



HAL
open science

Influence de la tâche sur l'élaboration de stratégies visuelles dans la schizophrénie

Céline Delerue

► **To cite this version:**

Céline Delerue. Influence de la tâche sur l'élaboration de stratégies visuelles dans la schizophrénie. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2010. Français. NNT : 2010LIL2S045 . tel-00618481

HAL Id: tel-00618481

<https://theses.hal.science/tel-00618481>

Submitted on 2 Sep 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.

THÈSE

Pour l'obtention du grade de

Docteur

de

L'Université Lille 2 – Droit et Santé

Spécialité : Neurosciences

Céline DELERUE

Influence de la tâche sur l'élaboration de stratégies visuelles dans la schizophrénie

Soutenu le 17 décembre 2010 devant la commission d'examen

Dr. Muriel BOUCART	Université Lille 2 (Directeur de thèse)
Pr. Mary HAYHOE	University of Texas at Austin, USA (Rapporteur)
Pr. Pierre THOMAS	Université Lille 2
Pr. Karl VERFAILLIE	University of Leuven, Belgium
Pr. Pierre VIDAILHET	Université de Strasbourg (Rapporteur)

École Doctorale Biologie – Santé

Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies, CNRS FRE 3291, CHRU Lille

Je dédie cette thèse à mes parents qui m'ont toujours soutenue et encouragée à aller plus loin, à mon frère, Benoît, toujours présent quand j'ai besoin...

Remerciements

Je tiens à adresser mes sincères remerciements au Dr. Muriel Boucart, mon directeur de thèse. Je la remercie pour sa très grande disponibilité et ses nombreux conseils qui m'ont guidée pendant ces trois années de thèse. Merci de m'avoir donné la possibilité de séjourner à l'étranger, voyages qui m'ont offert un épanouissement sur le plan scientifique et personnel.

Je remercie les membres du jury, les Professeurs Mary Hayhoe, Pierre Thomas, Karl Verfaillie et Pierre Vidailhet pour avoir accepté de lire et de juger ce travail.

Je souhaite également remercier Mary Hayhoe et Karl Verfaillie de m'avoir accueillie au sein de leur laboratoire. Je garderai toujours un très bon souvenir de ces séjours passés à l'étranger.

Je remercie les Docteurs Thierry Debaisieux, Philippe Lévêque, et Vincent Laprévôte, ainsi que Mme Sabine Leroy, qui ont permis le recrutement des patients au sein de leur service.

Je voudrais remercier tous les membres du laboratoire pour leur accueil.

Je remercie Anny Wartel, et les « Anciens » du laboratoire, Najate, Fatima, Marie pour le soutien et l'aide apportée au cours de cette thèse.

Je remercie tous les patients et personnes qui ont accepté de participer aux expériences.

Je remercie enfin ma famille pour leur grand soutien au quotidien.

Table des matières

Avant-propos	7
CHAPITRE 1 : La schizophrénie	9
I. Manifestations cliniques de la maladie.....	10
1. Les symptômes positifs.....	11
2. Les symptômes négatifs.....	12
3. La désorganisation	12
II. Aspects étiopathogéniques de la schizophrénie	13
1. Les anomalies cérébrales	14
a) Modifications anatomiques macroscopiques	14
b) Modifications anatomiques histologiques	16
c) Modifications fonctionnelles	17
2. La neurotransmission.....	18
a) Anomalies de la transmission dopaminergique	18
b) Anomalies de la transmission glutamatergique	20
c) Anomalies de la transmission GABAergique.....	22
d) Anomalies de la transmission sérotoninergique	23
3. Les facteurs génétiques.....	24
a) Études épidémiologiques	25
b) Études moléculaires.....	27
4. Les facteurs environnementaux	28

5. L'hypothèse neuro-développementale	30
III. Cognition et schizophrénie	31
1. Les perturbations attentionnelles	32
2. Les déficits mnésiques	34
3. Les troubles des fonctions exécutives.....	37
CHAPITRE 2 : Les mouvements oculaires	40
I. Mobilité du regard	41
1. Les mouvements d'orientation du regard	42
2. Les mouvements de stabilisation de l'image	44
II. Structures cérébrales responsables de l'organisation fonctionnelle du regard.....	46
III. Attention visuelle et comportement du regard.....	49
1. Processus <i>bottom-up</i>	50
2. Processus <i>top-down</i>	50
IV. L'oculométrie cognitive	53
1. Définition	53
2. Les mesures oculométriques	54
a) Recherche de l'information	55
b) Traitement de l'information	56
V. Les déficits de l'exploration visuelle dans la schizophrénie.....	57
CHAPITRE 3 : Problématique / General objectives.....	65
CHAPITRE 4 : Méthodologie générale	72
I. Populations étudiées	72

1. Les patients souffrant de schizophrénie.....	72
2. Les participants sains	73
II. Les différents stimuli.....	74
III. La technique d'enregistrement des mouvements oculaires	78
IV. Analyses des données	82
ÉTUDE 1 : Gaze control during face exploration in schizophrenia.....	84
ÉTUDE 2 : Visual scan paths of patients with schizophrenia in picture viewing tasks.....	90
ÉTUDE 3 : Relations between visual exploration and potential actions in schizophrenia.....	119
ÉTUDE 4 : Eye movements during picture exploration and natural action in schizophrenia.....	149
CHAPTIRE 5 : General conclusion	190
Bibliographie	195
Annexe.....	217

Avant-propos

La schizophrénie est une pathologie fréquente et grave. Elle est l'une des psychoses les plus invalidantes parmi les troubles mentaux. Elle commence tôt dans la vie de l'individu, frappant surtout les adolescents et les adultes jeunes. Elle présente classiquement une évolution chronique avec détérioration de la personnalité et désadaptation psychosociale majeure. Cette pathologie exige donc un diagnostic précoce, des soins au long cours, des mesures d'assistance sociale et sanitaire, et des structures de soins intermédiaires. Mieux comprendre cette maladie dans la perspective d'améliorer la prise en charge des personnes souffrant de schizophrénie relève d'un enjeu de santé publique majeur.

