mode de contrôle réactif, quant à lui permettrait de le supprimer après sa survenue (McVay and Kane, 2010), il est donc envisageable qu'il permette de passer d'un état à l'autre.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Addington, J., & Addington, D. (1997). Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*, 23(3), 197-204.
- Ahveninen, J., Huang, S., Belliveau, J. W., Chang, W. T., & Hamalainen, M. (2013). Dynamic oscillatory processes governing cued orienting and allocation of auditory attention. *J Cogn Neurosci*, 25(11), 1926-1943. doi: 10.1162/jocn_a_00452
- Akimoto, Y., Kanno, A., Kambara, T., Nozawa, T., Sugiura, M., Okumura, E., & Kawashima, R. (2013). Spatiotemporal dynamics of high-gamma activities during a 3-stimulus visual oddball task. *PLoS One*, 8(3), e59969. doi: 10.1371/journal.pone.0059969
- Allain, S., Carbonnell, L., Falkenstein, M., Burle, B., & Vidal, F. (2004). The modulation of the Ne-like wave on correct responses foreshadows errors. *Neurosci Lett*, 372(1-2), 161-166. doi: 10.1016/j.neulet.2004.09.036
- Anderson, K. L., & Ding, M. (2011). Attentional modulation of the somatosensory mu rhythm. *Neuroscience*, 180, 165-180. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.004
- Andlin-Sobocki, P., & Rössler, W. (2005). Cost of psychotic disorders in Europe. *European Journal of Neurology*, 12(s1), 74-77.
- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Ponto, L. L., . . . Hichwa, R. D. (1996). Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(18), 9985-9990.
- Araki, T., Kirihara, K., Koshiyama, D., Nagai, T., Tada, M., Fukuda, M., & Kasai, K. (2016). Intact neural activity during a Go/No-go task is associated with high global functioning in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 70(7), 278-285. doi: 10.1111/pcn.12389
- Arnsten, A. F., & Li, B. M. (2005). Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1377-1384. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.08.019
- Aron, A. R. (2011). From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry*, 69(12), e55-68. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.07.024

- Ashdown, H., Dumont, Y., Ng, M., Poole, S., Boksa, P., & Luheshi, G. N. (2006). The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. *Mol Psychiatry*, *11*(1), 47-55. doi: 10.1038/sj.mp.4001748
- Association, A. P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Auquier, P., Lançon, C., Rouillon, F., & Lader, M. (2007). Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, *16*(12), 1308-1312.
- Bagary, M. S., Symms, M. R., Barker, G. J., Mutsatsa, S. H., Joyce, E. M., & Ron, M. A. (2003). Gray and white matter brain abnormalities in first-episode schizophrenia inferred from magnetization transfer imaging. *Arch Gen Psychiatry*, *60*(8), 779-788. doi: 10.1001/archpsyc.60.8.779
- Barch, D. M., Carter, C. S., Braver, T. S., Sabb, F. W., MacDonald, A., 3rd, Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *58*(3), 280-288.
- Barch, D. M., & Ceaser, A. (2012). Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci*, *16*(1), 27-34. doi: 10.1016/j.tics.2011.11.015
- Barch, D. M., & Sheffield, J. M. (2014). Cognitive impairments in psychotic disorders: common mechanisms and measurement. [Article]. *World Psychiatry*, *13*(3), 224-232. doi: 10.1002/wps.20145
- Barron, E., Riby, L. M., Greer, J., & Smallwood, J. (2011). Absorbed in Thought: The Effect of Mind Wandering on the Processing of Relevant and Irrelevant Events. *Psychological Science*, *22*(5), 596-601. doi: 10.1177/0956797611404083
- Bates, A. T., Kiehl, K. A., Laurens, K. R., & Liddle, P. F. (2002). Error-related negativity and correct response negativity in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, *113*(9), 1454-1463.
- Bates, A. T., Liddle, P. F., Kiehl, K. A., & Ngan, E. T. (2004). State dependent changes in error monitoring in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, *38*(3), 347-356. doi: 10.1016/j.jpsychires.2003.11.002

- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. F. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories-IA and -II in psychiatric outpatients. [Article]. *J Pers Assess*, 67(3), 588-597. doi: 10.1207/s15327752jpa6703_13
- Bekker, E. M., Kenemans, J. L., & Verbaten, M. N. (2004). Electrophysiological correlates of attention, inhibition, sensitivity and bias in a continuous performance task. *Clin Neurophysiol*, 115(9), 2001-2013. doi: 10.1016/j.clinph.2004.04.008
- Benes, F. M., Davidson, J., & Bird, E. D. (1986). Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 43(1), 31-35.
- Berna, F., Potheegadoo, J., Aouadi, I., Ricarte, J. J., Alle, M. C., Coutelle, R., . . . Danion, J. M. (2016). A Meta-Analysis of Autobiographical Memory Studies in Schizophrenia Spectrum Disorder. *Schizophr Bull*, 42(1), 56-66. doi: 10.1093/schbul/sbv099
- Birkett, P., Sigmundsson, T., Sharma, T., Touloupoulou, T., Griffiths, T. D., Reveley, A., & Murray, R. (2007). Reaction time and sustained attention in schizophrenia and its genetic predisposition. *Schizophr Res*, 95(1-3), 76-85. doi: 10.1016/j.schres.2007.05.030
- Blasi, G., Goldberg, T. E., Elvevag, B., Rasetti, R., Bertolino, A., Cohen, J., . . . Mattay, V. S. (2007). Differentiating allocation of resources and conflict detection within attentional control processing. *Eur J Neurosci*, 25(2), 594-602. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05283.x
- Bleuler, E. (1911). *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenia*. New York: International Universities Press, Inc., 1950.
- Bloomfield, P. S., Selvaraj, S., Veronese, M., Rizzo, G., Bertoldo, A., Owen, D. R., . . . Howes, O. D. (2016). Microglial Activity in People at Ultra High Risk of Psychosis and in Schizophrenia: An [(11)C]PBR28 PET Brain Imaging Study. *Am J Psychiatry*, 173(1), 44-52. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14101358
- Bokura, H., Yamaguchi, S., & Kobayashi, S. (2001). Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. *Clin Neurophysiol*, 112(12), 2224-2232.

- Bollimunta, A., Chen, Y., Schroeder, C. E., & Ding, M. (2008). Neuronal mechanisms of cortical alpha oscillations in awake-behaving macaques. *J Neurosci*, *28*(40), 9976-9988. doi: 10.1523/jneurosci.2699-08.2008
- Bonnefond, A., Doignon-Camus, N., Hoeft, A., & Dufour, A. (2011). Impact of motivation on cognitive control in the context of vigilance lowering: An ERP study. [Article]. *Brain and Cognition*, *77*(3), 464-471. doi: 10.1016/j.bandc.2011.08.010
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev*, *108*(3), 624-652.
- Braboszcz, C., & Delorme, A. (2011). Lost in thoughts: neural markers of low alertness during mind wandering. *Neuroimage*, *54*(4), 3040-3047. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.10.008
- Brass, M., Derrfuss, J., Forstmann, B., & von Cramon, D. Y. (2005). The role of the inferior frontal junction area in cognitive control. *Trends Cogn Sci*, *9*(7), 314-316. doi: 10.1016/j.tics.2005.05.001
- Braver. (2012). The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. [Review]. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(2), 106-113. doi: 10.1016/j.tics.2011.12.010
- Braver, Gray, J. R., & Burgess, G. C. (2007). Explaining the many varieties of working memory variation: Dual mechanisms of cognitive control. *Variation in working memory*, 76-106.
- Braver, Paxton, J. L., Locke, H. S., & Barch, D. M. (2009). Flexible neural mechanisms of cognitive control within human prefrontal cortex. [Article]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(18), 7351-7356. doi: 10.1073/pnas.0808187106
- Braver, Satpute, A. B., Rush, B. K., Racine, C. A., & Barch, D. M. (2005). Context processing and context maintenance in healthy aging and early stage dementia of the Alzheimer's type. *Psychol Aging*, *20*(1), 33-46. doi: 10.1037/0882-7974.20.1.33
- Braver, T. S., Barch, D. M., Keys, B. A., Carter, C. S., Cohen, J. D., Kaye, J. A., . . . Reed, B. R. (2001). Context processing in older adults: evidence for a theory relating cognitive control to neurobiology in healthy aging. *J Exp Psychol Gen*, *130*(4), 746-763.

- Breier, A. (1995). Serotonin, schizophrenia and antipsychotic drug action. *Schizophrenia research*, 14(3), 187-202.
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol*, 21 (Pt 1), 1-16.
- Buchanan, R. W., Strauss, M. E., Breier, A., Kirkpatrick, B., & Carpenter, W. T., Jr. (1997). Attentional impairments in deficit and nondeficit forms of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154(3), 363-370. doi: 10.1176/ajp.154.3.363
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1124, 1-38. doi: 10.1196/annals.1440.011
- Bugg, J. M. (2014). Conflict-triggered top-down control: default mode, last resort, or no such thing? *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 40(2), 567-587. doi: 10.1037/a0035032
- Bushnell, P. J., Chiba, A. A., & Oshiro, W. M. (1998). Effects of unilateral removal of basal forebrain cholinergic neurons on cued target detection in rats. *Behav Brain Res*, 90(1), 57-71.
- Butler, P. D., Schechter, I., Zemon, V., Schwartz, S. G., Greenstein, V. C., Gordon, J., . . . Javitt, D. C. (2001). Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158(7), 1126-1133. doi: 10.1176/appi.ajp.158.7.1126
- Caggiano, D. M., & Parasuraman, R. (2004). The role of memory representation in the vigilance decrement. *Psychon Bull Rev*, 11(5), 932-937.
- Cameron, A. M., Oram, J., Geffen, G. M., Kavanagh, D. J., McGrath, J. J., & Geffen, L. B. (2002). Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 110(1), 49-61.
- Cantor-Graae, E., & Selten, J.-P. (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry*, 162(1), 12-24.
- Canuet, L., Ishii, R., Pascual-Marqui, R. D., Iwase, M., Kurimoto, R., Aoki, Y., . . . Takeda, M. (2011). Resting-state EEG source localization and functional connectivity in schizophrenia-like psychosis of epilepsy. *PLoS One*, 6(11), e27863. doi: 10.1371/journal.pone.0027863

