



HAL
open science

Architecture du contrôle cognitif au sein du cortex cérébral dans la schizophrénie

Guillaume Barbalat

► **To cite this version:**

Guillaume Barbalat. Architecture du contrôle cognitif au sein du cortex cérébral dans la schizophrénie. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2009. Français. NNT : 2009LYO10207 . tel-00617958

HAL Id: tel-00617958

<https://theses.hal.science/tel-00617958v1>

Submitted on 31 Aug 2011

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

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

N° d'ordre 207 - 2009

Année 2009

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

soutenue publiquement le 9 Novembre 2009

par

M. BARBALAT Guillaume

TITRE :

**ARCHITECTURE DU CONTRÔLE COGNITIF AU SEIN DU CORTEX
PREFRONTAL LATERAL DANS LA SCHIZOPHRENIE**

Directeur de thèse : Pr. Pierre FOURNERET

JURY : Pr. Nicolas FRANCK, Président
Pr. Philippe FOSSATI, Rapporteur
Pr. Pierre VIDAILHET, Rapporteur
Pr. Pierre FOURNERET, Directeur de thèse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

M. le Professeur L. Collet

Vice-président du Conseil Scientifique

M. le Professeur J-F. Mornex

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur G. Annat

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie
Universitaire

M. le Professeur D. Simon

Secrétaire Général

M. G. Gay

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. Etienne

Faculté de Médecine Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly

UFR d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : M. le Professeur F. Locher

Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. Matillon

Département de Formation et Centre de Recherche en
Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur P. Farge

COMPOSANTES SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. Le Professeur F. Gieres

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et
Sportives

Directeur : M. C. Collignon

Observatoire de Lyon

Directeur : M. B. Guiderdoni

Institut des Sciences et des Techniques de l'Ingénieur de
Lyon

Directeur : M. le Professeur J. Lieto

Institut Universitaire de Technologie A

Directeur : M. le Professeur C. Coulet

Institut Universitaire de Technologie B

Directeur : M. le Professeur R. Lamartine

Institut de Science Financière et d'Assurance

Directeur : M. le Professeur J-C. Augros

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M R. Bernard

ORGANISATION DU CONTRÔLE COGNITIF
AU SEIN DU CORTEX PREFRONTAL
LATERAL DANS LA SCHIZOPHRENIE

RESUME

Si les troubles du contrôle cognitif – reliés à des dysfonctions du cortex préfrontal latéral – sont aujourd’hui largement admis dans la schizophrénie, la spécialisation et l’intégration fonctionnelle au sein des régions cérébrales du cortex préfrontal latéral sont encore mal connues dans cette pathologie. Le but de cette thèse est d’investiguer l’organisation fonctionnelle du contrôle cognitif au sein du cortex préfrontal latéral dans la schizophrénie. Chez le sujet sain, Koechlin et coll. (Science, 2003) ont montré que le cortex préfrontal latéral était structuré en une cascade de processus de contrôle allant des régions antérieures aux régions postérieures, intégrant respectivement les informations épisodiques (événements antérieurs) et contextuelles (le contexte immédiat de l’action) au choix de l’action en réponse à un stimulus externe. En utilisant le paradigme expérimental de Koechlin et coll. en IRM fonctionnelle, nous avons investigué l’architecture fonctionnelle du contrôle cognitif au sein du cortex latéral préfrontal chez 15 patients schizophrènes et 14 sujets contrôles appariés. Dans une première étude, nous avons trouvé que les patients schizophrènes présentaient un déficit sélectif du contrôle contextuel associé à une hypoactivation des régions postérieures préfrontales, expliquant la désorganisation du discours et du comportement observés chez ces patients. Par ailleurs, les patients schizophrènes hyperactivaient leurs régions rostrales du cortex préfrontal latéral pendant le contrôle des informations de nature épisodique, ce que nous avons interprété comme une tentative de compensation infructueuse des dysfonctions du contrôle contextuel. Dans une seconde étude, nous avons montré que les patients schizophrènes présentaient également une perturbation du traitement top-down des informations de nature épisodique, liée à une dysconnectivité des régions rostrales vers les régions caudales du cortex préfrontal latéral. Cette perturbation du contrôle épisodique pourrait entraîner un dysfonctionnement en mémoire épisodique et pourrait expliquer les difficultés des patients à organiser leurs comportements en fonction des événements passés. En conclusion, ces résultats plaident en faveur d’un dérèglement de la spécialisation et de l’intégration fonctionnelle au sein du cortex préfrontal latéral dans la schizophrénie.

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION.....	6
1. <i>Schizophrénie et fonctions exécutives.</i>	9
2. <i>Des fonctions exécutives au contrôle cognitif.</i>	17
3. <i>Les théories du contrôle cognitif.</i>	18
a. Les théories du contrôle attentionnel top-down	19
b. Les théories précisant la subdivision du contrôle cognitif au sein du cortex préfrontal latéral.	22
c. Le contrôle cognitif et la connectivité cérébrale.	27
4. <i>Le contrôle cognitif chez le patient schizophrène.</i>	29
5. <i>Le modèle en cascade du contrôle cognitif (Koechlin et al., 2003).</i>	36
6. <i>Problématique de la thèse.</i>	56
RESULTATS	56
1. PREMIERE ETUDE : Organisation du contrôle cognitif au sein du cortex préfrontal latéral dans la schizophrénie (Barbalat, Chambon, Franck, Koechlin & Farrer, Archives of General Psychiatry, 2009).	61
2. DEUXIEME ETUDE : Contrôle top-down au sein du cortex préfrontal latéral dans la schizophrénie (Barbalat, Chambon, Ody, Domenech, Franck, Koechlin & Farrer, soumis à Biological Psychiatry, 2009).	72
DISCUSSION	107
1. <i>Principaux résultats.</i>	113
2. <i>Problèmes méthodologiques.</i>	115
3. <i>Apport du modèle en cascade dans la conceptualisation des troubles du contrôle cognitif dans la schizophrénie.</i>	118
a. Des dysfonctions contextuelles primaires	118
b. aux compensations secondaires.	122
c. Un trouble de la connectivité au sein du cortex préfrontal latéral.....	124
3. <i>Résumé schématique de nos résultats.</i>	126
4. <i>Perspectives.</i>	127
REFERENCES.....	122

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : anatomie des lobes frontaux chez l'être humain.	11
Figure 2 : Représentation schématique de la tâche de la tour de Hanoi.	13
Figure 3 : Test de Stroop.	14
Figure 4 : Test de Wisconsin.	15
Figure 5 : Intervention du cortex préfrontal dans l'exemple théorique du carrefour routier.	22
Figure 6 : Rôles dévoués aux différentes régions du cortex latéral.	25
Figure 7 : Dynamiques corticales latérales des cycles perception-action.	26
Figure 8 : Diagramme schématique des principales connexions du cortex préfrontal.	28
Figure 9 : Réponse du cortex préfrontal dorso-latéral en fonction de la charge en mémoire de travail.	32
Figure 10 : Modèle en cascade représentant l'architecture du contrôle cognitif au sein du cortex préfrontal latéral.	37
Figure 11 : Paradigme expérimental de la tâche « Disque ».	45
Figure 12 : Paradigme expérimental de la tâche « Lettres ».	50
Figure 13 : Principaux résultats de l'étude séminale de Koechlin et al. (2003).	53
Figure 14 : Représentation schématique de nos résultats concernant l'architecture du contrôle cognitif au sein du cortex préfrontal latéral dans la schizophrénie.	127

ABREVIATIONS UTILISEES

Régions cérébrales

MFC : *medial frontal cortex.*

SMA: *supplementary motor area.*

Pre-SMA: *pre-supplementary motor area.*

mCC: *middle cingulate cortex.*

dACC: *dorsal anterior cingulate cortex.*

rACC: *rostral anterior cingulate cortex.*

mOFC: *medial orbito-frontal cortex.*

PMC: *premotor cortex.*

PFC: *prefrontal cortex.*

OFC: *orbito-frontal cortex.*

Post-lat PFC: *postero-lateral prefrontal cortex.*

Mid-lat. PFC: *mid-lateral prefrontal cortex.*

Ant-lat. PFC: *antero-lateral prefrontal cortex.*

INTRODUCTION

1. Schizophrénie et fonctions exécutives.

La schizophrénie est une maladie psychiatrique chronique, fréquente (affectant jusqu'à 1% de la population générale selon le National Institute of Mental Health) et potentiellement grave (50% des patients tentent de se suicider au cours de l'évolution de leur maladie (De Hert et al., 2001), marquée par trois types de symptômes : (1) des symptômes concernant la distorsion de la réalité (idées délirantes, hallucinations), (2) des symptômes dits « négatifs » (émoussement affectif, perte de la volonté, perte des activités de loisirs...) et (3) des symptômes dits de désorganisation (troubles de la pensée formelle non déficitaire, comportement bizarre ...).

Une des caractéristiques fondamentales de la maladie est son retentissement sur les activités professionnelles et interpersonnelles du malade, perturbant de manière souvent significative son adaptation sociale. Ce dysfonctionnement social a été rattaché aux troubles divers des fonctions cognitives dont souffrent les patients schizophrènes, et en particulier aux désordres des fonctions exécutives (Velligan and Bow-Thomas, 1999). Les fonctions exécutives désignent un ensemble de fonctions cognitives de haut niveau (flexibilité mentale, planification, inhibition, résolution de problème ...) permettant la mise en œuvre de comportements élaborés, flexibles et adaptés, dirigés vers un but. Ces fonctions sont particulièrement utiles lorsque des comportements déjà acquis ne suffisent plus à faire face rapidement, et de manière appropriée, à une situation nouvelle.

Les fonctions exécutives sont donc absolument nécessaires aux décisions prises dans des situations complexes, nouvelles ou problématiques. Plus particulièrement, elles sont susceptibles d'intervenir au niveau de chacune des trois phases successives du processus de prise de décision :

- (1) Phase préparatoire de la prise de décision. Il s'agira d'abord d'identifier avec précision quelle est la situation problématique et d'où vient le problème, puis de lister (implicitement ou explicitement) toutes les solutions possibles à ce problème, puis d'évaluer les solutions trouvées afin de choisir la solution la plus adaptée.
- (2) Phase d'action de la prise de décision. Ensuite, il conviendra d'appliquer la situation choisie en planifiant les différentes séquences comportementales permettant d'atteindre le but fixé. Il sera nécessaire de détecter et de corriger les erreurs pendant l'action. La séquence d'actions devra également être adaptée à toute modification de l'environnement survenant au cours de l'opération.
- (3) Phase d'évaluation de la prise de décision. Enfin, l'évaluation des résultats du comportement mis en œuvre permettra au sujet de juger si les résultats obtenus sont pour lui satisfaisants. Il conviendra d'appliquer une autre option si les résultats obtenus sont décevants.

Le principal système neural régulant les fonctions exécutives est le cortex préfrontal, i.e. la région du cerveau située en avant des cortex moteurs et prémoteurs (voir figure 1).

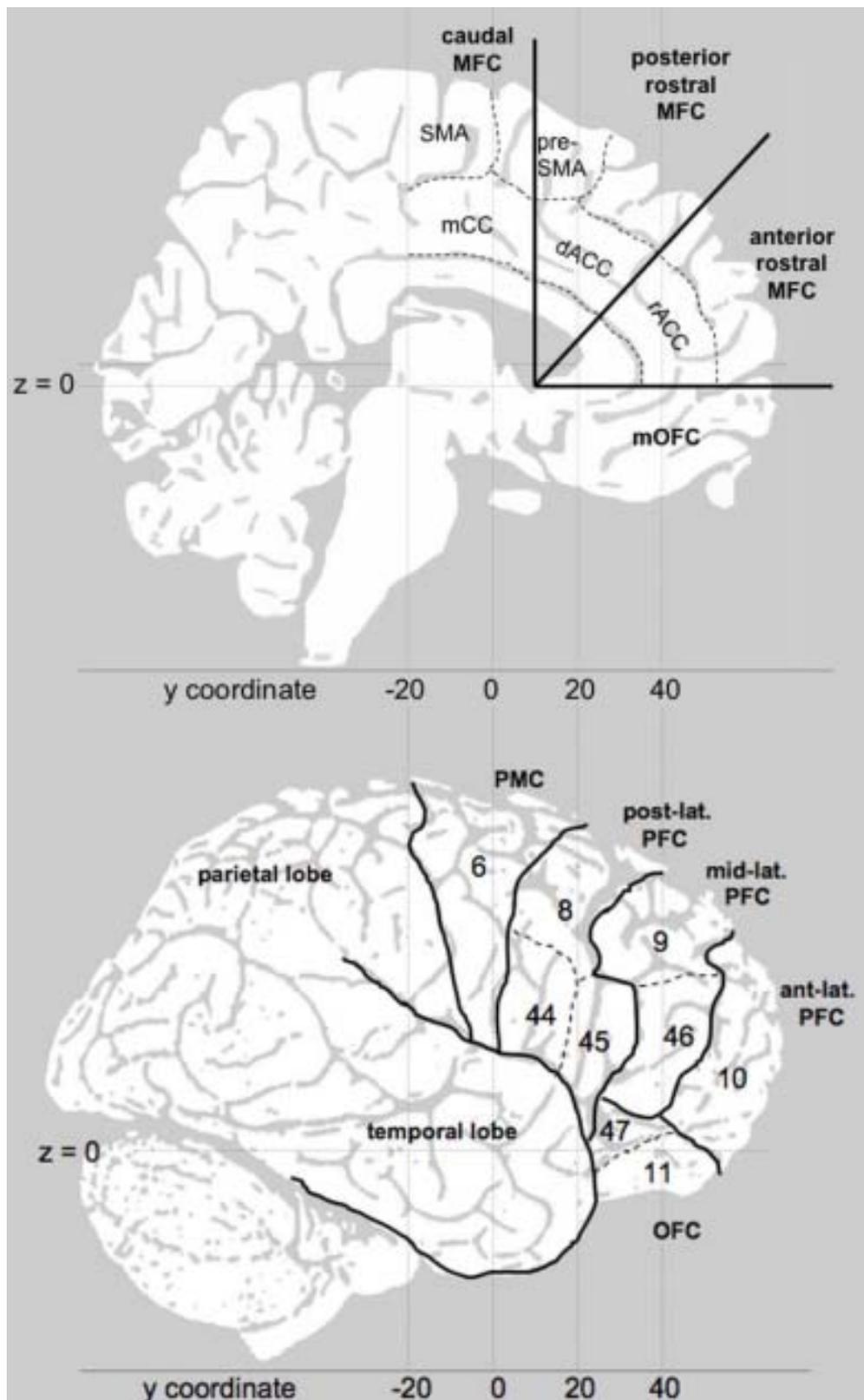


Figure 1 : anatomie des lobes frontaux chez l'être humain.

Vue médiale (en haut) et latérale (en bas). Coordonnées de Talairach. Les numéros au sein des régions cérébrales indiquent les aires de Brodmann.

Tiré de Summerfield C. & Koechlin E. (2009).

Les patients présentant des lésions du cortex préfrontal souffrent de troubles des fonctions exécutives. Si les patients fronto-lésés n'ont en général pas de difficulté à se comporter de manière appropriée dès lors que le contexte dans lequel ils se trouvent est routinier ou habituel, ils tendent en effet généralement à produire des réponses stéréotypées, inadaptées et persévératives aux stimulations nouvelles de leur environnement.

Les patients schizophrènes ont également cette tendance à présenter des comportements inadaptés à leur environnement (i.e. des comportements dissonants) lorsque celui-ci ne requiert plus de réponse routinière (Velligan and Bow-Thomas, 1999). Ce rapprochement des troubles du comportement des patients schizophrènes et des patients fronto-lésés (Ragland et al., 2009) a naturellement conduit à incriminer le cortex préfrontal comme étant le responsable, au moins pour partie, des symptômes de désorganisation du comportement ou du langage que présentent les patients schizophrènes (Mahurin et al., 1998). Par ailleurs, ces déficits des fonctions exécutives sont souvent considérés comme des dysfonctions primaires dans la schizophrénie, généralement présents avant même la déclaration du premier épisode psychotique (Peuskens et al., 2005).

Les fonctions exécutives sont généralement investiguées au moyen de trois tâches bien connues dans le domaine de la neuropsychologie :

(1) Tâches de la Tour (figure 2) (Shallice, 1982 ; Burgess and Shallice,

1996 ; Burgess and Shallice, 1996).

Il existe plusieurs versions de la tâche de la Tour, mais elles sont toutes régies par le même principe : déplacer un ensemble d'objet (des anneaux ou des perles) d'une position initiale à une position finale en effectuant le moins de déplacements possibles. Cette tâche requiert un ensemble de compétences variées (planification et organisation des déplacements à effectuer, respect des règles fixées à l'avance – ne déplacer qu'un objet à la fois, par exemple –, inhibition de déplacements inappropriés ...).

Les patients schizophrènes réalisent un nombre significativement plus élevé de déplacements que les sujets contrôles dans les tâches de la Tour de Londres ou de la Tour de Hanoi, signant clairement un trouble des fonctions exécutives (Morice and Delahunty, 1996).

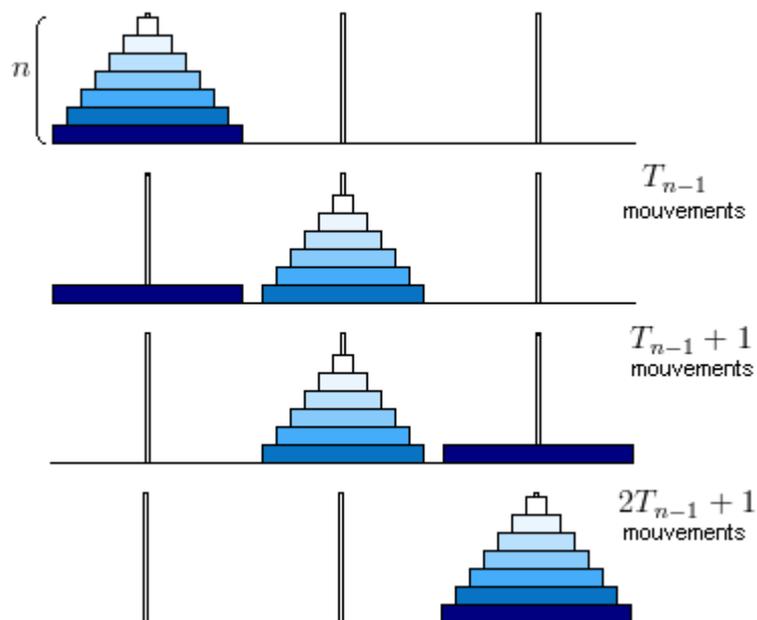


Figure 2 : Représentation schématique de la tâche de la tour de Hanoi.

Le sujet doit, en un minimum de coup, déplacer les anneaux d'une position initiale à une position finale. Source: Wikipedia.

(2) Test de Stroop (figure 3) (Stroop, 1935).

Au cours de cette tâche, on présente aux sujets une série de mots imprimés dans une couleur et on leur demande de nommer la couleur dans laquelle chaque mot a été imprimé. Cette tâche nécessite donc d'inhiber une réponse automatique (i.e. le fait de lire le mot), plutôt que de dénommer sa couleur. Les capacités d'inhibition sont particulièrement révélées par les résultats du sujets (taux d'erreurs et temps de réponse) lors de la condition dite « interférente » du test de Stroop, i.e. lorsque la couleur du mot ne correspond pas à son contenu sémantique.

Dans la condition « interférente », de nombreuses études indiquent que les patients schizophrènes sont plus lents et font un plus grand nombre d'erreurs que les sujets sains : le patient ne peut s'empêcher de lire le mot écrit (Hepp et al., 1996). En revanche, dans la condition congruente (couleur des mots identique à leur contenu sémantique), les performances des patients schizophrènes sont davantage améliorées que celles des contrôles (Perlstein et al., 1998). Ces résultats signent une perturbation des processus d'inhibition dans la schizophrénie.



Figure 3 : Test de Stroop.

Le sujet doit donner la couleur dans laquelle sont inscrits les mots, en allant le plus vite possible, mais sans faire d'erreurs.

En condition dite « interférente », la couleur du mot n'est pas la même que la signification du mot (e.g. le mot « jaune » écrit en vert).

(3) Le Wisconsin Card Sorting Test (Figure 4) (Grant and Berg, 1948).

Dans ce test, il s'agit pour le sujet de ranger des cartes de motifs simples selon leur forme, leur nombre ou leur couleur. La règle du tri (forme, nombre ou couleur) est choisie arbitrairement par l'expérimentateur. Le sujet doit donc tenter d'inférer la règle mise au point par l'expérimentateur, susceptible de changer d'un essai à l'autre. Ce test est donc très sensible aux troubles dits de « flexibilité mentale ».

Au cours du Wisconsin Card Sorting Test, les patients schizophrènes mettent plus d'essais que les contrôles à trouver la règle fixée par l'expérimentateur (erreurs de persévération), ces performances signant des troubles de la flexibilité mentale chez les patients (Van der Does & Van den Bosch, 1992).

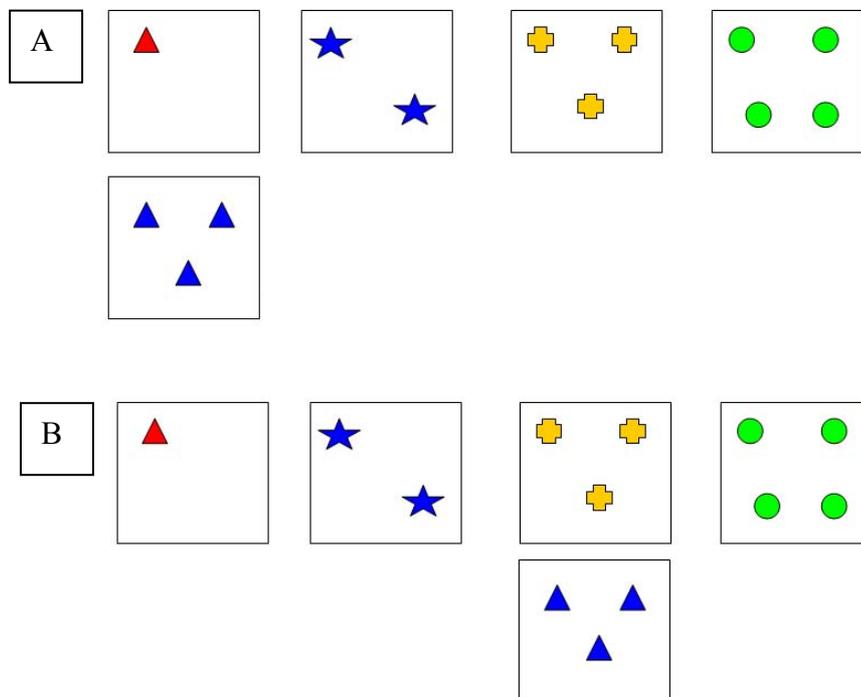


Figure 4 : Test de Wisconsin.

Le sujet doit ranger des cartes selon la couleur, la forme ou le nombre des motifs qu'elles contiennent. L'expérimentateur change de manière arbitraire la règle du tri. Dans le cas A, la règle est celle d'une association des cartes selon la forme. Dans le cas B, la règle est celle d'une association des cartes selon le nombre.

Comme attendu, des études cherchant à mesurer le fonctionnement cérébral des sujets schizophrènes pendant qu'ils effectuaient une tâche mettant en jeu les fonctions exécutives ont montré une diminution des activations au sein du cortex préfrontal latéral chez les patients par rapport aux sujets sains (Andreasen et al., 1992).

En conclusion, les patients schizophrènes souffrent de troubles sévères des fonctions exécutives reliés à des dysfonctionnements cérébraux prédominant au niveau du cortex préfrontal. Ces résultats auront été d'une valeur inestimable pour permettre une meilleure compréhension de certaines des manifestations les plus bruyantes de la schizophrénie, mais surtout pour favoriser l'émergence de procédés thérapeutiques permettant la remédiation des dysfonctions exécutives des patients et, partant, l'amélioration de la qualité de vie des malades.

Cependant, les troubles des fonctions exécutives présentent une variabilité exceptionnelle dont nous n'avons pu donner qu'un aperçu ci-dessus. De fait, les tâches mises au point pour les évaluer ne permettent pas de mettre clairement en évidence les mécanismes cognitifs sous-jacents à ces difficultés d'exécution. Les tests cités ci-dessus – en particulier le test de la Tour et celui de Wisconsin – sont en effet des tâches de résolution complexes qui requièrent la mise en œuvre de processus cognitifs multiples dont le résultat serait précisément la réalisation effective de la tâche. Pourtant, l'atteinte de ces processus pourrait contribuer non seulement à l'émergence de ces déficits, mais également à celle des symptômes de la maladie elle-même. Rater le détail de ces mécanismes pourrait donc conduire à

manquer ce qui fait la *spécificité* du syndrome dysexécutif dans la schizophrénie. Ce sont ces processus cognitifs que nous allons maintenant tenter d'investiguer.

2. Des fonctions exécutives au contrôle cognitif.

Pour résoudre ce problème, et étudier de manière plus rigoureuse les dysfonctions exécutives dans la schizophrénie, certains auteurs ont eu l'idée de se situer à un niveau d'analyse plus fin du déficit, non plus en évaluant les fonctions exécutives elles-mêmes, mais les processus qui les mettent en jeu. Les fonctions exécutives peuvent en effet être considérées comme étant le produit de multiples processus, concernant aussi bien l'encodage et la sélection des informations pertinentes, que leurs manipulations pour aboutir à une réponse appropriée.

Le principal système responsable de la coordination de ces processus est appelé « contrôle cognitif » (ou « contrôle exécutif »), et sa mise en jeu dépend principalement du cortex préfrontal (Miller and Cohen, 2001). Le rôle dévolu au cortex préfrontal pourrait donc être plus précisément défini comme étant celui de coordonner nos pensées et nos actions en accord avec les buts qui les ont initiées pour permettre l'adaptation de nos comportements à l'environnement. En pratique, lorsque les informations extérieures sont ambiguës, ou peuvent donner lieu à de multiples réponses, la mise en jeu du cortex préfrontal permet de choisir la réponse la plus adaptée à la situation. On parle alors de traitement top-down de l'information, parce que le comportement est contrôlé par l'intention, par opposition au traitement bottom-up de l'information où les informations sensorielles sont directement à la base de la réponse – ce qui est le cas dans des

situations routinières ou automatiques. Si par exemple, je suis à un carrefour routier dans un contexte habituel, familier (en France par exemple), ma réponse naturelle, routinière, sera de regarder d'abord à gauche pour vérifier qu'une voiture n'est pas sur la route. En revanche, si je me trouve dans un contexte inhabituel (par exemple si je suis en Angleterre), il faudra d'abord que je regarde à droite avant de traverser. La mise en jeu de cette réponse contrôlée – regarder à droite avant de traverser – est permise par le traitement de l'information contextuellement pertinente « je suis en Angleterre » par le cortex préfrontal.

Cette distinction théorique entre fonctions exécutives et contrôle cognitif – une distinction entre une fonction dont le produit est directement observable à l'échelle du comportement humain vs. un processus sous-jacent permettant la mise en œuvre de cette fonction – a sans doute permis de passer un palier considérable dans l'investigation et la compréhension de l'organisation fonctionnelle du cortex préfrontal. Cependant, elle reste actuellement considérée comme très artificielle par de nombreux auteurs qui accordent aux deux concepts la même signification (voir par exemple Koechlin and Summerfield, 2007).

3. Les théories du contrôle cognitif.

Nous l'avons vu plus haut, on peut définir le contrôle cognitif comme l'ensemble des processus mis en jeu pour coordonner nos pensées et nos actions en accord avec les buts qui les ont initiées. La fonction principale du contrôle cognitif est donc de moduler le traitement de l'information au sein des systèmes dits périphériques – i.e. de plus bas niveau – selon les buts de la tâche en cours

(contrôle top-down). Dans une première partie, nous tenterons donc de décrire les principales théories du contrôle cognitif dites du contrôle top-down attentionnel.

Cependant, pour de nombreux auteurs, il est clair que le contrôle cognitif ne constitue pas un mécanisme unitaire et que le cortex préfrontal n'est pas qu'un simple chef d'orchestre des comportements humains qui serait mis en jeu de manière universelle. En revanche, il est maintenant largement établi que différents systèmes au sein même du contrôle cognitif seraient dévoués à différentes fonctions spécialisées que nous allons passer en revue dans la seconde partie de ce chapitre.

a. Les théories du contrôle attentionnel top-down

Les théories du contrôle attentionnel considèrent que le cortex préfrontal latéral sélectionne les comportements pertinents en fonction du but spécifique à accomplir (Shallice, 1982 ; Burgess and Shallice, 1996 ; Burgess and Shallice, 1996).

Ce but définirait des « épisodes » de contrôle cognitif pendant lesquels les représentations pertinentes activées par le cortex préfrontal seraient progressivement consolidées (Miller, 2000). Reprenons la situation où nous nous rendons en Angleterre. D'habitude, lorsque nous nous trouvons à un carrefour routier, nous regardons d'abord à gauche avant de traverser (Figure 5A). Schématiquement, puisque l'action de regarder à gauche est automatique et routinière, l'intervention du cortex préfrontal est inutile. En revanche, arrivés en Angleterre, les ressources du cortex préfrontal seront mobilisées pour nous

permettre de porter notre attention à droite et non à gauche (Figure 5B). Cependant, après un certain temps passé en Angleterre, l'intervention du cortex préfrontal sera de nouveau moins importante puisque l'action de regarder à droite au carrefour deviendra davantage habituelle.

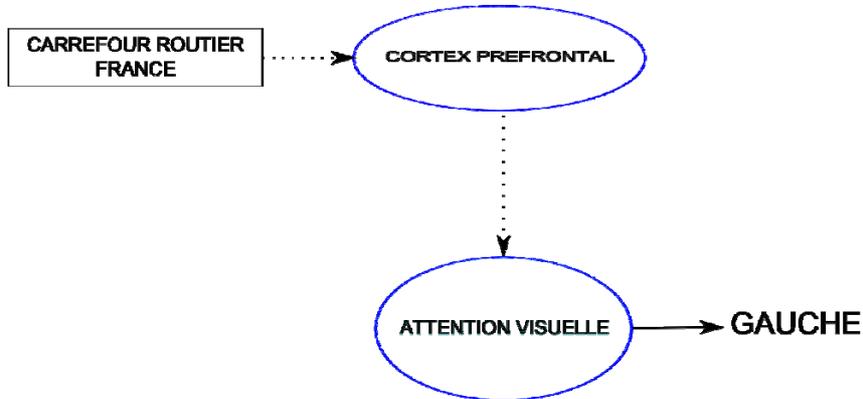
Le système recruté dans ce type de situations non routinières, nouvelles et complexes, est appelé système attentionnel superviseur (SAS, « *supervisory attentional system* ») et son substrat neural est le cortex préfrontal (Shallice, 1982 ; puis Burgess and Shallice, 1996 ; Burgess and Shallice, 1996). Cependant, la théorie proposant l'existence d'un SAS ne permet pas d'établir avec précision l'existence d'un mécanisme de contrôle top-down exercé par le SAS, encore moins son corrélat neuronal au sein du cortex préfrontal. En réalité, il a fallu attendre le début des années 1990 pour que Richard Passingham propose et vérifie que les régions antérieures du cortex préfrontal pourraient contrôler les régions postérieures, y compris les régions du cortex prémoteur (Passingham, 1993). Cette théorie a été plus récemment reprise par Earl Miller et Jonathan Cohen, démontrant que lorsque plusieurs comportements sont en compétition, le contrôle cognitif sélectionne des représentations pertinentes pour le but en cours selon le contexte dans lequel se déroule la situation (Miller and Cohen, 2001). Notons que le contexte est ici défini au sens large comme toute information susceptible de biaiser la sélection des comportements adaptés au but fixé par la tâche. Dans cette thèse, nous verrons néanmoins que le terme « contexte » revêt selon les auteurs bien d'autres significations ...