Un des déficits cognitifs notables de la schizophrénie est la difficulté de focalisation de l'attention sur les informations pertinentes. Les perturbations des mouvements oculaires sont également considérées comme un marqueur potentiel de la pathologie. L'utilisation de l'oculométrie – technique d'enregistrement des mouvements des yeux – permettant l'étude des comportements visuels humains, n'a cessé de se développer. L'intérêt de cette méthode est de déterminer *où* un individu regarde, *combien de temps* et *comment* il regarde un objet. Les champs d'application sont larges, intéressant le domaine médical comme celui de l'ergonomie. Les avancées technologiques de ces dernières décennies ont permis d'améliorer les systèmes d'enregistrement, devenant de moins en moins invasifs et contraignants, et offrant la possibilité d'une évaluation binoculaire simultanée. Cela a permis d'affiner la précision des mesures et la pertinence de leur interprétation dès l'instant où le participant ne prête

plus attention au dispositif expérimental et, est observé dans des conditions plus écologiques. Ainsi, les études d'oculométrie menées chez des patients schizophrènes font état d'un profil d'exploration anormal caractérisé par une exploration visuelle réduite sur les informations pertinentes. Ces études ont essentiellement été réalisées en condition d'observation « passive », c'est-à-dire que l'exploration était libre (sans instruction).

Une meilleure compréhension de ces perturbations semble nécessaire pour envisager, à terme, des remédiations cognitives adaptées.

La première partie de ce manuscrit est consacrée au contexte théorique. Dans le chapitre 1, nous proposons une description de la schizophrénie et de son étiopathogénie. Le chapitre 2 est dédié aux mouvements oculaires, et à l'état de la littérature concernant les anomalies de l'exploration visuelle dans la schizophrénie, qui a servi de base à la formulation de notre objectif de travail.

La deuxième partie illustre notre contribution expérimentale, avec la présentation de quatre études portant sur l'exploration visuelle avec enregistrements des mouvements oculaires au cours de diverses situations.

Les données de ces études permettent de mettre en évidence les conditions dans lesquelles les patients schizophrènes peuvent présenter une amélioration ou non de l'exploration visuelle, et potentiellement de comprendre la raison de ces perturbations.

CHAPITRE 1

La schizophrénie

La schizophrénie est une psychose grave, souvent persistante et invalidante. Elle concerne environ 1 % de la population mondiale (hommes et femmes). L'analyse des différentes études, réalisées entre 1965 et 2001 et provenant de 33 pays, a permis de conclure que la médiane de l'incidence annuelle de la schizophrénie est de 0,152 pour mille, avec des chiffres plus élevés dans les pays développés (McGrath et al., 2004). Ces variations géographiques pourraient s'expliquer par des habitudes diagnostiques différentes, des problèmes d'accès aux soins et une approche sociale différente de la pathologie mentale.

L'entrée dans la maladie se produit essentiellement à l'adolescence et au début de l'âge adulte, entre 15 et 25 ans chez l'homme, et 25 et 35 ans chez la femme. Le sex-ratio varie en fonction de l'âge. Il est de 2 hommes pour 1 femme entre 15 et 25 ans, puis devient de 1 pour 1 entre 25 et 35 ans et s'inverse ensuite. Il existerait ainsi une période plus longue chez la femme entre le début de la maladie et la découverte clinique.

I. Manifestations cliniques de la maladie

Les premières descriptions modernes de la schizophrénie remontent à la fin du XIX^e et au début du XX^e siècle. En 1899, Emil Kraepelin¹, pionnier dans le domaine de la classification des troubles psychiques, précise le cadre nosographique des psychoses chroniques. Le terme *dementia praecox* ou « démence précoce » devient alors la dénomination générale pour caractériser l'ensemble des maladies aboutissant à un état d'affaiblissement psychique sans cause organique apparente. En 1911, Eugen Bleuler² utilise pour la première fois le terme « schizophrénie ». Le mot, traduit littéralement selon son étymologie grecque, signifie « scission de l'esprit ». Dans sa définition de la schizophrénie, E. Bleuler met l'accent sur l'hétérogénéité clinique de la maladie et parle du « groupe des schizophrénies ». En 1950, Kurt Schneider³ remplace le « groupe des schizophrénies » par le terme « la schizophrénie ».