- Carpenter, W. T., Jr., Heinrichs, D. W., & Wagman, A. M. (1988). Deficit and nondescript forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry*, *145*(5), 578-583. doi: 10.1176/ajp.145.5.578
- Carter, C. S., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (1999). The contribution of the anterior cingulate cortex to executive processes in cognition. *Rev Neurosci*, *10*(1), 49-57.
- Cavanagh, J. F., & Frank, M. J. (2014). Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends Cogn Sci*, *18*(8), 414-421. doi: 10.1016/j.tics.2014.04.012
- Chaillou, A.C., Giersch, A., Hoonakker, M., Capa, R.L., Bonnefond, A. (2017). Differentiating Motivational from Affective Influence of Performance-contingent Reward on Cognitive Control: The Wanting Component Enhances Both Proactive and Reactive Control. *Biol Psychol*, *125*, 146-153.
- Chan, R. C., Chen, E. Y., Cheung, E. F., Chen, R. Y., & Cheung, H. K. (2004). A study of sensitivity of the sustained attention to response task in patients with schizophrenia. *Clin Neuropsychol*, *18*(1), 114-121. doi: 10.1080/13854040490507208
- Chan, R. C., Wang, Y., Cheung, E. F., Cui, J., Deng, Y., Yuan, Y., . . . Gong, Q. (2009). Sustained attention deficit along the psychosis proneness continuum: a study on the Sustained Attention to Response Task (SART). *Cogn Behav Neurol*, *22*(3), 180-185. doi: 10.1097/WNN.0b013e3181b7ef84
- Chang, A., Chen, C. C., Li, H. H., & Li, C. S. (2015). Perigenual anterior cingulate event-related potential precedes stop signal errors. *Neuroimage*, *111*, 179-185. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.02.017
- Charrier, N., Chevreur, K., & Durand-Zaleski, I. (2013). Le coût de la schizophrénie: revue de la littérature internationale. *L'Encéphale*, *39*, S49-S56.
- Chen, Y. (2011). Abnormal visual motion processing in schizophrenia: a review of research progress. *Schizophr Bull*, *37*(4), 709-715. doi: 10.1093/schbul/sbr020
- Christoff, K. (2012). Undirected thought: neural determinants and correlates. *Brain Res*, *1428*, 51-59. doi: 10.1016/j.brainres.2011.09.060
- Christoff, K., Gordon, A. M., Smallwood, J., Smith, R., & Schooler, J. W. (2009). Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system

- contributions to mind wandering. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(21), 8719-8724. doi: 10.1073/pnas.0900234106
- Chun, J., Karam, Z. N., Marzinzik, F., Kamali, M., O'Donnell, L., Tso, I. F., . . . Deldin, P. J. (2013). Can P300 distinguish among schizophrenia, schizoaffective and bipolar I disorders? An ERP study of response inhibition. *Schizophr Res*, 151(1-3), 175-184. doi: 10.1016/j.schres.2013.10.020
- Clayton, M. S., Yeung, N., & Cohen Kadosh, R. (2015). The roles of cortical oscillations in sustained attention. *Trends Cogn Sci*. doi: 10.1016/j.tics.2015.02.004
- Cohen, & van Gaal, S. (2013). Dynamic interactions between large-scale brain networks predict behavioral adaptation after perceptual errors. *Cereb Cortex*, 23(5), 1061-1072. doi: 10.1093/cercor/bhs069
- Cohen, van Gaal, S., Ridderinkhof, K. R., & Lamme, V. A. (2009). Unconscious errors enhance prefrontal-occipital oscillatory synchrony. *Front Hum Neurosci*, 3, 54. doi: 10.3389/neuro.09.054.2009
- Cohen, M. X. (2014). A neural microcircuit for cognitive conflict detection and signaling. *Trends Neurosci*, 37(9), 480-490. doi: 10.1016/j.tins.2014.06.004
- Cohen, R. M., Semple, W. E., Gross, M., King, A. C., & Nordahl, T. E. (1992). Metabolic brain pattern of sustained auditory discrimination. *Exp Brain Res*, 92(1), 165-172.
- Cole, M. W., Anticevic, A., Repovs, G., & Barch, D. (2011). Variable global dysconnectivity and individual differences in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 70(1), 43-50.
- Collinson, S. L., Gan, S. C., Woon, P. S., Kuswanto, C., Sum, M. Y., Yang, G. L., . . . Sim, K. (2014). Corpus callosum morphology in first-episode and chronic schizophrenia: combined magnetic resonance and diffusion tensor imaging study of Chinese Singaporean patients. *Br J Psychiatry*, 204(1), 55-60. doi: 10.1192/bjp.bp.113.127886
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews neuroscience*, 3(3), 201-215.
- Corson, P. W., Nopoulos, P., Miller, D. D., Arndt, S., & Andreasen, N. C. (1999). Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical

- versus atypical neuroleptics. *Am J Psychiatry*, 156(8), 1200-1204. doi: 10.1176/ajp.156.8.1200
- Coull, J. T. (1998). Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Prog Neurobiol*, 55(4), 343-361.
- Coull, J. T., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (1998). Monitoring for target objects: activation of right frontal and parietal cortices with increasing time on task. *Neuropsychologia*, 36(12), 1325-1334.
- Coull, J. T., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., & Grasby, P. M. (1996). A fronto-parietal network for rapid visual information processing: a PET study of sustained attention and working memory. *Neuropsychologia*, 34(11), 1085-1095.
- Cunningham, S., Scerbo, M. W., & Freeman, F. G. (2000). The electrocortical correlates of daydreaming during vigilance tasks. *Journal of Mental Imagery*.
- Daffner, K. R., Scinto, L. F., Calvo, V., Faust, R., Mesulam, M. M., West, W. C., & Holcomb, P. J. (2000). The influence of stimulus deviance on electrophysiologic and behavioral responses to novel events. *J Cogn Neurosci*, 12(3), 393-406.
- Dalley, J. W., Cardinal, R. N., & Robbins, T. W. (2004). Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev*, 28(7), 771-784. doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.09.006
- Damaso, K. A., Michie, P. T., & Todd, J. (2015). Paying attention to MMN in schizophrenia. *Brain Res*, 1626, 267-279. doi: 10.1016/j.brainres.2015.06.031
- Danielmeier, C., Eichele, T., Forstmann, B. U., Tittgemeyer, M., & Ullsperger, M. (2011). Posterior medial frontal cortex activity predicts post-error adaptations in task-related visual and motor areas. *J Neurosci*, 31(5), 1780-1789. doi: 10.1523/jneurosci.4299-10.2011
- Danielmeier, C., & Ullsperger, M. (2011). Post-error adjustments. *Front Psychol*, 2, 233. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00233
- Danion, J.-M., Gokalsing, E., Robert, P., Massin-Krauss, M., & Bacon, E. (2001). Defective relationship between subjective experience and behavior in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158(12), 2064-2066.

- Davies, Lang, L., & Shackleton, V. J. (1973). EFFECTS OF MUSIC AND TASK DIFFICULTY ON PERFORMANCE AT A VISUAL VIGILANCE TASK. *British Journal of Psychology*, 64(AUG), 383-389.
- Davies, & Parasuraman, R. (1982). *The psychology of vigilance*. London, New York: Academic Press.
- Davies, G., Welham, J., Chant, D., Torrey, E. F., & McGrath, J. (2003). A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 29(3), 587-593.
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148(11), 1474-1486. doi: 10.1176/ajp.148.11.1474
- Dawson, G. D. (1954). A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 6, 65-84.
- Debener, S., Ullsperger, M., Siegel, M., Fiehler, K., von Cramon, D. Y., & Engel, A. K. (2005). Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. *J Neurosci*, 25(50), 11730-11737. doi: 10.1523/jneurosci.3286-05.2005
- Demeter, E., Guthrie, S. K., Taylor, S. F., Sarter, M., & Lustig, C. (2013). Increased distractor vulnerability but preserved vigilance in patients with schizophrenia: Evidence from a translational Sustained Attention Task. [Article]. *Schizophrenia Research*, 144(1-3), 136-141. doi: 10.1016/j.schres.2013.01.003
- Desimone, R., & Duncan, J. (1995). Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci*, 18, 193-222. doi: 10.1146/annurev.ne.18.030195.001205
- Dhar, M., Wiersema, J. R., & Pourtois, G. (2011). Cascade of neural events leading from error commission to subsequent awareness revealed using EEG source imaging. *PLoS One*, 6(5), e19578. doi: 10.1371/journal.pone.0019578
- Dockree, P. M., Kelly, S. P., Robertson, I. H., Reilly, R. B., & Foxe, J. J. (2005). Neurophysiological markers of alert responding during goal-directed behavior: A high-density electrical mapping study. [Article]. *Neuroimage*, 27(3), 587-601. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.05.044

- Dockree, P. M., Kelly, S. P., Roche, R. A., Hogan, M. J., Reilly, R. B., & Robertson, I. H. (2004). Behavioural and physiological impairments of sustained attention after traumatic brain injury. *Brain Res Cogn Brain Res*, 20(3), 403-414. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2004.03.019
- Donkers, F. C., & van Boxtel, G. J. (2004). The N2 in go/no-go tasks reflects conflict monitoring not response inhibition. *Brain Cogn*, 56(2), 165-176. doi: 10.1016/j.bandc.2004.04.005
- Dosenbach, N. U., Fair, D. A., Cohen, A. L., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2008). A dual-networks architecture of top-down control. *Trends Cogn Sci*, 12(3), 99-105. doi: 10.1016/j.tics.2008.01.001
- Dosenbach, N. U., Fair, D. A., Miezin, F. M., Cohen, A. L., Wenger, K. K., Dosenbach, R. A., . . . Petersen, S. E. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(26), 11073-11078. doi: 10.1073/pnas.0704320104
- Dudschig, C., & Jentsch, I. (2009). Speeding before and slowing after errors: is it all just strategy? *Brain Res*, 1296, 56-62. doi: 10.1016/j.brainres.2009.08.009
- Edwards, B. G., Barch, D. M., & Braver, T. S. (2010). Improving prefrontal cortex function in schizophrenia through focused training of cognitive control. [Article]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 12. doi: 10.3389/fnhum.2010.00032
- Egeland, J., Rund, B. R., Sundet, K., Landro, N. I., Asbjornsen, A., Lund, A., . . . Hugdahl, K. (2003). Attention profile in schizophrenia compared with depression: differential effects of processing speed, selective attention and vigilance. *Acta Psychiatr Scand*, 108(4), 276-284.
- Endrass, T., Franke, C., & Kathmann, N. (2005). Error awareness in a saccade countermanding task. [Article]. *Journal of Psychophysiology*, 19(4), 275-280. doi: 10.1027/0269-8803.19.4.275
- Endrass, T., Klawohn, J., Gruetzmam, R., Ischebeck, M., & Kathmann, N. (2012). Response-related negativities following correct and incorrect responses: Evidence from a temporospatial principal component analysis. *Psychophysiology*, 49(6), 733-743.