Par ailleurs, Miller et Cohen proposent une première subdivision d'importance cruciale au sein du cortex préfrontal. Le contrôle cognitif

proprement dit serait exercé par le cortex préfrontal dans sa partie latérale, et permettrait la sélection des représentations adaptées à la tâche en cours (Miller and Cohen, 2001). Les fonctions assurées par le contrôle cognitif seraient spécifiquement mises en jeu par la région dorsale du cortex cingulaire antérieur, système permettant (1) la détection de tout conflit induit par la compétition entre différentes représentations – regarder à droite ou à gauche au carrefour quand je suis en Angleterre ou encore lire le mot ou la couleur dans une tâche de Stroop – (MacDonald et al., 2000 ; Botvinick et al., 2004 ; Botvinick et al., 2001 ; Kerns et al., 2004) ou (2) la détection des erreurs réalisées par le sujet (Carter et al., 1998 ; Brown and Braver, 2005).

Reste maintenant à ce que soient dévoilées les subdivisions fonctionnelles au sein même du cortex préfrontal latéral.

A



B

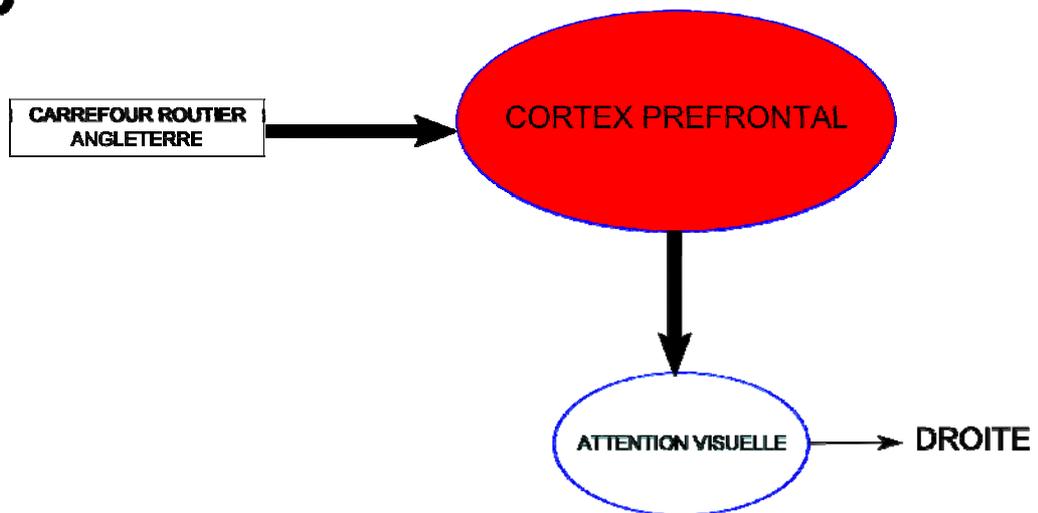


Figure 5 : Intervention du cortex préfrontal dans l'exemple théorique du carrefour routier.

Partie A : dans un contexte familier (en France), la mise en jeu des fonctions dévouées au contrôle cognitif n'est pas nécessaire. Dans cette situation routinière, l'intervention du cortex préfrontal sera minimale et l'attention visuelle se portera, comme d'habitude, vers la gauche.

Partie B : dans un contexte inhabituel (en Angleterre), la mise en jeu du contrôle cognitif sera cette fois nécessaire pour que l'attention visuelle se porte à droite.

b. Les théories précisant la subdivision du contrôle cognitif au sein du cortex préfrontal latéral.

Les théories postulant la subdivision du contrôle cognitif au sein du cortex préfrontal latéral se sont largement inspirées du fameux modèle de la mémoire de travail de Baddeley et Hitch (Baddeley and Hitch, 2000). De nombreux chercheurs ont en effet postulé que la fonction principale du cortex préfrontal était la maintenance active en mémoire de travail de l'information pertinente pour la tâche en cours pendant une faible durée (< à une quarantaine de secondes). La mémoire de travail est un système permettant le maintien et la manipulation des informations pour une utilisation à court terme, dite *on-line*. Ce postulat a été vérifié par des résultats indiquant que certains neurones du cortex préfrontal étaient actifs de manière tonique pendant le délai séparant la présentation d'un stimulus et la réalisation de la tâche (Goldman-Rakic, 1996).

Une première subdivision fonctionnelle au sein du cortex préfrontal latéral a établi que la partie dorsale du cortex préfrontal latéral était en charge de la manipulation de l'information en mémoire de travail tandis que sa partie ventrale était dédiée au maintien actif de l'information en mémoire de travail (Petrides, 1996). D'autres auteurs ont démontré que l'axe dorso-ventral du cortex préfrontal était subdivisé selon le type d'information traitée par le sujet. Les régions ventrales traiteraient les informations de nature verbale tandis que les régions dorsales seraient en charge des informations de nature spatiale (Goldman-Rakic, 1996).

Par ailleurs, d'autres théories proposent que le cortex préfrontal latéral est organisé hiérarchiquement, chaque représentation « supérieure » dans la hiérarchie sélectionnant les représentations du niveau « inférieur », i.e. du niveau le plus haut de la hiérarchie – le but général de la tâche – à l'action elle-même (Fuster, 2001 ; Grafman, 2002). Ces plans seraient disposés de manière hiérarchique au sein du cortex latéral, des régions antérieures représentant les plans d'actions de haut niveau aux régions postérieures et prémotrices représentant des codes plus simples permettant le contrôle de l'action (boucles perception-action, Figures 6 et 7).

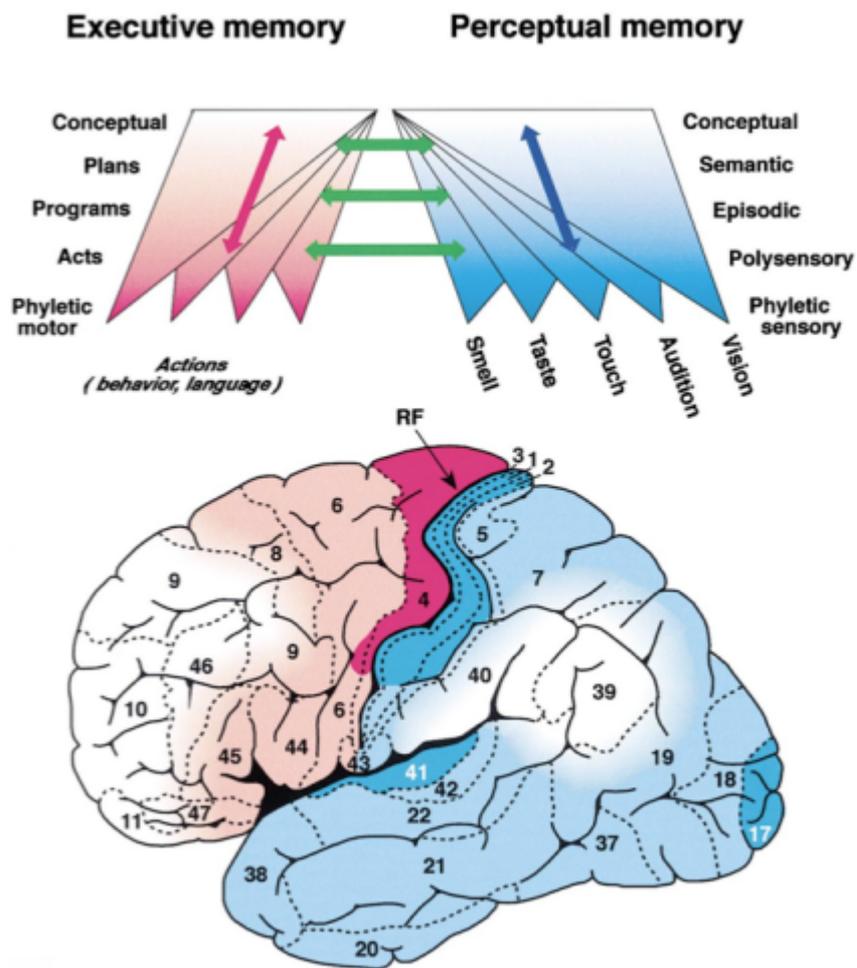


Figure 6 : Rôles dévoués aux différentes régions du cortex latéral.

Organisation hiérarchique des boucles perception-action selon un axe rostro-caudal au sein du cortex latéral. Les régions les plus antérieures du cortex préfrontal prennent en charge des fonctions de plus en plus abstraites et sont connectées de manière préférentielle avec des régions cérébrales postérieures spécifiques.

D'après Fuster, 200.

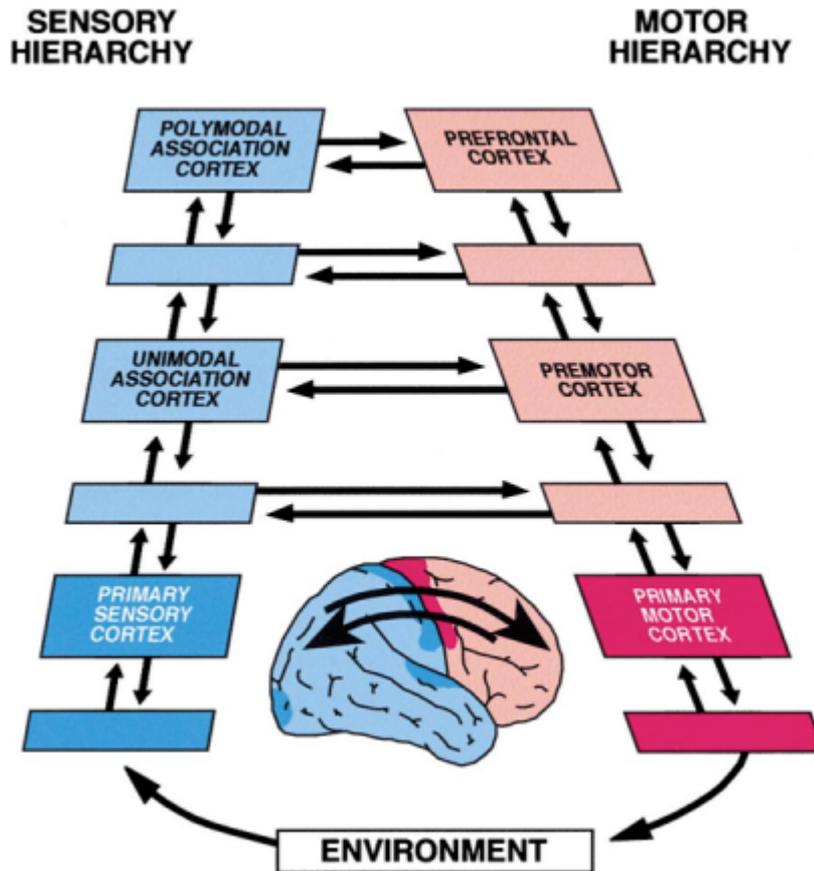


Figure 7 : Dynamiques corticales latérales des cycles perception-action.

Les connexions cérébrales sont décrites à la fois entre régions homologues en charge du même processus spécifique (i.e. entre les cortex frontal et postérieur), et entre régions d'un même réseau topographique (i.e. au sein du cortex frontal vs. au sein du cortex postérieur). D'après Fuster, 2001.

Cependant, la principale critique adressée aux théories permettant la subdivision du cortex préfrontal latéral est qu'elles ne permettent pas de rendre compte des modalités d'intégration des différents types d'information, que ce soit au sein même du cortex préfrontal ou plus généralement entre régions préfrontales et régions plus postérieures.

c. Le contrôle cognitif et la connectivité cérébrale (Figure 8).

Le cortex préfrontal est une des régions les plus richement connectées du cerveau humain. La substance blanche au sein du cortex préfrontal est particulièrement abondante, suggérant que la connectivité au sein même du cortex préfrontal est profuse (Pandya, 1986). Les interactions fonctionnelles entre les différentes régions du cortex préfrontal suggèrent par ailleurs qu'il existe une certaine interdépendance entre les fonctions qu'elles sous-tendent ; il est ainsi très probable qu'une lésion au niveau d'une région affecte l'activité des neurones dans les autres régions préfrontales. Il semble également que certains déficits soient associés à de larges lésions touchant plusieurs zones du cortex préfrontal plutôt qu'à la lésion d'une région spécifique (Manes et al., 2002).

Les régions postérieures du cortex préfrontal sont également connectées avec les régions prémotrices. Le cortex préfrontal possède en outre d'importantes connexions avec le cortex pariétal postérieur (i.e., régions associatives visuelles et auditives), ainsi qu'avec les régions du système limbique (les régions préférentiellement associées au traitement des stimuli émotionnels). Cette connectivité étendue et réciproque du cortex préfrontal avec les régions associatives postérieures suggère qu'il traite des informations provenant de toutes les modalités sensorielles. Le cortex préfrontal ayant un accès privilégié à toutes les perceptions, internes et externes, il peut être considéré comme « la principale structure capable de synthétiser les mondes sensoriels intérieur et extérieur » (Nauta, 1971). Enfin, le cortex préfrontal est connecté avec de nombreuses structures sous-corticales, par des boucles cortico-striato-thalamo-corticales. Il

existe plusieurs voies cortico-sous-corticales, chacune connectant une région du cortex préfrontal avec des sous-régions spécifiques du striatum, du pallidum et du thalamus medio-dorsal (Alexander et al., 1986 ; Cummings, 1995 ; Carmichael and Price, 1996).

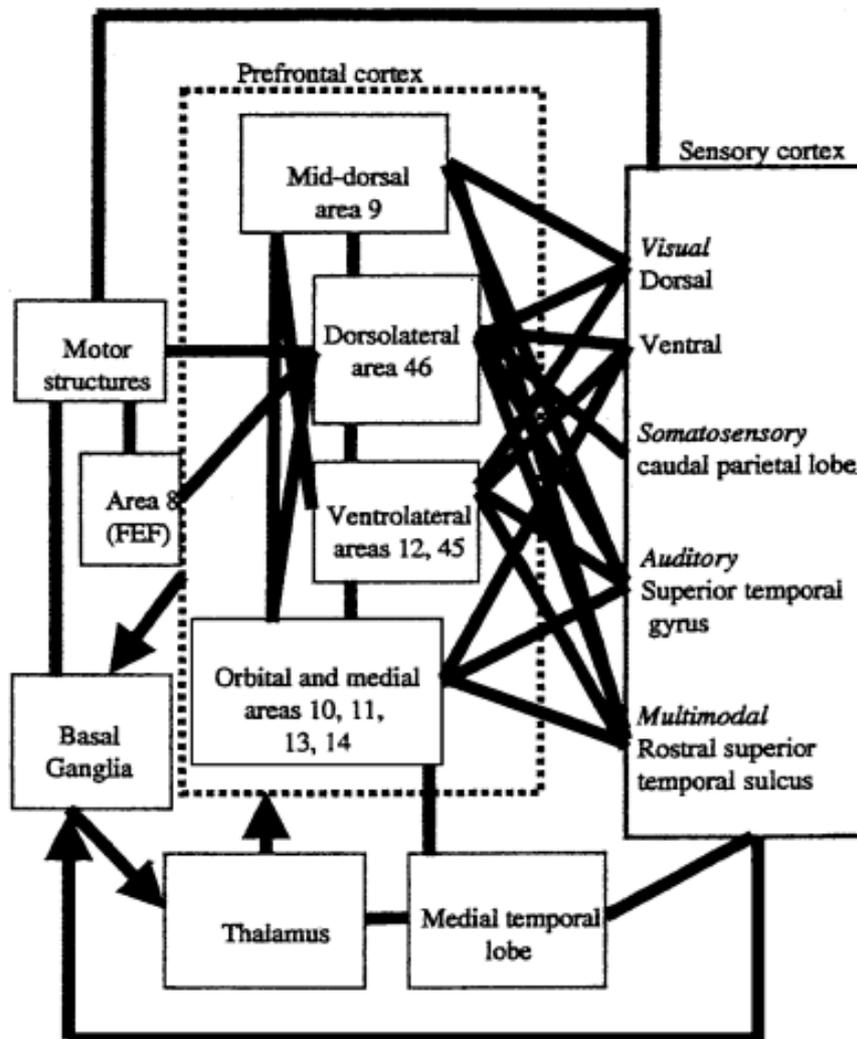


Figure 8 : Diagramme schématique des principales connexions du cortex préfrontal.

Remarquez les très nombreuses connexions avec les autres systèmes cérébraux et au sein même du cortex préfrontal, faisant de cette structure une aire cérébrale privilégiée pour accomplir la synthèse de différents types d'information nécessaire à la mise en jeu de comportements complexes et adaptés au monde extérieur.

D'après Miller & Cohen, 2001.

4. Le contrôle cognitif chez le patient schizophrène.

Les dysfonctionnements du contrôle cognitif sont aujourd'hui largement admis dans la schizophrénie (Barch et al., 2001 ; MacDonald et al., 2005 ; Perlstein et al., 2001 ; Perlstein et al., 2003 ; Servan-Schreiber et al., 1996). En outre, tout porte à croire que les déficits en contrôle cognitif observés chez le patient schizophrène sont à la base des multiples déficits neuropsychologiques observés dans la maladie et des comportements désadaptés et persévératifs des patients schizophrènes (Kravariti et al., 2005 ; Mahurin et al., 1998).

Les substrats neuraux de ces dysfonctions du contrôle cognitif ont été investigués de manière particulièrement abondante ces dernières années, au moyen de paradigmes variés dont les plus importants ont été reliés au modèle de la mémoire de travail.

Certaines études réalisées par Servan-Schreiber et al. (1996), Barch et al. (2001), MacDonald et al. (2005) et Perlstein et al. (2003), ont testé plus spécifiquement le traitement des informations de nature contextuelle chez le patient schizophrène, en utilisant une tâche dite « AX-CPT » où les sujets devaient répondre à des lettres X seulement si elles étaient précédées des lettres A (la lettre A représente ici l'indice contextuel de la tâche) (Barch et al., 2001 ; MacDonald et al., 2005 ; Perlstein et al., 2003 ; Servan-Schreiber et al., 1996). Les auteurs ont pu démontrer que les patients schizophrènes présentaient des taux d'erreurs plus importants que les sujets sains spécifiquement lorsqu'était présentée la lettre X sans être précédée de la lettre A (fausses alarmes). Ces faibles performances dans le traitement des informations de nature contextuelle chez le

patient schizophrène ont été reliées à un défaut d'activation de la région dorsolatérale du cortex préfrontal. Ce trouble du traitement contextuel pourrait aussi être particulièrement spécifique des troubles du spectre de la schizophrénie, puisqu'il a été observé non seulement chez le patient schizophrène (Barch et al., 2001), mais aussi chez le patient souffrant d'un trouble de la personnalité schizotypique (Barch et al., 2004 ; McClure et al., 2008), ou chez les apparentés au premier degré des patients schizophrènes (Delawalla et al., 2008 ; MacDonald et al., 2003). Ce trouble du contrôle contextuel serait par ailleurs présent dès le premier épisode psychotique (MacDonald et al., 2005) et peu sensible aux traitements médicamenteux (Snitz et al., 2005).

Les subdivisions du cortex préfrontal dans la schizophrénie ont également été étudiées par des recherches investiguant l'activation des régions lors des processus de manipulation et de maintien de l'information en mémoire de travail. Perlstein et al (2001) ont ainsi été les premiers à utiliser une tâche de mémoire de travail dite « n-back task » pour mesurer l'activité cérébrale d'un groupe de patients schizophrènes dans des conditions où la charge en mémoire de travail augmentait de manière linéaire (le sujet devait se souvenir du stimulus présenté n fois avant le stimulus qu'il avait en face de lui) (Perlstein et al., 2001). Les auteurs ont pu démontrer qu'il existait bien une inaptitude, chez le schizophrène comme chez le sujet sain, à maintenir activement les stimuli en mémoire de travail lorsque leur charge était élevée, mais cette perturbation était présente à un niveau plus important chez les patients. En outre, ces déficits observés à l'échelle comportementale étaient reliés à des défauts d'activation de la région

dorsolatérale du cortex préfrontal (BA 9 et BA 46) (Perlstein et al., 2001 ; voir aussi Cannon et al., 2005 ; Tan et al., 2005 ; Tan et al., 2006).

Paradoxalement, d'autres études ont montré que le cortex préfrontal dorso-latéral était hyperactivé lors de la passation de tâches de mémoire de travail (e.g. Callicott et al., 2000 ; Callicott et al., 2003). Une hypothèse intéressante permettant d'expliquer ces résultats est que la courbe de réponse du cortex préfrontal dorso-latéral en fonction de la charge en mémoire de travail est différente chez les patients comparativement aux témoins. En effet, chez les patients schizophrènes comme chez les sujets sains, il a été prouvé que l'activité au sein du cortex dorso-latéral préfrontal augmentait d'abord avec la charge en mémoire de travail, jusqu'à ce que les capacités en mémoire de travail soient épuisées et que l'activité du cortex préfrontal dorso-latéral diminue alors (courbe en U inversé). Les hyperactivations du dorso-latéral pourraient en fait être expliquées par le fait que la courbe de réponse du cortex préfrontal dorso-latéral en fonction de la charge en mémoire de travail est déplacée vers la gauche par rapport à celle des sujets sains (figure 9). De fait, les patients pourraient hyperactiver leur dorso-latéral pour de faibles charges en mémoire de travail (une observation qualifiée d'« inefficience corticale » – *cortical inefficiency*), alors qu'ils hypoactiveraient leur dorso-latéral pour des charges en mémoire de travail plus élevées.

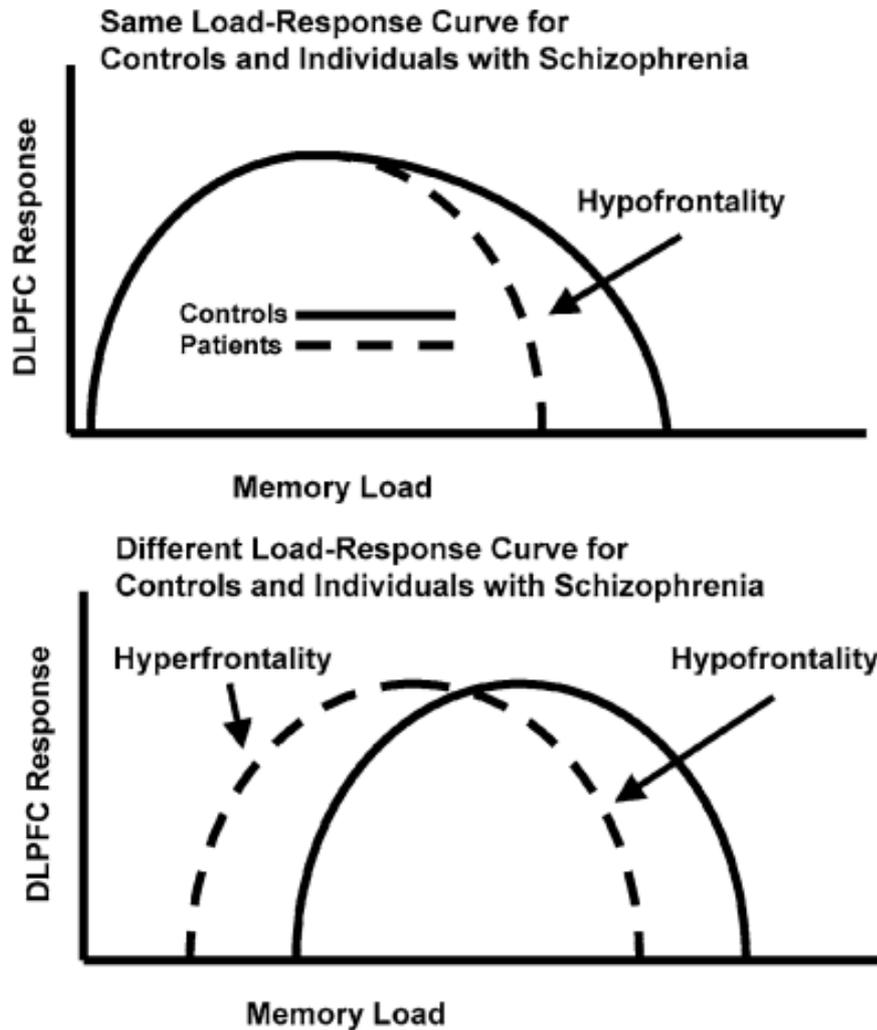


Figure 9 : Réponse du cortex préfrontal dorso-latéral en fonction de la charge en mémoire de travail.

En haut, courbe de réponse classique : chez le patient schizophrène, le dorso-latéral s'active normalement jusqu'à une certaine charge en mémoire de travail, à partir de laquelle son activité diminue de manière plus importante que chez le sujet sain.

En bas, déplacement vers la gauche de la courbe en U inversé chez le patient schizophrène.

Tiré de Barch, 2005.

Ces dysfonctions au sein de la région dorso-latérale du cortex préfrontal ont été souvent accompagnées d'hyperactivations de la région ventro-latérale du cortex préfrontal (e.g. Tan et al., 2005 ; Tan et al., 2006). La région ventro-latérale du cortex préfrontal est souvent décrite comme utile à la maintenance active des

informations pertinentes en mémoire de travail. De fait, les hyperactivations de cette région chez le patient schizophrène ont été interprétées comme des activations de compensation, permettant au sujet d'utiliser une stratégie alternative de maintenance plutôt que de manipulation en mémoire de travail pour réaliser la tâche.

Comme indiqué plus haut, le cortex préfrontal latéral est aussi impliqué dans l'intégration des informations temporellement distantes (Fuster, 2001) – nous parlerons dans la suite de ce travail d'information de nature épisodique pour qualifier ce type d'information. Les patients schizophrènes souffrent de troubles divers en mémoire épisodique, en particulier concernant les procédures d'encodage ou de reconnaissance de l'information, reliés à des hypoactivations au niveau du cortex préfrontal latéral dans sa partie dorsolatérale, alors qu'ont aussi été retrouvées des hyperactivations au sein des régions les plus antérieures du cortex préfrontal latéral droit (Hofer et al., 2003 ; Hofer et al., 2003 ; Barch et al., 2002). De telles hyperactivations ont été principalement retrouvées pendant la phase de récupération en mémoire épisodique et pourrait refléter soit (1) une inefficience corticale de ces régions dans le processus de récupération – voir ci-dessus le concept de « *cortical inefficiency* » –, soit (2) les efforts supplémentaires nécessaires aux patients pour récupérer l'information pertinente dont l'encodage est dysfonctionnel (Heckers et al., 1998 ; Weiss et al., 2003).

En conclusion, les études portant sur la spécialisation fonctionnelle du cortex préfrontal latéral dans la schizophrénie montrent principalement des perturbations au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral, reliées à des troubles de la manipulation de l'information en mémoire de travail ou de l'encodage en

mémoire épisodique. Des hyperactivations ont également été constatées dans diverses régions du cortex préfrontal latéral et pourraient être le reflet de processus de compensation et/ou d'une inefficience corticale, notamment en ce qui concerne le processus de récupération en mémoire épisodique. Ces résultats sont bien entendu d'une importance potentiellement considérable dans l'étude des troubles du contrôle cognitif chez le patient schizophrène. Cependant, manquant à ces études l'utilisation d'un paradigme donnant un aperçu plus complet des différents systèmes impliqués dans le contrôle cognitif. Ce paradigme pourrait par exemple mettre en jeu, dans la même tâche, des informations de nature contextuelle immédiate et temporellement distantes à contrôler. Nous allons maintenant passer en revue les études investiguant l'interaction cérébrale fonctionnelle des différentes régions impliquées dans l'exercice du contrôle cognitif dans la schizophrénie.

Les études portant sur la connectivité fonctionnelle dans la schizophrénie en relation avec les troubles du contrôle cognitif ont encore une fois utilisé dans leur grande majorité des paradigmes de mémoire de travail. De nombreux auteurs ont montré des perturbations dans l'interaction entre les régions du cortex préfrontal dorso-latéral et d'autres régions cérébrales, comme les régions hippocampiques (Meyer-Lindenberg et al., 2001), les régions du cortex pariétal postérieur (Tan et al., 2006 ; Kim et al., 2003) ou encore le cortex cingulaire antérieur (Spence et al., 2000 ; Honey et al., 2005), trois régions dont le rôle est important dans l'exercice du contrôle cognitif. Bien que ces résultats puissent être considérés comme potentiellement très intéressants, deux principales critiques

peuvent leur être adressées. D'une part, les études citées ont pour la plupart utilisé des méthodes de connectivité fonctionnelle pour décrire l'intégration fonctionnelle cérébrale du contrôle cognitif. Or, cette technique, basée sur la covariance des activations entre différentes régions cérébrales, ne permet pas de connaître le sens de la connectivité, i.e. si une région influence l'autre ou l'inverse (Eisenberg and Berman, 2009). Une telle analyse pourrait être permise par l'adoption de méthodes dites de connectivité effective (et non fonctionnelle), méthodes qui ont encore été trop peu utilisées dans l'étude des dysfonctions cérébrales chez le patient atteint de schizophrénie. D'autre part, alors que toutes les études sus-citées ont permis de mieux catégoriser les interactions entre régions préfrontales et régions postérieures (y compris les régions du cortex prémoteur (Yoon et al., 2008), elles n'ont, jusqu'ici, pas offert de résultats quant à la connectivité mise en jeu entre différentes régions au sein même du cortex préfrontal. En effet, comme nous l'avons souligné plus haut, le contrôle cognitif est actuellement décrit comme étant organisé en une série de processus interagissant entre eux au sein même du cortex préfrontal, et non comme un processus unitaire (Fuster et al., 2001).

En ce qui concerne le patient schizophrène, il reste donc à démontrer comment les différents modules temporel du contrôle cognitif (reliés par exemple aux contrôles des informations contextuelles immédiates vs. temporelles) (1) sont fonctionnellement spécialisés au sein du cortex préfrontal, (2) interagissent fonctionnellement au sein de sous-systèmes spécifiques du cortex préfrontal, et (3) peuvent rendre compte de la symptomatologie de la maladie (Barch, 2005).

Pour répondre à ces questions, il faudrait notamment mettre au point une tâche qui puisse caractériser les différents niveaux temporels de traitement de l'information, ce qui n'a, à notre connaissance, encore jamais été réalisé. Ce faisant, l'architecture fonctionnelle du contrôle cognitif dans la maladie pourrait être plus précisément décrite, en caractérisant le ou les niveaux de contrôle cognitif déficitaires, en les corrélant à des dysfonctionnements cérébraux particuliers, et le cas échéant, aux symptômes de la maladie.