Les concepts de Kraepelin, Bleuler et Schneider sont devenus les principales bases de l'élaboration des critères diagnostiques de la schizophrénie en usage actuellement. Plusieurs systèmes diagnostiques ont successivement été proposés. Aujourd'hui, deux définitions globalement similaires se sont imposées au niveau international : celle de la *Classification internationale des maladies* (CIM – 10^e édition, 1992) élaborée par l'Organisation Mondiale de la Santé, et celle du *Manuel*

¹ E. KRAEPELIN (1856-1926), psychiatre allemand, s'est efforcé, tout au long de sa carrière, de créer une classification des maladies mentales fondée sur des critères cliniques objectifs. Il était très attaché à l'évolution dans le temps des maladies et a donc essentiellement fondé sa classification sur cette notion : « Une maladie s'individualise par son évolution ».

² E. BLEULER (1857-1939), psychiatre suisse, considérait que l'évolution n'était pas le critère principal permettant de caractériser la maladie. Il a tenté d'identifier les symptômes fondamentaux des schizophrénies. Il distinguait ainsi des symptômes *fondamentaux* et *accessoires*. Il définissait également des *symptômes primaires*, nés directement du processus pathologique, et des *symptômes secondaires* issus de la réaction du psychisme malade.

³ K. SCHNEIDER (1887-1967), psychiatre allemand, a remis en question l'évaluation des symptômes fondamentaux de Bleuler. Il a alors proposé une autre dichotomie des critères de diagnostic : les *symptômes de premier rang* et les *symptômes de deuxième rang*. Il s'agissait de symptômes rapportés par le malade et non de phénomènes observés par l'examineur. Son concept visait à permettre d'effectuer un diagnostic différentiel d'autres maladies.

diagnostique et statistique des troubles mentaux (4^e édition, 1994 ou DSM-IV⁴), publiée par l'Association américaine de psychiatrie (version française, 1996) et utilisée dans la plupart des travaux actuels de recherche scientifique. Les symptômes sont fréquemment répartis en manifestations positives, négatives et de désorganisation.

1. Les symptômes positifs

La symptomatologie positive est un excès ou une distorsion d'une fonction normale. Parmi les symptômes positifs, on retrouve les hallucinations et les idées délirantes.

Les **hallucinations** constituent un des symptômes les plus fréquents de la schizophrénie. Il s'agit de perceptions sans objet. Elles sont le plus souvent auditives (74% des patients). Les hallucinations visuelles et cénesthésiques (corporelles) sont également courantes, contrairement aux hallucinations olfactives et gustatives, qui se manifestent de façon beaucoup plus rare.

Les **idées délirantes** correspondent à une modification profonde du raisonnement constituée de croyances inadaptées, tenaces, contraires à la logique et imperméables à toute confrontation au réel. Les thèmes des idées délirantes peuvent varier au cours de la maladie. Les thèmes mégalomane, mystique ou de persécution sont particulièrement répandus. Leur mécanisme peut être hallucinatoire, intuitif (apparition brutale d'une conviction autour d'une manifestation délirante), interprétatif (interprétation délirante d'éléments de la vie quotidienne), et imaginatif.

⁴ *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – 4^e édition, 1994, révisée en 2000 (DSM-IV-TR).

2. Les symptômes négatifs

La dimension négative regroupe l'ensemble des signes traduisant un appauvrissement de la vie psychique. Ces symptômes négatifs incluent, d'abord, **l'émoussement affectif** qui se définit par une diminution du vécu affectif et de l'expression émotionnelle. Les expressions émotionnelles faciale, gestuelle et vocale sont en effet fortement réduites, voire absentes, et la réactivité émotionnelle faible, quel que soit le contexte dans lequel se trouve le sujet. L'**alogie** (pauvreté du discours, réponses brèves et laconiques), l'**avolition** (ou perte de volonté qui traduit une grande difficulté à initier les actions ou à les maintenir), et enfin l'**anhédonie** (diminution de la capacité à éprouver du plaisir, et perte d'intérêt pour les activités) sont également des signes évocateurs. L'ensemble de ces manifestations négatives peut s'associer et constituer un tableau clinique caractéristique comme le repli sur soi (autistique).

3. La désorganisation

La désorganisation conceptuelle se caractérise par une altération des processus de pensée, ayant souvent comme conséquence un comportement désorganisé et/ou des troubles du langage. L'enchaînement des idées est perturbé par un trouble des associations qui semblent confuses, aberrantes. Elles ne sont plus orientées vers un but. La personne passe d'un thème à un autre, sans lien entre eux. Le discours peut ainsi devenir incohérent, inintelligible. À l'extrême, on peut parler de schizophasie. De plus, l'apparition de néologismes est très caractéristique, ainsi que la présence de barrages, c'est-à-dire une interruption brutale du cours normal du discours. Cette désorganisation

de la pensée s'accompagne la plupart du temps d'un comportement désorganisé (conduites sociales bizarres, tenue vestimentaire débraillée, voire inadaptée, ou rituels étranges).

L'expression clinique de la pathologie schizophrénique apparaît donc complexe et les facteurs étiologiques semblent, de plus, multiples. De nombreuses hypothèses « étiopathogéniques », c'est-à-dire établissant une relation entre une cause et le processus de la maladie, ont ainsi été développées. Cependant, à l'heure actuelle, aucune des voies de recherche ne s'est avérée totalement satisfaisante, du point de vue de son exclusivité causale.