- Esterman, M., DeGutis, J., Mercado, R., Rosenblatt, A., Vasterling, J. J., Milberg, W., & McGlinchey, R. (2013). Stress-related psychological symptoms are associated with increased attentional capture by visually salient distractors. *J Int Neuropsychol Soc*, 19(7), 835-840. doi: 10.1017/s135561771300057x
- Esterman, M., Noonan, S. K., Rosenberg, M., & Degutis, J. (2013). In the zone or zoning out? Tracking behavioral and neural fluctuations during sustained attention. *Cereb Cortex*, 23(11), 2712-2723. doi: 10.1093/cercor/bhs261
- Esterman, M., Rosenberg, M. D., & Noonan, S. K. (2014). Intrinsic fluctuations in sustained attention and distractor processing. *J Neurosci*, 34(5), 1724-1730. doi: 10.1523/jneurosci.2658-13.2014
- Fadel, J., Sarter, M., & Bruno, J. P. (2001). Basal forebrain glutamatergic modulation of cortical acetylcholine release. *Synapse*, 39(3), 201-212. doi: 10.1002/1098-2396(20010301)39:3<201::aid-syn1001>3.0.co;2-3
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., & Blanke, L. (1990). Effects of errors in choice reaction tasks on the ERP under focused and divided attention. In C. H. M. Brunia, A. W. K. Gaillard, & A. Kok. (Eds.), *Psychophysiological Brain Research* Tilburg, the Netherlands: Tilburg University Press.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., & Blanke, L. (1991). Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 78(6), 447-455.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., Christ, S., & Hohnsbein, J. (2000). ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial. *Biol Psychol*, 51(2-3), 87-107.
- Fassbender, C., Scangos, K., Lesh, T. A., & Carter, C. S. (2014). RT distributional analysis of cognitive-control-related brain activity in first-episode schizophrenia. [Article]. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience*, 14(1), 175-188. doi: 10.3758/s13415-014-0252-4
- Faulkner, T. (1962). Variability of performance in a vigilance task. *Journal of Applied Psychology*, 46(5), 325.

- Fervaha, G., Agid, O., Foussias, G., Siddiqui, I., Takeuchi, H., & Remington, G. (2015). Neurocognitive impairment in the deficit subtype of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. doi: 10.1007/s00406-015-0629-6
- Fink, G. R., Halligan, P. W., Marshall, J. C., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1997). Neural mechanisms involved in the processing of global and local aspects of hierarchically organized visual stimuli. *Brain*, 120 (Pt 10), 1779-1791.
- Fleck, D. E., Sax, K. W., & Strakowski, S. M. (2001). Reaction time measures of sustained attention differentiate bipolar disorder from schizophrenia. *Schizophr Res*, 52(3), 251-259.
- Ford, J. M. (1999). Schizophrenia: the broken P300 and beyond. *Psychophysiology*, 36(6), 667-682.
- Foucher, J.-R., & Greene, V. B. (2010). *La CIM et le DSM ou l'impossible validation: pourquoi le ver est dans le fruit*. Paper presented at the Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.
- Foucher, J.-R., & Luck, D. (2006). Psychosis related to neurological conditions: pro and cons of the dis- / mis-connectivity models of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*, 8(1), 17-27.
- Foxe, J. J., Simpson, G. V., & Ahlfors, S. P. (1998). Parieto-occipital approximately 10 Hz activity reflects anticipatory state of visual attention mechanisms. *Neuroreport*, 9(17), 3929-3933.
- Franck, N. (2006). *Schizophrénie (La): La reconnaître et la soigner*: Odile Jacob.
- Friedhoff, A. J., & Amin, F. (1997). *Plasma homovanillic acid in schizophrenia: Implications for presynaptic dopamine dysfunction*: American Psychiatric Pub.
- Geerligns, L., Saliassi, E., Maurits, N. M., Renken, R. J., & Lorist, M. M. (2014). Brain mechanisms underlying the effects of aging on different aspects of selective attention. *Neuroimage*, 91, 52-62. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.01.029
- Gehring, W. J., Goss, B., Coles, M. G. H., Meyer, D. E., & Donchin, E. (1993). A neural system for error detection and compensation. *American psychological society*, 4(6), 385-390.

- Giersch, A., van Assche, M., Huron, C., & Luck, D. (2011). Visuo-perceptual organization and working memory in patients with schizophrenia. [Article]. *Neuropsychologia*, 49(3), 435-443. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.016
- Glahn, D. C., Laird, A. R., Ellison-Wright, I., Thelen, S. M., Robinson, J. L., Lancaster, J. L., . . . Fox, P. T. (2008). Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry*, 64(9), 774-781. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.03.031
- Glantz, L. A., & Lewis, D. A. (2000). Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 57(1), 65-73.
- Granholm, E., Morris, S. K., Sarkin, A. J., Asarnow, R. F., & Jeste, D. V. (1997). Pupillary responses index overload of working memory resources in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 106(3), 458-467.
- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 55(4), 468-484.
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 153(3), 321-330. doi: 10.1176/ajp.153.3.321
- Green, M. F. (2006). Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 3-8.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, 26(1), 119-136.
- Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Gold, J. M., Barch, D. M., Cohen, J., Essock, S., . . . Marder, S. R. (2004). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*, 56(5), 301-307. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.06.023
- Grier, R. A., Warm, J. S., Dember, W. N., Matthews, G., Galinsky, T. L., & Parasuraman, R. (2003). The vigilance decrement reflects limitations in effortful attention, not mindlessness. *Hum Factors*, 45(3), 349-359.

- Grube, B. S., Bilder, R. M., & Goldman, R. S. (1998). Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia. *Schizophr Res*, 31(2-3), 113-120.
- Gur, R. E., Turetsky, B. I., Loughhead, J., Snyder, W., Kohler, C., Elliott, M., . . . Gur, R. C. (2007). Visual attention circuitry in schizophrenia investigated with oddball event-related functional magnetic resonance imaging. [Article]. *American Journal of Psychiatry*, 164(3), 442-449. doi: 10.1176/appi.ajp.164.3.442
- Hahn, B., Robinson, B. M., Kaiser, S. T., Matveeva, T. M., Harvey, A. N., Luck, S. J., & Gold, J. M. (2012). Kraepelin and Bleuler Had It Right: People With Schizophrenia Have Deficits Sustaining Attention Over Time. [Article]. *Journal of Abnormal Psychology*, 121(3), 641-648. doi: 10.1037/a0028492
- Hajcak, G., Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., & Simons, R. F. (2005). Error-preceding brain activity: robustness, temporal dynamics, and boundary conditions. *Biol Psychol*, 70(2), 67-78. doi: 10.1016/j.biopsycho.2004.12.001
- Harrison, P. J., Law, A. J., & Eastwood, S. L. (2003). Glutamate receptors and transporters in the hippocampus in schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003(1), 94-101.
- Hart, S. G., & Staveland, L. E. (1988). Development of NASA-TLX (Task Load Index): Results of Empirical and Theoretical Research. In A. H. Peter & M. Najmedin (Eds.), *Advances in Psychology* (Vol. Volume 52, pp. 139-183): North-Holland.
- Hautecouverture, S., Limosin, F., & Rouillon, F. (2006). [Epidemiology of schizophrenic disorders]. *Presse Med*, 35(3 Pt 2), 461-468.
- Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J., & Deeks, J. J. (2005). Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *The British Journal of Psychiatry*, 187(1), 9-20.
- Heerey, E. A., Bell-Warren, K. R., & Gold, J. M. (2008). Decision-making impairments in the context of intact reward sensitivity in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 64(1), 62-69.
- 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.

- Heider, D., Bernert, S., König, H.-H., Matschinger, H., Hogh, T., Brugha, T. S., . . . Toumi, M. (2009). Direct medical mental health care costs of schizophrenia in France, Germany and the United Kingdom—findings from the European Schizophrenia Cohort (EuroSC). *European Psychiatry, 24*(4), 216-224.
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology, 12*(3), 426-445.
- Helton, W. S., Hollander, T. D., Warm, J. S., Matthews, G., Dember, W. N., Wallaart, M., . . . Hancock, P. A. (2005). Signal regularity and the mindlessness model of vigilance. *Br J Psychol, 96*(Pt 2), 249-261. doi: 10.1348/000712605x38369
- Helton, W. S., & Warm, J. S. (2008). Signal salience and the mindlessness theory of vigilance. *Acta Psychol (Amst), 129*(1), 18-25. doi: 10.1016/j.actpsy.2008.04.002
- Helton, W. S., Warm, J. S., Tripp, L. D., Matthews, G., Parasuraman, R., & Hancock, P. A. (2010). Cerebral lateralization of vigilance: a function of task difficulty. *Neuropsychologia, 48*(6), 1683-1688. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.02.014
- Hester, R., Foxe, J. J., Molholm, S., Shpaner, M., & Garavan, H. (2005). Neural mechanisms involved in error processing: a comparison of errors made with and without awareness. *Neuroimage, 27*(3), 602-608. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.04.035
- Highley, J. R., Esiri, M. M., McDonald, B., Cortina-Borja, M., Herron, B. M., & Crow, T. J. (1999). The size and fibre composition of the corpus callosum with respect to gender and schizophrenia: a post-mortem study. *Brain, 122*(1), 99-110.
- Himmelheber, A. M., Sarter, M., & Bruno, J. P. (2000). Increases in cortical acetylcholine release during sustained attention performance in rats. *Brain Res Cogn Brain Res, 9*(3), 313-325.
- Hoffmann, S., & Falkenstein, M. (2010). Independent component analysis of erroneous and correct responses suggests online response control. *Hum Brain Mapp, 31*(9), 1305-1315. doi: 10.1002/hbm.20937
- Holroyd, C. B., & Coles, M. G. (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol Rev, 109*(4), 679-709.

- Hoonakker, M., Doignon-Camus, N., & Bonnefond, A. (2016). Performance monitoring mechanisms activated before and after a response: a comparison of aware and unaware errors. *Biol Psychol*. doi: 10.1016/j.biopsycho.2016.08.009
- Hoonakker, M., Doignon-Camus, N., Marques-Carneiro, J. E., & Bonnefond, A. (2017). Sustained attention ability in schizophrenia: Investigation of conflict monitoring mechanisms. *Clin Neurophysiol*, 128(9), 1599-1607. doi: 10.1016/j.clinph.2017.06.036
- Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Bertens, M. G., van Haren, N. E., van der Tweel, I., Staal, W. G., . . . Kahn, R. S. (2002). Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159(2), 244-250. doi: 10.1176/appi.ajp.159.2.244
- Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Mandl, R. C., van Haren, N. E., Koning, H., Collins, D. L., . . . Kahn, R. S. (2001). Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 58(12), 1118-1125.
- Iddon, J. L., McKenna, P. J., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (1998). Impaired generation and use of strategy in schizophrenia: evidence from visuospatial and verbal tasks. *Psychol Med*, 28(5), 1049-1062.
- Imperatori, C., Della Marca, G., Brunetti, R., Carbone, G. A., Massullo, C., Valenti, E. M., . . . Farina, B. (2016). Default Mode Network alterations in alexithymia: an EEG power spectra and connectivity study. *Sci Rep*, 6, 36653. doi: 10.1038/srep36653
- Irani, F., Bressinger, C. M., Richard, J., Calkins, M. E., Moberg, P. J., Bilker, W., . . . Gur, R. C. (2012). Computerized neurocognitive test performance in schizophrenia: a lifespan analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*, 20(1), 41-52. doi: 10.1097/JGP.0b013e3182051a7d
- Ishii, R., Canuet, L., Ishihara, T., Aoki, Y., Ikeda, S., Hata, M., . . . Nakahachi, T. (2014). Frontal midline theta rhythm and gamma power changes during focused attention on mental calculation: an MEG beamformer analysis. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 406.
- Jarskog, L. F., Miyamoto, S., & Lieberman, J. A. (2007). Schizophrenia: new pathological insights and therapies. *Annu. Rev. Med.*, 58, 49-61.