5. Le modèle en cascade du contrôle cognitif (Koechlin et al., 2003).

En 2003, Etienne Koechlin et ses collaborateurs ont mis au point une tâche qui pourrait permettre de répondre aux questions portant sur l'organisation fonctionnelle du contrôle cognitif au sein du cortex latéral préfrontal dans la schizophrénie et de ses liens avec les symptômes de la maladie.

Koechlin et al. ont effectivement récemment mis au point un protocole permettant d'évaluer dans le détail l'organisation hiérarchique du contrôle cognitif chez le sujet sain (Koechlin et al., 2003). Ils ont ainsi défini trois niveaux de contrôle cognitif, mis en jeu selon la nature temporelle de l'information à traiter et reliés à trois régions frontales distinctes mises en évidence au moyen de l'IRM fonctionnelle (Figure 10).

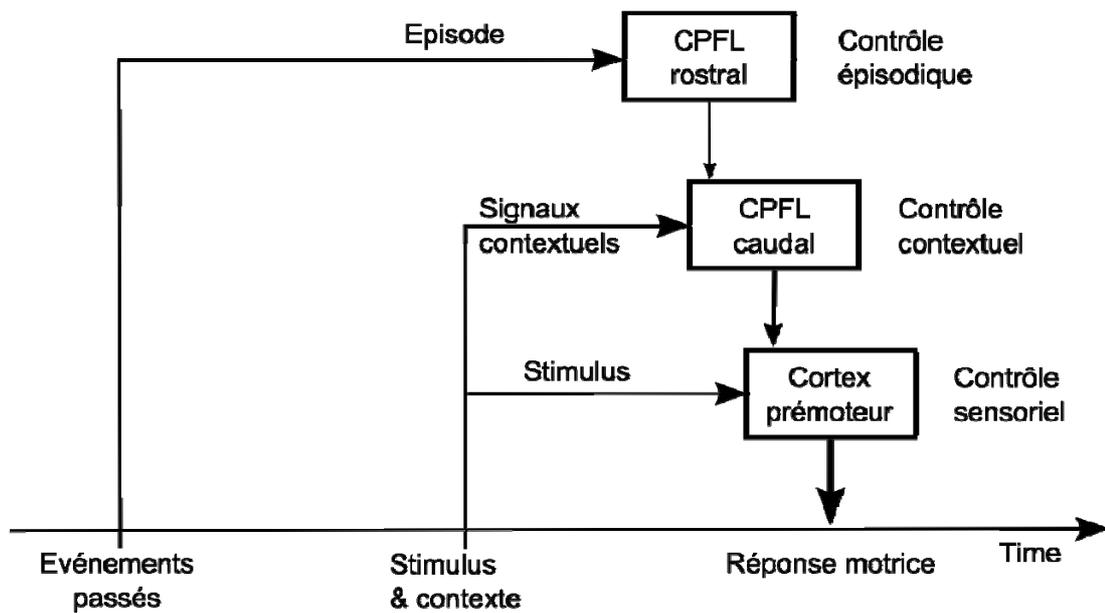


Figure 10 : Modèle en cascade représentant l'architecture du contrôle cognitif au sein du cortex préfrontal latéral.

Tout d'abord, le cortex **prémoteur** (aire de Broadman BA 6) contient un lexique moteur d'associations Stimulus-Réponse (représentations dites prémotrices). Le contrôle dit « **sensoriel** », puisant dans ce répertoire moteur, assure la sélection de la réponse motrice la plus appropriée aux caractéristiques physiques du stimulus sensoriel qui survient.

La région **caudale** du cortex préfronto-latéral (BA 9, BA 44, BA45) guide la sélection des représentations prémotrices (associations Stimulus-Réponse) élaborées au niveau sensoriel ; cette sélection est fonction des signaux **contextuels** immédiats qui accompagnent les stimuli sensoriels.

La principale différence entre informations de nature contextuelle et sensorielle réside dans le fait que l'information sensorielle informe directement la réponse du sujet (c'est la cible – *target*), alors que les informations de nature contextuelle donnent un indice au sujet sur la manière dont il doit répondre (il s'agit d'une *cue*). Cet indice peut être présent ou non au sein même de la cible. Dans une

tâche de AX-CPT, si l'on a un trial avec d'abord la lettre A, suivie de la lettre X, la *target* (information sensorielle) est la deuxième lettre (X) alors que la *cue* (information contextuelle) est la première lettre (A).

La région **rostrale** du cortex préfrontal latéral (BA 46) guide la sélection des représentations caudales appropriées (série d'associations stimulus-réponses potentiellement pertinentes pour la tâche en cours) ; cette sélection est fonction de **l'épisode temporel** dans lequel se déroule la tâche, à savoir l'instruction déterminant les associations Stimulus-Réponse potentiellement pertinentes pour la tâche en cours.

Les informations de nature épisodique et contextuelle ont pour principale différence d'être distantes temporellement : les informations épisodiques appartiennent au passé, tandis que les informations de nature contextuelle appartiennent au présent.

Toute la pertinence du modèle en cascade est donc qu'il postule que les différents niveaux de contrôle s'inscrivent dans une hiérarchie au sein du cortex préfrontal, le niveau de contrôle le plus hiérarchique étant le niveau de contrôle des informations les plus abstraites, c'est-à-dire les plus distantes temporellement (Koechlin and Summerfield, 2007). La prise en compte des épisodes temporels pertinents pour la tâche en cours est en effet une fonction relativement spécifique du primate humain adulte, pour lequel la région antérieure préfrontale est la plus lente à maturer.

Koechlin et al. ont en outre établi que ces trois régions frontales étaient sous la dépendance les unes des autres selon un axe antéropostérieur (architecture *en cascade* du contrôle cognitif) : le cortex prémoteur est sous l'influence de la région caudale du cortex préfrontal, elle-même sous la dépendance de la région rostrale du cortex préfrontal.

Par ailleurs, Koechlin et al. ont utilisé la **théorie de l'information** comme outil conceptuel permettant de quantifier en valeurs objectives le poids (en bit, *binary digit*) d'une information à contrôler (Shannon, 1948). Par définition, la quantité d'information à contrôler sera inversement proportionnelle au logarithme de la fréquence de cette information. En pratique, plus une information est fréquente, plus elle est facile à traiter. A l'extrême, une information routinière est traitée de manière automatique, et inversement, une information peu fréquente requiert une demande en contrôle cognitif plus importante. Pour un niveau de contrôle particulier, la demande en contrôle cognitif sera égale à la quantité d'information véhiculée par chaque type de signal (sensoriel, contextuel et épisodique) au sens de Shannon (Shannon, 1948).

D'après ces postulats, les prédictions de Koechlin et al. étaient que :

- pour chaque niveau de contrôle, plus la demande en contrôle cognitif est importante, plus les temps de réaction et les activations cérébrales mises en jeu dans les régions en charge du contrôle cognitif sont importants.
- A demande égale en contrôle cognitif, les temps de réaction concernant pour le niveau hiérarchiquement supérieur seront plus importants que

ceux du niveau inférieur (i.e. temps de réaction pour le niveau épisodique > ceux du niveau contextuel > ceux du niveau sensoriel).

- D'après le modèle en cascade, un type d'information active la région cérébrale en charge de son contrôle cognitif, mais aussi les régions qui lui sont hiérarchiquement inférieures. Ainsi, les signaux véhiculant des informations de nature épisodique activent les régions rostrales et caudales du cortex préfrontal ainsi que les régions prémotrices. Les signaux véhiculant des informations de nature contextuelle activent les régions caudales du cortex préfrontal ainsi que les régions prémotrices. Enfin, les signaux véhiculant des informations de nature sensorielle activent uniquement les régions prémotrices.

- Enfin, lorsque le sujet doit contrôler un signal véhiculant des informations présentant plusieurs natures (un signal épisodique et sensoriel par exemple), les facteurs mis en jeu (ici, les facteurs épisode et sensoriel) n'interagissent pas entre eux (i.e. ils sont additifs), non seulement en ce qui concerne les temps de réaction, mais encore en ce qui concerne les activations cérébrales mises en jeu pour une région particulière (rostrale, caudale ou prémotrice).

De l'avis même des auteurs, le point clef du modèle en cascade de Koechlin et collaborateurs tient principalement en la distinction entre un niveau de contrôle contextuel et un niveau de contrôle épisodique, le premier niveau de contrôle étant mis en jeu en fonction des informations perceptuelles immédiates, le second en fonction d'informations pertinentes pour la tâche en cours, mais temporellement distantes (instructions, informations passées à prendre en

compte...) (Koechlin et al., 2003). Cette distinction entre épisode temporel et contexte perceptif immédiat avait été auparavant suggérée (Baddeley, 2000). Cependant, d'autres auteurs ont plutôt préféré définir le concept d'épisode temporel – au sens du modèle en cascade de Koechlin et al. – comme celui de contexte cognitif (voire celui de contexte temporel), par opposition au contexte perceptif immédiat – équivalent à l'information de type contextuel dans le modèle en cascade – (Phillips and Silverstein, 2003).

Pour vérifier ce modèle, la procédure utilisée par Koechlin et al. était la suivante : chaque sujet devait passer deux tâches distinctes dans un scanner IRM, sollicitant chacune des types de contrôle différents. Il était demandé aux sujets de répondre à des stimuli visuels en associant une réponse particulière à un stimulus donné (i.e. appuyer sur le bouton gauche d'un boîtier-réponse, appuyer à droite ou ne pas appuyer du tout), selon des règles apprises au préalable.

La tâche comprenait 8 sessions de 8 séquences, comprenant chacune 12 stimuli. Chaque séquence débutait par la présentation d'une règle d'association visuomotrice qui stipulait les associations stimuli-réponses à mettre en œuvre par le participant au cours de la séquence. Chaque séquence comportait donc une certaine demande en contrôle cognitif. Il existait 6 instructions différentes.

2 tâches étaient proposées par les expérimentateurs permettant chacune de faire varier les quantités d'information épisodique et sensorielle (pour la première tâche), et épisodique et contextuelle (pour la seconde). Nous décrirons chacune de ces tâches en détail dans les pages suivantes.

TÂCHE 1 (« TÂCHE DISQUES », Figure 11):

Les stimuli étaient des disques de couleurs variées. Il était demandé aux sujets de répondre simplement selon la couleur du disque (association stimulus-réponse simple du type couleur → réponse).

Voici les six règles auxquelles devaient se soumettre les sujets :

- (1) : « Droite sauf blanc ». Des disques verts et blancs étaient présentés. Les sujets répondaient à droite pour des disques de couleur verte et devaient ignorer les disques blancs.
- (2) : « Gauche sauf blanc ». Des disques rouges et blancs étaient présentés. Les sujets répondaient à gauche pour des disques de couleur rouge et devaient ignorer les disques blancs.
- (3) : « Deux sauf Blanc ». Des disques verts, rouges et blancs étaient présentés. Les sujets répondaient à droite pour des disques de couleur verte, à gauche pour les disques de couleur rouge et devaient ignorer les disques blancs. Cette séquence était répétée deux fois au cours de chaque session.
- (4) « Droite sauf Bleu ». Des disques bleus, jaunes et violets étaient présentés. Les sujets répondaient à droite pour des disques de couleur jaune ou violet et devaient ignorer les disques bleus.
- (5) « Gauche sauf Jaune ». Des disques bleus, jaunes et violets étaient présentés. Les sujets répondaient à gauche pour des disques de couleur bleue ou violet et devaient ignorer les disques jaunes.

(6) « Deux sauf Violet ». Des disques bleus, jaunes et violets étaient présentés. Les sujets répondaient à gauche pour des disques de couleur jaune, à droite pour les disques de couleur bleue et devaient ignorer les disques violets. Cette séquence était répétée deux fois au cours de chaque session.

L'information sensorielle, représentée par la couleur du disque, déterminait directement la réponse à donner au sein de chaque séquence (droite, gauche ou absent) :

- **Une réponse forcée** : lorsqu'il n'y avait qu'une seule réponse à donner (gauche *ou* droite), la fréquence d'exécution d'une réponse au sein de la séquence était toujours la même (100%). En appliquant le principe de la théorie de l'information, la quantité d'information sensorielle véhiculée par ce type de règle valait 0 bit ($-\log_2(100\%)$). C'était le cas pour les séquences (1), (2), (4) et (5).
- **Deux réponses forcées** : lorsque les signaux sensoriels définissaient deux réponses distinctes au sein de la séquence (gauche *et* droite pour les séquences (3) et (6)), la fréquence d'exécution d'une réponse au sein de la séquence était cette fois-ci égale à 50% : selon la théorie de l'information, l'information sensorielle qu'elle véhiculait valait 1 bit ($-\log_2(50\%)$).

L'information épisodique était déterminée par la règle d'association stimulus-réponse véhiculée par la tâche en cours.

- En ce qui concernait les séquences (1), (2) et (3), les règles d'association

stimulus-réponse étaient toujours les mêmes, à savoir : vert → droite, rouge → gauche et blanc → pas de réponse. La fréquence d'association couleur → réponse à réaliser était donc toujours de 100%. Selon la théorie de l'information, l'information épisodique véhiculée dans ce type de séquence valait 0 bit ($-\log_2(100\%)$).

- En ce qui concernait les séquences (4), (5) et (6), les règles d'association stimulus-réponse étaient variantes : une même couleur pouvait donner lieu, selon la séquence où elle intervenait, à trois réponses différentes : gauche, droite ou pas de réponse. L'information épisodique véhiculée dans ce type de séquence était donc supérieure à 0 bit. Cependant, au cours de chaque session, la séquence (6) était répétée deux fois plus souvent que les séquences (4) ou (5). Ainsi, la fréquence d'association couleur → réponse à donner pour les règles mises en jeu dans les séquences portant les couleurs bleues, jaunes et violettes – les séquences (4), (5) ou (6) – était donc deux fois plus importante pour les séquences (6) que pour les séquences (4) ou (5). En d'autres termes, chaque sujet voyait deux fois plus souvent les associations portées par la séquence (6) (Bleu → droite, jaune → gauche et violet → pas de réponse), que les associations portées par la séquence (4) (Bleu → pas de réponse, jaune → droite et violet → droite) ou celles portées par la séquence (5) (Bleu → gauche, jaune → pas de réponse et violet → gauche). Plus précisément, la fréquence d'association stimulus/réponse portée par les séquences (6) dans l'ensemble de la tâche valait 50% (2 séquences (6) dans chaque session / 4 séquences portant ce type d'association dans chaque session). En

revanche, la fréquence d'association stimulus/réponse portées par les séquences (4) ou (5) dans l'ensemble de la tâche valait 25% (1 séquence (4) ou (5) dans chaque session / 4 séquences portant ce type d'association dans chaque session). Selon la théorie de l'information, l'information épisodique véhiculée dans les séquences portant les règles (6) valait 1 bit ($-\log_2(50\%)$), alors que l'information épisodique véhiculée dans les séquences portant les règles (4) et (5) valait 2 bits ($-\log_2(25\%)$).

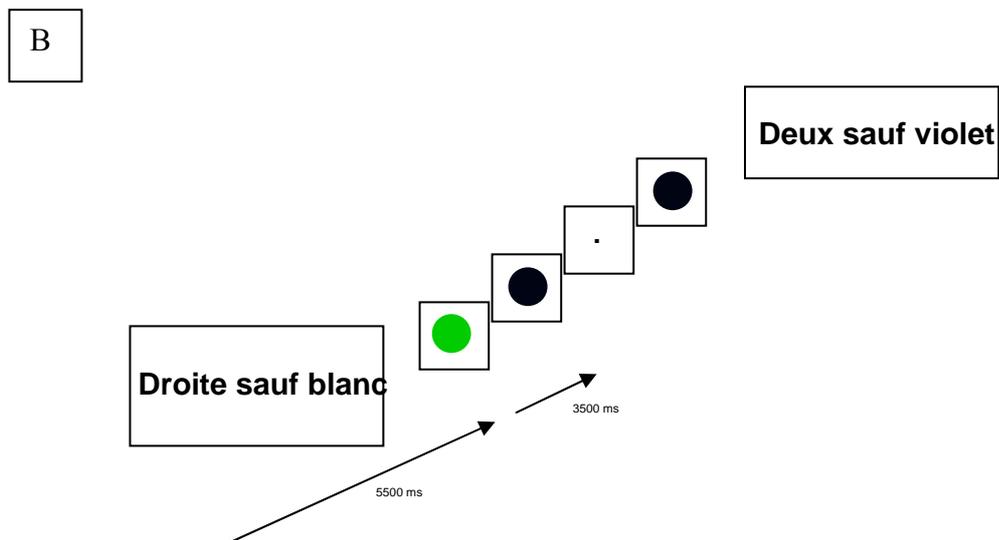
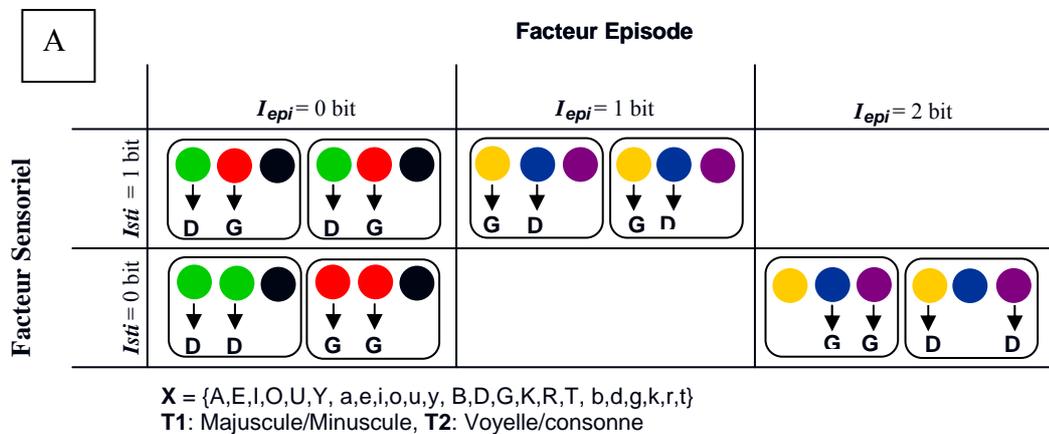


Figure 11 : Paradigme expérimental de la tâche « Disque ».

A : Représentation schématique des différentes conditions expérimentales et des quantités d'information sensorielle et épisodique manipulées.

B : Représentation d'une séquence, précédée d'une instruction.

TÂCHE 2 (TÂCHE « LETTRES », Figure 12).

Les stimuli étaient des lettres de couleurs variées. Ici, la couleur représentait une information de nature contextuelle : elle déterminait le contexte dans lequel le sujet devait réaliser l'une des deux tâches de discrimination suivante :

- **T1 ; discrimination « majuscule/minuscule »**, le sujet devait appuyer à gauche si la lettre était une minuscule, et à droite s'il s'agissait d'une majuscule.
- **T2 ; discrimination « voyelle/consonne »**, le sujet devait appuyer à gauche s'il s'agissait d'une consonne et à droite s'il s'agissait d'une voyelle.

Voici les six règles auxquelles devaient se soumettre les sujets :

(1) : « Maj sauf blanc ». Des lettres vertes et blanches étaient présentées. Les sujets effectuaient la tâche T1 pour les lettres vertes et ignoraient les lettres blanches.

(2) : « Voy sauf blanc ». Des lettres rouges et blanches étaient présentées. Les sujets effectuaient la tâche T2 pour les lettres rouges et ignoraient les lettres de couleur blanche.

(3) : « Deux sauf Blanc ». Des lettres vertes, rouges et blanches étaient présentées. Les sujets effectuaient la tâche T1 pour les lettres vertes, la tâche T2 pour les lettres rouges et ignoraient les lettres de couleur blanche.

(4) : « Maj sauf Bleu ». Des lettres bleues, jaunes et violettes étaient présentées. Les sujets effectuaient la tâche T1 pour les lettres jaunes et

violettes et ignoraient les lettres de couleur bleue.

(5) : « Voy sauf Jaune ». Des lettres bleues, jaunes et violettes étaient présentées. Les sujets effectuaient la tâche T2 pour les lettres de couleur bleues et violettes et ignoraient les lettres de couleur jaune.

(6) : « Deux sauf Violet ». Des lettres bleues, jaunes et violettes étaient présentées. Les sujets effectuaient la tâche T1 pour les lettres de couleur bleue, T2 pour les lettres de couleur jaune et ignoraient les lettres de couleur violette.

Ces différentes règles faisaient varier les quantités d'information contextuelles et épisodiques au cours de l'expérimentation.

L'information sensorielle (la qualité des lettres présentées, i.e. le fait que la lettre est une consonne, une voyelle, une majuscule ou une minuscule) était maintenue constante au cours de cette tâche, puisque les lettres étaient randomisées au sein de l'expérience.

L'information contextuelle, représentée par la couleur de la lettre, déterminait le type de tâche (T1 et/ou T2) à réaliser.

- **Une tâche forcée** : lorsqu'il n'y avait qu'un seul type de tâche à réaliser dans la séquence (T1 ou T2), cette tâche à exécuter déterminée par le facteur contexte était toujours la même (100%). En appliquant la théorie de l'information, la quantité d'information contextuelle véhiculée par ce type de règle valait 0 bit ($-\log_2(100\%)$). C'était le cas pour les séquences (1), (2), (4) et (5).

- **Deux tâches forcées** : lorsque les signaux contextuels définissaient deux tâches de discrimination distinctes (T1 et T2 pour les séquences (3) et (6)), la fréquence d'exécution d'une tâche au sein de la séquence était cette fois-ci égale à 50% : selon la théorie de l'information, l'information contextuelle qu'elle véhiculait valait 1 bit ($-\log_2(50\%)$).

L'information épisodique était représentée par la règle d'association stimulus-réponse véhiculée par la tâche en cours.

- En ce qui concernait les séquences (1), (2) et (3), les règles d'association couleur-tâche à réaliser étaient toujours les mêmes, à savoir : vert→T1, rouge→T2 et blanc→ pas de réponse. La fréquence d'association couleur→type de tâche à réaliser était donc toujours de 100%. Selon la théorie de l'information, l'information épisodique véhiculée par ce type de tâche valait 0 bit ($-\log_2(100\%)$).
- En ce qui concernait les séquences (4), (5) et (6), les règles d'association couleur-tâche à réaliser étaient variantes : une même couleur pouvait donner lieu, selon la séquence où elle intervenait, à trois réponses différentes : gauche, droite ou pas de réponse. L'information épisodique véhiculée dans ce type de séquence était donc supérieure à 0 bit. Cependant, au cours de chaque session, la séquence (6) était répétée deux fois plus souvent que les séquences (4) ou (5). Ainsi, la fréquence d'association couleur → tâche à réaliser pour les règles mises en jeu dans les séquences portant les couleurs bleues, jaunes et violettes – les séquences (4), (5) ou (6) – était donc deux fois plus importante pour les

séquences (6) que pour les séquences (4) ou (5). En d'autres termes, chaque sujet voyait deux fois plus souvent les associations portées par la séquence (6) (Bleu → T1, jaune → T2 et violet → pas de réponse), que les associations portées par la séquence (4) (Bleu → pas de réponse, jaune → T1 et violet → T1) ou celles portées par la séquence (5) (Bleu → T2, jaune → pas de réponse et violet → T2). Plus précisément, la fréquence d'association couleur/tâche portée par les séquences (6) dans l'ensemble de l'expérience valait 50% (2 séquences (6) par session / 4 séquences portant ce type d'association dans chaque session). En revanche, la fréquence d'association couleur/tâche portée par les séquences (4) ou (5) dans l'ensemble de l'expérience valait 25% (1 séquence (4) ou (5) par session / 4 séquences portant ce type d'association dans chaque session). Selon la théorie de l'information, l'information épisodique véhiculée dans les séquences portant les règles (6) valait 1 bit ($-\log_2(50\%)$), alors que l'information épisodique véhiculée dans les séquences portant les règles (4) et (5) valait 2 bits ($-\log_2(25\%)$).

		Facteur Episode		
		$I_{epi} = 0$ bit	$I_{epi} = 1$ bit	$I_{epi} = 2$ bit
Facteur Contexte	$I_{cont} = 1$ bit			
	$I_{cont} = 0$ bit			

X = {A,E,I,O,U,Y, a,e,i,o,u,y, B,D,G,K,R,T, b,d,g,k,r,t}
T1: Majuscule/Minuscule, T2: Voyelle/consonne

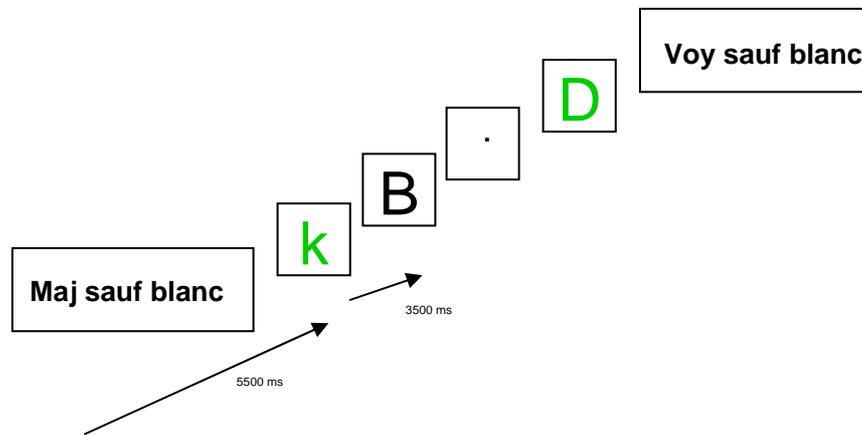


Figure 12 : Paradigme expérimental de la tâche « Lettres ».

A : Représentation schématique des différentes conditions expérimentales et des quantités d'information contextuelle et épisodique manipulées.

B : Représentation d'une séquence, précédée d'une instruction.

Un aperçu détaillé de ce paradigme montre qu'il est donc pour le moins complexe : il fait intervenir plusieurs facteurs, croisés selon la tâche à réaliser (disque ou lettre) et fait varier la quantité d'information véhiculée par chacun de ces facteurs au moyen de la théorie de l'information.

Voici pourtant un exemple susceptible de démontrer la validité écologique du modèle en cascade (Jones, 2003) :

- Lorsque le téléphone sonne (stimulus sensoriel) et que je suis chez moi (contexte immédiat habituel, routinier), l'information sensorielle perçue est associée à une réponse motrice particulière contrôlée par le cortex prémoteur (**contrôle sensoriel**) : je réponds au téléphone.
- Si par contre le téléphone sonne et que je ne suis pas chez moi, l'information contextuelle non routinière 'je ne suis pas chez moi' est contrôlée par la région caudale du cortex préfrontal latéral, qui va elle-même sélectionner une réponse adaptée à cette nouvelle situation dans le cortex prémoteur, inhibant la réponse donnée dans l'exemple précédent : dans cette situation, je ne répondrai pas au téléphone (**contrôle cognitif contextuel**).
- Enfin, si le téléphone sonne alors que je suis chez un ami qui, sous la douche, m'a demandé de répondre au téléphone s'il sonnait, alors cette instruction passée à prendre en compte – une information de nature épisodique par définition – est contrôlée par la région rostrale du cortex préfrontal latéral, qui va elle-même sélectionner l'association stimulus-réponse pertinente en accord avec l'instruction donnée par mon ami : je vais cette fois répondre au téléphone (**contrôle cognitif épisodique**).

Dans la tâche de Koechlin, l'ensemble des participants présentait un taux d'erreurs très faible, inférieur à 3% (Koechlin et al., 2003), ce qui montre qu'ils avaient parfaitement assimilé les règles de la tâche. Du reste, pour que les résultats des participants ne soient pas influencés par un biais d'apprentissage (qui serait dû au fait que les sujets apprennent encore à faire la tâche pendant la passation de l'expérience dans le scanner), les expérimentateurs ont fait passer l'ensemble des tâches aux sujets la veille de leur rendez-vous IRM, en continuant l'entraînement jusqu'à ce qu'ils les maîtrisent parfaitement.

Les résultats obtenus par Koechlin et al. étaient conformes aux prédictions attendues :

- **Sur le plan comportemental.**

Les temps de réactions étaient d'autant plus lents que (1) la demande en contrôle cognitif était importante et (2) que le niveau de contrôle cognitif engagé était hiérarchiquement supérieur (contrôle épisodique > contextuel > sensoriel). Il n'y avait pas d'interaction entre les différents niveaux de contrôle (figure 13).

- **Sur le plan des activations cérébrales.**

Le niveau de contrôle épisodique engageait la mise en jeu des régions rostrales et caudales du cortex préfrontal latéral ainsi que du cortex prémoteur, le niveau de contrôle contextuel engageait la mise en jeu des régions caudales du cortex préfrontal ainsi que du cortex prémoteur, tandis que le niveau de

contrôle sensoriel n'engageait que la mise en jeu des régions prémotrices (figure 13). Au sein de chaque région (rostrale, caudale et prémotrice), les auteurs n'ont pas retrouvé d'interaction entre les facteurs épisode, contexte et sensoriel.

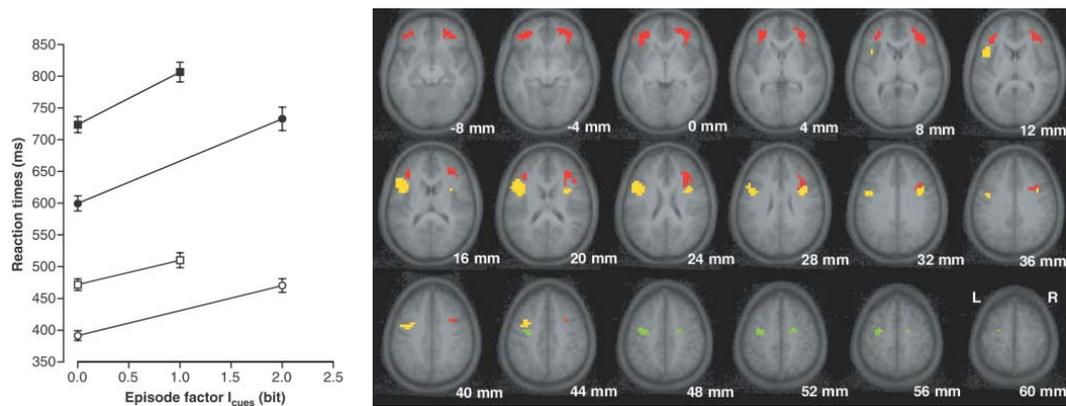


Figure 13 : Principaux résultats de l'étude séminale de Koechlin et al. (2003).

Partie gauche : temps de réaction en fonction de la quantité d'information épisodique. Carrés noirs : $I_{con}=1bit$. Ronds noirs : $I_{con}=0bit$. Carrés blancs : $I_{sti}=0bit$. Ronds blancs : $I_{sti}=1bit$.

Partie droite : activations cérébrales. Rouge : activations mises en jeu lors du contrôle épisodique, mais pas contextuel. Jaune : activations mises en jeu lors du contrôle contextuel, mais pas sensoriel. Vert : activations mises en jeu lors du contrôle sensoriel.