II. Aspects étiopathogéniques de la schizophrénie

Depuis l'identification de la schizophrénie en tant que maladie, de nombreuses hypothèses quant à son étiologie ont été formulées. Depuis la deuxième moitié du XX^e siècle et la mise en œuvre des traitements médicamenteux, ainsi que le développement des techniques d'investigation (imagerie fonctionnelle, génétique moléculaire), d'importants progrès ont été faits dans la compréhension du trouble schizophrénique.

1. Les anomalies cérébrales

De très nombreuses anomalies cérébrales sont observées chez les patients schizophrènes. Leur intensité varie d'un individu à l'autre, mais elle semble le plus souvent modérée.

a) Modifications anatomiques macroscopiques

Une des premières modifications observées dans la schizophrénie a été la **dilatation des espaces liquidiens**⁵ (Jacobi & Winkler, 1927), c'est-à-dire des ventricules latéraux, du troisième ventricule et des volumes liquidiens périphériques. Cet élargissement serait plus particulièrement marqué au niveau de la corne temporale gauche du ventricule latéral. Chez les patients schizophrènes, le volume des ventricules latéraux et du troisième ventricule est en moyenne supérieur d'environ 27 à 30 % à celui des sujets sains (Hulshoff Pol et al., 2002 ; Wright et al., 2000). Les espaces liquidiens périphériques des patients schizophrènes sont également dilatés de 11 % en moyenne (Hulshoff Pol et al., 2002). L'élargissement ventriculaire n'est pas spécifique des troubles schizophréniques, car il peut être observé au cours du vieillissement et de diverses pathologies, comme l'anorexie mentale, les démences dégénératives, la maladie de Parkinson ou certaines déficiences nutritives et intoxications (Weinberger, 1984). Ce phénomène correspondrait à une atrophie corticale modérée. Ces modifications s'expliquent par une réduction de volume de la matière cérébrale entourant les ventricules, et non par une hydrocéphalie. En effet, plusieurs études ont

⁵ Cavités intracérébrales remplies de liquide céphalo-rachidien.

observé, chez les patients schizophrènes, une **diminution du volume global de la matière grise** de 3 à 4 % (Andreasen et al., 1994 ; Hulshoff Pol et al., 2002 ; Shenton et al., 2001 ; Steen et al., 2006 ; Ward et al., 1996 ; Wright et al., 2000). Cette caractéristique est présente dès le début de la pathologie (Bagary et al., 2003). La diminution du volume de la matière grise se caractérise par une réduction de la densité neuronale, qui n'est pas uniformément répartie dans le cerveau. Elle prédomine dans le cortex préfrontal, le cortex temporal et le complexe amygdalo-hippocampique (Dauphinais et al., 1990 ; Hulshoff Pol et al., 2001 ; Wright et al., 1999). Shenton et al. (2001) montrent que le néocortex temporal (gyrus temporal supérieur) et les structures limbiques médio-temporales (complexe amygdalo-hippocampique, gyrus parahippocampique, cortex entorhinal, subiculum) sont anormales dans environ 75 % des études consacrées aux patients schizophrènes. Ces différentes structures sont particulièrement impliquées dans les fonctions cognitives, le langage et le traitement des émotions.

Les études d'imagerie par résonance magnétique (IRM), dans la schizophrénie, ont également décelé une **diminution globale du volume de la matière blanche**. Cette altération est présente dès les phases précoces de la maladie (Bagary et al., 2003). La réduction du volume de la matière blanche est nettement observée dans les régions temporales (Okugawa et al., 2002), en particulier au niveau de gyrus temporal supérieur gauche. Des altérations de l'intégrité de la substance blanche du corps calleux ont été mises en évidence. Ces dernières sont corrélées à la durée d'évolution de la maladie et aussi à la symptomatologie (Rotarska-Jagiela, 2008). Ce phénomène est, également bien visible au niveau de la capsule interne reliant la substance blanche corticale et le tronc cérébral. Cela traduit un appauvrissement des connexions inter-hémisphériques, et étaye l'hypothèse d'une dysconnectivité neuronale.

D'autres travaux ont rapporté une **diminution de volume du thalamus** (Hulshoff Pol et al., 2001 ; Konick & Friedman, 2001), laquelle serait également observée chez des sujets à haut risque de schizophrénie (Lawrie et al., 1999). Cette anomalie n'est cependant pas systématiquement retrouvée. Inversement, une **augmentation du volume des ganglions de la base** (pallidum, noyau caudé, putamen) est rapportée chez des patients schizophrènes (Hulshoff Pol et al., 2001).

De plus, certaines de ces modifications corticales semblent directement liées à des troubles fonctionnels. Par exemple, la réduction du volume des structures temporales, notamment le gyrus temporal supérieur, est corrélée avec la sévérité des hallucinations auditives (Gaser et al., 2004 ; Shergill et al., 2000).

b) Modifications anatomiques histologiques

Des anomalies histologiques, telles qu'un nombre réduit de neurones, des altérations de l'organisation cytoarchitecturale et de la communication synaptique, ont été constatées dans certaines régions cérébrales.

Une **diminution du nombre de neurones** et une **réduction du volume des corps cellulaires** ont été retrouvées au niveau du cortex préfrontal (Benes et al., 1991 ; Selemon et al., 1995) et du cortex temporal, plus particulièrement au niveau du gyrus temporal supérieur gauche (Highley et al., 1999), structure liée au langage. Cette observation peut ainsi être mise en relation avec les troubles du langage dans la schizophrénie. Parallèlement, l'hippocampe présente un nombre réduit de cellules pyramidales, du côté gauche (Luts et al., 1998). De cette anomalie hippocampique, il en

résulte vraisemblablement les troubles de la mémoire des patients schizophrènes. Ces hypotrophies sont à l'origine d'une disparition de l'asymétrie physiologique.