- Javitt, D. C., & Zukin, S. R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *148*(10), 1301-1308. doi: 10.1176/ajp.148.10.1301
- Job, D. E., Whalley, H. C., McConnell, S., Glabus, M., Johnstone, E. C., & Lawrie, S. M. (2003). Voxel-based morphometry of grey matter densities in subjects at high risk of schizophrenia. *Schizophr Res*, *64*(1), 1-13.
- Jones, L. A., Cardno, A. G., Sanders, R. D., Owen, M. J., & Williams, J. (2001). Sustained and selective attention as measures of genetic liability to schizophrenia. *Schizophr Res*, *48*(2-3), 263-272.
- Kahneman, D. (1973). *Attention and effort* (Vol. 1063): Prentice-Hall Englewood Cliffs, NJ.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, *13*(2), 261-276.
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., 3rd, Cho, R. Y., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*, *303*(5660), 1023-1026.
- Keshavan, M. S., Bagwell, W. W., Haas, G. L., Sweeney, J. A., Schooler, N. R., & Pettegrew, J. W. (1994). Changes in caudate volume with neuroleptic treatment. *Lancet*, *344*(8934), 1434.
- Kieffaber, P. D., Kappenman, E. S., Bodkins, M., Shekhar, A., O'Donnell, B. F., & Hetrick, W. P. (2006). Switch and maintenance of task set in schizophrenia. *Schizophr Res*, *84*(2-3), 345-358. doi: 10.1016/j.schres.2006.01.022
- Kinomura, S., Larsson, J., Gulyas, B., & Roland, P. E. (1996). Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science*, *271*(5248), 512.
- Kirkpatrick, B., & Galderisi, S. (2008). Deficit schizophrenia: an update. *World Psychiatry*, *7*(3), 143-147.
- Kirschner, A., Kam, J. W., Handy, T. C., & Ward, L. M. (2012). Differential synchronization in default and task-specific networks of the human brain. *Front Hum Neurosci*, *6*, 139. doi: 10.3389/fnhum.2012.00139

- Klein, T. A., Endrass, T., Kathmann, N., Neumann, J., von Cramon, D. Y., & Ullsperger, M. (2007). Neural correlates of error awareness. *Neuroimage*, *34*(4), 1774-1781. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.11.014
- Klem, G. H., Luders, H. O., Jasper, H. H., & Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, *52*, 3-6.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Russegger, H., Pachinger, T., & Schwaiger, J. (1998). Induced alpha band power changes in the human EEG and attention. *Neurosci Lett*, *244*(2), 73-76.
- Konick, L. C., & Friedman, L. (2001). Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *49*(1), 28-38.
- Kraepelin, E. (1896). *Lehrbuch der psychiatrie*. Leipzig: Barth.
- Kraepelin, E. (1919). *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Edinburgh, UK: E. & S. Livingston.
- Kraepelin, E. (1919). *Dementia Praecox and Paraphrenia* (translated by RM Barclay, facsimile edition published in 1971): Krieger, New York.
- Krizmanić, M., & Kolesarić, V. (1992). *Manual for Scale of Life-quality assessment*.
- Kucyi, A., Hove, M. J., Esterman, M., Hutchison, R. M., & Valera, E. M. (2016). Dynamic Brain Network Correlates of Spontaneous Fluctuations in Attention. *Cereb Cortex*. doi: 10.1093/cercor/bhw029
- Langner, R., & Eickhoff, S. B. (2013). Sustaining attention to simple tasks: a meta-analytic review of the neural mechanisms of vigilant attention. *Psychol Bull*, *139*(4), 870-900. doi: 10.1037/a0030694
- Laruelle, M. (1998). Imaging dopamine transmission in schizophrenia: a review and meta-analysis. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *42*(3), 211.
- Laskaris, L. E., Di Biase, M. A., Everall, I., Chana, G., Christopoulos, A., Skafidas, E., . . . Pantelis, C. (2016). Microglial activation and progressive brain changes in schizophrenia. *Br J Pharmacol*, *173*(4), 666-680. doi: 10.1111/bph.13364
- Leonhard, K. (1999). *Classification of endogenous psychoses and their differentiated etiology*: Springer Science & Business Media.

- Lesh, T. A., Niendam, T. A., Minzenberg, M. J., & Carter, C. S. (2011). Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 316-338. doi: 10.1038/npp.2010.156
- Lesh, T. A., Westphal, A. J., Niendam, T. A., Yoon, J. H., Minzenberg, M. J., Ragland, J. D., . . . Carter, C. S. (2013). Proactive and reactive cognitive control and dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in first episode schizophrenia. [Article]. *Neuroimage-Clinical*, 2, 590-599. doi: 10.1016/j.nicl.2013.04.010
- Leth-Steensen, C., Elbaz, Z. K., & Douglas, V. I. (2000). Mean response times, variability, and skew in the responding of ADHD children: a response time distributional approach. *Acta Psychol (Amst)*, 104(2), 167-190.
- Lewis, D. A., Hashimoto, T., & Volk, D. W. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature reviews. Neuroscience*, 6(4), 312.
- Li, G., Wang, S., Duan, Y., & Zhu, Z. (2013). Perceptual conflict-induced late positive complex in a modified Stroop task. *Neurosci Lett*, 542, 76-80. doi: 10.1016/j.neulet.2013.01.056
- Lieberman, J. A., Javitch, J. A., & Moore, H. (2008). Cholinergic agonists as novel treatments for schizophrenia: the promise of rational drug development for psychiatry. *Am J Psychiatry*, 165(8), 931-936. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08050769
- Limosin, F., Loze, J. Y., Philippe, A., Casadebaig, F., & Rouillon, F. (2007). Ten-year prospective follow-up study of the mortality by suicide in schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 94(1-3), 23-28. doi: 10.1016/j.schres.2007.04.031
- Lipkovich, I. A., Deberdt, W., Csernansky, J. G., Buckley, P., Peuskens, J., Kollack-Walker, S., . . . Houston, J. P. (2009). Defining "good" and "poor" outcomes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A multidimensional data-driven approach. *Psychiatry Research*, 170(2-3), 161-167. doi: 10.1016/j.psychres.2008.09.004
- Lipska, B. K., Jaskiw, G. E., & Weinberger, D. R. (1993). Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 9(1), 67-75.

- Logan, G. D. (1992). Attention and preattention in theories of automaticity. *Am J Psychol*, 105(2), 317-339.
- MacDonald, Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288(5472), 1835-1838.
- Macdonald, Mathan, S., & Yeung, N. (2011). Trial-by-Trial Variations in Subjective Attentional State are Reflected in Ongoing Prestimulus EEG Alpha Oscillations. *Front Psychol*, 2, 82. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00082
- Mackworth. (1948). The breakdown of vigilance during prolonged visual search. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 1(1), 6-21.
- Mackworth. (1950). Researches on the measurement of human performance. *Researches on the Measurement of Human Performance*.(268).
- Makeig, S., & Inlow, M. (1993). Lapses in alertness: coherence of fluctuations in performance and EEG spectrum. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 86(1), 23-35.
- Makeig, S., & Jung, T.-P. (1995). Changes in alertness are a principal component of variance in the EEG spectrum. *Neuroreport*, 7(1), 213-216.
- Mäki-Marttunen, V., Kuusinen, V., Brause, M., Perakyla, J., Polvivaara, M., dos Santos Ribeiro, R., . . . Hartikainen, K. M. (2015). Enhanced attention capture by emotional stimuli in mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 32(4), 272-279. doi: 10.1089/neu.2014.3557
- Malhotra, A. K., Adler, C. M., Kennison, S. D., Elman, I., Pickar, D., & Breier, A. (1997). Clozapine blunts N-methyl-D-aspartate antagonist-induced psychosis: a study with ketamine. *Biol Psychiatry*, 42(8), 664-668.
- Manly, T., Robertson, I. H., Galloway, M., & Hawkins, K. (1999). The absent mind: further investigations of sustained attention to response. *Neuropsychologia*, 37(6), 661-670. doi: 10.1016/s0028-3932(98)00127-4
- Mann, C. L., Footer, O., Chung, Y. S., Driscoll, L. L., & Barch, D. M. (2013). Spared and Impaired Aspects of Motivated Cognitive Control in Schizophrenia. [Article]. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(3), 745-755. doi: 10.1037/a0033069

- Mar, C. M., Smith, D. A., & Sarter, M. (1996). Behavioural vigilance in schizophrenia. Evidence for hyperattentional processing. *Br J Psychiatry*, *169*(6), 781-789.
- Marco-Pallares, J., Camara, E., Munte, T. F., & Rodriguez-Fornells, A. (2008). Neural mechanisms underlying adaptive actions after slips. *J Cogn Neurosci*, *20*(9), 1595-1610. doi: 10.1162/jocn.2008.20117
- Masaki, H., Murphy, T. I., Kamijo, K., Yamazaki, K., & Sommer, W. (2012). Foreshadowing of performance accuracy by event-related potentials: evidence from a minimal-conflict task. *PloS one*, *7*(5), e38006.
- Mason, M. F., Norton, M. I., Van Horn, J. D., Wegner, D. M., Grafton, S. T., & Macrae, C. N. (2007). Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science*, *315*(5810), 393-395. doi: 10.1126/science.1131295
- Massidda, D., & Massidda, M. D. (2013). Package 'retimes'.
- Mathalon, D. H., Fedor, M., Faustman, W. O., Gray, M., Askari, N., & Ford, J. M. (2002). Response-monitoring dysfunction in schizophrenia: an event-related brain potential study. *J Abnorm Psychol*, *111*(1), 22-41.
- Mathalon, D. H., Jorgensen, K. W., Roach, B. J., & Ford, J. M. (2009). Error detection failures in schizophrenia: ERPs and FMRI. *Int J Psychophysiol*, *73*(2), 109-117. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2009.02.005
- Matthews, G., Joyner, L., Gilliland, K., Campbell, S., Falconer, S., & Huggins, J. (1999). Validation of a comprehensive stress state questionnaire: Towards a state big three. *Pers Psychol Eur*, *7*, 335-350.
- Mazaheri, A., Coffey-Corina, S., Mangun, G. R., Bekker, E. M., Berry, A. S., & Corbett, B. A. (2010). Functional disconnection of frontal cortex and visual cortex in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, *67*(7), 617-623. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.022
- Mazaheri, A., Nieuwenhuis, I. L., van Dijk, H., & Jensen, O. (2009). Prestimulus alpha and mu activity predicts failure to inhibit motor responses. *Hum Brain Mapp*, *30*(6), 1791-1800. doi: 10.1002/hbm.20763
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., . . . Mazoyer, B. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International

- Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356(1412), 1293-1322. doi: 10.1098/rstb.2001.0915
- McCarthy-Jones, S., Oestreich, L. K., & Whitford, T. J. (2015). Reduced integrity of the left arcuate fasciculus is specifically associated with auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Schizophr Res*, 162(1-3), 1-6. doi: 10.1016/j.schres.2014.12.041
- McGaughy, J., Kaiser, T., & Sarter, M. (1996). Behavioral vigilance following infusions of 192 IgG-saporin into the basal forebrain: selectivity of the behavioral impairment and relation to cortical AChE-positive fiber density. *Behav Neurosci*, 110(2), 247-265.
- McGaughy, J., & Sarter, M. (1998). Sustained attention performance in rats with intracortical infusions of 192 IgG-saporin-induced cortical cholinergic deafferentation: effects of physostigmine and FG 7142. *Behav Neurosci*, 112(6), 1519-1525.
- McKetin, R., Dawe, S., Burns, R. A., Hides, L., Kavanagh, D. J., Teesson, M., . . . Saunders, J. B. (2016). The profile of psychiatric symptoms exacerbated by methamphetamine use. *Drug Alcohol Depend*, 161, 104-109. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.01.018
- McVay, J. C., & Kane, M. J. (2009). Conducting the train of thought: working memory capacity, goal neglect, and mind wandering in an executive-control task. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 35(1), 196-204. doi: 10.1037/a0014104
- McVay, J. C., & Kane, M. J. (2010). Does mind wandering reflect executive function or executive failure? Comment on Smallwood and Schooler (2006) and Watkins (2008). *Psychol Bull*, 136(2), 188-197; discussion 198-207. doi: 10.1037/a0018298
- Minassian, A., Granholm, E., Verney, S., & Perry, W. (2004). Pupillary dilation to simple vs. complex tasks and its relationship to thought disturbance in schizophrenia patients. *Int J Psychophysiol*, 52(1), 53-62. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2003.12.008
- Minzenberg, M. J., Gomes, G. C., Yoon, J. H., Swaab, T. Y., & Carter, C. S. (2014). Disrupted action monitoring in recent-onset psychosis patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 221(1), 114-121. doi: 10.1016/j.psychresns.2013.11.003

- Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet*, 370(9584), 319-328.
- Morales, J., Yudes, C., Gomez-Ariza, C. J., & Bajo, M. T. (2015). Bilingualism modulates dual mechanisms of cognitive control: Evidence from ERPs. *Neuropsychologia*, 66, 157-169. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.11.014
- Muir, J. L., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (1994). AMPA-induced excitotoxic lesions of the basal forebrain: a significant role for the cortical cholinergic system in attentional function. *J Neurosci*, 14(4), 2313-2326.
- Murphy, P. R., Robertson, I. H., Allen, D., Hester, R., & O'Connell, R. G. (2012). An electrophysiological signal that precisely tracks the emergence of error awareness. *Front Hum Neurosci*, 6, 65. doi: 10.3389/fnhum.2012.00065
- Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., Blom, J., Band, G. P., & Kok, A. (2001). Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: evidence from an antisaccade task. *Psychophysiology*, 38(5), 752-760.
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W., & Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 3(1), 17-26.
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*, 72(1), 29-39. doi: 10.1016/j.schres.2004.09.007
- Nuechterlein, K. H., & Dawson, M. E. (1984). Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull*, 10(2), 160-203.
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Calkins, M. E., Greenwood, T. A., Gur, R. E., Gur, R. C., . . . Braff, D. L. (2015). Attention/vigilance in schizophrenia: Performance results from a large multi-site study of the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS). *Schizophr Res*. doi: 10.1016/j.schres.2015.01.017

- O'Connell, R. G., Dockree, P. M., Bellgrove, M. A., Kelly, S. P., Hester, R., Garavan, H., . . . Foxe, J. J. (2007a). The role of cingulate cortex in the detection of errors with and without awareness: a high-density electrical mapping study. [Article]. *European Journal of Neuroscience*, *25*(8), 2571-2579. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05477.x
- O'Connell, R. G., Dockree, P. M., Bellgrove, M. A., Kelly, S. P., Hester, R., Garavan, H., . . . Foxe, J. J. (2007b). The role of cingulate cortex in the detection of errors with and without awareness: a high-density electrical mapping study. *Eur J Neurosci*, *25*(8), 2571-2579. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05477.x
- O'Connell, R. G., Dockree, P. M., Bellgrove, M. A., Turin, A., Ward, S., Foxe, J. J., & Robertson, I. H. (2009). Two types of action error: electrophysiological evidence for separable inhibitory and sustained attention neural mechanisms producing error on go/no-go tasks. *J Cogn Neurosci*, *21*(1), 93-104. doi: 10.1162/jocn.2009.21008
- O'Connell, R. G., Dockree, P. M., Robertson, I. H., Bellgrove, M. A., Foxe, J. J., & Kelly, S. P. (2009). Uncovering the neural signature of lapsing attention: electrophysiological signals predict errors up to 20 s before they occur. *J Neurosci*, *29*(26), 8604-8611. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5967-08.2009
- O'Grada, C., Barry, S., McGlade, N., Behan, C., Haq, F., Hayden, J., . . . Donohoe, G. (2009). Does the ability to sustain attention underlie symptom severity in schizophrenia? *Schizophrenia Research*, *107*(2-3), 319-323. doi: 10.1016/j.schres.2008.07.013
- Oehr, C. R., Hanslmayr, S., Fell, J., Deuker, L., Kremers, N. A., Do Lam, A. T., . . . Axmacher, N. (2014). Neural communication patterns underlying conflict detection, resolution, and adaptation. *J Neurosci*, *34*(31), 10438-10452. doi: 10.1523/jneurosci.3099-13.2014
- Olincy, A., & Stevens, K. E. (2007). Treating schizophrenia symptoms with an $\alpha 7$ nicotinic agonist, from mice to men. *Biochemical pharmacology*, *74*(8), 1192-1201.
- Olney, J. W., & Farber, N. B. (1995). Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, *52*(12), 998-1007.

- Olvet, D. M., & Hajcak, G. (2009). The stability of error-related brain activity with increasing trials. *Psychophysiology*, 46(5), 957-961. doi: 10.1111/j.1469-8986.2009.00848.x
- Orellana, G., & Slachevsky, A. (2013). Executive functioning in schizophrenia. *Front Psychiatry*, 4, 35. doi: 10.3389/fpsy.2013.00035
- Organization, W. H. (2004). ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision.
- Overbeek, T. J. M., Nieuwenhuis, S., & Ridderinkhof, K. R. (2005). Dissociable Components of Error Processing. *Journal of Psychophysiology*, 19(4), 319-329. doi: 10.1027/0269-8803.19.4.319
- Owen, P. R. (2012). Portrayals of schizophrenia by entertainment media: a content analysis of contemporary movies. *Psychiatr Serv*, 63(7), 655-659. doi: 10.1176/appi.ps.201100371
- Palijan, T. Z., Kovacevic, D., Vlastelica, M., Dacic-Hero, E., & Sarilar, M. (2017). Quality of Life of Persons Suffering from Schizophrenia, Psoriasis and Physical Disabilities. *Psychiatr Danub*, 29(1), 60-65.
- Palmer, Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M. J., . . . Jeste, D. V. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11(3), 437-446.
- Palmer, B. A., Pankratz, V. S., & Bostwick, J. M. (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Archives of general psychiatry*, 62(3), 247-253.
- Parasuraman. (1979). Memory load and event rate control sensitivity decrements in sustained attention. *Science*, 205(4409), 924-927.
- Parasuraman, & Mouloua, M. (1987). Interaction of signal discriminability and task type in vigilance decrement. *Percept Psychophys*, 41(1), 17-22.
- Parasuraman, & Yantis, S. (1998). *The attentive brain*: Mit Press Cambridge, MA.
- Pardo, J. V., Fox, P. T., & Raichle, M. E. (1991). Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature*, 349(6304), 61-64. doi: 10.1038/349061a0

- Parks, J., Svendsen, D., Singer, P., Foti, M. E., & Mauer, B. (2006). Morbidity and mortality in people with serious mental illness. *Alexandria, VA: National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD) Medical Directors Council*, 25(4).
- Pascual-Marqui, R. (2007a). Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization. *arXiv preprint arXiv:0710.3341*.
- Pascual-Marqui, R. (2007b). Instantaneous and lagged measurements of linear and nonlinear dependence between groups of multivariate time series: frequency decomposition. *arXiv preprint arXiv:0711.1455*.
- Pascual-Marqui, R., Lehmann, D., Koukkou, M., Kochi, K., Anderer, P., Saletu, B., . . . Kinoshita, T. (2011). Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 369(1952), 3768-3784. doi: 10.1098/rsta.2011.0081
- Paus, T., Zatorre, R. J., Hofle, N., Caramanos, Z., Gotman, J., Petrides, M., & Evans, A. C. (1997). Time-related changes in neural systems underlying attention and arousal during the performance of an auditory vigilance task. *J Cogn Neurosci*, 9(3), 392-408. doi: 10.1162/jocn.1997.9.3.392
- Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B. (2001). Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Archives of general psychiatry*, 58(11), 1039-1046.
- Perez, V. B., Ford, J. M., Roach, B. J., Woods, S. W., McGlashan, T. H., Srihari, V. H., . . . Mathalon, D. H. (2012). Error monitoring dysfunction across the illness course of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 121(2), 372-387. doi: 10.1037/a0025487
- Perri, R. L., Berchicci, M., Lucci, G., Spinelli, D., & Di Russo, F. (2015). Why do we make mistakes? Neurocognitive processes during the preparation-perception-action cycle and error-detection. *Neuroimage*, 113, 320-328. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.040

- Phillips, R. C., Salo, T., & Carter, C. S. (2015). Distinct neural correlates for attention lapses in patients with schizophrenia and healthy participants. *Front Hum Neurosci*, 9, 502. doi: 10.3389/fnhum.2015.00502
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*, 118(10), 2128-2148. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.019
- Polli, F. E., Barton, J. J., Vangel, M., Goff, D. C., Iguchi, L., & Manoach, D. S. (2006). Schizophrenia patients show intact immediate error-related performance adjustments on an antisaccade task. *Schizophr Res*, 82(2-3), 191-201. doi: 10.1016/j.schres.2005.10.003
- Pontifex, M. B., Scudder, M. R., Brown, M. L., O'Leary, K. C., Wu, C. T., Themanson, J. R., & Hillman, C. H. (2010). On the number of trials necessary for stabilization of error-related brain activity across the life span. *Psychophysiology*, 47(4), 767-773. doi: 10.1111/j.1469-8986.2010.00974.x
- Pop, V. L., Stearman, E. J., Kazi, S., & Durso, F. T. (2012). Using Engagement to Negate Vigilance Decrements in the NextGen Environment. *International Journal of Human-Computer Interaction*, 28(2), 99-106. doi: 10.1080/10447318.2012.634759
- Poppe, A. B., Barch, D. M., Carter, C. S., Gold, J. M., Ragland, J. D., Silverstein, S. M., & MacDonald, A. W., 3rd. (2016). Reduced Frontoparietal Activity in Schizophrenia Is Linked to a Specific Deficit in Goal Maintenance: A Multisite Functional Imaging Study. *Schizophr Bull*, 42(5), 1149-1157. doi: 10.1093/schbul/sbw036
- Portas, C. M., Rees, G., Howseman, A. M., Josephs, O., Turner, R., & Frith, C. D. (1998). A specific role for the thalamus in mediating the interaction of attention and arousal in humans. *J Neurosci*, 18(21), 8979-8989.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*, 13, 25-42. doi: 10.1146/annurev.ne.13.030190.000325
- Potes, C., Brunner, P., Gunduz, A., Knight, R. T., & Schalk, G. (2014). Spatial and temporal relationships of electrocorticographic alpha and gamma activity during auditory processing. *Neuroimage*, 97, 188-195. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.045