Tiré de Koechlin et al., 2003.

Tout l'intérêt du modèle en cascade réside en ce qu'il parvient à réunir les théories du contrôle top-down attentionnel – basées sur l'intégration fonctionnelle au sein du cortex préfrontal latéral – ainsi que les théories établissant une subdivision au sein du cortex préfrontal latéral. Plus récemment encore, ce modèle hiérarchique du cortex préfrontal latéral a été étendu au cortex préfrontal médial mis en jeu dans les choix motivés (Kouneiher et al., 2009), à la région caudale du cortex préfrontal latérale (Koechlin and Jubault, 2006) mise en jeu dans la sélection des plans d'action pertinents à chaque instant, ainsi qu'au cortex

préfrontal fronto-polaire (Koechlin and Summerfield, 2007). Enfin, des résultats préliminaires tendraient à démontrer (1) que les régions du cortex préfrontal mises en jeu pendant l'exécution du contrôle cognitif s'activent également pendant la préparation du contrôle cognitif et (2) qu'à chacune des régions préfrontales mises en jeu dans chacun des niveaux de contrôle cognitif de la tâche de Koechlin et al. correspond une région particulière du cortex pariétal postérieur, ce dernier résultat vérifiant particulièrement le modèle de Fuster (Ody, en préparation).

Ainsi, en proposant des conditions expérimentales distinctes permettant de faire varier différents niveaux de contrôle cognitif (sensoriel, contextuel et épisodique), les auteurs ont pu mettre en évidence une cascade d'activations selon un axe rostro-caudal au sein du cortex frontal. Or, ce nouveau modèle est susceptible de répondre en tout point aux questions que nous nous sommes posées plus haut concernant l'architecture du contrôle cognitif au sein du cortex préfrontal dans la schizophrénie (Barch, 2005). De nouvelles subdivisions du cortex frontal sont effectivement proposées, et elles nous semblent pertinentes à étudier chez le patient schizophrène car elles pourraient permettre de définir plus précisément l'organisation du contrôle cognitif au sein du cortex préfrontal selon la nature temporelle de l'information à traiter. Voici d'ailleurs les principales prédictions des désordres du contrôle cognitif que nous pourrions retrouver en faisant passer les tâches de Koechlin à des patients schizophrènes, prédictions réalisées en fonction de la littérature actuelle :

- Le niveau de **contrôle sensoriel** pourrait être relativement préservé dans la schizophrénie, comme le suggèrent certaines études évaluant les performances des schizophrènes pour le traitement des informations sensorielles (tâche de discrimination de couleurs de stimuli (Posada and Franck, 2002).

- En outre, nous avons cité plus haut un certain nombre d'études montrant que le traitement des informations contextuelles était particulièrement atteint dans la maladie. Le niveau de **contrôle contextuel** devrait donc être perturbé dans la schizophrénie.

- Enfin, une littérature abondante souligne aussi l'importance des troubles de la mémoire épisodique – ou mémoire à long terme des événements personnels vécus – dans la schizophrénie (Danion et al., 2007). Or, ces troubles de la mémoire épisodique pourraient être liés, au moins pour partie, aux perturbations du contrôle cognitif dont souffrent les patients schizophrènes (Ragland et al., 2009). Le niveau de **contrôle épisodique** devrait donc lui aussi être touché dans la schizophrénie.

6. Problématique de la thèse

La problématique de cette thèse concerne l'architecture du contrôle cognitif au sein du cortex préfrontal latéral chez le patient schizophrène. Nous utiliserons le modèle en cascade de Koechlin et collaborateurs, vérifiant une organisation hiérarchique du contrôle cognitif selon un axe rostro-caudal au sein du cortex préfrontal latéral. Plus précisément, nous tâcherons de décrire :

(1) les niveaux de contrôle spécifiquement atteints dans la maladie,

(2) les corrélats neuronaux de ces dysfonctionnements

(3) la relation entre les niveaux de contrôle éventuellement atteints dans la maladie et les caractéristiques cliniques des malades (i.e. les symptômes de la maladie).

Une équipe de notre laboratoire (Chambon et al., 2008) a ainsi fait passer aux patients le protocole expérimental mis en œuvre par Koechlin et al. (Koechlin et al., 2003). Les performances comportementales montrent que les patients n'étaient pas déficients par rapport aux contrôles lorsqu'ils devaient contrôler des informations de nature épisodique et sensorielle. En revanche, l'introduction dans la tâche d'informations à contrôler de nature contextuelle détériorait les performances des patients au point de les rendre significativement différentes de celles des contrôles. Il semblerait donc que le traitement de l'information contextuelle immédiate, plus que celui de l'information épisodique ou sensorielle, soit déficitaire chez les patients, et soit à l'origine de l'inefficience du contrôle cognitif dans la schizophrénie. Par ailleurs, ce contrôle contextuel défectueux a été

relié au syndrome de désorganisation chez les patients schizophrènes (Chambon et al., 2008). De fait, ces résultats laissent à penser que la région caudale du cortex préfrontal – dévouée au contrôle des informations contextuelles – est dysfonctionnelle dans la maladie, et que cette dysfonction pourrait être reliée au syndrome de désorganisation.

Enfin, l'introduction d'un niveau de contrôle contextuel dans la tâche « Lettres » perturbait de manière significative le contrôle des informations épisodiques (alors que ce dernier n'était pas perturbé dans la tâche « Disques ») (Chambon et al., 2008). Lors de la mise en jeu du contrôle épisodique dans la tâche « Lettres », on devrait observer un déficit de l'interaction fonctionnelle des régions rostrales vers les régions caudales du cortex préfrontal chez le patient schizophrène.

Nous avons testé ces hypothèses en utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle pour évaluer les activations du cortex préfrontal latéral chez des patients schizophrènes et des sujets témoins appariés pendant la passation de la tâche « Lettres », modélisant les niveaux de contrôle de nature contextuel et épisodique (Barbalat et al., 2009). Cette tâche a été adaptée du paradigme expérimental de Koechlin et al. Nos hypothèses principales étaient que, chez les patients schizophrènes, (1) les régions **caudales** du cortex préfrontal latéral devraient être insuffisamment modulées par les informations de nature **contextuelle** (étude 1), (2) cette dysfonction des régions caudales devrait être associée au **syndrome de désorganisation** (étude 1), et (3) la **connectivité** entre les régions

rostrales et caudales du cortex préfrontal lors de la mise en jeu du contrôle épisodique devrait être défectueuse (étude 2).

Nous avons par ailleurs investigué deux autres dimensions du contrôle cognitif, dans le cadre d'études annexes que nous avons menées récemment, concernant :

- la **préparation du contrôle cognitif** au sein des régions cérébrales localisées dans le cortex préfrontal latéral (étude 3). Au cours de certaines tâches de flexibilité mentale nécessitant un *switch* d'une instruction à une autre, certaines études soulignent en effet le rôle prépondérant joué par les perturbations du contrôle des informations de nature contextuelle pendant la phase de préparation du contrôle cognitif (où l'instruction de la nouvelle tâche est donnée) dans les mauvaises performances comportementales des patients schizophrènes (Meiran et al., 2000). Notre étude s'attachera donc à observer les éventuelles différences d'activations des régions caudales du cortex préfrontal latéral entre patients schizophrènes et sujets sains lors de la phase de préparation du contrôle cognitif et de les relier aux principaux symptômes de la maladie. Nous nous attendons à ce que d'une part la région caudale du cortex préfrontal soit dysfonctionnelle pendant la préparation du contrôle contextuel, et d'autre part que ces dysfonctions soient reliées au syndrome de désorganisation.
- La **contribution du cortex pariétal postérieur** dans les troubles du contrôle cognitif chez le patient schizophrène (étude 4). Nous avons évoqué plus haut l'importance de cette région cérébrale dans l'exercice du contrôle

cognitif. Plus précisément, des études ont vérifié que les régions du cortex pariétal postérieur étaient impliquées dans la sélection des informations pertinentes au sein du stimulus d'entrée (contrôle dit attentionnel), alors que les régions du cortex latéral préfrontal seraient davantage impliquées dans la sélection des représentations comportementales et des plans d'action pertinents pour la tâche en cours (contrôle dit exécutif) (Fuster, 2001). A un plus bas niveau des fonctions d'exercice du contrôle cognitif, il pourrait donc être utile d'étudier (1) la spécialisation fonctionnelle du cortex pariétal postérieur ainsi que (2) la connectivité fonctionnelle entre les régions du cortex pariétal postérieur et les régions du cortex latéral préfrontal.

RESULTATS

1. PREMIERE ETUDE : Organisation du contrôle cognitif au sein du cortex préfrontal latéral dans la schizophrénie (Barbalat, Chambon, Franck, Koechlin & Farrer, Archives of General Psychiatry, 2009).

Article 1 : Organization of cognitive control within the lateral prefrontal cortex in schizophrenia

Organization of Cognitive Control Within the Lateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia

Guillaume Barbalat, MSc, MD; Valerian Chambon, MSc; Nicolas Franck, MD, PhD; Etienne Koechlin, PhD; Chloé Farrer, PhD

Context: Cognitive control is highly affected in schizophrenia, but its overall functional architecture remains poorly understood. A recent study demonstrated that, in healthy subjects, cognitive control is functionally organized within the lateral prefrontal cortex (LPFC) as a cascade of representations ranging from premotor to anterior LPFC regions according to stimuli, the present perceptual context, and the temporal episode in which stimuli occur.

Objective: To determine the functional hierarchical organization of cognitive control within the LPFC in patients with schizophrenia.

Design: Case-control study.

Setting: Hospital-based research units.

Participants: Fifteen schizophrenic patients and 14 controls.

Main Outcome Measures: Behavioral performance and regional brain activity as measured by functional magnetic resonance imaging during a task, varying the amount of information conveyed by episodic and contextual signals.

Results: In patients and healthy controls, activity in caudal LPFC regions varied as episodic and contextual signals, whereas rostral LPFC regions only exhibited an episodic effect. However, patients made more errors than controls when information conveyed by contextual and episodic signals increased. These impairments were related to hypoactivation in caudal LPFC regions and hyperactivation in rostral LPFC regions, respectively. Activation in caudal LPFC regions negatively correlated with the disorganization syndrome score of patients.

Conclusions: In schizophrenic patients, the architecture of cognitive control follows the cascading organization from rostral LPFC regions to caudal LPFC and premotor regions depending on the temporal framing of action and events. We found, however, that immediate contextual signals insufficiently bias the caudal LPFC activity required to select the appropriate behavioral representation. This specific deficit could thus alter the internal consistency of schizophrenic patients' behavior. To compensate for this weakening of contextual influence, schizophrenic patients may inefficiently use temporal episodic information through higher activation in rostral LPFC regions.

Arch Gen Psychiatry. 2009;66(4):377-386

Author Affiliations: Centre de Neurosciences Cognitive, Université de Lyon, CNRS (Drs Barbalat, Franck, and Farrer, and Mr Chambon), and Centre Hospitalier le Vinatier (Dr Franck), Lyon, France; and Inserm, Université Pierre et Marie Curie and Ecole Normale Supérieure, Paris, France (Dr Koechlin).

DISTURBANCES OF COGNITIVE control, the ability to coordinate thoughts and actions in relation to internal goals, are robustly associated with schizophrenia and are thought to play a key role in patients' maladaptive and perseverative behaviors.^{1,2} The neural substrates of these deficits have been investigated by numerous studies that have focused on top-down attentional control,^{3,4} working memory,⁵ and episodic memory processes.⁶ In general, these studies reported consistent dysfunctions in various regions of the lateral prefrontal cortex (LPFC) related to impairments in the processing of immediate contextual information,^{7,8} manipulation of information within working memory,⁹⁻¹¹ and information retrieval from episodic memory.¹²⁻¹⁴ Despite these notable advances, func-

tional divisions of cognitive control within schizophrenic patients' LPFC remain poorly understood. In particular, researchers have failed to clearly describe (1) how the different temporal modules of cognitive control (particularly those related to episode and context) interact and are functionally organized within specialized LPFC subsystems and (2) how dysfunctions in those areas could be related to clinical symptoms.¹⁵

To investigate the overall organization of cognitive control within the LPFC in schizophrenia, we used a unified modular model proposed by Koechlin et al¹⁶ in which representations are distributed in the LPFC according to their temporal structure rather than their content or internal complexity. Specifically, Koechlin et al showed that the LPFC is organized as a cascade of executive processes (from

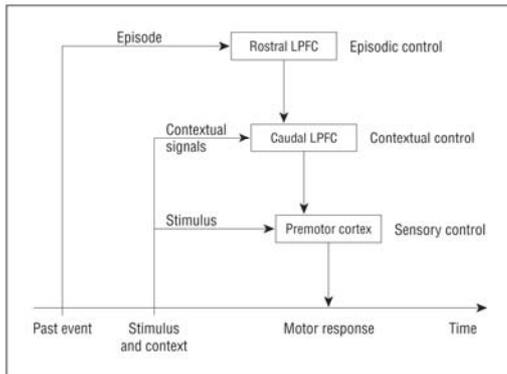


Figure 1. The cascading architecture of cognitive control within the lateral prefrontal cortex (LPFC). The multistage organization of information processing includes a sensory control level involved in selecting the motor responses that are the most appropriate to specific stimuli. This control is subserved by the lateral premotor regions (typically, Brodmann area [BA] 6). The contextual control level is involved in selecting premotor representations (that is, stimulus-response associations) according to contextual signals that accompany the occurrence of stimuli. This control is subserved by the caudal part of the LPFC (typically, BA 9/44/45). The episodic control level is involved in selecting caudal LPFC representations (task sets or consistent sets of stimulus-response associations evoked in the same context) according to the temporal episode in which stimuli occur. This control is subserved by the rostral part of the LPFC (typically, BA 46/10). Reprinted with permission from the American Association for the Advancement of Science.¹⁶

premotor to anterior LPFC regions) that control behavior according to stimuli, the present perceptual context, and the temporal episode in which stimuli occur (**Figure 1**). Additionally, this model takes into account quantitative variations in the demands of these controls, using a mathematical framework that is based on information theory.^{16,17}

The cascading nature of this model is derived from the idea that each stage maintains active representations that are controlled by higher stages, which exert control on representations in lower stages, thus giving rise to a series of top-down, successive processes involved in controlling the appropriate stimulus-response association. This model offers an account of both top-down attentional and fractionation theories of LPFC function, consistent with findings from various domains within cognitive neuroscience, such as attentional control, working memory, and episodic memory retrieval.¹⁸ The cascade model is supported by a wide variety of evidence from neuroimaging studies in humans and lesion studies in nonhuman primates, including those referring to other hierarchical models of branching cognition.¹⁹⁻²⁴ We believe that the cascade model provides a useful holistic framework in which to investigate the temporal organization of cognitive control within the LPFC in schizophrenia. Using a protocol inspired by this model, Chambon and coworkers²⁵ previously showed that, in schizophrenic patients, a specific deficit occurred when the selection of an appropriate action was biased by immediate contextual cues. This defective contextual control was shown to account for significant variance in disorganization syndrome scores in patients. These results led to the hypothesis that caudal LPFC, the region of the

prefrontal cortex that subserves contextual control, is dysfunctional in schizophrenia and that this dysfunction could be related to the disorganization syndrome.

To test this hypothesis, we used functional magnetic resonance imaging (fMRI) to evaluate LPFC activation in schizophrenic patients and matched healthy participants during a task that modeled contextual and episodic controls. This task was adapted from the experimental paradigm of Koehlin et al.¹⁶ In the healthy group, we first expected that the increasing demands of contextual and episodic controls would have additive cumulative effects on both behavioral reaction times and local brain activations that gradually add up from rostral to caudal LPFC and premotor regions.¹⁶ Second, as has been shown in previous studies, we expected that the increasing demand of both contextual and episodic controls would enhance error rates in schizophrenic patients.²⁵⁻²⁷ Third, as mentioned, we predicted that there would be insufficient modulation of activity in caudal LPFC regions relative to impaired control of contextual information and an association between caudal LPFC regions' dysfunction and the disorganization syndrome in the patient group. Finally, as patients' LPFC activation was shown to reflect a complex interaction between task difficulty and the subjects' motivation to perform the task,^{28,29} we also sought to determine the nature of any differences in regional brain activation when comparing patients and controls with equivalent behavioral accuracy.

METHODS

PARTICIPANTS

Fifteen schizophrenic patients and 15 healthy controls, who were all right-handed (Edinburgh Handedness Survey³⁰) and matched for age, sex, and years of education, were recruited to participate in the fMRI experiment (**Table 1**). These participants were different from those who had participated in Chambon and colleagues²⁵ previous study. After the study was completely described to the participants, written informed consent was obtained, as approved by the local ethics committee. All of the participants were paid for their participation. Diagnosis was confirmed for each patient by an MD- and PhD-level clinical psychiatrist (masked to task performance) based on the Structured Clinical Interview of the *DSM-IV-TR*.³⁴ The clinical state of each patient was assessed using the Scale for the Assessment of Positive Symptoms³⁵ and the Scale for the Assessment of Negative Symptoms³⁶ on the day of testing. Symptoms were grouped into 3 syndromes: reality distortion, psychomotor poverty, and disorganization (Table 1). All patients were clinically stable and treated with only atypical antipsychotic medications. None of the participants had a history of brain trauma, seizure disorder, electroconvulsive therapy, mental retardation, affective disorder, substance abuse, or substance dependence within the past 6 months. In addition to these exclusion criteria, special exclusion criteria for the controls included having a history of an Axis I disorder, having a first-degree relative with a psychotic disorder, and receiving treatment with any psychotropic medication within the past 6 months. One control participant was excluded because of motion artifact (no patients were excluded).

TASK PARADIGM

Subjects had to respond as quickly and accurately as possible to a series of successive colored letters by pressing 1 of 2 re-

Table 1. Clinical and Demographic Characteristics of Schizophrenic Patients and Controls

Characteristic	Mean (SD)		P Value
	Schizophrenic Patients (n=15)	Controls (n=14)	
Male sex, No. (%)	8 (53)	8 (57)	.68
Age, y	35 (10.5)	36 (10.6)	.79
Education, y	11 (1.3)	11 (1.9)	.82
Right-handedness	0.86 (0.09)	0.84 (0.11)	.50
Duration of illness, y	10 (9)		
SANS score	43 (19)		
SAPS score	23 (21)		
Reality distortion score ^a	8 (10)		
Psychomotor poverty score ^b	34 (18)		
Disorganization score ^c	23 (13)		
Chlorpromazine equivalent, ^d mg/d	247 (190)		

Abbreviations: SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS, Scale for the Assessment of Positive Symptoms.

^aSum of the scores for hallucinations and delusions from SAPS.

^bSum of the scores for poverty of speech, flat affect, anhedonia/asociality, and amotivation from the SANS.

^cSum of the scores for formal thought disorder and bizarre behavior from the SAPS and the score for attention from the SANS.^{31,32}

^dDepot doses and daily oral atypical antipsychotic drugs at the time of the examination (risperidone in 6 patients, olanzapine in 3 patients, amisulpride in 3 patients, and aripiprazole in 2 patients) were converted to average daily chlorpromazine-equivalent doses using guidelines described by Woods.³³

None of the patients received a concurrent typical antipsychotic, anticholinergic agent, sedative treatment, mood stabilizer, antidepressant, or other psychotropic agent.

sponse buttons (held in the right and left hands). The experimental design was administered using an 8 × 8 Latin square design consisting of 8 series of stimuli (scanning sessions), each presented in 8 separate blocks (behavioral episodes). A Latin square design was used to control for order of presentation of the blocks and transitions between the blocks. Each block included a series of 12 successive stimuli (duration, 500 milliseconds; onset asynchrony, 3500 milliseconds) preceded by an instruction cue (episodic signal) that lasted 4200 milliseconds. Participants learned the instructions before running the experiment to avoid possible biases due to learning effects during the test session. In each scanning session, the 8 blocks formed 4 distinct experimental conditions that crossed the demands of contextual and episodic controls varied by manipulating the contextual (I_{con}) and the episodic (I_{epi}) factors, respectively. The stimulations were delivered with the software Presentation (Neurobehavioral Systems, Albany, California).

Instruction cues varied from block to block and informed the subjects to make quick responses to colored letters or to withhold a response to a no-go stimulus. Contextual control was manipulated by requiring subjects to make either a lower/upper-case (task 1) or a consonant/vowel (task 2) letter judgment (using the left and right response buttons), the task being determined by the color of the letter (ie, the contextual signal within each block). Episodic control was manipulated by varying the contingencies that linked contextual signals and task sets (Figure 2).

In each block, sequences of contextual signals were pseudorandomized so that 33% of displayed letters were to be ignored. In dual task-set blocks, the ratio of task 1 to task 2 trials was 1. The proportions of 2 successive trials that included identical contextual signals were constant across blocks. Finally, letters were pseudorandomly chosen so that, in each block, the ratio of left- to right-button responses was 1 and the ratio of

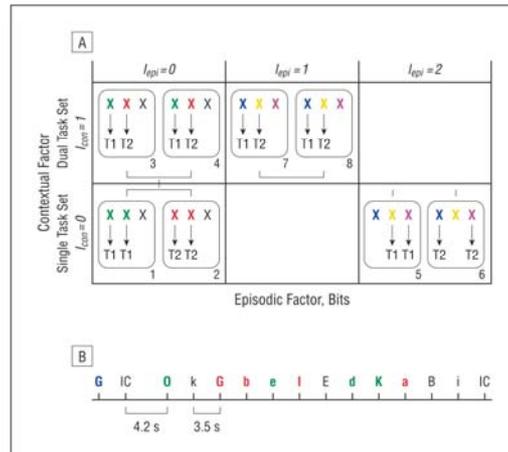


Figure 2. Experimental design of the task paradigm. A. Rounded boxes represent behavioral episodes (1-8) with related stimuli (letters) and instructions. Episodes formed 4 distinct experimental conditions that crossed the episodic factor with the contextual factor. According to the color of the letter (contextual signal), subjects either ignored the letter or performed a vowel/consonant (T1) or lower/upper-case (T2) discrimination task on the letters. For example, in block 1, contextual signals were either green or white. White signals indicated that subjects should ignore the letter. Green signals indicated that subjects should perform task T1 (single task-set episode). When contextual control was low, the task remained the same across the entire block (T1 or T2, single task-set blocks, $I_{con}=0$ bits, blocks 1, 2, 5, and 6); in high-contextual control blocks, the task changed from trial to trial (T1 and T2, dual task-set blocks, $I_{con}=1$ bit, blocks 3, 4, 7, and 8). Episodic control was manipulated by varying the contingencies linking contextual signals and task sets. When the colors involved in the blocks were green, red, and white, the same colors always denoted the same tasks (in blocks 1, 2, 3, and 4, green always denoted T1, red always denoted T2, and white was always "no-go," $I_{epi}=0$ bits). However, when the colors were blue, purple, and yellow, the tasks demanded by each color varied on a block-by-block basis (in blocks 5, 6, 7, and 8, blue, purple, and yellow could all denote T1, T2, or no-go, $I_{epi}>0$ bits). B. Typical episode. IC indicates instruction cues; I_{con} and I_{epi} , contextual and episodic factors.

congruent to incongruent letters (same vs different responses for task 1 and task 2) was 1. Accordingly, sensorimotor control was constant across the experiment.

MRI PROCEDURES AND PREPROCESSING

Images were collected using an 1.5-T MRI system. The fMRI blood oxygenation level-dependent signal was measured using a T2*-weighted echo-planar sequence (repetition time, 2500 milliseconds; echo time, 60 milliseconds; flip angle, 90°). Twenty-six axial slices (thickness, 4 mm; gap, 0.4 mm; field of view, 220 mm; matrix size, 64 × 64; in-plane resolution, 3.4 × 3.4 mm²) were acquired per volume. Following functional image acquisition, a high-resolution T1-weighted anatomical image (repetition time, 1970 milliseconds; echo time, 3.93 milliseconds; 256 × 256 matrix; resolution, 1 × 1 × 1 mm³) was collected for each subject.

Image preprocessing was performed using SPM5 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College London, London, England). For each subject, each of the 8 scanning sessions contained 155 functional volumes after the first 5 scans were rejected to eliminate the nonequilibrium effects of magnetization. All functional volumes were realigned to the first volume to correct for interscan movement. Functional and structural images were coregistered and transformed³⁷ into a standardized, stereotaxic space (Montreal Neurological Institute template).³⁸ Functional data were then smoothed with a 10-mm full-width-at-half-maximum, isotro-

Table 2. Behavioral Performance in Each Group of Subjects and in Matched Performance Subgroups

Condition	Measure	Mean (SD)	
		Controls	Schizophrenic Patients
$I_{con} = 0$ bits	Error rate, %	0.9 (1.6)	5.5 (4.3)
$I_{con} = 0$ bits	Reaction time, ms	1005 (177)	1137 (310)
$I_{epi} = 0$ bits	Error rate, %	2.0 (2.1)	9.5 (6.2)
$I_{con} = 1$ bit	Reaction time, ms	1369 (199)	1507 (278)
$I_{epi} = 1$ bit	Error rate, %	3.3 (2.8)	17.5 (13.6)
$I_{con} = 1$ bit	Reaction time, ms	1468 (186)	1608 (278)
$I_{epi} = 2$ bits	Error rate, %	7.3 (5.7)	20.2 (12.5)
$I_{con} = 0$ bits	Reaction time, ms	1352 (194)	1538 (283)

Abbreviations: I_{con} and I_{epi} contextual and episodic factors.

pic gaussian kernel and temporally processed in a high-pass filter with a frequency cutoff of 128 seconds. Serial correlations were accounted for by use of an autoregressive model of the first order. To control for possible noise artifacts in the data, we used a weighted least-squares approach, in which we down-weighted images with high noise variance.³⁹

STATISTICAL ANALYSIS

Error rates and reaction times for correct trials acquired during scanning were analyzed using analyses of covariance with subject as a random factor, group as a between-subject factor, context as a within-subject factor, and episode as a within-subject covariate. When significant, interactions were decomposed using *t* tests. To conduct these analyses, we used the statistical software STATISTICA7 (StatSoft Inc, Tulsa, Oklahoma).

For the fMRI data, we first conducted voxelwise exploratory analyses of frontal regions subserving each level of cognitive control (context and episode) in both the schizophrenia and control groups. Using SPM5, statistical parametric *t* score maps were computed from local fMRI signals using a linear multiple regression analysis with conditions (modeled as box-car functions convolved by the canonical hemodynamic response function) and scanning series as covariates.⁴⁰ For all conditions, we defined the preparation phase as the interval between the instruction cue and the presentation of the first stimulus, and the execution phase as the period from the first stimulus until the end of the series of stimuli. In the current study, we analyzed the frontal regions that were engaged in cognitive control exertion during the execution phase. Specifically, regions that demonstrate a contextual effect are those that have higher activation in the dual ($I_{con}=1$ bit) than in the single ($I_{con}=0$ bits) task-set episodes, with $I_{epi}=0$ bits. Regions that demonstrate an episodic effect are regions whose activation parametrically vary with I_{epi} . In a second level of analysis, contrasts were performed using a random-effect model. In each group, we identified regions that showed a contextual effect and regions that showed an effect of episode, but no contextual effect (computed by masking each region related to the episodic effect with the contextual effect, using an uncorrected voxelwise threshold $P < .05$). Montreal Neurological Institute coordinates were transformed to the standard space of Talairach and Tournoux⁴¹ and reported as *t* scores. In accordance with our a priori hypothesis and on the basis of the known distributed functional and structural anatomy of cognitive control,^{16,42,43} we restricted our analyses to the lateral frontal cortex by masking with WFU PickAtlas software.⁴⁴ A voxelwise significance threshold of $P < .05$ was chosen (corrected for the false discovery rate).

We then conducted hypothesis-driven functional regions of interest analyses in the different regions (rostral LPFC, caudal LPFC, and premotor regions) identified by the exploratory analyses in healthy subjects. Activations in the voxel that was the more significant in each of these regions (ie, the peak voxel) were separately entered into univariate repeated-measure analyses of covariance, with subject as a random factor, hemisphere (left vs right) and number of alternatives (single vs dual task set) as within-subject factors, episode ($I_{epi}=0, 1, \text{ or } 2$ bits) as a within-subject covariate, and group (patients vs controls) as a between-subject factor (when performing between-group analyses). When significant, interactions were further assessed using *t* tests. For schizophrenic patients, we also tested correlations between brain activity and the 3 symptom syndromes (reality distortion, psychomotor poverty, and disorganization) using the Pearson test. To conduct these analyses, we used STATISTICA7.

RESULTS

BEHAVIORAL ANALYSIS

Reaction Times

The analysis of covariance performed on reaction times showed significant effects of episode ($F=100.16, P < .001$) and context ($F=197.89, P < .001$), revealing slower reaction times as the demands of cognitive controls increased. Patients' reaction times, however, did not deteriorate in a manner that was distinct from the controls' as the demands of contextual and episodic controls increased (all interactions with group factor: $F < 0.67, P > .05$), indicating that varying the amount of information conveyed by contextual and episodic signals did not increase patients' reaction times more than it did in the control group (**Table 2** and **Figure 3A** and **B**).

Error Percentages

Participants' error percentages were found to significantly increase with the contextual ($F=4.16, P < .05$) and episodic ($F=66.23, P < .001$) factors. Significant interactions between group and cognitive factors were observed in both the contextual ($F=4.58, P < .05$) and the episodic ($F=13.26, P < .001$) factors. These effects were due to a greater decrement in performance among patients than controls regarding both the episodic and contextual factors (Table 2 and Figure 3C and D). Patients performed worse than controls for $I_{con}=0$ and 1 bit and for $I_{epi}=0, 1, \text{ and } 2$ bits (all $t > 3.50, P < .002$). Finally, by comparing reaction times and error percentages in the first and second parts of episodes, we found that no effect significantly varied across the episodes (all interactions, $F < 1.92, P > .05$), indicating that cognitive control was recurrently exerted across episodes and that there was not a learning effect within the blocks for patients relative to controls.

fMRI ANALYSIS

Exploratory Voxelwise Contrasts

In controls, frontal regions that showed an effect of context were found bilaterally in the caudal LPFC (Brod-

mann area 9/44/45, inferior/middle frontal gyrus) and premotor cortex (Brodmann area 6, middle frontal gyrus). Frontal regions that exhibited an episodic, but not contextual, effect were found bilaterally in the rostral LPFC (Brodmann area 10/46, inferior/middle frontal gyrus) (Figure 4A and B and Table 3).

In patients, frontal regions that showed a contextual effect were found bilaterally in the caudal LPFC and in the left premotor cortex (however, these peaks were not significant, $P = .09$, false discovery rate-corrected). Frontal regions that exhibited an episodic, but not contextual, effect were found bilaterally in the rostral, caudal, and premotor regions (Figure 4A and B and Table 3).

Functional Region of Interest Analyses

To examine the group effects from the series of exploratory voxelwise contrasts, fMRI signal changes for each subject were extracted for each of the 3 LPFC regions identified in the healthy group (Table 3). In controls as in patients, activations in rostral LPFC regions linearly varied with the episodic factor only ($F > 5.4$, $P < .05$), though in patients, this effect was only observed in the right hemisphere. In both groups, activations in these regions were independent of context ($F < 1.5$, $P > .05$). Moreover, between-group analyses revealed a main group effect ($F = 7.1$, $P = .01$), with patients activating these regions to a greater extent than controls (Figure 4D and E). There was no interaction between group and cognitive factors ($F < 1.2$, $P > .05$).