Des études ont décrit une **désorganisation de l'orientation des neurones corticaux**. Ce phénomène prédomine dans l'hippocampe, essentiellement dans les régions CA1 et CA3 gauches (Luts et al., 1998), au niveau du gyrus parahippocampique (Arnold et al., 1991), et dans les régions préfrontales dans les couches III à VI.

Enfin, au niveau des neurones pyramidaux du cortex préfrontal, la **densité des épines synaptiques est diminuée**, dans la couche III, chez les patients schizophrènes (Glantz et Lewis, 2000).

c) Modifications fonctionnelles

Une activité réduite des lobes frontaux a été mise en évidence, pour la première fois, via l'étude de la perfusion cérébrale chez les patients schizophrènes chroniques (Ingvar et Franzen, 1974). Cette caractéristique a été retrouvée, par la suite, lors des études d'imagerie fonctionnelle, qui montrent une diminution du débit sanguin cérébral de base (hypofrontalité). L'imagerie fonctionnelle est très utilisée, dans la schizophrénie, pour étudier les régions cérébrales mobilisées lors de la réalisation de tâches cognitives. Des anomalies plus constantes et plus intenses ont été observées dans ces situations. Les procédures expérimentales mettant en évidence des modifications cérébrales fonctionnelles seront détaillées dans le paragraphe « Cognition et schizophrénie ». Le cortex préfrontal dorso-latéral semble être la région la plus perturbée fonctionnellement (Weinberger & Berman, 1996). L'hypofrontalité a été mise en relation avec la symptomatologie négative.

Plusieurs régions du cerveau, notamment les lobes frontaux et temporaux, et certains centres sous-corticaux jouent ainsi un rôle dans l'étiopathogénie de la schizophrénie. Cependant, les symptômes schizophréniques pourraient résulter, plus précisément, de dysfonctionnements des circuits neuronaux qui assurent le fonctionnement de ces régions cérébrales.

2. La neurotransmission

Les altérations de la neurotransmission qui sous-tendent les anomalies cérébrales fonctionnelles constituent un autre niveau d'étude de la schizophrénie. De nombreux systèmes de neurotransmission ont été évoqués : système dopaminergique, glutamatergique, GABAergique et sérotoninergique.

a) Anomalies de la transmission dopaminergique

Dans la schizophrénie, le système de neurotransmission le plus étudié est celui de la dopamine, et l'hypothèse dopaminergique reste actuellement prévalente dans l'explication des phénomènes psychotiques. La dopamine est un neurotransmetteur⁶ appartenant aux catécholamines, et a un effet globalement stimulant au niveau du système nerveux central (SNC). Elle intervient dans plusieurs processus neurologiques,

⁶ Un neurotransmetteur ou neuromédiateur est un composé chimique, libéré par la cellule présynaptique et diffusé à travers la fente synaptique jusqu'à la cellule postsynaptique où se trouvent des récepteurs sensibles à ce neurotransmetteur. Selon la nature de ce dernier, l'élément postsynaptique aura une réponse inhibitrice ou excitatrice.

comme la motivation, le plaisir, la cognition, la mémoire, l'apprentissage, et la motricité fine. Elle joue également un rôle dans la modulation de la signalisation neuroendocrine.

Dans les années cinquante, la chlorpromazine est d'abord développée en raison de ses propriétés antihistaminiques. Or, ce médicament s'avère, par la suite, très efficace dans la prise en charge des patients schizophrènes (Delay et Deniker, 1952, découverte du premier « neuroleptique »). En 1963, Carlsson et al. démontrent que les antipsychotiques augmentent les concentrations intracérébrales des métabolites de la dopamine, et développent ainsi l'hypothèse selon laquelle le principal mode d'action des neuroleptiques doit être médiatisé par le système dopaminergique. Cette hypothèse est confirmée en 1976, lorsque Seeman et al. découvrent que les neuroleptiques sont des antagonistes⁷ des récepteurs de la dopamine, et que les drogues induisant un syndrome positif artificiel, comme l'amphétamine, sont des agents pro-dopaminergiques. Cette théorie dopaminergique s'affine avec Weinberger et al. (1987) qui proposent l'existence d'un dysfonctionnement du système de neurotransmission dopaminergique, qui serait lié à l'expression des principaux symptômes cliniques observés. Selon cette hypothèse, dans sa formulation la plus simple, il existerait dans certaines régions du cerveau (cortex préfrontal, via la voie méso-corticale) une diminution du fonctionnement du système dopaminergique qui serait responsable des symptômes négatifs, et dans d'autres régions (système limbique, via la voie méso- limbique), un excès de fonctionnement de ce système qui serait responsable des manifestations positives. Puis, en 1991, Grace révisé l'hypothèse dopaminergique après avoir démontré que l'influx nerveux se propage selon deux modes différents dans les neurones dopaminergiques. Il existe une modalité tonique lente et régulière en période de repos, et une activité phasique en bouffées, en réaction à un stimulus nouveau et/ou signifiant. Cette

⁷ Substances qui se lient à un récepteur et qui bloquent son activité.

hypothèse, plus complexe, intègre la notion de dysrégulation épisodique du système dopaminergique. Il existe ainsi, un état hyper-dopaminergique sous-cortical au cours du premier épisode et des phases aiguës successives, mais pas pendant les périodes de rémission de la maladie.