- Potheegadoo, J., Berna, F., Cuervo-Lombard, C., & Danion, J. M. (2013). Field visual perspective during autobiographical memory recall is less frequent among patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 150(1), 88-92. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.035
- Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., . . . Schlaggar, B. L. (2011). Functional network organization of the human brain. *Neuron*, 72(4), 665-678.
- Rabbitt, P. (1966). Errors and error correction in choice-response tasks. *Journal of experimental psychology*, 71(2), 264.
- Rabbitt, P. (2002). Consciousness is slower than you think. *Q J Exp Psychol A*, 55(4), 1081-1092. doi: 10.1080/02724980244000080
- Raedler, T., Bymaster, F., Tandon, R., Copolov, D., & Dean, B. (2007). Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 12(3), 232.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676-682.
- Rangel, A., Munoz, C., Ocampo, M. V., Quintero, C., Escobar, M., Botero, S., . . . Garcia, J. (2015). Neurocognitive subtypes of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr*, 43(3), 80-90.
- Rao, J. S., Kim, H.-W., Harry, G. J., Rapoport, S. I., & Reese, E. A. (2013). Increased neuroinflammatory and arachidonic acid cascade markers, and reduced synaptic proteins, in the postmortem frontal cortex from schizophrenia patients. *Schizophrenia research*, 147(1).
- Raven, J., Raven, J. C., & Court, J. H. (1998). *Advanced progressive matrices*: Oxford Psychologists Press.
- Reinhart, R. M., Mathalon, D. H., Roach, B. J., & Ford, J. M. (2011). Relationships between pre-stimulus gamma power and subsequent P300 and reaction time breakdown in schizophrenia. *Int J Psychophysiol*, 79(1), 16-24. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2010.08.009

- Rentrop, M., Rodewald, K., Roth, A., Simon, J., Walther, S., Fiedler, P., . . . Kaiser, S. (2010). Intra-individual variability in high-functioning patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, *178*(1), 27-32. doi: 10.1016/j.psychres.2010.04.009
- Ridderinkhof, K. R., Nieuwenhuis, S., & Bashore, T. R. (2003). Errors are foreshadowed in brain potentials associated with action monitoring in cingulate cortex in humans. *Neurosci Lett*, *348*(1), 1-4.
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, *306*(5695), 443-447.
- Rissman, J., Gazzaley, A., & D'Esposito, M. (2004). Measuring functional connectivity during distinct stages of a cognitive task. *Neuroimage*, *23*(2), 752-763. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.06.035
- Riutort, M., Cuervo, C., Danion, J. M., Peretti, C. S., & Salame, P. (2003). Reduced levels of specific autobiographical memories in schizophrenia. *Psychiatry Res*, *117*(1), 35-45.
- Robbins, T., Everitt, B., Marston, H., Wilkinson, J., Jones, G., & Page, K. (1989). Comparative effects of ibotenic acid-and quisqualic acid-induced lesions of the substantia innominata on attentional function in the rat: further implications for the role of the cholinergic neurons of the nucleus basalis in cognitive processes. *Behavioural brain research*, *35*(3), 221-240.
- Robertson, I. H., Manly, T., Andrade, J., Baddeley, B. T., & Yiend, J. (1997). 'Oops!': Performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. *Neuropsychologia*, *35*(6), 747-758. doi: 10.1016/s0028-3932(97)00015-8
- Rosvold, H., Mirsky, A., Sarason, I., Bransome Jr., E. D., & Beck, L. H. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, *20*, 343-350.
- Rotarska-Jagiela, A., van de Ven, V., Oertel-Knöchel, V., Uhlhaas, P. J., Vogeley, K., & Linden, D. E. (2010). Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *117*(1), 21-30.

- Rund, B. R., Zeiner, P., Sundet, K., Oie, M., & Bryhn, G. (1998). No vigilance deficit found in either young schizophrenic or ADHD subjects. *Scand J Psychol*, 39(2), 101-107.
- Ryan, R. M., & Deci, E. L. (2000). Intrinsic and Extrinsic Motivations: Classic Definitions and New Directions. *Contemp Educ Psychol*, 25(1), 54-67. doi: 10.1006/ceps.1999.1020
- Santé, O. M. d. L. (2001). *Rapport sur la santé dans le monde 2001: la santé mentale: nouvelle conception, nouveaux espoirs*: Organisation Mondiale de la Santé.
- Sanz, J. C., Gomez, V., Vargas, M. L., & Marin, J. J. (2012). Dimensions of attention impairment and negative symptoms in schizophrenia: a multidimensional approach using the conners continuous performance test in a Spanish population. *Cogn Behav Neurol*, 25(2), 63-71. doi: 10.1097/WNN.0b013e318255feaf
- Saoud, M., & Amato, T. (2006). *La schizophrénie de l'adulte: des causes aux traitements*: Masson.
- Sarter, M., Gehring, W. J., & Kozak, R. (2006). More attention must be paid: The neurobiology of attentional effort. [Review]. *Brain Research Reviews*, 51(2), 145-160. doi: 10.1016/j.brainresrev.2005.11.002
- Sarter, M., Givens, B., & Bruno, J. P. (2001). The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Res Brain Res Rev*, 35(2), 146-160.
- Sarter, M., & Paolone, G. (2011). Deficits in Attentional Control: Cholinergic Mechanisms and Circuitry-Based Treatment Approaches. [Review]. *Behavioral Neuroscience*, 125(6), 825-835. doi: 10.1037/a0026227
- Saykin, A. J., Gur, R. C., Gur, R. E., Mozley, P. D., Mozley, L. H., Resnick, S. M., . . . Stafiniak, P. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*, 48(7), 618-624.
- Saykin, A. J., Shtasel, D. L., Gur, R. E., Kester, D. B., Mozley, L. H., Stafiniak, P., & Gur, R. C. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 51(2), 124-131.

- Scheffers, M. K., & Coles, M. G. (2000). Performance monitoring in a confusing world: error-related brain activity, judgments of response accuracy, and types of errors. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 26(1), 141.
- Schmid, Y.,ENZLER, F., GASSER, P., GROUZMANN, E., PRELLER, K. H., VOLLENWEIDER, F. X., . . . LIECHTI, M. E. (2015). Acute effects of lysergic acid diethylamide in healthy subjects. *Biological psychiatry*, 78(8), 544-553.
- Schoffelen, J. M., & Gross, J. (2009). Source connectivity analysis with MEG and EEG. *Hum Brain Mapp*, 30(6), 1857-1865. doi: 10.1002/hbm.20745
- Schooler, J. W., Smallwood, J., Christoff, K., Handy, T. C., Reichle, E. D., & Sayette, M. A. (2011). Meta-awareness, perceptual decoupling and the wandering mind. *Trends Cogn Sci*, 15(7), 319-326. doi: 10.1016/j.tics.2011.05.006
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., . . . Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*, 27(9), 2349-2356. doi: 10.1523/jneurosci.5587-06.2007
- Selemon, L. D., Rajkowska, G., & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex: a morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Archives of general psychiatry*, 52(10), 805-818.
- Semple, D. M., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2005). Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of psychopharmacology*, 19(2), 187-194.
- Servan-Schreiber, D., Cohen, J. D., & Steingard, S. (1996). Schizophrenic deficits in the processing of context. A test of a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry*, 53(12), 1105-1112.
- Shalgi, S., Barkan, I., & Deouell, L. Y. (2009). On the positive side of error processing: error-awareness positivity revisited. *Eur J Neurosci*, 29(7), 1522-1532. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06690.x
- Shalgi, S., O'Connell, R. G., Deouell, L. Y., & Robertson, I. H. (2007). Absent minded but accurate: delaying responses increases accuracy but decreases error awareness. *Exp Brain Res*, 182(1), 119-124. doi: 10.1007/s00221-007-1054-5

- Shaw, Finomore, V., Warm, J., & Matthews, G. (2012). Effects of regular or irregular event schedules on cerebral hemovelocity during a sustained attention task. *J Clin Exp Neuropsychol*, *34*(1), 57-66. doi: 10.1080/13803395.2011.621890
- Shaw, Warm, J. S., Finomore, V., Tripp, L., Matthews, G., Weiler, E., & Parasuraman, R. (2009). Effects of sensory modality on cerebral blood flow velocity during vigilance. *Neurosci Lett*, *461*(3), 207-211. doi: 10.1016/j.neulet.2009.06.008
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, *49*(1-2), 1-52.
- Shin, D. J., Lee, T. Y., Jung, W. H., Kim, S. N., Jang, J. H., & Kwon, J. S. (2015). Away from home: the brain of the wandering mind as a model for schizophrenia. *Schizophr Res*, *165*(1), 83-89. doi: 10.1016/j.schres.2015.03.021
- Singh, S., Singh, K., Trivedi, R., Goyal, S., Kaur, P., Singh, N., . . . Khushu, S. (2016). Microstructural abnormalities of uncinate fasciculus as a function of impaired cognition in schizophrenia: A DTI study. *J Biosci*, *41*(3), 419-426.
- Smallwood, J. (2013). Penetrating the Fog of the Decoupled Mind: The Effects of Visual Saliency in the Sustained Attention to Response Task. [Article]. *Canadian Journal of Experimental Psychology-Revue Canadienne De Psychologie Experimentale*, *67*(1), 32-40. doi: 10.1037/a0030760
- Smallwood, J., Beach, E., Schooler, J. W., & Handy, T. C. (2008). Going AWOL in the brain: mind wandering reduces cortical analysis of external events. *J Cogn Neurosci*, *20*(3), 458-469. doi: 10.1162/jocn.2008.20037
- Smallwood, J., Davies, J. B., Heim, D., Finnigan, F., Sudberry, M., O'Connor, R., & Obonsawin, M. (2004). Subjective experience and the attentional lapse: Task engagement and disengagement during sustained attention. *Consciousness and Cognition*, *13*(4), 657-690. doi: 10.1016/j.concog.2004.06.003
- Smallwood, J., Obonsawin, M., & Heim, D. (2003). Task unrelated thought: the role of distributed processing. *Conscious Cogn*, *12*(2), 169-189.
- Smallwood, J., & Schooler, J. W. (2006). The restless mind. *Psychol Bull*, *132*(6), 946-958. doi: 10.1037/0033-2909.132.6.946