In controls, activations in the caudal LPFC regions linearly varied with episode ($F = 10.6$, $P < .005$) and context ($F = 19.3$, $P < .001$). In patients, activations in these regions only varied with the episodic factor ($F = 5.0$, $P < .05$), independent of context ($F = 0.8$, $P > .05$). There was no interaction between episode and context in any group ($F < 0.2$, $P > .05$). Moreover, between-group analyses showed a significant group \times context interaction ($F = 9.8$, $P < .005$) (Figure 4C, F, and G) but not a significant group \times episode interaction or a main group effect ($F < 2.9$, $P > .05$). Planned contrasts using t tests revealed that controls activated these regions to a greater extent in the dual task-set condition ($I_{con} = 1$ bit) than in the single task-set condition ($I_{con} = 0$ bits) ($t = 3.2$, $P < .005$), whereas patients did not ($t = 0.5$, $P > .05$).

One could argue that the hypoactivation in the patients' caudal LPFC could result from a bias of the analysis we used because we localized this region of interest from activations found in the healthy group alone. We therefore conducted a between-group analysis on the caudal LPFC activations whose localizations were different in each group. That is, peak-voxel activations for each subject in the healthy group were extracted from the caudal LPFC regions that were specifically identified by the contextual contrast in this group. Conversely, peak-voxel activations for each subject in the schizophrenic group were extracted from the caudal LPFC regions that were specifically identified by the contextual contrast in this latter group ($P < .09$, false discovery rate-corrected). Then, these activations were entered into a new analysis of covariance, which still revealed a group \times contextual interaction ($F = 13.5$, $P < .001$) but no main effect of group or an interaction between group and episode ($F < 1.15$, $P > .05$).

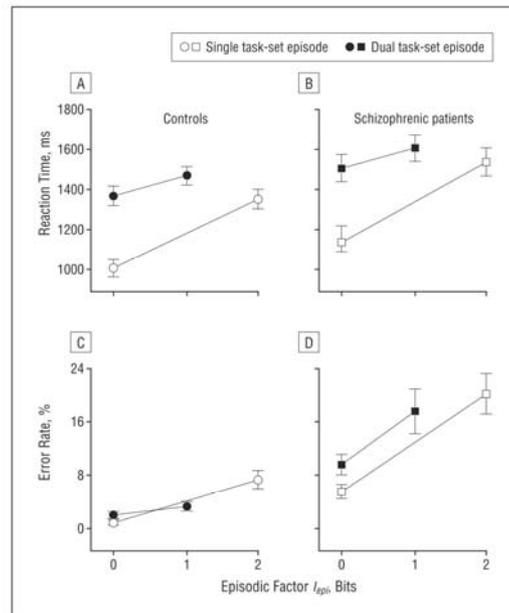


Figure 3. Behavioral results of the task paradigm. Reaction times (A and B) and error rates (C and D) (mean \pm standard error across participants) across experimental conditions.

Region of interest-based analysis performed on activations in premotor regions showed significant effects of episode ($F = 4.0$, $P < .05$) and context ($F = 11.5$, $P = .001$) in controls. In schizophrenic patients, we observed a significant episodic ($F = 5.3$, $P < .05$) but not a contextual ($F = 1.7$, $P > .05$) effect. There was no interaction between episodic and contextual factors in any group ($F < 0.1$, $P > .05$). Between-group analyses revealed neither a significant group effect nor significant interactions between group and cognitive factors ($F < 3.0$, $P > .05$) (Figure 4H and I).

Correlation analyses conducted between the 3 syndromes scores (reality distortion, disorganization, and psychomotor poverty) and fMRI signal change in these regions revealed a significant correlation in caudal LPFC regions for disorganization only ($r = -0.59$, $P < .05$). An increased disorganization score was associated with a decreased signal intensity change. Results from other correlation analyses between each of the 3 syndromes and signal intensity change in rostral LPFC and premotor regions were not significant.

It is noteworthy that schizophrenic patients as well as controls were found to complete some of the blocks by chance. If satisfactory blocks were defined as those completed with an accuracy greater than 65%,¹⁰ a mean of 0.75 blocks per run (standard deviation [SD], 1.06) were considered to be completed with chance in the patients, compared with a mean of 0.12 (SD, 0.32) in the control participants ($P < .05$). Such a difference in performance has been argued to constitute a so-called performance bias for the interpretation of the neuroimaging results. Indeed, in that case, differences in activations could be interpreted as resulting from patients' poor en-

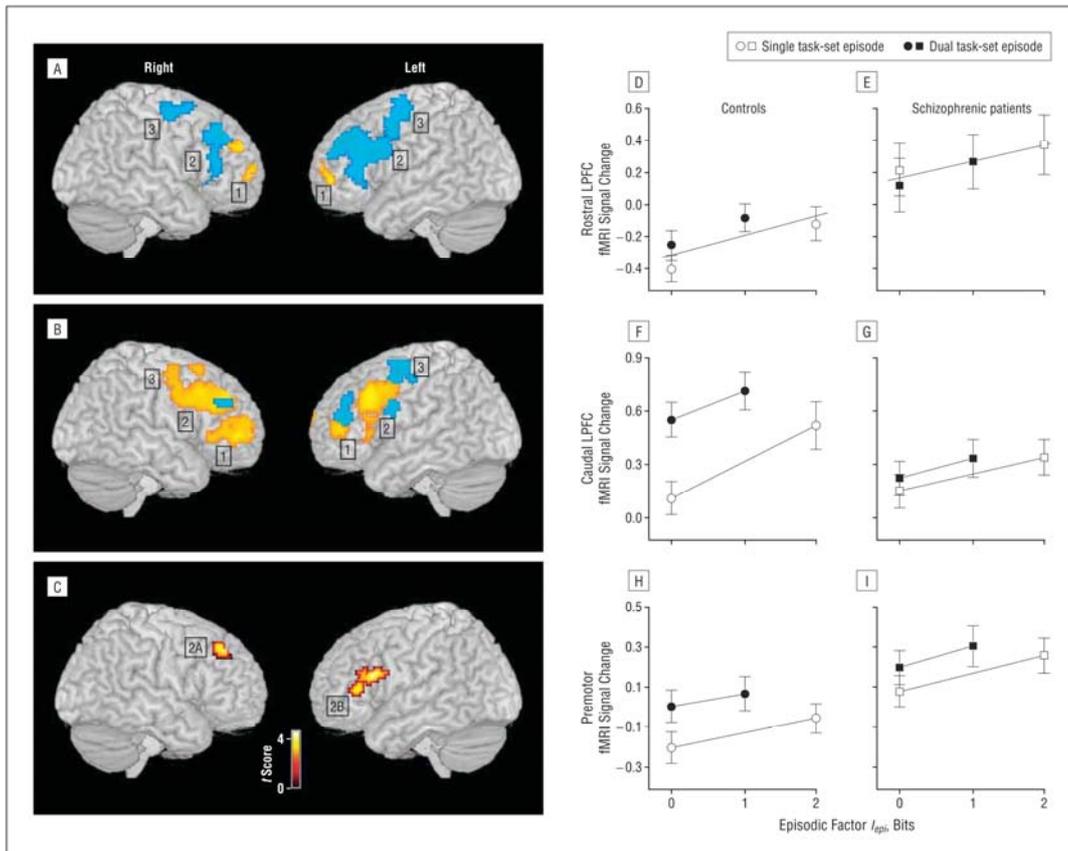


Figure 4. Differences in prefrontal cortex activations between patients with schizophrenia and healthy controls. Topography of brain activation in healthy controls (A) and in patients with schizophrenia (B) (blue indicates regions exhibiting a contextual effect; yellow, regions showing an episodic but no contextual effect; 1, rostral lateral prefrontal cortex [LPFC]; 2, caudal LPFC; 3, premotor cortex). C, Brain regions demonstrating contextual effects that were significantly greater in healthy control participants than in patients with schizophrenia (2A indicates dorsocaudal LPFC; 2B, ventrocaudal LPFC). D-I, Peak-voxel activations (averaged regression coefficients \pm standard errors across participants) in LPFC regions involved in cognitive control in healthy subjects are plotted against the episodic factor. Left and right activations are averaged together. fMRI indicates functional magnetic resonance imaging.

engagement in the task, rather than resulting from a specific cognitive deficit.

One way to control this bias is to remove blocks for which performance is unsatisfactory. When we reran the analysis considering only blocks for which the accuracy was acceptable (ie, accuracy >0.65), we found that there were no behavioral differences between the 2 groups regarding either episode or context ($F < 0.21$, $P > .05$). However, we still found a group effect in rostral LPFC regions ($F = 6.97$, $P < .05$), with patients activating this region more than controls. Likewise, caudal LPFC regions still demonstrated a group \times context interaction ($F = 3.76$, $P = .05$), with patients showing no modulation of activation related to the contextual factor in these regions. Activation in the caudal LPFC was only found to correlate negatively with the disorganization score (Pearson $r = -0.54$, $P < .05$). Finally, there were no differences in fMRI signals in premotor regions between patients and controls.

Another way to address the potential confounding of task performance and group is to match subgroups of pa-

tients and controls based on performance.¹⁵ We therefore performed additional analyses with subgroups of subjects matched for behavioral accuracy (8 patients and 7 controls, $t = 1.72$, $P > .05$) (Figure 5A-D). These analyses generally replicated those already described. In particular, even after selecting subjects with similar performance patterns, patients still underactivated the caudal LPFC regions compared with controls regarding the contextual factor (group \times context interaction: $F = 5.2$, $P < .05$) (Figure 5G and H). Additionally, patients matched for performance had higher activation levels than controls in rostral LPFC regions (main group effect: $F = 5.9$, $P < .05$) (Figure 5E and F). No other effect involving group was significant in any of the 3 regions of interest (Figure 5).

COMMENT

We examined the hierarchical organization of cognitive control within the LPFC based on the temporal framing

Table 3. Within-Group Activation in Frontal Regions Displaying Episodic and Contextual Effects

Lateral Frontal Cortex Region	Estimated BA	Coordinates ^a			t Score ^b	Volume, mm ³	FDR-Corrected P Value
		x	y	z			
Controls							
Contextual effect							
Left middle frontal gyrus, caudal PFC	9	-42	39	36	6.27	37 084 ^c	.04
Left precentral gyrus, premotor cortex	6	-39	0	45	5.74	37 084 ^c	.04
Left inferior frontal gyrus, caudal PFC	44	-45	15	21	5.40	37 084 ^c	.04
Right middle frontal gyrus, caudal PFC	9	42	33	39	5.21	8277 ^d	.04
Right inferior frontal gyrus, caudal PFC	45	30	27	3	4.78	8277 ^d	.04
Right superior frontal gyrus, premotor cortex	6	27	-9	54	5.16	3422	.04
Episodic effect ^e							
Left superior frontal gyrus, rostral PFC	10	-27	54	-3	4.23	185	.04
Right middle frontal gyrus, rostral PFC	46	39	48	30	4.06	740	.04
Right middle frontal gyrus, rostral PFC	10	33	63	9	3.49	139	.04
Schizophrenic Patients							
Contextual effect ^f							
Left middle frontal gyrus, caudal PFC	9	-33	42	12	4.92	2867	.09
Left precentral gyrus, premotor cortex	6	-57	-3	24	4.67	2081	.09
Right middle frontal gyrus, caudal PFC	9	33	36	27	4.41	786	.09
Left precentral gyrus, premotor cortex	6	-45	0	54	4.39	2127	.09
Left superior frontal gyrus, premotor cortex	6	-21	-6	57	4.35	1988	.09
Episodic effect ^g							
Right middle frontal gyrus, caudal PFC	9	42	42	33	5.52	23 814 ^h	.03
Right superior frontal gyrus, premotor cortex	6	30	-9	45	3.36	23 814 ^h	.03
Left middle frontal gyrus, caudal PFC	9	-42	21	33	5.09	14 843	.03
Right middle frontal gyrus, rostral cortex	10	27	51	0	4.77	8046	.03
Left middle frontal gyrus, rostral cortex	46	-36	48	9	4.02	1295	.03
Left superior frontal gyrus, premotor cortex	6	-33	-9	45	3.39	647	.03

Abbreviations: BA, Brodmann area; FDR, false discovery rate; PFC, prefrontal cortex.

^aFrom the stereotaxic atlas of Talairach and Tournoux.⁴¹

^bRegional peak activation representing blood oxygenation–level dependent signal change that reached a threshold of $P < .05$ (corrected for the FDR) in a random-effect analysis.

^cThese peaks belong to the same cluster of activation.

^dThese peaks belong to the same cluster of activation.

^eExcluding contextual effect.

^fThese peaks are nonsignificant but are reported because we wanted to show that the activations are not absent in schizophrenic patients regarding the contextual effect.

^gThese peaks belong to the same cluster of activation.

of action and events in a sample of patients with schizophrenia and a group of matched healthy subjects. We first showed that, in healthy controls, the architecture of cognitive control is organized as a multistage, cascading organization of information processing along a rostrocaudal axis of the LPFC, which is consistent with previous results.^{16,25} In the comparison group, activity in the rostral LPFC only resulted from an effect of episode, whereas activity in the caudal LPFC resulted from effects of both context and episode.

In this cascading architecture, however, schizophrenic patients demonstrated dysfunctional recruitment of specialized areas involved in controlling episodic and contextual information to guide the selection of the appropriate action. Indeed, schizophrenic patients made more errors than controls when information conveyed by both contextual and episodic signals increased (consistent with our previous study²⁵), which was associated with lower activation in the caudal LPFC and higher activation in the rostral LPFC, respectively. Finally, activation in the caudal LPFC—the region subserving contextual control—was associated, as expected, with the disorganization syndrome in the patients' group.

Two methodological issues have typical implications for interpreting specific cognitive functions thought to be impaired in schizophrenia. First, medications used to treat schizophrenia may influence behavioral performance and brain function. However, our findings of both reduced activation in caudal LPFC regions and enhanced activation in rostral LPFC regions in patients are consistent with findings of other studies that included schizophrenic patients who were not taking neuroleptic drugs.^{8,31,45} Therefore, the current pattern of results is likely not due to the treatment patients received.

A second common methodological problem in interpretation of fMRI data in schizophrenic patients is that poor performance may confound changes in functional brain activation.^{28,29} The specific patterns of patient-control differences in prefrontal cortex activation found in this study persisted, however, when compared with conditions in which patients' behavioral performances were matched with those of controls. Thus, the pattern of functional brain activation we observed is unlikely to result from a failure to engage in the task and rather expresses some inherent disturbances in schizophrenia.

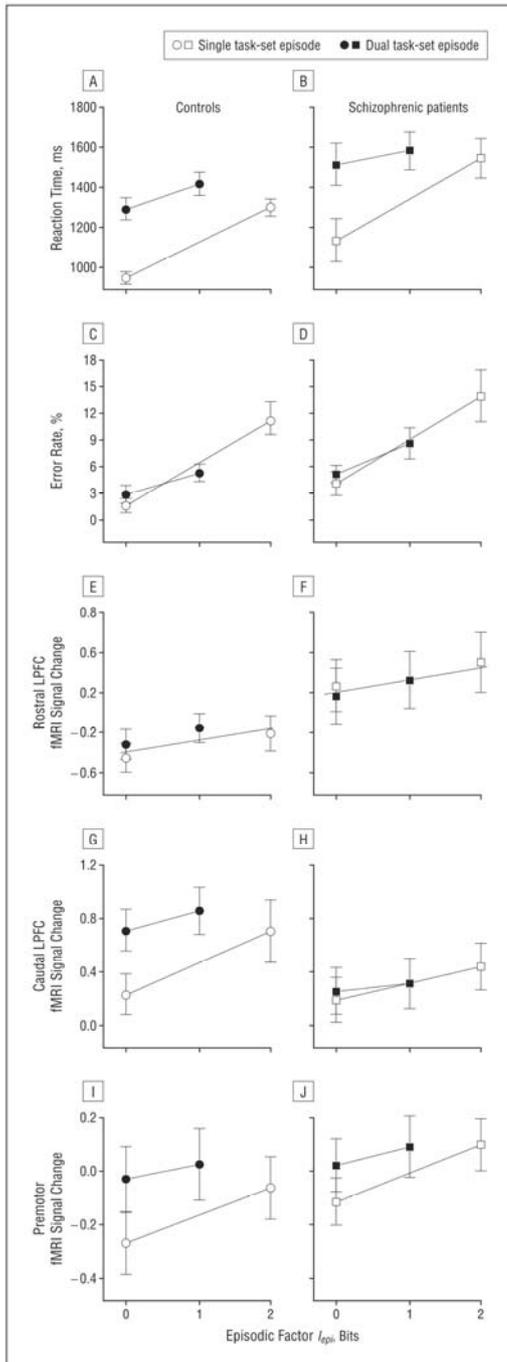


Figure 5. Behavioral and neuroimaging differences between patients with schizophrenia and healthy controls matched for performance. A-D, Behavioral results (mean \pm standard error across participants). E-J, Factorial analyses of regional activations. Peak-voxel activations (averaged regression coefficients \pm standard errors across participants) in lateral prefrontal cortex (LPFC) regions involved in cognitive control in healthy subjects are plotted against the episodic factor. fMRI indicates functional magnetic resonance imaging.

It is worth noting that the box-car design of our study may at least partly confound additional cognitive processes that may have contributed to the differential effects observed between patients and controls.⁴⁶ In particular, the single and dual task-set conditions do not only differ in the demands on contextual control but also in the working memory load during the corresponding task blocks. Indeed, dual task-set blocks require subjects to maintain twice as many stimulus-response mappings (4 vs 2) in mind for the response selection. However, if patients' impaired performances were the consequence of impaired maintenance of contextual signals within working memory, the increasing contextual demand ($I_{con}=0$ bits to $I_{con}=1$ bit) should have had a differential effect on reaction times or error percentages in patients compared with controls between the first and second parts of behavioral episodes, which was not the case.

Results from our study support numerous previous findings from top-down attentional theories of cognitive control,⁴ indicating an association between context-processing impairment, the disorganization syndrome, and dysfunction of caudal LPFC (though only its dorsal part was often found to be disturbed) in schizophrenia.^{7,8,31,45,47-49} Whereas researchers have provided convincing accounts for dysfunction in this area (eg, inappropriate dopaminergic modulation from subcortical systems),^{27,50} they have not clearly described the critical role this region plays in some of the major cognitive and clinical disturbances in schizophrenia.¹⁵ We believe that our study provides such clarification. Indeed, the cascade model considers that the caudal LPFC is functionally organized as a set of processes involved in control of the hierarchical structures of action plans (eg, lower-/upper-case or consonant/vowel discrimination tasks) according to immediate contextual signals (eg, the color of the letter).^{16,51} Therefore, caudal LPFC dysfunction likely affects selection of the appropriate behavioral representation, which might complicate the planning and organization of contextually adapted behaviors. Consequently, this specific problem in the hierarchical monitoring of action could contribute to disharmonious behaviors (ie, maladaptive or perseverative behaviors), which is further corroborated by the negative correlation that we found between the disorganization syndrome score and patients' caudal LPFC activity.

A number of previous investigators have proposed other models for a better characterization of the physiopathologic substrates of impaired cognitive control in schizophrenia. One of those suggests that disturbances in the ability to detect conflict or errors in ongoing processing, which may be due to the function of the anterior cingulate cortex, may lead to deficits in selective attention, ie, the ability to enhance the processing of task-relevant information.^{45,52-55} Such abnormal selective attentional functioning in schizophrenia has been demonstrated by numerous studies using the Stroop task, in which the participant is required to name the color of a stimulus word while ignoring its meaning (eg, the word *red* printed in blue ink).⁵⁶ Interestingly, in the Stroop task, the color of the word could be assimilated to an immediate contextual signal as defined by the cascade model. Indeed, as an intrinsic dimension of the stimulus, the color

is thought to be involved in the control of lower-order, more automatic responses (ie, the meaning of the word). Impaired anterior cingulate conflict monitoring could therefore represent a potential cause for the weakening of contextual influences in schizophrenia,⁴⁵ a hypothesis that should be further investigated in the future.

Another well-known paradigm that shows impaired cognitive control in schizophrenia uses the continuous performance task, in which subjects are presented with a sequence of letters and are instructed to respond to a prespecified probe (X) only if it follows a particular contextual cue (A).^{7,8,31,47,57} In this AX continuous performance task, context processing broadly refers to the ability to represent and maintain task-relevant information in working memory necessary to appropriately process the subsequent target. In this paradigm, contextual control mostly requires overcoming response interference on BX trials, which occur after a very high proportion of A cues. In both the AX continuous performance task and the cascade model, contextual control requires managing conflict between competing stimulus-response mappings but does not involve the maintenance and management of multiple task sets in memory, as is the case in the episodic condition of the present study. In the cascade model, context more closely refers to information associated with the immediate, physical features of the target itself (eg, letter's color), whereas more temporal processes (eg, task instructions) are devoted to episodic control.¹⁸ Based on the cascade model, our previous study revealed that impaired context processing in schizophrenia is specifically related to immediate task-relevant information, the more temporally distant information being adequately controlled in this illness.²⁵

Investigations of LPFC functioning in schizophrenia related to the working memory model have often revealed impaired dorsal LPFC activity (eg, in relation to impaired context processing) but normal^{11,58} or enhanced^{9,10} ventral LPFC activity. In contrast, we showed an impaired recruitment of contextual control by the caudal LPFC in both dorsal and ventral sectors (Figure 4C). Although we cannot formally exclude the possibility that the rather long duration of illness in our patient sample did not contribute to decreases in their ventral LPFC activation,^{8,10} these differences may be justified by variations in the study tasks. Indeed, the cascade model makes no claims about the functional ventrodorsal segregation of the LPFC,¹⁸ whereas tasks that use the working memory paradigm can usually reveal such functional dissociation based on the modality or content of processed information (eg, representation of contextual cues in dorsal LPFC vs phonological storage in the ventral LPFC).^{59,60} Findings from studies that used the working memory model could thus bring into focus the functional organization of the posterior LPFC in schizophrenia. Within this region, which is globally ineffective at controlling immediate contextual signals, patients may have impaired specialization in the dorsal LPFC related to higher-order information processing, and they may try to compensate for this deficit through ventral LPFC activation.⁹

A possible alternative compensatory mechanism is suggested by the higher activation in rostral LPFC—the region subserving episodic control—observed in patients

with schizophrenia despite their impaired behavioral performances while controlling episodic signals. Higher activation in schizophrenic patients' LPFC in the context of normal or impaired performances has often been categorized as cortical inefficiency (graphically represented by an inverted U-shaped function shifted to the left), especially in rostral LPFC regions.^{29,61,62} However, the present results, together with others that have shown reduced dorsal LPFC but enhanced rostral and ventral LPFC activations, suggest an alternative account: cognitive compensation, rather than a mere shift on the inverted U curve.^{9,10,31} Indeed, while the cascade model claims that these regions are involved in selecting caudal LPFC representations, such hyperactivation could be interpreted as a consequence of the additional, though inefficient, effort that patients may expend to retrieve the poorly integrated contextual information.^{31,63,64} This interpretation is corroborated by a previous study from MacDonald et al³¹ that demonstrates that, instead of using context processing, schizophrenic patients may use an inefficient encoding and retrieval episodic strategy—related to enhanced activation in rostral LPFC. In this line of arguments, the disruption of episodic control observed in schizophrenic patients could be the result of an inappropriate binding process between temporal and more immediate aspects of information^{65,66} that may be due to a primary inefficient encoding strategy of contextual cues.

Submitted for Publication: March 28, 2008; final revision received October 30, 2008; accepted November 2, 2008.

Correspondence: Guillaume Barbalat, MSc, MD, Centre de Neuroscience Cognitive, UMR 5229 CNRS, 67 Pinel Blvd, 69675 Bron Cedex, France (gbarbalat@isc.cnrs.fr).

Financial Disclosure: None reported.

Funding/Support: This research was supported by a grant from the Conseil Scientifique de la Recherche, Le Vinatier. Mr Barbalat was supported by grant DEA20050904971 from the Fondation pour la Recherche Médicale.

Additional Contributions: We wish to thank Philippe Domenech, MSc, and Chrystèle Ody, PhD, for their assistance on the data analysis as well as the 4 anonymous reviewers for their helpful comments and suggestions.

REFERENCES

1. Mahurin RK, Velligan DI, Miller AL. Executive-frontal lobe cognitive dysfunction in schizophrenia: a symptom subtype analysis. *Psychiatry Res.* 1998;79(2):139-149.
2. Kravariti E, Dixon T, Frith C, Murray R, McGuire P. Association of symptoms and executive function in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2005;74(2-3):221-231.
3. Shallice T. *From Neuropsychology to Mental Structure.* Cambridge, England: Cambridge University Press; 1988.
4. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:167-202.
5. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci.* 2000;4(11):417-423.
6. Tulving E. Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol.* 2002;53:1-25.
7. MacDonald AW III, Carter CS. Event-related fMRI study of context processing in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 2003;112(4):689-697.
8. Barch DM, Carter CS, Braver TS, Sabb FW, MacDonald A III, Noll DC, Cohen JD. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(3):280-288.
9. Tan HY, Sust S, Buckholz JW, Mattay VS, Meyer-Lindenberg A, Egan MF, Wein-

- berger DR, Callicott JH. Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1969-1977.
10. Tan HY, Choo W, Fones CSL, Chee MWL. fMRI study of maintenance and manipulation processes within working memory in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005;162(10):1849-1858.
 11. Cannon TD, Glahn DC, Kim J, Van Erp TGM, Karlsgodt K, Cohen MS, Nuechterlein KH, Bava S, Shirinyan D. Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(10):1071-1080.
 12. Hofer A, Weiss EM, Golaszewski SM, Siedentopf CM, Brinkhoff C, Kremser C, Felber S, Fleischhacker WW. An fMRI study of episodic encoding and recognition of words in patients with schizophrenia in remission. *Am J Psychiatry*. 2003;160(5):911-918.
 13. Hofer A, Weiss EM, Golaszewski SM, Siedentopf CM, Brinkhoff C, Kremser C, Felber S, Fleischhacker WW. Neural correlates of episodic encoding and recognition of words in unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia: a functional MRI study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(10):1802-1808.
 14. Barch DM, Csernansky JG, Conturo T, Snyder AZ. Working and long-term memory deficits in schizophrenia: is there a common prefrontal mechanism? *J Abnorm Psychol*. 2002;111(3):478-494.
 15. Barch DM. The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1:321-353.
 16. Koehlin E, Ody C, Kounieher F. The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science*. 2003;302(5648):1181-1185.
 17. Shannon CE. A mathematical theory of communication. *Bell Syst Tech J*. 1948;27:379-423, 623-656.
 18. Koehlin E, Summerfield C. An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn Sci*. 2007;11(6):229-235.
 19. Sakai K, Passingham RE. Prefrontal interactions reflect future task operations. *Nat Neurosci*. 2003;6(1):75-81.
 20. Braver TS, Reynolds JR, Donaldson DI. Neural mechanisms of transient and sustained cognitive control during task switching. *Neuron*. 2003;39(4):713-726.
 21. Asaad WF, Rainer G, Miller EK. Task-specific neural activity in the primate prefrontal cortex. *J Neurophysiol*. 2000;84(1):451-459.
 22. Petrides M, Alivisatos B, Evans AC, Meyer E. Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(3):873-877.
 23. Badre D, D'Esposito M. Functional magnetic resonance imaging evidence for a hierarchical organization of the prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci*. 2007;19(12):2082-2099.
 24. Hazy TE, Frank MJ, O'Reilly RC. Towards an executive without a homunculus: computational models of the prefrontal cortex/basal ganglia system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007;362(1485):1601-1613.
 25. Chambon V, Franck N, Koehlin E, Fakra E, Ciuperca G, Azorin J, Farrer C. The architecture of cognitive control in schizophrenia. *Brain*. 2008;131(pt 4):962-970.
 26. Danion JM, Rizzo L, Bruant A. Functional mechanisms underlying impaired recognition memory and conscious awareness in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(7):639-644.
 27. Cohen JD, Servan-Schreiber D. Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychol Rev*. 1992;99(1):45-77.
 28. Ramsey NF, Koning HAM, Welles P, Cahn W, van der Linden JA, Kahn RS. Excessive recruitment of neural systems subserving logical reasoning in schizophrenia. *Brain*. 2002;125(pt 8):1793-1807.
 29. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Dujyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex*. 2000;10(11):1078-1092.
 30. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113.
 31. MacDonald AW III, Carter CS, Kerns JG, Ursu S, Barch DM, Holmes AJ, Stenger VA, Cohen JD. Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):475-484.
 32. Barch DM, Csernansky JG. Abnormal parietal cortex activation during working memory in schizophrenia: verbal phonological coding disturbances versus domain-general executive dysfunction. *Am J Psychiatry*. 2007;164(7):1090-1098.
 33. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(6):663-667.
 34. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
 35. Andreasen NC. *The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Iowa City: University of Iowa Press; 1984.
 36. Andreasen NC. *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City: University of Iowa Press; 1983.
 37. Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline J-B, Heather JD, Frackowiak RSJ. Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp*. 1995;3(3):165-189.
 38. Evans AC, Kamber M, Collins DL, MacDonald D. A MRI-based probabilistic atlas of neuroanatomy. In: Shorvon S, Fish D, Andermann, Bydder GM, Stefan H, eds. *Magnetic Resonance Scanning and Epilepsy*. New York, NY: Springer; 1994: 263-274. NATO Science series A.
 39. Diedrichsen J, Shadmehr R. Detecting and adjusting for artifacts in fMRI time series data. *Neuroimage*. 2005;27(3):624-634.
 40. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline J-B, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp*. 2004;2(4):189-210.
 41. Talairach JTP. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. New York, NY: Thieme Medical Publishers; 1988.
 42. Goldman-Rakic PS. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: Plum F, Mountcastle V, eds. *Handbook of Physiology: The Nervous System V*. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1987:373-417.
 43. Fuster JM. *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe*. New York, NY: Raven Press; 1989.
 44. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*. 2003;19(3):1233-1239.
 45. Snitz BE, MacDonald A III, Cohen JD, Cho RY, Becker T, Carter CS. Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naïve state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2005;162(12):2322-2329.
 46. Friston KJ, Price CJ, Fletcher P, Moore C, Frackowiak RS, Dolan RJ. The trouble with cognitive subtraction. *Neuroimage*. 1996;4(2):97-104.
 47. Barch DM, Carter CS, MacDonald AW III, Braver TS, Cohen JD. Context-processing deficits in schizophrenia: diagnostic specificity, 4-week course, and relationships to clinical symptoms. *J Abnorm Psychol*. 2003;112(1):132-143.
 48. Stratta P, Daneluzzo E, Bustini M, Proserpini P, Rossi A. Processing of context information in schizophrenia: relation to clinical symptoms and wcst performance. *Schizophr Res*. 2000;44(1):57-67.
 49. Perlstein WM, Dixit NK, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2003;53(1):25-38.
 50. Braver TS, Barch DM, Cohen JD. Cognition and control in schizophrenia: a computational model of dopamine and prefrontal function. *Biol Psychiatry*. 1999;46(3):312-328.
 51. Koehlin E, Jubault T. Broca's area and the hierarchical organization of human behavior. *Neuron*. 2006;50(6):963-974.
 52. Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW III, Johnson MK, Stenger VA, Aizenstein H, Carter CS. Decreased conflict- and error-related activity in the anterior cingulate cortex in subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005;162(10):1833-1839.
 53. Carter CS, Mintun M, Nichols T, Cohen JD. Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [¹⁵O]H₂O PET study during single-trial Stroop task performance. *Am J Psychiatry*. 1997;154(12):1670-1675.
 54. Carter CS, MacDonald AW III, Ross LL, Stenger VA. Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. *Am J Psychiatry*. 2001;158(9):1423-1428.
 55. Heckers S, Weiss AP, Deckersbach T, Goff DC, Morecraft RJ, Bush G. Anterior cingulate cortex activation during cognitive interference in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(4):707-715.
 56. Henik A, Sato R. Schizophrenia and the Stroop effect. *Behav Cogn Neurosci Rev*. 2004;3(1):42-59.
 57. Servan-Schreiber D, Cohen JD, Steingard S. Schizophrenic deficits in the processing of context: a test of a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(12):1105-1112.
 58. Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001;158(7):1105-1113.
 59. Petrides M. Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1996;351(1346):1455-1462.
 60. Goldman-Rakic PS. The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1996;351(1346):1445-1453.
 61. Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry*. 2003;160(12):2209-2215.
 62. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, Velligan DI. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2005;25(1):60-69.
 63. Weiss AP, Schacter DL, Goff DC, Rauch SL, Alpert NM, Fischman AJ, Heckers S. Impaired hippocampal recruitment during normal modulation of memory performance in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2003;53(1):48-55.
 64. Heckers S, Rauch SL, Goff D, Savage CR, Schacter DL, Fischman AJ, Alpert NM. Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci*. 1998;1(4):318-323.
 65. Rizzo L, Danion JM, van der Linden M, Grangé D. Patients with schizophrenia remember that an event has occurred, but not when. *Br J Psychiatry*. 1996;168(4):427-431.
 66. Burglen F, Marczewski P, Mitchell KJ, van der Linden M, Johnson MK, Danion J, Salamé P. Impaired performance in a working memory binding task in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2004;125(3):247-255.