De plus, les perturbations de la neurotransmission dopaminergique seraient médiatisées par les récepteurs D2⁸. En effet, les études suggèrent une augmentation de la densité de ces récepteurs (Harrison, 1999). Les récepteurs D2 étant essentiellement localisés dans le striatum et faiblement dans le cortex, de nouvelles études doivent encore être envisagées avant de pouvoir conclure.

b) Anomalies de la transmission glutamatergique

Le glutamate est le neurotransmetteur exciteur le plus répandu dans le SNC, et un précurseur du GABA (ou acide gamma-amino-butérique). La neurotransmission glutamatergique est impliquée dans la plupart des voies sensori-motrices, cognitives, nociceptives et de régulation autonome du SNC. Les neurones glutamatergiques sont impliqués dans la connectivité du cortex, du système limbique, du striatum et du thalamus.

Corroborant l'hypothèse d'un dysfonctionnement de la transmission glutamatergique dans la schizophrénie, des concentrations diminuées de glutamate ont été observées dans le liquide céphalo-rachidien de patients schizophrènes (Tsai et al., 1998).

⁸ Les récepteurs dopaminergiques appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (activatrice ou inhibitrice), et modulent, via un second messenger, dont la synthèse est liée à l'activité d'une enzyme (Adényl cyclase), l'ouverture de canaux ioniques. Ils sont répartis en deux classes D1 et D2. Le récepteur D2 inhibe l'adényl cyclase.

Le glutamate active plusieurs types de récepteurs, et notamment, le récepteur postsynaptique NMDA (N-méthyl-D-aspartate)⁹, localisé dans le néocortex, le cortex cingulaire antérieur, l'hippocampe et les noyaux gris centraux. Ce récepteur NMDA a particulièrement été mis en cause dans le cadre de ce dysfonctionnement. Des études *post-mortem* ont effectivement montré des anomalies de l'expression des récepteurs ionotropiques du glutamate dans le cerveau de patients schizophrènes (Meador-Woodruff & Healy, 2000). De plus, une altération des protéines intracellulaires couplées au récepteur NMDA a été observée, chez ces patients, de manière plus constante et plus intense encore que les anomalies du récepteur lui-même (Meador-Woodruff et al., 2003 ; Clinto et Meado-Woodruff, 2004).

Un autre argument en faveur de l'implication du système glutamatergique dans la physiopathologie de la schizophrénie est l'effet psychopharmacologique observé des antagonistes du récepteur NMDA au glutamate. La phencyclidine (plus connue sous le nom de PCP, ou « poudre d'ange ») est un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA, et provoque des symptômes d'allure schizophrénique (Javitt et Zukin, 1991). Pour la même raison, la kétamine, utilisée en anesthésie générale, exacerbe les symptômes positifs et négatifs, chez les patients schizophrènes non traités (Malhotra et al., 1997). De même, la kétamine peut induire des symptômes d'allure schizophrénique chez les sujets sains (Krystal et al., 1994 ; Malhotra et al., 1997). En revanche, la clozapine (un antipsychotique atypique) inhibe les effets des antagonistes NMDA et réduit les symptômes chimiquement induits (Malhotra et al., 1996). De plus, le récepteur NMDA possédant un site modulateur GLYcine, Goff & Coyle (2001) ont utilisé des agonistes¹⁰ de ce site, et ont remarqué une amélioration modeste des

⁹ Le récepteur NMDA est un récepteur ionotrope (récepteurs-canaux), perméable au sodium (Na⁺), potassium (K⁺) et calcium (Ca²⁺). La glycine est nécessaire à l'activation de ce récepteur.

¹⁰ Substances qui se fixent sur un récepteur et se comportent comme le neurotransmetteur.

symptômes psychotiques. Par conséquent, des agonistes de ce site modulateur semblent être des pistes thérapeutiques dans la schizophrénie.

c) Anomalies de la transmission GABAergique

L'acide gamma-amino-butyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC, c'est-à-dire qu'il exerce une action de frein sur la transmission de l'influx nerveux. Les neurones GABAergiques jouent un rôle majeur dans le contrôle des réseaux neuronaux. Leur distribution est ubiquitaire dans le néocortex et dans l'hippocampe, où les interneurons GABAergiques envoient des projections inhibitrices vers les neurones glutamatergiques.