- Smesny, S., Rosburg, T., Nenadic, I., Fenk, K. P., Kunstmann, S., Rzanny, R., . . . Sauer, H. (2007). Metabolic mapping using 2D 31P-MR spectroscopy reveals frontal and thalamic metabolic abnormalities in schizophrenia. *Neuroimage*, *35*(2), 729-737. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.12.023
- Sponheim, S. R., McGuire, K. A., & Stanwyck, J. J. (2006). Neural anomalies during sustained attention in first-degree biological relatives of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*, *60*(3), 242-252. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.11.017
- Stahl, S. M. (2007). Beyond the dopamine hypothesis to the NMDA glutamate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *CNS spectrums*, *12*(4), 265.
- Staub, B., Daignon-Camus, N., Bacon, E., & Bonnefond, A. (2014). Age-related differences in the recruitment of proactive and reactive control in a situation of sustained attention. *Biol Psychol*, *103*, 38-47. doi: 10.1016/j.biopsycho.2014.08.007
- Stevenson, H., Russell, P. N., & Helton, W. S. (2011). Search asymmetry, sustained attention, and response inhibition. *Brain Cogn*, *77*(2), 215-222.
- Strauss, G. P., Waltz, J. A., & Gold, J. M. (2014). A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull*, *40 Suppl 2*, S107-116. doi: 10.1093/schbul/sbt197
- Stuss, Murphy, K. J., Binns, M. A., & Alexander, M. P. (2003). Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability. [Article; Proceedings Paper]. *Brain*, *126*, 2363-2380. doi: 10.1093/brain/awg237
- Stuss, Shallice, T., Alexander, M., & Picton, T. (1995). A multidisciplinary approach to anterior attentional functionsa. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *769*(1), 191-212.
- Suslow, T., Roestel, C., Ohrmann, P., & Arolt, V. (2003). Detection of facial expressions of emotions in schizophrenia. *Schizophr Res*, *64*(2-3), 137-145.
- Szczepanski, S. M., Crone, N. E., Kuperman, R. A., Auguste, K. I., Parvizi, J., & Knight, R. T. (2014). Dynamic changes in phase-amplitude coupling facilitate spatial attention control in fronto-parietal cortex. *PLoS Biol*, *12*(8), e1001936. doi: 10.1371/journal.pbio.1001936

- Takahashi, M., Shirakawa, O., Toyooka, K., Kitamura, N., Hashimoto, T., Maeda, K., . . . Someya, T. (2000). Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. *Molecular psychiatry*, 5(3), 293.
- Tana, M. G., Montin, E., Cerutti, S., & Bianchi, A. M. (2010). Exploring cortical attentional system by using fMRI during a Continuous Performance Test. *Comput Intell Neurosci*, 329213. doi: 10.1155/2010/329213
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "Just the Facts" What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research*, 102(1-3), 1-18. doi: 10.1016/j.schres.2008.04.011
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*, 110(1-3), 1-23. doi: 10.1016/j.schres.2009.03.005
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2010). Schizophrenia, "Just the Facts" 5. Treatment and prevention Past, present, and future. *Schizophrenia Research*, 122(1-3), 1-23. doi: 10.1016/j.schres.2010.05.025
- Teplin, L. A., McClelland, G. M., Abram, K. M., & Weiner, D. A. (2005). Crime victimization in adults with severe mental illness: comparison with the National Crime Victimization Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 62(8), 911-921. doi: 10.1001/archpsyc.62.8.911
- Thomson, D. R., Besner, D., & Smilek, D. (2015). A resource-control account of sustained attention: evidence from mind-wandering and vigilance paradigms. *Perspect Psychol Sci*, 10(1), 82-96. doi: 10.1177/1745691614556681
- Treisman, A., Vieira, A., & Hayes, A. (1992). Automaticity and preattentive processing. *The American journal of psychology*, 341-362.
- Trémeau, F., Antonius, D., Cacioppo, J. T., Ziwich, R., Butler, P., Malaspina, D., & Javitt, D. C. (2010). Anticipated, on-line and remembered positive experience in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 122(1), 199-205.

- Ullsperger, M., Harsay, H. A., Wessel, J. R., & Ridderinkhof, K. R. (2010). Conscious perception of errors and its relation to the anterior insula. *Brain Struct Funct*, 214(5-6), 629-643. doi: 10.1007/s00429-010-0261-1
- Uranova, N. A., Vostrikov, V. M., Orlovskaya, D. D., & Rachmanova, V. I. (2004). Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophrenia research*, 67(2), 269-275.
- van der Meere, J., Gunning, B., & Stemerink, N. (1999). The effect of methylphenidate and clonidine on response inhibition and state regulation in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*, 40(2), 291-298.
- van Veen, V., & Carter, C. S. (2002). The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiol Behav*, 77(4-5), 477-482.
- van Veen, V., & Carter, C. S. (2005). Separating semantic conflict and response conflict in the Stroop task: a functional MRI study. *Neuroimage*, 27(3), 497-504. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.04.042
- van Veen, V., Cohen, J. D., Botvinick, M. M., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2001). Anterior cingulate cortex, conflict monitoring, and levels of processing. *Neuroimage*, 14(6), 1302-1308. doi: 10.1006/nimg.2001.0923
- Vidal, F., Hasbroucq, T., Grapperon, J., & Bonnet, M. (2000). Is the 'error negativity' specific to errors? *Biol Psychol*, 51(2-3), 109-128.
- Voytek, B., Canolty, R. T., Shestyuk, A., Crone, N. E., Parvizi, J., & Knight, R. T. (2010). Shifts in gamma phase-amplitude coupling frequency from theta to alpha over posterior cortex during visual tasks. *Front Hum Neurosci*, 4, 191. doi: 10.3389/fnhum.2010.00191
- Voytko, M. L., Olton, D. S., Richardson, R. T., Gorman, L. K., Tobin, J. R., & Price, D. L. (1994). Basal forebrain lesions in monkeys disrupt attention but not learning and memory. *J Neurosci*, 14(1), 167-186.
- Waltz, J. A., Schweitzer, J. B., Ross, T. J., Kurup, P. K., Salmeron, B. J., Rose, E. J., . . . Stein, E. A. (2010). Abnormal responses to monetary outcomes in cortex, but not

- in the basal ganglia, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 35(12), 2427-2439.
doi: 10.1038/npp.2010.126
- Warm, Matthews, G., & Parasuraman, R. (2009). Cerebral hemodynamics and vigilance performance. *Military psychology*, 21(S1), S75.
- Warm, Parasuraman, R., & Matthews, G. (2008). Vigilance requires hard mental work and is stressful. *Hum Factors*, 50(3), 433-441. doi: 10.1518/001872008x312152
- Wascher, E., Rasch, B., Sanger, J., Hoffmann, S., Schneider, D., Rinkenauer, G., . . . Gutberlet, I. (2014). Frontal theta activity reflects distinct aspects of mental fatigue. *Biol Psychol*, 96, 57-65. doi: 10.1016/j.biopsycho.2013.11.010
- Weickert, C., Hyde, T., Lipska, B., Herman, M., Weinberger, D., & Kleinman, J. (2003). Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 8(6), 592.
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44(7), 660-669.
- Weinberger, D. R., & Berman, K. F. (1996). Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351(1346), 1495-1503. doi: 10.1098/rstb.1996.0135
- Weisbrod, M., Kiefer, M., Marzinzik, F., & Spitzer, M. (2000). Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task. *Biol Psychiatry*, 47(1), 51-60.
- Weissman, D. H., Roberts, K. C., Visscher, K. M., & Woldorff, M. G. (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci*, 9(7), 971-978. doi: 10.1038/nn1727
- Weschler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition* (T. f. 2000, Trans.). ECPA : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Wessel, J. R., Danielmeier, C., & Ullsperger, M. (2011). Error awareness revisited: accumulation of multimodal evidence from central and autonomic nervous systems. *J Cogn Neurosci*, 23(10), 3021-3036. doi: 10.1162/jocn.2011.21635
- West. (2003). Neural correlates of cognitive control and conflict detection in the Stroop and digit-location tasks. *Neuropsychologia*, 41(8), 1122-1135.

- West, Choi, P., & Travers, S. (2010). The influence of negative affect on the neural correlates of cognitive control. *International Journal of Psychophysiology*, 76(2), 107-117. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.03.002>
- West, & Schwarb, H. (2006). The influence of aging and frontal function on the neural correlates of regulative and evaluative aspects of cognitive control. *Neuropsychology*, 20(4), 468-481. doi: 10.1037/0894-4105.20.4.468
- Woods, S. W. (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*.
- Woodward, N. D., Rogers, B., & Heckers, S. (2011). Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 130(1), 86-93.
- Wright, Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W., David, A. S., Murray, R. M., & Bullmore, E. T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 16-25.
- Wright, Sharma, T., Ellison, Z. R., McGuire, P. K., Friston, K. J., Brammer, M. J., . . . Bullmore, E. T. (1999). Supra-regional brain systems and the neuropathology of schizophrenia. *Cereb Cortex*, 9(4), 366-378.
- Yarkoni, T., Braver, T. S., Gray, J. R., & Green, L. (2005). Prefrontal brain activity predicts temporally extended decision-making behavior. *J Exp Anal Behav*, 84(3), 537-554.
- Yoon, J. H., Minzenberg, M. J., Ursu, S., Ryan Walter, B. S., Wendelken, C., Ragland, J. D., & Carter, C. S. (2008). Association of dorsolateral prefrontal cortex dysfunction with disrupted coordinated brain activity in schizophrenia: relationship with impaired cognition, behavioral disorganization, and global function. *Am J Psychiatry*, 165(8), 1006-1014. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07060945
- Zaborszky, L., Gaykema, R. P., Swanson, D. J., & Cullinan, W. E. (1997). Cortical input to the basal forebrain. *Neuroscience*, 79(4), 1051-1078.

TABLE DES ABREVIATIONS

ANOVA : Analyses de variance

CFQ : Cognitive Failures Questionnaire

CPT : Continuous Performance Test

CPT-AX : Continuous Performance Task AX

CRN : Correct response-related negativity

DAN : Dorsal attention network

DMC : Dual Mechanisms of Cognitive Control

DMN : Default mode network

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSSQ : Dundee Stress State Questionnaire

EAT : Error Awareness Task

EE : Efficacité estimée

EEG : Electroencéphalographie

eLORETA : exact Low Resolution Electromagnetic Tomography

EPP : Error- preceding positivity

ERN : Error-related negativity

ERP : Event-related potential

FPTC : Fronto-parietal task control

ICD : International Classification of Diseases

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle)

LP1 : Late positive

MNI : Montreal Neurological Institute

NASA-TLX : National Aeronautics and Space Administration - Task Load Index

PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale

Pe : Error positivity

PES : Post-error slowing

PrES : Pre-error speeding

ROI : Region of interest

SART : Sustained Attention to Response Task

SAT : Sustained Attention Task

SI : Skill indice

TFT : Traditionally formatted tasks

TR: Temps de réaction temps de réaction (TR)

TUT : Task-unrelated thoughts

WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale

ANNEXES

ANNEXE 1 - COGNITIVE FAILURES QUESTIONNAIRE (Broadbent et al., 1982)

Les questions suivantes concernent les petites erreurs que chacun fait de temps en temps, certaines se produisant plus souvent que d'autres. Nous souhaiterions savoir à quelle fréquence cela vous est arrivé au cours des 6 derniers mois. Merci d'encercler pour chaque question le chiffre correspondant à votre réponse.