2. DEUXIEME ETUDE : Contrôle top-down au sein du cortex préfrontal latéral dans la schizophrénie (Barbalat, Chambon, Ody, Domenech, Franck, Koechlin & Farrer, soumis à Biological Psychiatry, 2009).

Article 2 : Top-down control within the lateral prefrontal cortex in schizophrenia.

TITLE PAGE

Title: Top-down control within the lateral prefrontal cortex in schizophrenia.

Authors: Guillaume BARBALAT, M.D.¹, Valerian CHAMBON, M.Sc.¹,
Chrystèle ODY, Ph.D.³, Philippe DOMENECH, M.Sc.¹, Etienne KOEHLIN,
Ph.D.³, Nicolas FRANCK, M.D., Ph.D.^{1,2} & Chloé FARRER, Ph.D.¹

¹ Centre de Neurosciences Cognitives, Université de Lyon, CNRS, 69675 Lyon, France;

² Centre Hospitalier le Vinatier, Lyon, France;

³ Inserm, Université Pierre et Marie Curie and Ecole Normale Supérieure, 75005 Paris, France.

Keywords: schizophrenia, lateral prefrontal cortex, cognitive control, effective connectivity, episodic memory.

Word count (main text): 1757 (excluding acknowledgments, references and figure legends).

Word count (abstract): 213.

Number of figures: 2

Number of tables: 0.

Number of supplementary material files: 4.

Corresponding author:

Guillaume Barbalat
Centre de Neurosciences Cognitives UMR 5229 CNRS
67, bd Pinel, 69 675 BRON Cedex
France
Fax: +33 (0) 4 37 91 12 10
gbarbalat@isc.cnrs.fr

ABSTRACT

Background

Schizophrenic patients demonstrate impairments in cognitive control, which have been robustly associated with dysfunctions within the lateral prefrontal cortex (LPFC). However, little is known about the functional integration of cognitive control within the LPFC in schizophrenia.

Methods

Using functional magnetic resonance imaging, we investigated the top-down functional architecture of cognitive control within the LPFC in 15 schizophrenic patients and 14 matched healthy controls. We adapted an experimental paradigm that had previously demonstrated that the human LPFC was organized as a cascade of control processes, ranging from anterior to posterior LPFC regions according to episodic and contextual signals, respectively. Effective connectivity within the rostro-caudal axis of the LPFC was assessed and compared between groups using structural equation modeling and psycho-physiological interaction.

Results

Our analyses confirmed that in healthy subjects, activity in the left caudal LPFC regions was under the influence of left rostral LPFC regions during episodic control, but not during contextual control. By contrast, schizophrenic patients failed to demonstrate significant effective connectivity from rostral to caudal LPFC regions in both hemispheres.

Conclusions

Schizophrenic patients inappropriately process episodic information flow along a rostral-caudal axis within the LPFC. This top-down episodic control dysfunction could lead to a disruption of episodic memory that could account for the patients' difficulties in organizing their behavior across time.

INTRODUCTION

Disturbances of cognitive control, the ability to coordinate thoughts and actions in relation to internal goals, have been robustly associated with dysfunctions within the lateral prefrontal cortex (LPFC) in schizophrenia. An increasing number of studies have investigated the functional specialization within the patients' LPFC related to the different modules of cognitive control, using a wide variety of task paradigms either focusing on context processing, manipulation of information within working memory or episodic memory retrieval (Barch et al., 2001).

Despite these notable advances, we believe that a better understanding of cognitive control dysfunctions in schizophrenia would benefit from the investigation of functional integration (the interaction of functionally specialized neuronal systems) on top of functional specialization within the LPFC. Such an investigation could indeed characterize more precisely the dysfunctional use of different cognitive control modules in schizophrenia, mediated by the influence that one neuronal system within the LPFC exerts over another. However, to the best of our knowledge, no neuroimaging data exist that specifically target functional interaction between distinct specialized regions within the LPFC in schizophrenic patients.

In the present study, we used a unified modular model – the so-called ‘cascade model’ – that draws upon concepts from information theory to investigate the top-down connectivity between the LPFC subsystems in schizophrenia (Koechlin and Summerfield, 2007 ; Koechlin et al., 2003). The ‘cascading’ nature of this model is derived from the idea that the LPFC is

organized along a rostro-caudal axis as a series of top-down successive processes, which control behavior according to the temporal structure of information (Supplementary Figure 1).

We previously used this model to demonstrate that, in schizophrenic patients, immediate contextual signals insufficiently bias the caudal LPFC to select the appropriate behavioral representation, a specific deficit that could alter the internal consistency of schizophrenic patients' behavior (Barbalat et al., 2009). By contrast, we found higher activation in rostral LPFC despite impaired behavioral performances when controlling episodic signals. This result led to the prediction that the top-down selection of caudal LPFC representations by rostral LPFC – the underlying neuronal process subserving episodic control – should be dysfunctional in schizophrenia.

To test this hypothesis, we used functional magnetic resonance imaging to investigate top-down episodic control from rostral to caudal LPFC regions in a sample of patients with schizophrenia and healthy controls. We employed a factorial block design crossing context and episodic factors, in which participants responded to series of successively presented colored letters broken down into successive blocks (behavioral episodes) preceded by distinct instruction cues (episodic signals). Contextual control was manipulated by requiring subjects to make either a lower-/upper-case (task 1) or a consonant/vowel (task 2) discrimination, the task being determined by the color of the letter (i.e., the contextual signal within each block) (Koechlin and Summerfield, 2007 ; Koechlin et al., 2003 ; Chambon et al., 2008 ; Barbalat et al., 2009). Episodic control was

manipulated by varying the contingencies that linked contextual signals and task sets.

To investigate top-down episodic control from rostral to caudal LPFC regions, we measured effective connectivity between LPFC regions involved in controlling contextual and episodic signals, using structural equation modeling (Friston et al., 1991) and psycho-physiological interaction (Gitelman et al., 2003). As mentioned, it was hypothesized that schizophrenic patients would demonstrate a disruption in top-down effective connectivity measures from rostral to caudal LPFC regions.

MATERIALS AND METHODS

Details about inclusion and exclusion criteria as well as the clinical and socio-demographic characteristics, the experimental paradigm, magnetic resonance imaging procedures and preprocessing, methods for the delimitations of the Regions of Interest and effective connectivity analyses within the LPFC can be found in Supplementary Online Information, Supplementary Tables 1 and 2, and Supplementary Figure 2.

RESULTS

Effective Connectivity Analyses within the LPFC

→ Structural Equation Modeling (Figure 1)

The cascade model predicts that path coefficients – estimates of effective connectivity in Structural Equation Modeling (SEM) – from rostral to caudal LPFC regions will significantly increase with the demands of episodic control rather than contextual control (Koechlin et al., 2003). Indeed, when the demand of episodic control increased, significantly increasing path coefficients were found in healthy subjects from rostral to caudal left LPFC regions ($\chi^2 = 4.2, P < 0.05$), between left and right rostral LPFC regions and between left and right caudal LPFC regions (both $\chi^2s > 29.1, P < 0.001$). In patients, however, path coefficients that significantly increased with the episodic factor were only found between the left and right rostral LPFC regions ($\chi^2 = 80.9, P < 0.001$).

By contrast, when the demand of contextual control increased, path coefficients that significantly increased with the context factor were only found between left and right caudal LPFC regions and between left and right rostral LPFC regions in healthy subjects as in patients (all $\chi^2s > 27.8, P < 0.001$).

Figure 1 about here

→ Psycho-physiological Interactions

In controls, the variations of path coefficients from left rostral to caudal LPFC regions reported in the SEM analysis corresponded to significant variations of psychophysiological interaction (PPI) related to the same psychological factor (i.e. the episodic factor). Indeed, in the left caudal LPFC, (1) we found a significant difference in correlation with left rostral LPFC activity related to the episodic factor ($F=10.1$, $P<0.005$) and (2) left caudal LPFC activity increased with right rostral LPFC activity when increasing the episodic factor (when the episodic control demand was low, $\rho=-0.03$; when the episodic control demand was high, $\rho=0.31$, figure 2 A). By contrast, we observed no significant variation of PPI from right rostral to caudal LPFC related to the episodic factor (interaction between the rostral activity and the episodic factor: $F=0$, $P>0.05$, figure 2 B).

In patients, we confirmed the results of our SEM analysis that the effective connectivity did not significantly increase with the demand of episodic control from rostral to caudal LPFC regions bilaterally. Indeed, in the left hemisphere, we found a significant interaction between rostral LPFC activity and the episodic factor ($F=9$, $P<0.01$) but left caudal LPFC activity did not increase with left rostral LPFC activity when increasing the episodic factor (when the episodic control demand was low, $\rho=0.82$; when the episodic control demand was high, $\rho=0.63$, figure 2 C). In the right hemisphere, we failed to find a significant variation of PPI from rostral to caudal LPFC (interaction between rostral activity and the episodic factor: $F=1.8$, $P>0.05$, figure 2 D).

Crucially, we observed stronger effective connectivity from left rostral to caudal LPFC regions related to the episodic factor in controls than in patients (interaction between rostral LPFC activity, the episodic factor and the group factor: $F=30.4$, $P<0.001$). In the right hemisphere, we failed to find a significant interaction between rostral LPFC activity, the episodic factor and the group factor ($F=1$, $P>0.05$), indicating that the effective connectivity from right rostral to caudal LPFC regions was not significantly different between the two groups.

Figure 2 about here

DISCUSSION

In the current study, we investigated the functional integration of information flows within the LPFC in patients with schizophrenia based on the temporal framing of incoming signals. We demonstrated that schizophrenic patients failed to appropriately process top-down episodic control from rostral to caudal LPFC regions (at least on their left side), giving an account on the behavioral disruption of episodic control that we observed in previous studies (Chambon et al., 2008 ; Barbalat et al., 2009).

Our study has two main limitations. First, our sample of patients was treated with atypical antipsychotics, which have been demonstrated to perturb the effective connectivity through the frontal cortex in schizophrenic patients

(Schlösser et al., 2003). Future research should therefore investigate the pattern of functional integration within the frontal lobes in neuroleptic-naïve schizophrenic patients to confirm that the disruption of top-down connectivity within the LPFC reflects a specific underlying neurobiological dysfunction in this illness and not an effect of the medication taken by the patients.

Second, our findings of impaired cortical connectivity within the LPFC failed to be corroborated by any anatomical results in the literature, where the local connectivity within the LPFC was not found to be disrupted in schizophrenia (Jensen et al., 2006 ; Highley et al., 2001). One explanation for this discrepancy is that such structural abnormalities, if present, could be more subtle than straightforward alterations in tissue volume or long-tract connections, which would therefore not be revealed by MRI routine methods.

Most of the previous studies investigating functional integration in relation to executive dysfunctions in schizophrenia demonstrated altered LPFC connectivity with other cortical structures crucial for cognitive control, such as the inferior parietal lobule (Kim et al., 2003 ; Tan et al., 2006), the hippocampus (Meyer-Lindenberg et al., 2001 ; Meyer-Lindenberg et al., 2005), or the anterior cingulate cortex (Spence et al., 2000 ; Honey et al., 2005). However, while numerous studies have investigated the functional specialization of the different modules of cognitive control within the LPFC in schizophrenia (Tan et al., 2006 ; Barbalat et al., 2009), the functional interaction of these modules (particularly those related to episode and context) within specialized LPFC subsystems remains poorly specified. To our knowledge, our study is the first that provides such a clarification.

The LPFC is known to be functionally organized as a top-down control system of executive processes where anterior regions integrate temporally dispersed information for selecting the appropriate action at each time in more posterior LPFC regions (Koechlin et al., 2003 ; Fuster, 2001 ; Braver et al., 2003 ; Badre and D'Esposito, 2009). In the cascade model, episodic control more specifically refers to the top-down selection of caudal LPFC representations (consistent sets of stimulus-response associations evoked in the same immediate context) by rostral LPFC according to a specific temporal episode (Koechlin and Summerfield, 2007 ; Koechlin et al., 2003). Therefore, the disruption of top-down connectivity from rostral to caudal LPFC regions that we identified in patients may affect the coherent association of cross-temporal contingencies with more immediate contextual signals. Such a disruption of top-down prefrontal connectivity could lead to an inability to bind together temporally dispersed contextual features into a unique, coherent representation of events (Rizzo et al., 1996 ; Burglen et al., 2004) – a function that characterizes episodic memory (Johnson, 1994). In this line of arguments, numerous studies have suggested that episodic control dysfunctions could be at the core of episodic memory impairments in schizophrenic patients, related to difficulties in recruiting the LPFC to select and maintain 'performance rules' ((Ranganath et al., 2008)(Gold et al., 1992), (Paulsen et al., 1995)(Iddon et al., 1998). This breakdown in prefrontally mediated top-down episodic control mechanisms could contribute to inappropriate organization of behavior across time in schizophrenic patients and, as such, is likely to critically affect their functional outcome (Green, 1996).

ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by a grant of the Conseil Scientifique de la Recherche, Le Vinatier (CSRA 05). G. Barbalat was supported by a grant from the Fondation pour la Recherche Médicale (DEA20050904971).

FINANCIAL DISCLOSURE

The authors report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Diagram of path coefficients between lateral prefrontal regions for healthy controls and schizophrenic patients

The structural equation model included the paths (lines, arrows indicate oriented structural paths) connecting frontal regions described in the text (circles, neurological convention, approximate locations). Relative variations of path coefficients with episodic (left) and contextual controls (right) in healthy controls and in schizophrenic patients are shown. Path coefficients that significantly increased with the episodic and the context factors are shown in red and yellow, respectively. Note that statistics were appropriately performed on absolute variations of path coefficients, whereas relative variations are shown. This explains why relative variations appear large for a few path coefficients that were especially low compared with others but actually corresponded to weak, nonsignificant variations of effective connectivity.

Figure 2. PPI of left and right rostral LPFC in healthy subjects and schizophrenic patients.

Measurements during low demand of episodic control ($I_{epi}=0$ bit), green crosses; measurements during high demand of episodic control ($I_{epi}=2$ bits), red crosses. (A & B) Mean-corrected activity (in arbitrary units) in left caudal LPFC is displayed as a function of mean-corrected activity in left rostral LPFC. (C & D) Mean-corrected activity in the right caudal LPFC is displayed as a function of mean-corrected activity in right rostral LPFC.

REFERENCES

Badre, D. and D'Esposito, M. (2009). Is the rostro-caudal axis of the frontal lobe hierarchical?. *Nat. Rev. Neurosci.* *10*, 659-669.

Barbalat, G., Chambon, V., Franck, N., Koechlin, E. and Farrer, C. (2009). Organization of cognitive control within the lateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* *66*, 377-386.

Barch, D.M., Carter, C.S., Braver, T.S., Sabb, F.W., MacDonald, A.3., Noll, D.C. and Cohen, J.D. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* *58*, 280-288.

Braver, T.S., Reynolds, J.R. and Donaldson, D.I. (2003). Neural mechanisms of transient and sustained cognitive control during task switching. *Neuron* *39*, 713-726.

Burglen, F., Marczewski, P., Mitchell, K.J., van der Linden, M., Johnson, M.K., Danion, J. and Salamé, P. (2004). Impaired performance in a working memory binding task in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* *125*, 247-255.

Chambon, V., Franck, N., Koechlin, E., Fakra, E., Ciuperca, G., Azorin, J. and Farrer, C. (2008). The architecture of cognitive control in schizophrenia. *Brain* *131*, 962-970.

Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F. and Frackowiak, R.S. (1991). Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* *11*, 690-699.

Fuster, J.M. (2001). The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron* *30*, 319-333.

Gitelman, D.R., Penny, W.D., Ashburner, J. and Friston, K.J. (2003). Modeling regional and psychophysiologic interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution. *Neuroimage* *19*, 200-207.

Gold, J.M., Randolph, C., Carpenter, C.J., Goldberg, T.E. and Weinberger, D.R. (1992). Forms of memory failure in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* *101*, 487-494.

Green, M.F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?. *Am J Psychiatry* *153*, 321-330.

Highley, J.R., Walker, M.A., Esiri, M.M., McDonald, B., Harrison, P.J. and Crow, T.J. (2001). Schizophrenia and the frontal lobes: post-mortem stereological study of tissue volume. *Br J Psychiatry* *178*, 337-343.

Honey, G.D., Pomarol-Clotet, E., Corlett, P.R., Honey, R.A.E., McKenna, P.J., Bullmore, E.T. and Fletcher, P.C. (2005). Functional dysconnectivity in

schizophrenia associated with attentional modulation of motor function. *Brain* 128, 2597-2611.

Iddon, J.L., McKenna, P.J., Sahakian, B.J. and Robbins, T.W. (1998). Impaired generation and use of strategy in schizophrenia: evidence from visuospatial and verbal tasks. *Psychol Med* 28, 1049-1062.

Jensen, J.E., Miller, J., Williamson, P.C., Neufeld, R.W.J., Menon, R.S., Malla, A., Manchanda, R., Schaefer, B., Densmore, M. and Drost, D.J. (2006). Grey and white matter differences in brain energy metabolism in first episode schizophrenia: 31P-MRS chemical shift imaging at 4 Tesla. *Psychiatry Res* 146, 127-135.

Johnson, M.K., Chalfonte, B.L., (1994). Binding complex memories: the role of reactivation and the hippocampus. In: Schacter, D.L., Tulving, E. (Eds.), *Memory Systems 1994*. MIT Press, Cambridge, MA, pp. 311–350.

Kim, J., Kwon, J.S., Park, H.J., Youn, T., Kang, D.H., Kim, M.S., Lee, D.S. and Lee, M.C. (2003). Functional disconnection between the prefrontal and parietal cortices during working memory processing in schizophrenia: a [15(O)]H₂O PET study. *Am J Psychiatry* 160, 919-923.

Koechlin, E. and Summerfield, C. (2007). An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 11, 229-235.

Koechlin, E., Ody, C. and Kouneiher, F. (2003). The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science* 302, 1181-1185.

Meyer-Lindenberg, A., Poline, J.B., Kohn, P.D., Holt, J.L., Egan, M.F., Weinberger, D.R. and Berman, K.F. (2001). Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158, 1809-1817.

Meyer-Lindenberg, A.S., Olsen, R.K., Kohn, P.D., Brown, T., Egan, M.F., Weinberger, D.R. and Berman, K.F. (2005). Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 379-386.

Paulsen, J.S., Heaton, R.K., Sadek, J.R., Perry, W., Delis, D.C., Braff, D., Kuck, J., Zisook, S. and Jeste, D.V. (1995). The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* 1, 88-99.

Ranganath, C., Minzenberg, M.J. and Ragland, J.D. (2008). The cognitive neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 64, 18-25.

Rizzo, L., Danion, J.M., van der Linden, M. and Grangé, D. (1996). Patients with schizophrenia remember that an event has occurred, but not when. *Br J Psychiatry* *168*, 427-431.

Schlösser, R., Gesierich, T., Kaufmann, B., Vucurevic, G., Hunsche, S., Gawehn, J. and Stoeter, P. (2003). Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modeling. *Neuroimage* *19*, 751-763.

Spence, S.A., Liddle, P.F., Stefan, M.D., Hellewell, J.S., Sharma, T., Friston, K.J., Hirsch, S.R., Frith, C.D., Murray, R.M., Deakin, J.F., et al. (2000). Functional anatomy of verbal fluency in people with schizophrenia and those at genetic risk. Focal dysfunction and distributed disconnectivity reappraised. *Br J Psychiatry* *176*, 52-60.

Tan, H., Sust, S., Buckholz, J.W., Mattay, V.S., Meyer-Lindenberg, A., Egan, M.F., Weinberger, D.R. and Callicott, J.H. (2006). Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* *163*, 1969-1977.

Figure 1

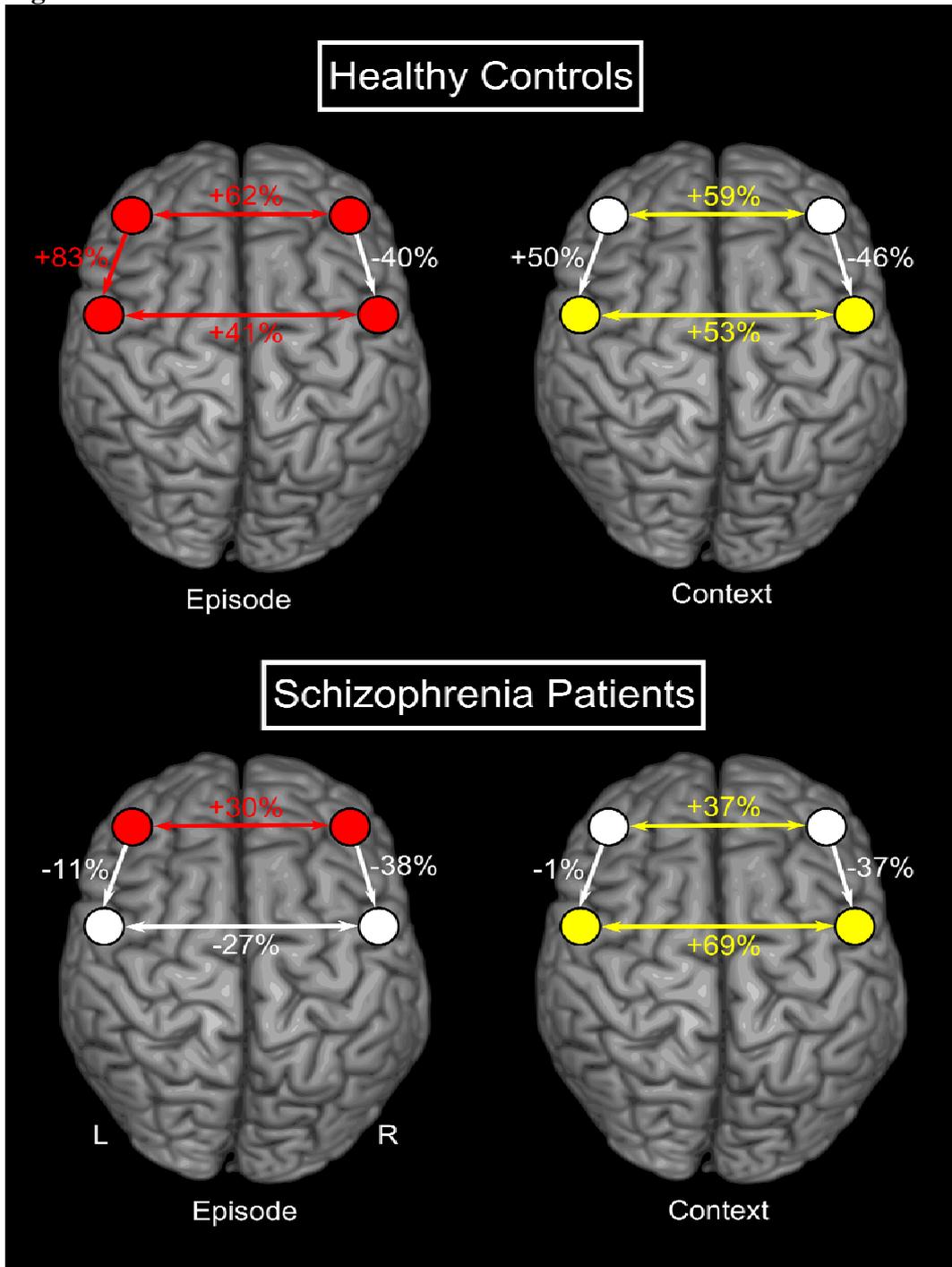
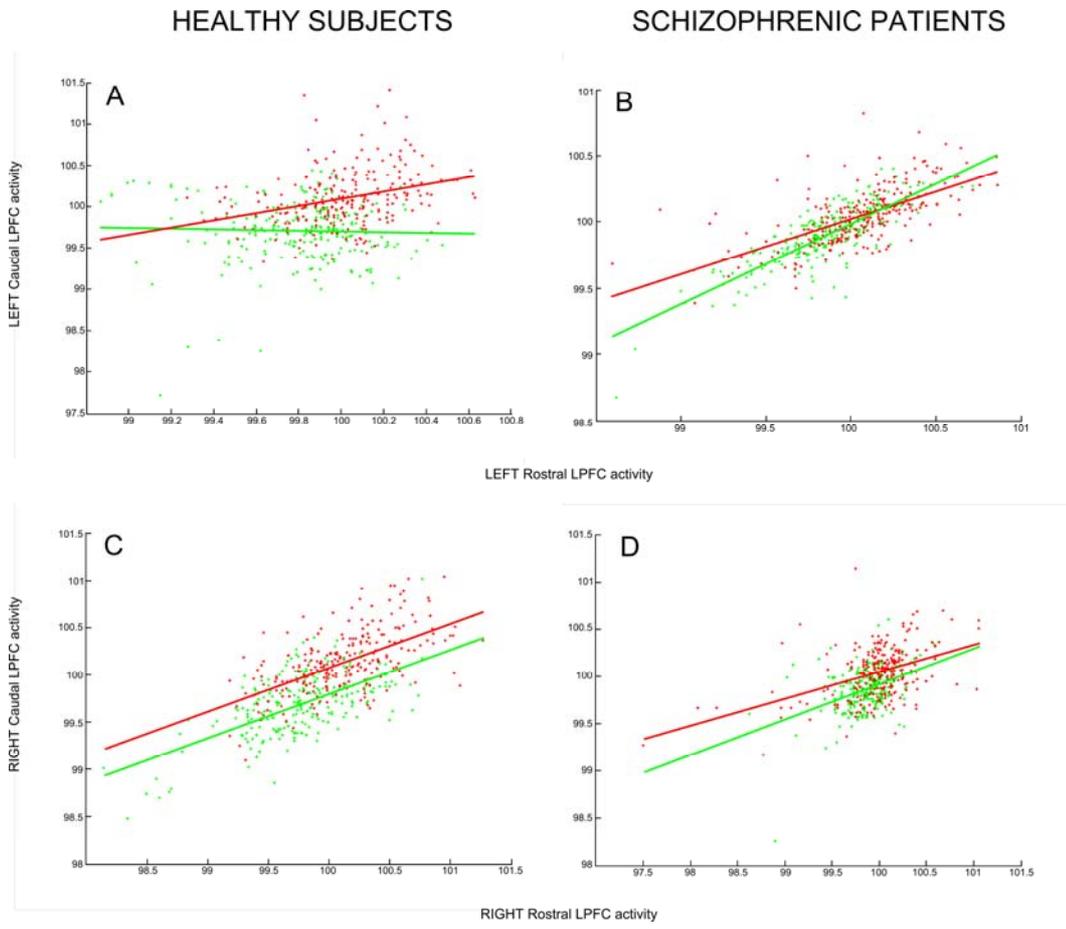


Figure 2



SUPPLEMENTARY INFORMATION

Methods

Subjects

Fifteen schizophrenic patients and 15 healthy controls, who were all right-handed (Edinburgh Handedness Survey) and matched for age, sex, and years of education, were recruited to participate in the fMRI experiment (Supplementary Table 1). After the study was completely described to the participants, written informed consent was obtained, as approved by the local ethics committee. All of the participants were paid for their participation. Diagnosis was confirmed for each patient by an MD- and PhD-level clinical psychiatrist (masked to task performance) based on the Structured Clinical Interview of the DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000). The clinical state of each patient was assessed using the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (Andreasen NC, 1984) and the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Andreasen NC, 1983) on the day of testing. Symptoms were grouped into 3 syndromes: reality distortion, psychomotor poverty, and disorganization (Supplementary Table 1). All patients were clinically stable and treated with only atypical antipsychotic medications. None of the participants had a history of brain trauma, seizure disorder, electroconvulsive therapy, mental retardation, affective disorder, substance abuse, or substance dependence within the past 6 months. In addition to these exclusion criteria, special exclusion criteria for the controls included having a history of an Axis I disorder, having a first-degree relative with a psychotic

disorder, and receiving treatment with any psychotropic medication within the past 6 months. One control participant was excluded because of motion artifact in the scanner (no patients were excluded).

Experimental paradigm

Subjects had to respond as quickly and accurately as possible to series of successive colored letters by pressing left- or right hand-held response buttons. The experimental design was administered using an 8x8 Latin-square block design consisting of eight series of stimuli (scanning sessions), each presented in eight separate blocks (behavioral episodes). A Latin-square design was used to control for order of presentation of the blocks and transitions between the blocks. Each block included a series of 12 successive stimuli (duration: 500 ms; onset asynchrony: 3500ms) preceded by an instruction cue (episodic signal) lasting 4200 ms. Instructions were prelearned by the subjects prior to running the experiment to avoid possible biases due to learning effects during the test session. In each scanning session, the eight blocks formed four distinct experimental conditions crossing the demands of contextual and episodic controls varied by manipulating the context (I_{con}) and the episode (I_{epi}) factors, respectively. These variations were quantified according to the computational model from Koechlin et al. (Koechlin et al., 2003), based on Shannon's information theory (Shannon, 1948). Details concerning the calculation of information values for the different signals are provided in the original study by Koechlin et al. (Koechlin et al., 2003). The stimulations were delivered with the software PRESENTATION (<http://www.neurobs.com/>).