Dans la mesure où les neurones GABAergiques sont interconnectés aux neurones dopaminergiques et glutamatergiques, et entrent donc dans la constitution des réseaux neuronaux, l'hypothèse de l'implication du système GABAergique dans la schizophrénie semble plausible. En effet, plusieurs études ont montré que ce système est perturbé dans la pathologie schizophrénique. Tout d'abord, une diminution de l'expression du GABA a été observée dans le cortex préfrontal de patients souffrant de schizophrénie (Lewis et al., 1999). D'autres altérations ont été mises en cause. Des études *post-mortem* ont permis d'observer une diminution du niveau d'expression de l'enzyme de synthèse du GABA (la décarboxylase de l'acide glutamique, GAD67), et par conséquent une diminution de la libération corticale de GABA (Volk et al., 2000). S'ajoutant aux anomalies, chez les patients schizophrènes, il existe également une diminution de l'expression du transporteur du GABA (GAT-1) dans les couches I à V du cortex préfrontal (Volk et al., 2001), et une expression accrue du récepteur

GABA_A¹¹. Le récepteur GABA_A est essentiellement présent dans le cortex et le système limbique. Il possède cinq sites modulateurs dont un permettant la fixation des benzodiazépines. L'ensemble de ces résultats converge vers un hypofonctionnement GABAergique frontal. Une sous-population neuronale, appelée neurones GABAergiques « chandeliers », semble particulièrement impliquée dans la physiopathologie de la schizophrénie.

d) Anomalies de la transmission sérotoninergique

La sérotonine (encore appelée 5-hydroxy-tryptamine ou 5-HT) est impliquée dans un grand nombre de fonctions somatiques et comportementales, telles que l'attention, l'humeur, l'impulsivité/l'agressivité, le comportement sexuel, la motricité, le sommeil... La sérotonine agit également comme un facteur de croissance et de différenciation neuronale pendant l'embryogenèse, et intervient dans la plasticité synaptique.

En 1943, Hoffman a identifié accidentellement les propriétés hallucinogènes du LSD (ou acide lysergique diéthylamide). L'induction d'hallucinations, proches des symptômes schizophréniques, résulte de l'affinité du LSD pour les récepteurs de la sérotonine. Suite à cette observation, l'étude de ce neurotransmetteur a été entreprise dans le cadre des recherches sur la schizophrénie.

¹¹ Le récepteur GABA_A appartient à la famille des récepteurs-canaux ioniques. La fixation du GABA sur son site de reconnaissance entraîne l'ouverture d'un canal chlore (Cl⁻) qui provoque l'hyperpolarisation de la cellule.

Des études ont noté une augmentation de la densité d'un type de récepteur de la sérotonine (5HT_{1A})¹², prédominant dans le cortex préfrontal et temporal des patients schizophrènes (Gurevich & Joyce, 1997 ; Tauscher et al., 2002). Les récepteurs 5HT₄, 5HT₆ et 5HT₇ ont également été impliqués dans la physiopathologie de la maladie, dans la mesure où ils constituent des sites de liaison des antipsychotiques. En *post-mortem*, l'expression du récepteur 5HT₆ et du récepteur 5HT₇ sont respectivement diminuées dans l'hippocampe et dans le cortex préfrontal dorso-latéral des patients (East et al., 2002). Toutefois, la signification physiopathologique de ces observations n'est pas encore clairement établie.

Ces différents systèmes de neurotransmission interagissent clairement entre eux. En conséquence, une perturbation de l'équilibre de leur fonctionnement pourrait être responsable des troubles observés. Mais, à ce jour, il reste difficile de déterminer si ces dysrégulations interactives tirent leurs origines d'une source simple ou complexe.

3. Les facteurs génétiques

De nombreuses recherches se sont penchées sur l'implication des gènes dans la schizophrénie. Les différents résultats obtenus montrent néanmoins que le facteur génétique ne suffit pas à expliquer la survenue de l'affection. On parlera plutôt d'une prédisposition ou d'une susceptibilité à développer la maladie mais pas encore de causalité.

¹² Les récepteurs de la 5-HT sont liés aux protéines G, sauf le récepteur 5-HT₃ qui est un récepteur-canal perméable aux cations monovalents.

a) Études épidémiologiques

L'étude du risque génétique dans la schizophrénie est fondée sur trois méthodes principales qui tentent de déterminer la contribution relative de l'hérédité à la morbidité.

L'objectif des **études familiales** est de mettre en évidence l'existence d'un risque relatif accru pour une condition pathologique donnée, au sein de certaines familles. Depuis le début du XX^e siècle, de nombreux travaux ont démontré la présence d'une agrégation familiale des cas de schizophrénie. Le risque de développer la maladie pour les apparentés de premier degré d'un patient schizophrène est environ dix fois supérieur à celui de la population générale (Gottesman & Shields, 1982). Ce chiffre varie en fonction du lien de parenté. Il est, par exemple, plus élevé chez les frères et sœurs (environ 10 %) ou chez les enfants (environ 13 %) d'un patient. Quant aux enfants de deux parents schizophrènes, leur risque moyen de devenir schizophrène est évalué à 46 % (McGuffin et al., 1995). Ainsi, le risque de récurrence de la maladie s'accroît avec la charge génétique, celle-ci étant liée au degré de parenté et au nombre de sujets atteints dans la famille. Une agrégation familiale des cas de schizophrénie est donc clairement constatée, mais elle ne suffit pas à prouver l'implication des facteurs génétiques. D'autres mécanismes étiologiques pourraient en effet, être capables d'engendrer cette concentration des cas, en particulier des facteurs environnementaux biologiques et/ou psychosociaux. D'autres méthodes épidémiologiques ont donc été utilisées : la méthode des jumeaux et la méthode des adoptés.

Les **études de jumeaux** (Gottesman et al., 1987 ; Kendler et al., 1993 ; Sullivan et al., 2003) apportent une meilleure estimation de l'impact des facteurs génétiques.