		Très souvent	Assez souvent	Occasionnellement	Très rarement	Jamais
1.	Vous arrive-t-il de lire quelque chose sans y prêter attention si bien que vous devez le lire à nouveau?	4	3	2	1	0
2.	Chez vous, vous arrive-t-il d'oublier la raison pour laquelle vous avez changé de pièce ?	4	3	2	1	0
3.	Au volant de votre voiture, vous arrive-t-il de ne pas remarquer les panneaux de signalisation ?	4	3	2	1	0
4.	Vous arrive-t-il de confondre la droite et la gauche lorsque vous indiquez des directions ?	4	3	2	1	0
5.	Vous arrive-t-il de bousculer des gens ?	4	3	2	1	0
6.	Vous arrive-t-il de ne plus savoir si vous avez éteint la lumière ou le gaz ou bien si vous avez fermé la porte ?	4	3	2	1	0
7.	Omettez-vous d'écouter le nom des gens quand vous les rencontrez ?	4	3	2	1	0
8.	Vous arrive-t-il de dire quelque chose et de réaliser après coup que ça pourrait être pris comme une insulte ?	4	3	2	1	0
9.	Avez-vous des difficultés à écouter quelqu'un vous parler pendant que vous faites autre chose ?	4	3	2	1	0
10.	Vous arrive-t-il de vous mettre en colère et de le regretter ?	4	3	2	1	0
11.	Est-ce qu'il vous arrive de laisser sans réponse pendant plusieurs jours des lettres importantes ?	4	3	2	1	0
12.	Sur une route que vous connaissez bien mais que vous empruntez peu, vous arrive-t-il d'oublier quelle direction vous devez prendre ?	4	3	2	1	0
13.	Au supermarché, vous arrive-t-il de ne pas voir ce que vous cherchez (alors que cela se trouve devant vous) ?	4	3	2	1	0
14.	Vous arrive-t-il de vous demander subitement si vous avez utilisé un mot correctement ?	4	3	2	1	0
15.	Avez-vous des difficultés à prendre des décisions?	4	3	2	1	0
16.	Vous arrive-t-il d'oublier un rendez-vous ?	4	3	2	1	0
17.	Vous arrive-t-il d'oublier où vous avez posé des choses comme par exemple un journal ou un livre ?	4	3	2	1	0
18.	Accidentellement, vous arrive-t-il de jeter la chose que vous vouliez garder et de garder ce que vous pensiez jeter (comme par exemple jeter la boîte d'allumettes et garder dans votre poche l'allumette usagée)	4	3	2	1	0
19.	Vous arrive-t-il de rêver éveillé alors que vous devriez écouter quelque chose ?	4	3	2	1	0
20.	Avez-vous l'impression d'oublier le nom des gens ?	4	3	2	1	0
21.	A la maison, vous arrive-t-il de commencer à faire quelque chose et d'être distrait par autre chose?	4	3	2	1	0
22.	Vous arrive-t-il de ne pas réussir à vous souvenir de quelque chose et d'avoir la sensation que c'est « sur le bout de votre langue » ?	4	3	2	1	0
23.	Dans les magasins, vous arrive-t-il d'oublier ce que vous êtes venu acheter?	4	3	2	1	0
24.	Laissez-vous tomber des objets ?	4	3	2	1	0
25.	Vous arrive-t-il de ne rien trouver à dire ?	4	3	2	1	0

ANNEXE 2 - MOTIVATION ISSU DU DUNDEE STRESS STATE QUESTIONNAIRE

(Matthews et al., 1999)

Veillez répondre à ces quelques questions concernant votre état d'esprit par rapport à la tâche que vous allez réaliser. Indiquez dans quelle mesure vous êtes d'accord avec les propositions ci-dessous en cochant l'une des réponses suivantes :

0 =pas du tout 1 =un peu 2 =ni l'un ni l'autre 3 =beaucoup 4 =extrêmement

1. Je m'attends à ce que le contenu de la tâche soit intéressant
2. La seule raison pour laquelle j'effectue cette tâche est la perspective d'une récompense
3. Je préférerais consacrer le temps passé sur la tâche à autre chose
4. Je m'inquiète de ne pas faire de mon mieux
5. J'ai envie de faire mieux que les autres participants
6. Je risque de me lasser de la tâche
7. Je suis désireux (se) de bien faire
8. Je serais déçu(e) si je ne parvenais pas à bien faire
9. Je suis résolu(e) à atteindre mes objectifs de performance
10. Réaliser la tâche en vaut la peine
11. Je m'attends à trouver la tâche ennuyeuse
12. Mes performances me laissent indifférent(e)
13. J'ai envie de réussir la tâche
14. La tâche va faire ressortir mon esprit de compétition
15. Je suis motivé(e) pour réaliser cette tâche

ANNEXE 3 - VAGABONDAGE D'ESPRIT ISSU DU DUNDEE STRESS STATE QUESTIONNAIRE

(Matthews et al., 1999)

Veillez indiquer approximativement la fréquence à laquelle vous avez eu ces pensées lors des dix dernières minutes, en cochant pour chaque proposition l'une des réponses suivantes :

2 =jamais 3 =une fois 4 =quelquefois 5 =souvent 6 =très souvent

1. Avec quelle fréquence avez-vous pensé que vous devriez travailler avec plus de soin ?
2. Avec quelle fréquence avez-vous pensé au temps qu'il vous restait ?
3. Avec quelle fréquence avez-vous pensé aux performances des autres participants à cette tâche ?
4. Avec quelle fréquence avez-vous pensé à la difficulté de la tâche ?
5. Avec quelle fréquence avez-vous pensé à votre niveau d'aptitude ?
6. Avec quelle fréquence avez-vous pensé au but de cette expérience ?
7. Avec quelle fréquence avez-vous pensé à ce que vous ressentiriez si on vous donnait un retour sur vos performances ?
8. Avec quelle fréquence avez-vous pensé au nombre de fois où vous avez eu l'esprit confus ?
9. Avec quelle fréquence avez-vous pensé à des membres de votre famille ?
10. Avec quelle fréquence avez-vous pensé à quelque chose qui a provoqué en vous un sentiment de culpabilité ?
11. Avec quelle fréquence avez-vous pensé à des préoccupations personnelles ?
12. Avec quelle fréquence avez-vous pensé à quelque chose qui vous a mis en colère ?
13. Avec quelle fréquence avez-vous pensé à quelque chose qui s'est passé plus tôt dans la journée ?
14. Avec quelle fréquence avez-vous pensé à quelque chose qui s'est passé récemment (ces derniers temps, mais pas aujourd'hui) ?
15. Avec quelle fréquence avez-vous pensé à quelque chose qui s'est passé il y a longtemps ?
16. Avec quelle fréquence avez-vous pensé à quelque chose qui pourrait se passer à l'avenir ?

ANNEXE 4 - NASA-TLX (Hart et Staveland, 1988)

Afin d'estimer votre ressenti par rapport à la tâche que vous venez d'effectuer, six échelles vont être présentées. Chacune des dimensions évaluées sont décrites sous forme de questions. Utilisez les flèches gauche et droite du clavier pour placer votre réponse à l'emplacement choisi.



1. Exigence Mentale - De faible à élevée

Quelle a été l'importance de l'activité mentale et intellectuelle requise (ex. réflexion, décision, calcul, mémorisation, observation, recherche etc.) ?

2. Exigence Physique- De faible à élevée

Quelle a été l'importance de l'activité physique requise (ex. pousser, porter, tourner, marcher, activer, etc.) ?

3. Exigence Temporelle- De faible à élevée

Quelle a été l'importance de la pression temporelle causée par le rythme imposé par la tâche ?

4. Performance- De bonne à mauvaise

Quelle réussite pensez-vous avoir eu dans l'accomplissement de votre tâche ?

5. Effort- De faible à élevé

Quel degré d'effort avez-vous dû fournir pour exécuter la tâche demandée, (mentalement et physiquement) ?

6. Frustration- De faible à élevée

Pendant l'exécution du travail vous êtes-vous senti satisfait, relaxé, sûr de vous (niveau de frustration faible), ou plutôt découragé, irrité, stressé, sans assurance (niveau de frustration élevé) ?

Étude des mécanismes de contrôle cognitif sous-tendant les détériorations et fluctuations d'attention soutenue chez les patients souffrant de schizophrénie et les sujets sains

Résumé

L'objectif de ce travail de thèse a été d'avancer dans les connaissances des mécanismes de contrôle cognitif sous-tendant les détériorations et fluctuations d'attention soutenue chez les patients souffrant de schizophrénie et les sujets sains. Dans ce but, nous avons combiné mesures comportementales, électrophysiologiques et subjectives. Nos résultats montrent une préservation des capacités d'attention soutenue chez les patients ainsi qu'une origine distincte des variations d'attention soutenue chez les patients. Les détériorations sont sous-tendues par une diminution du mode de contrôle réactif chez les patients et du mode proactif chez les témoins. De plus, différents précurseurs des lapses attentionnels ont été mis en évidence chez les patients selon l'état attentionnel. Les variations d'attention soutenue sont principalement liées à une diminution des ressources attentionnelles chez les patients, alors que chez les témoins, en fonction de l'état attentionnel, elles pourraient également être liées à un désengagement, une défaillance du contrôle cognitif.

Mots-clés : Attention soutenue, Contrôle cognitif, Schizophrénie, Potentiels évoqués, Connectivité fonctionnelle

Résumé en anglais

The purpose of this project was to gain more knowledge about cognitive control mechanisms underlying deteriorations and fluctuation of sustained attention in schizophrenia and healthy participants. To that end, we combined the use of behavioral, electrophysiological (event-related potentials and functional connectivity) and subjective measures. Our results revealed spared sustained attention in schizophrenia and a distinct patterns of sustained attention changes in schizophrenia. Deteriorations are underlined by a decrease of reactive mode of cognitive control in patients and by a decrease of proactive mode in controls. Our results also highlighted slightly distinct patterns of precursors of lapses in sustained attention in schizophrenia according to the attentional state. Sustained attention changes are associated with resource depletion in patients, whereas in healthy participants, according to attentional state, they could also be caused by disengagement of cognitive control.

Keywords: Sustained attention, Cognitive control, Schizophrenia, Event related potentials, Functional connectivity