Each instruction cue was switched from block to block and informed the subjects to make speeded responses to colored letters, or to withhold a response to a no-go stimulus. Contextual control was manipulated by requiring subjects to make either a lower/upper case (Task 1 = 'T1') or a consonant/vowel (Task 2 = 'T2') letter judgment (using the left and right response buttons), the task being determined by the color of the letter (i.e. the contextual signal within each block). Episodic control was manipulated by varying the contingencies linking contextual signals and tasks-sets.

In each block, sequences of contextual signals were pseudorandomized so that the proportion of letters to be ignored was equal to 33% of all letters. In dual task-set blocks, the ratio of trials associated with task-set T1 vs. task-set T2 was equal to 1. The proportions of two successive trials including identical contextual signals were constant across blocks. Finally, letters were pseudorandomly chosen so that, in each block, the ratio of left vs. right responses was equal to 1 and the ratio of congruent vs. incongruent letters (same vs. different responses for T1 and T2) was equal to 1. Accordingly, sensorimotor control was constant across the experiment.

Description of the blocks

Block #1: Contextual signals were either green or white. White signals indicated that subjects should ignore the letter. Green signals indicated that subjects should perform task T1 (single task-set episode).

Block #2: Contextual signals were either red or white. White signals indicated that subjects should ignore the letter. Red signals indicated that subjects should perform task T2 (single task-set episode).

Blocks #3 and #4: Contextual signals were green, red, or white. Subjects responded to letters as described for blocks #1 and #2 (dual task-set episode).

Block #5: Contextual signals were yellow, blue, or purple. Yellow signals instructed subjects to ignore the letters. Blue and purple signals instructed subjects to perform task T1 (single task-set episode).

Blocks #6: Contextual signals were yellow, blue, or purple. Blue signals instructed subjects to ignore the letters. Yellow and purple signals instructed subjects to perform task T2 (single task-set episode).

Blocks #7 and #8: Contextual signals were yellow, blue, or purple. Purple signals instructed subjects to ignore the letters. Yellow and blue signals instructed subjects to perform tasks T1 and T2, respectively (dual task-set episode).

Where contextual control was low, the task remained the same across the entire block (T1 or T2, single-task-set blocks, $I_{con} = 0$ bit, blocks #1, 2, 5, 6); in high contextual control blocks, the task changed from trial to trial (T1 and T2, dual task-set blocks, $I_{con} = 1$ bit, blocks #3, 4, 7, 8). Episodic control was manipulated by varying the contingencies linking contextual signals and task-sets. When the colors involved in the blocks were green, red and white, the same colors always denoted the same tasks (in blocks #1,2,3,4, green always denoted 'T1', red always 'T2' and white was always 'no-go', $I_{epi}=0$ bit). However, when the colors were blue, purple and yellow, the tasks demanded by each color varied on a block-by-block basis (in blocks #5,6,7,8, blue, purple and yellow could all

denote ‘T1’, ‘T2’ or ‘no-go’, $I_{epi} > 0$ bit). As the same crosstemporal contingencies were involved in blocks #7 and #8, these two blocks had a lower episodic control demand ($I_{epi} = 1$ bit) than that from blocks #5 or #6, in which different crosstemporal contingencies were involved ($I_{epi} = 2$ bits).

MRI Procedures and Preprocessing

Images were collected using the 1.5T MRI system (Siemens Sonata Maestro Class; Siemens, Erlangen, Germany) of the CERMEP Imagerie du vivant in Lyon, France. The fMRI blood oxygenation level dependent (BOLD) signal was measured using a T2*-weighted echo-planar sequence (TR = 2500 msec, flip angle = 90°, TE = 60 msec). Twenty-six axial slices (thickness: 4 mm, gap: 0.4 mm, field of view: 220 mm, matrix size: 64x64, in-plane resolution: 3.4x3.4 mm²) were acquired per volume. Following functional image acquisition, a high-resolution T1-weighted anatomical image (TR = 1970 msec, TE = 3.93 msec, 256x256 matrix, resolution: 1x1x1 mm³) was collected for each subject.

Image preprocessing was performed using SPM5 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). For each subject, each of the eight scanning sessions contained 155 functional volumes after the first five scans were rejected to eliminate the nonequilibrium effects of magnetization. All functional volumes were realigned to the first volume to correct for inter-scan movement. Functional and structural images were coregistered and transformed (Friston et al., 1995) into a standardized, stereotaxic space (MNI template) (Evans et al., 1994). Functional data were then smoothed with a 10 mm FWHM, isotropic Gaussian kernel and

temporally high-pass filtered with a frequency cutoff period of 128 s. Serial correlations were accounted for by use of an autoregressive model of the first order. To control for possible noise artifacts in the data, we used a weighted least-squares approach, in which we down-weighted images with high noise variance (Diedrichsen and Shadmehr, 2005).

Delimitation of Regions Of Interest

For the fMRI data, we first conducted voxel-wise exploratory analyses of frontal regions subserving each level of cognitive control (context and episode), in both the schizophrenia and the healthy groups. To prevent performance bias (i.e. the possibility that the differences in activations arise from patients' poor engagement in the task, rather than from a specific cognitive deficit), we matched groups for accuracy by removing from the analyses blocks in which performance was unsatisfactory (i.e. $\text{accuracy} < 0.65$).

Using SPM5, Statistical parametric t-maps ($\text{SPM}\{t\}$) were computed from local fMRI signals using a linear multiple regression analysis with conditions (modeled as box-car functions convolved by the canonical hemodynamic response function) and scanning series as covariates (Friston et al., 2004). For all conditions, we defined the preparation phase as the time interval between the instruction cue and the presentation of the first stimulus, and the execution phase was defined as the period from the first stimulus until the end of the series of stimuli. In the current study, we analyzed the frontal regions engaged in cognitive control exertion during the execution phase. Specifically, the context effect was computed as larger activations in the dual- ($I_{\text{con}} = 1$ bit) than in the single- ($I_{\text{con}} = 0$

bit) task-set episodes with $I_{\text{epi}} = 0$ bit, and the episode effect as activations that parametrically varied as the episodic factor I_{epi} . In a second level of analysis, contrasts were performed using a random-effect model. We identified caudal and rostral LPFC as the regions showing an effect of context and an effect of episode but no context effect (computed by masking each region related to the episode effect with the context effect, using an uncorrected voxel-wise threshold $p < 0.05$), respectively. Those regions were localized within each group to avoid localization bias (i.e. the possibility that significant differences in activation result from the delimitations of the regions of interest in only one of the groups). MNI coordinates were transformed to the standard space of Talairach and Tournoux (Talairach, 1988) and reported as T-scores. In accordance with our a priori hypothesis and on the basis of the known distributed functional and structural anatomy of cognitive control (Goldman-Rakic, 1996 ; Fuster, 2001 ; Koechlin and Summerfield, 2007), our analyses were restricted to the lateral frontal cortex by masking through use of WFU PickAtlas software (Maldjian et al., 2003). The significance voxel-wise threshold was chosen at $p < 0.05$ (corrected for the false discovery rate). Note that to find caudal LPFC regions in patients, we had to lower the threshold to $p < 0.09$ FDR corrected.

Effective connectivity analyses within the LPFC

We then conducted hypothesis-driven effective connectivity analyses in the different regions (rostral and caudal LPFC) identified by the exploratory analyses in each of the two groups (Supplementary Table 2). Specifically, based on anatomical and functional connections in the frontal lobes described previously

(Pandya & Yeterian, 1996 ; Koechlin et al., 2003 ; Kouneiher et al., 2009), we tested the model prediction regarding the existence of a top-down control system from rostral to caudal LPFC.

→ Structural Equation Modeling

As in previous studies that used the same paradigm, we first performed structural equation modeling (SEM) within each group to analyze the effective connectivity between LPFC activations (Koechlin et al., 2003 ; Kouneiher et al., 2009).

Specifically, we explicitly tested the model prediction that the effects of episode observed in caudal LPFC resulted from top-down control from rostral to caudal LPFC regions. In addition to top-down paths from rostral to caudal regions, the structural equation model included additional reciprocal paths linking the same regions located in the left and right hemispheres to account for callosal interhemispheric connections. The functional model was therefore reformulated as a model of structural linear equations with path coefficients quantifying effective connectivity as partial temporal correlations between related regional activations.

Subject-specific time series of fMRI signals were collected at activation peaks, averaged over subjects and standardized in each condition (mean and variance were equated across conditions). The resulting time series were then used for structural model estimation and statistical inference on the basis of maximum-likelihood statistics. We assessed significant variations of path coefficients within each group using a nested model approach (Mueller, 1996). Variations of path coefficients related to the episode and context factors were estimated from

variations in interregional correlation matrices observed between all episodes with $I_{\text{epi}}=0$ vs. $I_{\text{epi}}>0$ and $I_{\text{con}}=0$ vs. $I_{\text{con}}=1$ respectively. Structural equation modeling was processed using the MX software package (<http://www.vcu.edu/mx/>).

→ Psycho-Physiological Interactions

Finally, to account for between-subject variability, to make inferences at the population level and to examine group differences in effective connectivity within the LPFC, we computed pair-wise psycho-physiological interactions between LPFC activations (Gitelman et al., 2003). In this approach, we specifically sought to test if substantial variations from rostral to caudal LPFC activity resulted from underlying neuronal interactions with the episodic factor. For each of the regions identified by the exploratory voxel-wise contrasts, individual time-series were extracted at the peak voxel. Then, treating inter-subject variability as a random factor, we assessed if caudal LPFC demonstrated a significant difference in correlation with activity in rostral LPFC as a function of the episodic factor (from $I_{\text{epi}}=0$ to $I_{\text{epi}}=2$, with $I_{\text{con}}=0$) within each group and between groups.

REFERENCES

American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, text revision, Vol , edn (American Psychiatric Association).

Andreasen NC (1983). The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Vol University of Iowa Press, edn (University of Iowa Press).

Andreasen NC (1984). The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), Vol , edn (University of Iowa Press).

Diedrichsen, J. and Shadmehr, R. (2005). Detecting and adjusting for artifacts in fMRI time series data. *Neuroimage* 27, 624-634.

Evans, A.C., Kamber M., Collins D.L., MacDonald D. (1994). A MRI-based probabilistic atlas of neuroanatomy. In: Shorvon S., Fish D., Andermann, Bydder G.M., Stefan H., eds. *Magnetic Resonance Scanning and Epilepsy*. New York, NY: Springer; 1994: 263-274. NATO Science series A.

Friston, K.J., Ashburner, J., Frith, C.D., Poline, J., Heather, J.D. and Frackowiak, R.S.J. (1995). Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp* 3, 165-189.

Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J-B., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J. (2004). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2:189-210.

Fuster, J.M. (2001). The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron* 30, 319-333.

Gitelman, D.R., Penny, W.D., Ashburner, J. and Friston, K.J. (2003). Modeling regional and psychophysiologic interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution. *Neuroimage* 19, 200-207.

Goldman-Rakic, P.S. (1996). The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 351, 1445-1453.

Koechlin, E. and Summerfield, C. (2007). An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 11, 229-235.

Koechlin, E., Ody, C. and Kouneiher, F. (2003). The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science* 302, 1181-1185.

Kouneiher, F., Charron, S. and Koechlin, E. (2009). Motivation and cognitive control in the human prefrontal cortex. *Nat. Neurosci.* 12, 939-945.

Maldjian, J.A., Laurienti, P.J., Kraft, R.A. and Burdette, J.H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* *19*, 1233-1239.

Mueller, R. O. Basic principles of structural equation modeling (1996). Springer texts in statistics (Springer-Verlag, New-York).

Pandya, D. N., and Yeterian, E. H. (1996). Morphological correlations of Human and Monkey Frontal Lobe. In *Neurobiology of Decision Making*, Damasio, A. R., H. Damasio, and Y. Christen, (Springer), pp. 13-46.

Shannon, C. (1948). A mathematical theory of communication.. *Bell Syst Tech J.* *27*, 379-423, 623-656.

Talairach JTP. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. New York, NY: Thieme Medical Publishers; 1988.

Supplementary Table 1. Clinical and Demographic Characteristics (mean \pm S.D.).

Characteristic	Patients (n=15)	Comparison Subjects (n=14)	P value
Male gender, No. (%)	8 (53)	8 (57)	0.68
Age, y	35 (10.5)	36 (10.6)	0.79
Education, y	11 (1.3)	11 (1.9)	0.82
Handedness	0.86 (0.09)	0.84 (0.11)	0.50
Duration of illness, y	10 (9)	-	-
SANS score ^a	43 (19)	-	-
SAPS score ^b	23 (21)	-	-
Reality distortion score ^c	8 (10)	-	-
Poverty score ^d	34 (18)	-	-
Disorganization score ^e	23 (13)	-	-
Chlorpromazine-equivalent ^f , mg/day	247 (190)	-	-

^a SANS, Scale for the Assessment for the Negative Symptoms.

^b SAPS, Scale for the Assessment of Positive Symptoms.

^c Sum of the scores for hallucinations and delusions from the SAPS.

^d Sum of the scores for poverty of speech, flat affect, anhedonia/asociality and amotivation from the SANS.

^e Sum of the scores for formal thought disorder and bizarre behavior from the SAPS and the score for attention from the SANS.

^f Depot doses of and daily-oral atypical antipsychotics at the time of the examination (risperidone in 6 patients, olanzapine in 3 patients, amisulpride in 3 patients and aripiprazole in 2 patients) were converted to average daily chlorpromazine-equivalent doses using guidelines described by (Woods, 2003). None of the patients received a concurrent typical antipsychotic, anticholinergic agent, sedative treatment, mood stabilizer, antidepressant, or other psychotropic agent.

Supplementary Table 2 Within-Group localization of the LPFC regions displaying episode and context effects used for the effective connectivity analyses.

Group, Effect and Lateral Frontal Cortex Region	Estimated Brodmann's Area	Coordinates ^a			Analysis t^b	Volume ^c	FDR P value
		x	y	z			
Healthy Subjects							
Context Effect							
Left Middle Frontal Gyrus, <i>Caudal Prefrontal Cortex</i>	BA 9	-42	39	36	6.27	37084	0.038
Right Middle Frontal Gyrus, <i>Caudal Prefrontal Cortex</i>	BA 9	42	33	39	5.21	8277	0.038
Episode Effect (excluding context effect)							
Left Superior Frontal Gyrus, <i>Rostral Prefrontal Cortex</i>	BA 10	-27	54	-3	4.23	185	0.037
Right Middle Frontal Gyrus, <i>Rostral Prefrontal Cortex</i>	BA 10	33	63	9	3.49	139	0.037
Schizophrenia patients							
Context Effect^d							
Left Middle Frontal Gyrus, <i>Caudal Prefrontal Cortex</i>	BA 9	-33	42	12	4.92	2867	0.087
Right Middle Frontal Gyrus, <i>Caudal Prefrontal Cortex</i>	BA 9	33	36	27	4.41	786	0.087
Episode Effect (excluding context effect)							
Right Middle Frontal Gyrus, <i>Rostral Cortex</i>	BA 10	27	51	0	4.77	8046	0.026
Left Middle Frontal Gyrus, <i>Rostral Cortex</i>	BA 46	-36	48	9	4.02	1295	0.026

^a Coordinates from the stereotaxic atlas of Talairach and Tournoux.

^b Regional peak activation representing BOLD signal change that reached a threshold of $p < 0.05$ (corrected for the false discovery rate) in a random-effect analysis.

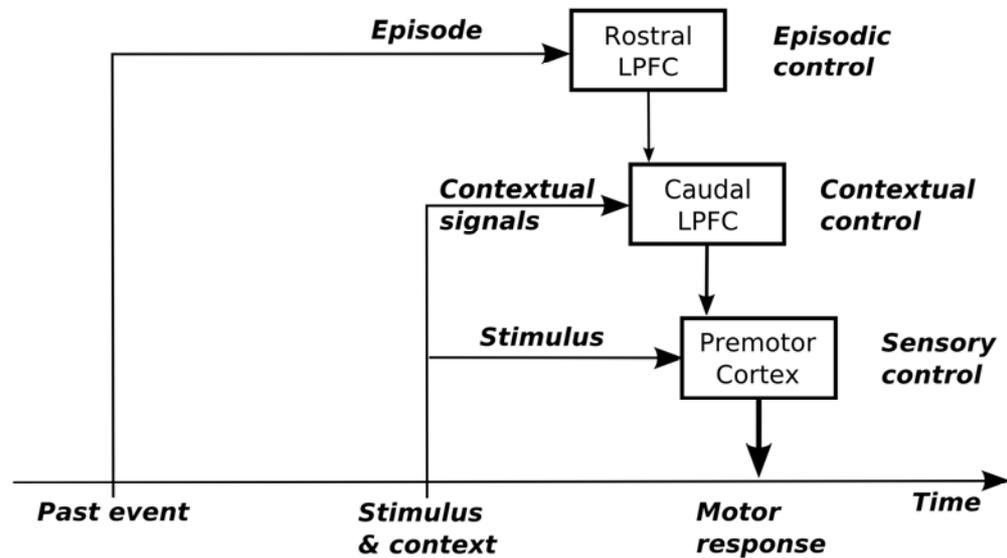
^c mm^3 .

^d These peaks are nonsignificant but are reported because we do not want to give the impression that the activations are absent in schizophrenia patients regarding the context effect.

REFERENCES

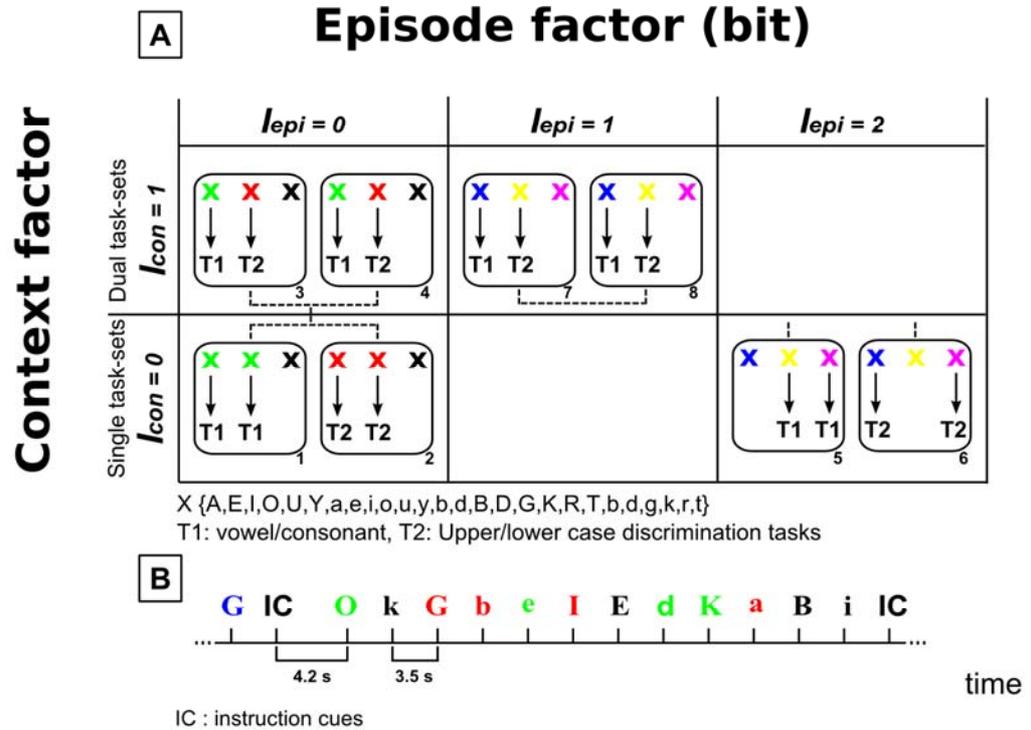
Woods, S.W. (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64, 663-667.

Supplementary Figure 1. The Cascading Architecture of Cognitive Control within the Lateral Prefrontal Cortex.



The multistage organization of information processing includes a SENSORY control level involved in selecting the motor responses that are the most appropriate to specific stimuli. This control is subserved by the lateral premotor regions (typically, Brodman's area (BA) 6). The CONTEXTUAL control level is involved in selecting premotor representations (that is, stimulus-response (SR) associations) according to contextual signals that accompany the occurrence of stimuli. This control is subserved by the caudal part of the LPFC (typically, BA 9/44/45). The EPISODIC control level is involved in selecting caudal LPFC representations (task-sets or consistent sets of SR associations evoked in the same context) according to the temporal episode in which stimuli occur. This control is subserved by the rostral part of the LPFC (typically, BA 46/10).

Supplementary Figure 2. Experimental Design.



A: rounded boxes represent behavioral episodes (numbered from #1 to #8) with related stimuli (letters) and instructions. Episodes formed 4 distinct experimental conditions crossing the episodic factor with the context factor. According to the color of the letter (contextual signal), subjects either ignored the letter or performed a vowel/consonant (T1) or lower/upper case (T2) discrimination task on the letters.

Dashed lines connect episodes involving congruent associations between contextual signals and task-sets.

B: typical episode.

3. TROISIEME ETUDE : La préparation du contrôle contextuel au sein des régions caudales du cortex préfrontal dans la schizophrénie (Barbalat, Franck & Chambon, prochainement soumis).

Article 3 :

3. QUATRIEME ETUDE : Contribution du cortex pariétal postérieur aux troubles du contrôle cognitif dans la schizophrénie (Barbalat, Chambon, Franck, Neveu, Koechlin & Farrer, prochainement soumis).

Article 4 :

DISCUSSION

1. Principaux résultats.

Nos deux études princeps (études 1 et 2) cherchaient à investiguer l'organisation hiérarchique du contrôle cognitif au sein du cortex préfrontal latéral selon la nature temporelle de l'information à traiter, chez un groupe de patients schizophrènes et un groupe de sujets contrôles appariés.

Nous avons tout d'abord reproduit les résultats de Koechlin et al. en montrant que, chez les sujets sains, le contrôle cognitif suivait une organisation hiérarchique et cascadique selon un axe rostro-caudal au sein du cortex préfrontal latéral (Koechlin et al., 2003). En effet, dans le groupe 'contrôle', l'activité des régions rostrales du cortex préfrontal latéral résultait seulement d'un effet du facteur épisode, alors que celle des régions caudales résultait d'un effet conjugué des facteurs contexte et épisode.

En revanche, chez le patient schizophrène, nous avons observé un recrutement dysfonctionnel des aires préfrontales spécialisées dans le contrôle des informations de nature épisodique et contextuelle. En effet, les patients schizophrènes commettaient davantage d'erreurs que les sujets contrôles lorsque la quantité d'information de nature contextuelle et épisodique augmentait, de manière concordante avec ce que nous avons observé dans notre précédente étude (Chambon et al., 2008) ; ces patterns de réponses comportementales étaient reliés à de plus faibles activations dans les régions caudales du cortex préfrontal latéral et de plus fortes activations dans les régions rostrales du cortex préfrontal latéral,

respectivement. Enfin, chez les patients, les activations au sein des régions caudales du cortex préfrontal latéral – mettant en jeu le contrôle cognitif de nature contextuelle – étaient reliées, comme cela était attendu, aux symptômes de désorganisation.

Par ailleurs, notre deuxième étude a mis en évidence chez le patient schizophrène une perturbation de l'interaction fonctionnelle des régions cérébrales au sein du cortex préfrontal. En effet, lors du contrôle des informations de nature épisodique, nous avons observé une dysfonction de la connectivité effective des régions rostrales vers les régions caudales du cortex préfrontal latéral. Ce résultat permet d'expliquer les faibles performances comportementales lors du contrôle des informations de nature épisodique chez les patients.

Notre troisième étude (étude 3) entendait caractériser les dysfonctions de la région caudale du cortex préfrontal latéral pendant la phase de préparation du contrôle contextuel. Pendant la phase de préparation, les régions caudales du cortex préfrontales sont peu modulées par les indices de nature contextuelle, comme lors de la phase d'exécution du contrôle cognitif. Pendant le temps de présentation de l'instruction, le sujet schizophrène est donc dans l'impossibilité d'émuler la tâche à venir, ce qui l'empêche de faciliter ensuite la mise en jeu des fonctions d'exercice du contrôle cognitif.

Enfin, notre quatrième étude (étude 4) a démontré que la spécialisation fonctionnelle du cortex pariétal postérieur selon la nature temporelle de

l'information était aussi efficiente chez le sujet schizophrène que chez le sujet sain. En revanche, il existait un déficit de modulation des aires caudales latérales du cortex préfrontal par les régions homologues du cortex pariétal postérieur en fonction des indices de nature contextuelle. Les fonctions du contrôle attentionnel assurées par le cortex pariétal postérieur pourraient donc être perturbées non pas via un défaut primaire des régions pariétales, mais un défaut d' « exportation » des informations pertinentes pour la tâche en cours vers les régions assurant le contrôle de l'action.

2. Problèmes méthodologiques.

Une étude en IRM fonctionnelle chez des patients schizophrènes est susceptible de poser bon nombre de difficultés sur le plan méthodologique. Voici listées les principaux problèmes méthodologiques que nous avons rencontrés et, le cas échéant, notre stratégie pour tenter de les corriger :

- Les traitements médicamenteux utilisés peuvent influencer à la fois les performances comportementales et les activations cérébrales. Dans l'idéal, nous aurions souhaité inclure des patients stabilisés et ne prenant aucune thérapeutique médicamenteuse, ou bien chez qui nous aurions réalisé une fenêtre thérapeutique. Pour des raisons éthiques évidentes, cela n'a pas pu être possible. Cependant, un de nos critères d'exclusion chez les patients était la prise de traitements autres que les neuroleptiques atypiques.

- La chronicité de la maladie peut biaiser elle aussi les activations cérébrales. Dans l'idéal, il aurait fallu tester des patients jeunes, avec une durée

d'évolution de la maladie ainsi qu'une durée de psychose non traitée courtes. Nous n'avons malheureusement pas pu satisfaire à ce critère. La durée moyenne d'évolution de la maladie de nos patients fut relativement longue (10 ans), avec un écart-type de 9 ans. A ce titre, notre groupe de patient fut donc relativement hétérogène. Pour de prochaines études, nous tenterons d'inclure des patients plus jeunes, avec une durée d'évolution de la maladie moindre.

- Relier les performances en contrôle cognitif au sein de nos groupes de sujets à certaines fonctions cognitives (et plus particulièrement aux fonctions exécutives) au moyen d'une batterie de tests neuropsychologiques standardisés de type CANTAB auraient pu permettre d'associer les dysfonctions répertoriées dans notre étude à celles potentiellement mesurées en routine. Malheureusement, il n'a pas été possible de réaliser de tels tests.

- La comparaison des activations cérébrales et des performances cérébrales des sujets schizophrènes avec un groupe de sujets témoins impose un appariement strict des deux groupes de sujets. Nous l'avons réalisé sur l'âge, le sexe, ainsi que le niveau socio-démographique (niveau d'études). Cependant, un appariement sur les compétences intellectuelles entre les patients et les témoins (au moyen de tests neuropsychologiques standardisés comme les matrices de Raven ou la WAIS) aurait pu parfaire cet appariement, ce qui n'a malheureusement pas été possible.

- Au sein du groupe des patients, nous avons cherché à éliminer scrupuleusement tout autre diagnostic potentiellement associé à la schizophrénie, en particulier un trouble bipolaire de l'humeur ou un trouble addictif, car la présence de ces troubles peut jouer par elle-même sur les activations du cortex

préfrontal. Nos patients ne souffraient pas d'un trouble schizo-affectif, ni d'une addiction quelconque.

- Un autre problème méthodologique potentiel dans l'interprétation de données IRMf chez le patient schizophrène est représenté par le fait que de faibles performances individuelles peuvent biaiser les activations cérébrales (Barch et al., 2001 ; MacDonald et al., 2005 ; Snitz et al., 2005). Cependant, dans notre étude, les patterns spécifiques d'activation chez les patients persistaient lorsque les deux échantillons de population étaient appariés en performance. Donc, les différences d'activation cérébrale retrouvées dans notre étude n'étaient vraisemblablement pas secondaires à de simples performances diminuées chez le patient schizophrène – reflétant par exemple un manque de motivation pour faire la tâche –, mais expriment plutôt des perturbations cognitives inhérentes à la maladie.

- Par ailleurs, le temps d'entraînement des patients à la tâche avant de la réaliser dans le scanner a dû bien évidemment être supérieur à celui des témoins. Cela était nécessaire pour prévenir l'apparition d'un biais d'apprentissage (le fait que les sujets, parce qu'ils ne maîtrisent pas assez bien la tâche, l'apprennent encore pendant la passation de l'expérience dans le scanner). Cependant, il aurait pu être pertinent d'introduire dans notre modèle IRM un régresseur « temps d'apprentissage » pour chaque sujet afin de vérifier l'absence d'association entre les activations cérébrales des participants et le temps nécessaire à leur apprentissage de la tâche.

- Les mouvements des patients « psychiatriques » peuvent conditionner des faux négatifs et des faux positifs au niveau des activations cérébrales. En plus

des algorithmes de réalignement standard, nous avons appliqué une méthode de pondération de la variance des volumes fonctionnels pour prévenir ce biais.

3. Apport du modèle en cascade dans la conceptualisation des troubles du contrôle cognitif dans la schizophrénie.

a. Des dysfonctions contextuelles primaires ...

Nos résultats confirment ceux de nombreuses autres études portant sur le contrôle cognitif dans la schizophrénie, indiquant une association entre des troubles du traitement des informations contextuelles, le syndrome de désorganisation, et des dysfonctions au sein des régions caudales du cortex préfrontal latéral (Barch et al., 2001 ; Kravariti et al., 2005 ; MacDonald et al., 2005 ; Snitz et al., 2005). Cependant, jusqu'à maintenant, aucune étude n'avait à notre connaissance clairement défini le rôle critique joué par cette région cérébrale dans un certain nombre de perturbations cognitives et cliniques majeures de la maladie (Barch, 2005). Nous pensons que les résultats de notre étude pourraient fournir de tels éléments de clarification. En effet, le modèle en cascade postule que les régions caudales du cortex préfrontal latéral sont fonctionnellement impliquées dans le contrôle des plans d'action (e.g., les tâches de discrimination majuscule/minuscule ou consonne/voyelle) hiérarchiquement mis en jeu selon le type d'information contextuelle immédiate (e.g. la couleur de la lettre) (Koechlin et al., 2003 ; Koechlin and Jubault, 2006). De fait, des dysfonctions du cortex préfrontal latéral caudal pourraient affecter la sélection des plans d'action

appropriés, ce qui pourrait perturber en aval la planification et l'organisation des comportements adaptés. Conséquemment, ce problème spécifique dans le monitoring hiérarchique de l'action pourrait contribuer aux comportements dysharmonieux observés chez les patients schizophrènes (i.e. des comportements maladaptés ou persévératifs), comme le corrobore les corrélations négatives retrouvées entre les scores de désorganisation et les activations du cortex préfrontal latéral caudal de notre étude.

Un autre paradigme bien connu pour investiguer les troubles du contrôle cognitif dans la schizophrénie utilise l'AX-CPT (« AX-Continuous Performance Task »), où l'on présente aux sujets une séquence de lettres avec l'instruction de répondre à une cible donnée (X) seulement si celle-ci suit un indice contextuel particulier (A) (Barch et al., 2001 ; MacDonald et al., 2005 ; Servan-Schreiber et al., 1996). Dans l'AX-CPT, le traitement de l'information contextuelle implique la représentation et le maintien de l'information pertinente en mémoire de travail, nécessaire au traitement adéquat de la cible apparaissant ultérieurement. Dans ce paradigme, le contrôle contextuel consiste principalement en l'inhibition des réponses lors des essais dits « BX » (un X qui suit un B). De fait, dans l'AX-CPT comme dans notre tâche, le contrôle contextuel requiert principalement la sélection de l'association stimulus-réponse pertinente pour la tâche en cours. Cependant, dans le modèle en cascade, le contexte réfère plus précisément à l'information associée aux caractéristiques physiques immédiates de la cible elle-même (e.g. la couleur de la lettre), alors que les processus épisodiques, plus distants temporellement (e.g. l'instruction de la tâche) sont dévoués au contrôle

épisodique (Koechlin and Summerfield, 2007). Notre précédente étude, qui utilisait le modèle en cascade, révélait précisément que les troubles du traitement contextuel dans la schizophrénie étaient spécifiquement reliés aux informations *immédiatement* pertinentes pour la tâche en cours, puisque – par elles-mêmes – les informations plus distantes temporellement étaient contrôlées adéquatement par les patients (Chambon et al., 2008).

Nos études 3 et 4 ont également reporté des dysfonctions cérébrales en rapport avec le traitement des informations de nature contextuelle. La phase de préparation du contrôle cognitif, qui a lieu pendant la présentation de l’instruction avant que ne débute la séquence de stimuli, est généralement utile aux sujets afin d’améliorer leurs performances cognitives (Brass & Von Cramon., 2002). Cette phase est donc prépondérante dans les tâches dites de *task-switching* dans lesquelles le sujet doit s’adapter rapidement aux perturbations de l’environnement pour actualiser les représentations pertinentes mises en jeu dans la future tâche (Meiran et al., 2005). Les sujets schizophrènes ne sont perturbés dans les tâches de *task-switching* que lorsqu’elles contiennent un certain degré d’informations contextuelles (Meiran et al., 2000). Nous avons vérifié dans notre troisième étude que les patients schizophrènes souffraient d’un déficit d’activation des régions caudales du cortex préfrontal latéral en relation avec le contrôle des indices de nature contextuelle présentés pendant la phase d’instruction, alors même que la tâche en elle-même n’avait pas commencé. Nous concluons qu’à l’inverse des sujets sains, ils sont incapables d’émuler la future tâche pour faciliter l’exercice du contrôle cognitif. Ces difficultés de contrôle des informations de nature

contextuelles dans la phase de préparation ont enfin été reliées au syndrome de désorganisation présenté par les patients, ce qui était attendu. En effet, des perturbations dans l'actualisation des représentations pertinentes pour la tâche en cours pendant la phase de préparation du contrôle cognitif ont pour conséquence naturelle la mise en jeu de comportements persévératifs, un des symptômes cardinaux du syndrome de désorganisation.

Enfin, la dernière étude que nous avons présentée dans ce travail a vérifié les précédentes observations montrant une dysconnectivité du réseau pariéto-préfrontal en rapport avec les troubles du contrôle cognitif dans la schizophrénie (Kim et al., 2003 ; Tan et al., 2006). En revanche, nous n'avons pas vérifié l'anormale spécialisation au sein du cortex pariétal postérieur parfois constatée au moyen de paradigmes utilisant le modèle de la mémoire de travail (Barch et al., 2007 ; Menon et al., 2002). Surtout, nos résultats pourraient apporter une contribution théorique intéressante aux précédentes études montrant une dysconnectivité pariéto-frontale. En effet, cette dysconnectivité se manifesterait entre des régions homologues spécialisées dans le traitement des informations contextuelles, les unes vouées à leur **sélection** au sein du stimulus d'entrée (les régions du cortex pariétal postérieur) et les autres à leur **utilisation** en vue d'une sélection des représentations comportementales adaptées (les régions du cortex latéral préfrontal).

b. ... aux compensations secondaires.

Les investigations du fonctionnement du cortex préfrontal latéral dans la schizophrénie reliées au modèle de la mémoire de travail ont souvent retrouvé des activations dysfonctionnelles au niveau du cortex préfrontal latéral dans sa région dorsale (e.g. en relation avec des troubles du traitement du contexte), mais des activations normales (Cannon et al., 2005 ; Perlstein et al., 2001) ou même augmentées (Tan et al., 2005 ; Tan et al., 2006) au sein du cortex préfrontal latéral dans sa région ventrale. Par opposition, nous avons montré une altération du contrôle contextuel mis en jeu par le cortex préfrontal latéral caudal dans ses régions à la fois dorsales et ventrales. Bien que ne pouvant pas formellement exclure la possibilité que la durée d'évolution de la maladie relativement longue dans notre échantillon de patients n'ait pu contribuer aux hypoactivations du cortex préfrontal latéral ventral (Barch et al., 2001 ; Tan et al., 2005), ces différences pourraient être plutôt justifiées par des variations entre les paradigmes d'exploration. En effet, le modèle en cascade ne fait aucun a priori sur la division ventro-dorsale du cortex préfrontal latéral (Koechlin and Summerfield, 2007) alors que les tâches utilisant le paradigme de mémoire de travail ont souvent la particularité de révéler de telles dissociations, souvent basées sur le contenu direct de l'information et non sa nature temporelle (e.g. une information visuo-spatiale dans le cortex dorso-latéral préfrontal vs. verbale dans le cortex ventro-latéral préfrontal ou encore représentation des indices contextuels dans le cortex dorso-latéral préfrontal vs. stockage phonologique dans le cortex ventro-latéral préfrontal) (Goldman-Rakic, 1996 ; Petrides, 1996). Les résultats des études utilisant le modèle de la mémoire de travail pourraient de fait compléter nos

résultats et permettre une meilleure compréhension de l'organisation fonctionnelle du cortex préfrontal latéral postérieur dans la schizophrénie. Au sein de cette région, le cortex préfrontal latéral dorsal serait plus spécifiquement dysfonctionnel dans le contrôle des informations contextuelles immédiates, alors que les patients pourraient tenter de compenser ce déficit via leurs activations au niveau du cortex préfrontal latéral ventral (Tan et al., 2006).

L'existence d'un autre mécanisme compensateur pourrait être suggérée par les plus fortes activations observées chez les patients au sein des régions rostrales du cortex préfrontal latéral – malgré de plus faibles performances comportementales – lors du contrôle des informations de nature épisodique. Des hyperactivations du cortex préfrontal latéral chez les patients schizophrènes dans un contexte de performances comportementales normales ou détériorées ont souvent été décrites comme reflétant une « inefficience corticale » (« *cortical inefficiency* »), d'ailleurs souvent observées au sein des régions rostrales du cortex préfrontal latéral (Callicott et al., 2000 ; Callicott et al., 2003 ; Glahn et al., 2005). De plus, le modèle en cascade postulant que ces régions sont impliquées dans la sélection des représentations caudales du cortex préfrontal latéral, de telles hyperactivations pourraient être interprétées comme la conséquence des efforts de compensation, ici inefficaces, que les patients réalisent dans le but de retrouver les représentations contextuelles adéquates au sein du cortex préfrontal latéral caudal (Heckers et al., 1998 ; MacDonald et al., 2005 ; Weiss et al., 2003). Cette interprétation est corroborée par une étude récente de MacDonald et al., démontrant que, plutôt que d'utiliser le traitement des informations de nature contextuelle, les patients schizophrènes pourraient utiliser une stratégie inefficace

d'encodage et de récupération en mémoire épisodique – reliée à de plus fortes activations dans les régions rostrales du cortex préfrontal latéral (MacDonald et al., 2005). Les troubles du contrôle épisodique observés chez le patient schizophrène pourraient de fait n'être que le résultat d'un processus d'association (« *binding* ») inapproprié entre des aspects de l'information immédiats et temporellement distants, secondaire à une stratégie d'encodage inefficace des indices de nature contextuelle immédiate (Burglen et al., 2004 ; Rizzo et al., 1996).

c. Un trouble de la connectivité au sein du cortex préfrontal latéral.

Tout d'abord, contrairement aux études montrant une dysconnectivité entre régions préfrontales et régions postérieures (e.g. Tan et al., 2006 ; Kim et al., 2003), les résultats de notre deuxième étude établissant une dysconnectivité au sein même du cortex préfrontal latéral dans la schizophrénie vont à l'encontre des résultats de la littérature suggérant une absence de dysconnectivité anatomique au sein du cortex préfrontal chez le patient schizophrène (mesurée par la quantité de matière blanche préfrontale) (Jensen et al., 2006 ; Highley et al., 2001). De telles anomalies pourraient en fait exister, mais être tellement subtiles qu'elles ne sauraient être révélées par les techniques classiques de neuroimagerie anatomique. Une autre hypothèse serait que les troubles de la connectivité fronto-frontale présenteraient un caractère fonctionnel, mais pas anatomique.

En outre, nos résultats confirment l'hypothèse que nous qualifierons d'« historique » postulant que la schizophrénie pourrait se définir comme un désordre de la connectivité entre régions cérébrales, hypothèse émise par Bleuler dès 1911. Cependant, notre étude est, à notre connaissance, la première à investiguer l'interaction des systèmes neuronaux au sein même du cortex préfrontal latéral, qui plus est en utilisant des mesures de connectivité effective (et non fonctionnelle), permettant de déterminer le sens de l'interaction entre les différentes régions cérébrales.

Les troubles de la connectivité rostro-caudale du cortex préfrontal latéral témoignent d'un dysfonctionnement du contrôle épisodique dans la maladie. Cependant, il convient de répéter que les faibles performances comportementales dans le cas de contrôle des informations de nature épisodique chez les patients schizophrènes sont intimement liées à l'introduction dans la tâche de signaux contextuels. En effet, comme l'étude de Chambon et al. le démontre, le niveau de contrôle épisodique n'est pas, par lui-même, déficitaire (Chambon et al., 2008).

Dans le modèle en cascade, le contrôle épisodique réfère à la sélection top-down des représentations caudales (tasks-sets d'associations stimulus-réponses spécifiques, pertinentes selon l'instruction) par les régions rostrales du cortex préfrontal latéral en accord avec un épisode temporel spécifique (Koechlin et al., 2003 ; Koechlin and Summerfield, 2007). Des troubles de la connectivité top-down des régions rostrales aux régions caudales du cortex latéral préfrontal pourraient donc affecter l'association entre les contingences inter-temporelles et les signaux contextuels immédiats pertinents pour la tâche en cours. Une telle dysfonction pourrait être à l'origine des difficultés observées chez le patient

schizophrène à lier ensemble des éléments temporellement distants au sein d'une représentation unique et cohérente des événements (« *episodic memory binding* ») (Burglen et al., 2003 ; Rizzo et al., 1996).

Dans cet ordre d'idées, de nombreuses études ont suggéré que les troubles du contrôle cognitif pourraient jouer un rôle crucial dans les troubles de la mémoire épisodique dans la schizophrénie. Ces troubles pourraient de fait être reliés aux difficultés des patients à utiliser les épisodes temporel indiquant au sujet comment réaliser la tâche (Ranganath et al., 2008 ; Gold et al., 1992 ; Paulsen et al., 1995 ; Iddon et al., 1998). Ce désordre dans les mécanismes assurant le contrôle cognitif épisodique pourrait témoigner des troubles de l'organisation inter-temporelle du comportement chez le patient schizophrène et, en tant que tels, pourrait affecter durablement leur intégration sociale (Green et al., 1996).

3. Résumé schématique de nos principaux résultats (figure 14)

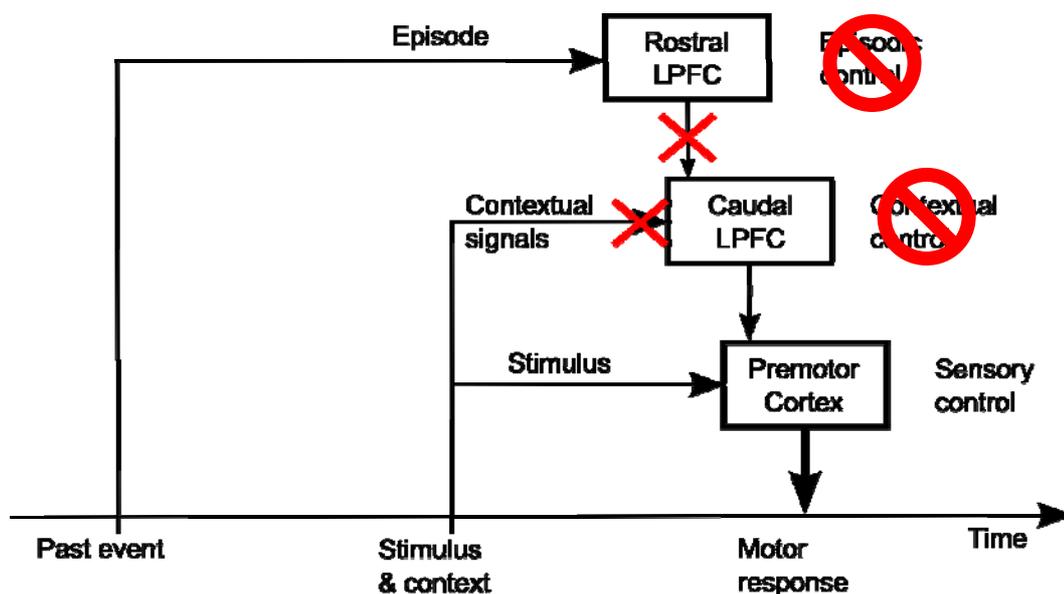


Figure 14 : Représentation schématique de nos résultats concernant l'architecture du contrôle cognitif au sein du cortex préfrontal latéral dans la schizophrénie.

Première étude : dysfonction de la région caudale du cortex préfrontal latéral dans la schizophrénie : trouble du contrôle cognitif contextuel.

Seconde étude : dysconnectivité rostro-caudale au sein du cortex préfrontal latéral : trouble du contrôle cognitif épisodique.

4. Perspectives.

Nous avons utilisé le paradigme de Koechlin et collaborateurs pour investiguer précisément l'organisation du contrôle cognitif au sein du cortex préfrontal latéral dans la schizophrénie. Nous pensons que l'utilisation et l'extension de ce paradigme pourraient permettre de compléter nos résultats, et surtout d'améliorer les connaissances quant aux désordres du contrôle cognitif dans la schizophrénie. Voici listées une à une les différentes perspectives que nous envisageons dans l'utilisation du modèle en cascade chez le patient schizophrène :

- De nombreuses études ont relié les troubles du contrôle cognitif dans la schizophrénie à des désordres au sein des principaux systèmes de neuromédiateurs, et en particulier au système dopaminergique (Eisenberg and Berman, 2009). Il pourrait être pertinent d'associer les troubles du contrôle contextuel observés dans notre première étude à des perturbations du système

dopaminergique, notamment au sein des régions caudales du cortex préfrontal latéral. Des études en tomographie par émission de positon pourraient être réalisées à cet effet. Par ailleurs, nous pourrions investiguer les principaux liens entre déficit du contrôle contextuel et l'expression des principaux gènes identifiés comme étant reliés aux troubles du contrôle cognitif dans la maladie.

- De manière peut-être encore plus cruciale, le paradigme de Koechlin et al. pourrait être utilisé après traitement médicamenteux ou par des programmes de réhabilitation cognitive de type RECOS (Demily and Franck, 2008), afin de mesurer l'évolution des perturbations du contrôle cognitif – qu'elles concernent les performances comportementales ou les activations cérébrales mesurées au moyen de l'IRM fonctionnelle – chez les patients schizophrènes.

- Notre analyse des désordres du contrôle cognitif chez le patient schizophrène s'est réalisée au moyen d'une tâche de nature cognitive. Or, dans la vie courante, nous avons à faire face le plus souvent à des signaux de nature davantage émotionnelle, ou sociale. Il pourrait être intéressant d'investiguer les troubles du contrôle cognitif chez le patient schizophrène au moyen du modèle en cascade de Koechlin et al., mais en utilisant des stimuli de nature sociale et non cognitive. L'utilisation de ces stimuli (par exemple des visages exprimant des émotions) pourrait donc permettre de mieux catégoriser les troubles du contrôle cognitif pour des stimuli sociaux dans la maladie.

- Enfin, une question potentiellement intéressante est l'investigation de la *mise en place* de l'architecture du contrôle cognitif pendant la phase d'apprentissage de la tâche (au moment de l'entraînement). Il se pourrait que l'apprentissage des règles mises en jeu fasse intervenir des boucles fronto-

striatales, qui pourraient elles-mêmes être spécifiques du type de contrôle cognitif mis en œuvre. Chez le patient schizophrène, le dysfonctionnement de ces boucles fronto-striatales pourraient précisément être à l'origine des troubles du contrôle cognitif observés dans notre première étude. Nous tenterons d'aller plus loin dans l'investigation de ces mécanismes de 'mise en place' du contrôle cognitif, y compris chez le patient schizophrène, durant nos deux prochaines années d'étude.

REFERENCES

Alexander, G.E., DeLong, M.R. and Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 9, 357-381.

Andreasen, N.C., Rezaei, K., Alliger, R., Swayze, V.W.2., Flaum, M., Kirchner, P., Cohen, G. and O'Leary, D.S. (1992). Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 943-958.

Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory?. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 4, 417-423.

Baddeley, A.D. and Hitch, G.J. (2000). Development of working memory: should the Pascual-Leone and the Baddeley and Hitch models be merged?. *J Exp Child Psychol* 77, 128-137.

Barbalat, G., Chambon, V., Franck, N., Koechlin, E. and Farrer, C. (2009). Organization of cognitive control within the lateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 377-386.

Barch, D.M. (2005). The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 1, 321-353.

Barch, D.M., Carter, C.S., Braver, T.S., Sabb, F.W., MacDonald, A.3., Noll, D.C. and Cohen, J.D. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 280-288.

Barch, D.M., Mitropoulou, V., Harvey, P.D., New, A.S., Silverman, J.M. and Siever, L.J. (2004). Context-processing deficits in schizotypal personality disorder. *J Abnorm Psychol* 113, 556-568.

Botvinick, M.M., Braver, T.S., Barch, D.M., Carter, C.S. and Cohen, J.D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev* 108, 624-652.

Botvinick, M.M., Cohen, J.D. and Carter, C.S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 8, 539-546.

Brown, J.W. and Braver, T.S. (2005). Learned predictions of error likelihood in the anterior cingulate cortex. *Science* 307, 1118-1121.

Burgess, P.W. and Shallice, T. (1996). Bizarre responses, rule detection and frontal lobe lesions. *Cortex* 32, 241-259.

Burgess, P.W. and Shallice, T. (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 34, 263-272.

Burglen, F., Marczewski, P., Mitchell, K.J., van der Linden, M., Johnson, M.K., Danion, J. and Salamé, P. (2004). Impaired performance in a working memory binding task in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 125, 247-255.

Callicott, J.H., Bertolino, A., Mattay, V.S., Langheim, F.J., Duyn, J., Coppola, R., Goldberg, T.E. and Weinberger, D.R. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb. Cortex* 10, 1078-1092.

Callicott, J.H., Mattay, V.S., Verchinski, B.A., Marenco, S., Egan, M.F. and Weinberger, D.R. (2003). Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* 160, 2209-2215.

Cannon, T.D., Glahn, D.C., Kim, J., Van Erp, T.G.M., Karlsgodt, K., Cohen, M.S., Nuechterlein, K.H., Bava, S. and Shirinyan, D. (2005). Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in

working memory in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 1071-1080.

Carmichael, S.T. and Price, J.L. (1996). Connectional networks within the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 371, 179-207.

Carter, C.S., Braver, T.S., Barch, D.M., Botvinick, M.M., Noll, D. and Cohen, J.D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280, 747-749.

Chambon, V., Franck, N., Koechlin, E., Fakra, E., Ciuperca, G., Azorin, J. and Farrer, C. (2008). The architecture of cognitive control in schizophrenia. *Brain* 131, 962-970.

Cummings, J.L. (1995). Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 769, 1-13.

Danion, J., Huron, C., Vidailhet, P. and Berna, F. (2007). Functional mechanisms of episodic memory impairment in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 52, 693-701.

De Hert, M., McKenzie, K. and Peuskens, J. (2001). Risk factors for suicide in young people suffering from schizophrenia: a long-term follow-up study. *Schizophr. Res.* 47, 127-134.

Delawalla, Z., Csernansky, J.G. and Barch, D.M. (2008). Prefrontal cortex function in nonpsychotic siblings of individuals with schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 63, 490-497.

Demily, C. and Franck, N. (2008). Cognitive remediation: a promising tool for the treatment of schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 8, 1029-36.

Eisenberg, D.P. and Berman, K.F. (2009). Executive Function, Neural Circuitry, and Genetic Mechanisms in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* (in press).

Fuster, J.M. (2001). The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron* 30, 319-333.

Glahn, D.C., Ragland, J.D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A.R., Bearden, C.E. and Velligan, D.I. (2005). Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 25, 60-69.

Goldman-Rakic, P.S. (1996). The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 351, 1445-1453.

Grafman, J. (2002). The structured event complex and the human prefrontal cortex. In *Principles of Frontal Lobe Function* (Stuss, D.T. and Knight, R.T., eds), pp. 292–310, Oxford University Press.

Grant, D.A. and Berg, E.A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol* 38, 404-411.

Green, M.F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?. *Am J Psychiatry* 153, 321-330.

Gold, J.M., Randolph, C., Carpenter, C.J., Goldberg, T.E. and Weinberger, D.R. (1992). Forms of memory failure in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 101, 487-494.

Heckers, S., Rauch, S.L., Goff, D., Savage, C.R., Schacter, D.L., Fischman, A.J. and Alpert, N.M. (1998). Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat. Neurosci.* 1, 318-323.

Hepp, H.H., Maier, S., Hermle, L. and Spitzer, M. (1996). The Stroop effect in schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 22, 187-195.

Highley, J.R., Walker, M.A., Esiri, M.M., McDonald, B., Harrison, P.J. and Crow, T.J. (2001). Schizophrenia and the frontal lobes: post-mortem stereological study of tissue volume. *Br J Psychiatry* 178, 337-343.

Honey, G.D., Pomarol-Clotet, E., Corlett, P.R., Honey, R.A.E., McKenna, P.J., Bullmore, E.T. and Fletcher, P.C. (2005). Functional dysconnectivity in schizophrenia associated with attentional modulation of motor function. *Brain* 128, 2597-2611.

Iddon, J.L., McKenna, P.J., Sahakian, B.J. and Robbins, T.W. (1998). Impaired generation and use of strategy in schizophrenia: evidence from visuospatial and verbal tasks. *Psychol Med* 28, 1049-1062.

Jensen, J.E., Miller, J., Williamson, P.C., Neufeld, R.W.J., Menon, R.S., Malla, A., Manchanda, R., Schaefer, B., Densmore, M. and Drost, D.J. (2006). Grey and white matter differences in brain energy metabolism in first episode schizophrenia: 31P-MRS chemical shift imaging at 4 Tesla. *Psychiatry Res* 146, 127-135.

Jones, R. (2003). Cascading cognitive control. *Nature Rev Neurosci* 5, 6.

Kerns, J.G., Cohen, J.D., MacDonald, A.W.3., Cho, R.Y., Stenger, V.A. and Carter, C.S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 303, 1023-1026.

Kim, J., Kwon, J.S., Park, H.J., Youn, T., Kang, D.H., Kim, M.S., Lee, D.S. and Lee, M.C. (2003). Functional disconnection between the prefrontal and parietal cortices during working memory processing in schizophrenia: a[15(O)]H₂O PET study. *Am J Psychiatry* 160, 919-923.

Koechlin, E. and Jubault, T. (2006). Broca's area and the hierarchical organization of human behavior. *Neuron* 50, 963-974.

Koechlin, E. and Summerfield, C. (2007). An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 11, 229-235.

Koechlin, E., Ody, C. and Kouneiher, F. (2003). The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science* 302, 1181-1185.

Koechlin, E. and Hyafil, A. Anterior prefrontal function and the limits of human decision-making. *Science* 318, 594-598.

Kouneiher, F., Charron, S. and Koechlin, E. (2009). Motivation and cognitive control in the human prefrontal cortex. *Nat. Neurosci.* 12, 939-945.

Kravariti, E., Dixon, T., Frith, C., Murray, R. and McGuire, P. (2005). Association of symptoms and executive function in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Res.* 74, 221-231.

MacDonald, A.W.3., Carter, C.S., Kerns, J.G., Ursu, S., Barch, D.M., Holmes, A.J., Stenger, V.A. and Cohen, J.D. (2005). Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 162, 475-484.

MacDonald, A.W.3., Cohen, J.D., Stenger, V.A. and Carter, C.S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288, 1835-1838.

MacDonald, A.W.3., Pogue-Geile, M.F., Johnson, M.K. and Carter, C.S. (2003). A specific deficit in context processing in the unaffected siblings of patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 57-65.

Mahurin, R.K., Velligan, D.I. and Miller, A.L. (1998). Executive-frontal lobe cognitive dysfunction in schizophrenia: a symptom subtype analysis. *Psychiatry Res* 79, 139-149.

Manes, F., Sahakian, B., Clark, L., Rogers, R., Antoun, N., Aitken, M. and Robbins, T. (2002). Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain* 125, 624-639.

McClure, M.M., Barch, D.M., Flory, J.D., Harvey, P.D. and Siever, L.J. (2008). Context processing in schizotypal personality disorder: evidence of specificity of impairment to the schizophrenia spectrum. *J Abnorm Psychol* 117, 342-354.

Meyer-Lindenberg, A., Poline, J.B., Kohn, P.D., Holt, J.L., Egan, M.F., Weinberger, D.R. and Berman, K.F. (2001). Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158, 1809-1817.

Miller, E.K. (2000). The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat. Rev. Neurosci.* 1, 59-65.

Miller, E.K. and Cohen, J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 167-202.

Morice, R. and Delahunty, A. (1996). Frontal/executive impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull* 22, 125-137.

Nauta, W.J. (1971). The problem of the frontal lobe: a reinterpretation. *J Psychiatr Res* 8, 167-187.

Ody, C., Koechlin, E. (in preparation). Cognitive control and preparation within lateral frontal region.

Ody, C., Koechlin, E. (in preparation). Contribution to the parietal cortex to executive control.

Passingham, R.E. (1993). *The Frontal Lobes and Voluntary Action*. Oxford University Press.

Pandya, D. N., and Yeterian, E. H. (1996). Morphological correlations of Human and Monkey Frontal Lobe. In *Neurobiology of Decision Making*, Damasio, A. R., H. Damasio, and Y. Christen, (Springer), pp. 13-46.

Paulsen, J.S., Heaton, R.K., Sadek, J.R., Perry, W., Delis, D.C., Braff, D., Kuck, J., Zisook, S. and Jeste, D.V. (1995). The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* *1*, 88-99.

Perlstein, W.M., Carter, C.S., Barch, D.M. and Baird, J.W. (1998). The Stroop task and attention deficits in schizophrenia: a critical evaluation of card and single-trial Stroop methodologies. *Neuropsychology* *12*, 414-425.

Perlstein, W.M., Carter, C.S., Noll, D.C. and Cohen, J.D. (2001). Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* *158*, 1105-1113.

Perlstein, W.M., Dixit, N.K., Carter, C.S., Noll, D.C. and Cohen, J.D. (2003). Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* *53*, 25-38.

Petrides, M. (1996). Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* *351*, 1455-61; discussion 1461-2.

Peuskens, J., Demily, C. and Thibaut, F. (2005). Treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Clin Ther 27 Suppl A*, S25-37.

Phillips, W.A. and Silverstein, S.M. (2003). Convergence of biological and psychological perspectives on cognitive coordination in schizophrenia. *Behav Brain Sci 26*, 65-82; discussion 82-137.

Posada, A. and Franck, N. (2002). Use and automation of a rule in schizophrenia. *Psychiatry Res 109*, 289-296.

Ragland, J.D., Laird, A.R., Ranganath, C., Blumenfeld, R.S., Gonzales, S.M. and Glahn, D.C. (2009). Prefrontal activation deficits during episodic memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry 166*, 863-874.

Ranganath, C., Minzenberg, M.J. and Ragland, J.D. (2008). The cognitive neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia. *Biol. Psychiatry 64*, 18-25.

Rizzo, L., Danion, J.M., van der Linden, M. and Grangé, D. (1996). Patients with schizophrenia remember that an event has occurred, but not when. *Br J Psychiatry 168*, 427-431.

Servan-Schreiber, D., Cohen, J.D. and Steingard, S. (1996). Schizophrenic deficits in the processing of context. A test of a theoretical model. *Arch. Gen. Psychiatry 53*, 1105-1112.

Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci. 298*, 199-209.

Shannon, C. (1948). A mathematical theory of communication.. *Bell Syst Tech J. 27*, 379-423, 623-656.

Snitz, B.E., MacDonald, A.3., Cohen, J.D., Cho, R.Y., Becker, T. and Carter, C.S. (2005). Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naive state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* *162*, 2322-2329.

Spence, S.A., Liddle, P.F., Stefan, M.D., Hellewell, J.S., Sharma, T., Friston, K.J., Hirsch, S.R., Frith, C.D., Murray, R.M., Deakin, J.F., et al. (2000). Functional anatomy of verbal fluency in people with schizophrenia and those at genetic risk. Focal dysfunction and distributed disconnectivity reappraised. *Br J Psychiatry* *176*, 52-60.

Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*, 643-662.

Summerfield, C. and Koechlin, E. (2009) Decision-making and prefrontal executive function. In: *The cognitive neurosciences IV* (Gazzaniga MS, ed). Cambridge, MA: MIT, in press.

Tan, H., Choo, W., Fones, C.S.L. and Chee, M.W.L. (2005). fMRI study of maintenance and manipulation processes within working memory in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* *162*, 1849-1858.

Tan, H., Sust, S., Buckholtz, J.W., Mattay, V.S., Meyer-Lindenberg, A., Egan, M.F., Weinberger, D.R. and Callicott, J.H. (2006). Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* *163*, 1969-1977.

Van der Does, A.J.W., & Van den Bosch, R.J. (1992). What determines Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia? *Clinical Psychology Review* *12*, 567-583.

Velligan, D.I. and Bow-Thomas, C.C. (1999). Executive function in schizophrenia. *Semin Clin Neuropsychiatry* 4, 24-33.

Weiss, A.P., Schacter, D.L., Goff, D.C., Rauch, S.L., Alpert, N.M., Fischman, A.J. and Heckers, S. (2003). Impaired hippocampal recruitment during normal modulation of memory performance in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 53, 48-55.

Yoon, J.H., Minzenberg, M.J., Ursu, S., Ryan Walter, B.S., Wendelken, C., Ragland, J.D. and 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, 1006-1014.