Cette méthode est fondée sur la comparaison de jumeaux monozygotes et dizygotes, du même sexe, et avec le postulat que ces jumeaux ont en commun les mêmes influences culturelles et environnementales. De tels travaux mesurent un taux de concordance. En conséquence, si une pathologie est exclusivement génétique, le taux de concordance clinique devrait être d'environ 100 % chez les jumeaux monozygotes, en vue de leur patrimoine génétique quasiment identique. En revanche, pour une pathologie purement environnementale, le taux de concordance, chez les jumeaux monozygotes ne devrait pas être supérieur à celui observé chez les jumeaux dizygotes. Or, les études rapportent des résultats intermédiaires. Le taux de concordance reste, cependant, systématiquement supérieur chez les jumeaux monozygotes. Dans le cas de la schizophrénie, ce taux est de l'ordre de 45 % chez les monozygotes, et de 10 % chez les dizygotes. Ceci souligne l'importance du facteur génétique mais également le fait que, à patrimoine génétique identique, de nombreux autres facteurs puissent être mis en cause.

Les **études d'adoption** (Heston, 1966 ; Kety et al., 1968) permettent de séparer les effets des facteurs familiaux, génétiques et environnementaux. Différentes approches sont possibles : l'étude d'enfants de parents schizophrènes adoptés par des familles non atteintes et l'étude d'enfants de parents sains qui grandissent chez des parents adoptifs schizophrènes. L'importance du déterminisme génétique dans la survenue des schizophrénies a ainsi été mise en évidence (Tienari et al., 2000). Globalement, le risque de schizophrénie est superposable à celui que l'on retrouve dans les études familiales classiques. Par exemple, pour les enfants de mère schizophrène, le risque de survenue de la maladie ne varie pas de façon significative si l'enfant est élevé par sa mère (13 %) ou a été adopté par une famille non atteinte (16 %) (Heston, 1966).

En résumé, les études épidémiologiques familiales démontrent l'existence d'une composante génétique à l'origine de la schizophrénie. En outre, les études de jumeaux montrent l'implication concomitante de facteurs environnementaux qui, d'après les études d'adoption, sont davantage de nature biologique que de nature psychosociale ou éducative. Ces données ont conduit à tenter de déterminer le mode de transmission du ou des facteurs génétiques impliqués dans l'étiologie de la maladie.

b) Études moléculaires

Ces dernières années, les recherches en génétique moléculaire ont connu un essor considérable. La schizophrénie serait sous la dépendance de plusieurs gènes ayant chacun un impact mineur pris individuellement, mais qui combindraient leurs effets pour générer le phénotype. Sept gènes, au moins, seraient impliqués dans la survenue de la schizophrénie (Harrison et al., 2003 ; Thaker et al., 2001). Un certain nombre d'anomalies structurales chromosomiques ont été mises en évidence (Waterwort et al., 2002 ; MacIntyre et al., 2003). Les anomalies chromosomiques, les plus fréquemment mentionnées, sont la délétion de la région 22q11, et la translocation 1q42/11q14 (Blackwood et al., 2001). La région 22q11 est fortement étudiée car les personnes présentant une délétion de ce fragment, développent, de manière fréquente, des psychoses (Karayiorgou et al., 1995). De plus, cette région contient des gènes importants comme la COMT (Catéchol-O-Méthyl-Transférase)¹³, la PRODH (Proline Déshydrogénase)¹⁴, mais également des facteurs membranaires et de synaptogenèse.

¹³ La COMT est l'enzyme de dégradation des catécholamines, notamment de la dopamine.

¹⁴ La PRODH est l'enzyme de dégradation de la proline, acide aminé non essentiel. La proline est convertie, par oxydation, en glutamate et enfin en GABA.

Les cas sporadiques de schizophrénie représentent la majorité des cas. En effet, 85 % des patients schizophrènes n'ont pas d'apparenté malade, au premier degré (McGlashan & Johannessen, 1996). Par conséquent, une autre possibilité a été avancée. Il s'agirait de mutations *de novo* présentes dans les cellules germinales (Byrne et al., 2003 ; Perrin et al., 2007). Des études ont effectivement établi un lien entre l'âge paternel au moment de la conception et un risque de schizophrénie doublé chez les enfants (Byrne et al., 2003 ; Malaspina, 2001 ; Wohl & Gorwood, 2007).

La schizophrénie apparaît plutôt comme une maladie à la fois polygénique (impliquant plusieurs gènes), et plurifactorielle (faisant intervenir des facteurs génétiques et aussi non génétiques). Les facteurs génétiques déterminent un certain niveau de vulnérabilité individuelle, et l'évolution vers la maladie semble dépendante de l'interaction de facteurs de risque environnementaux.

4. Les facteurs environnementaux

Parallèlement aux recherches génétiques, plusieurs études épidémiologiques ont montré que certaines conditions environnementales seraient impliquées dans l'étiologie de la schizophrénie. Ces facteurs interviendraient pendant la période pré et périnatale, infantile, pendant l'adolescence et/ou au début de l'âge adulte (Mäki et al., 2005).

Des données ont mis en évidence une différence dans la distribution des naissances des patients schizophrènes par rapport à la population générale. Les patients

sont le plus souvent nés en hiver ou au début du printemps (Davies et al., 2003). Cette observation a conduit à l'hypothèse selon laquelle une **infection** saisonnière pourrait être mise en cause. Plusieurs études ont noté que l'exposition du fœtus au virus grippal pendant le deuxième trimestre de grossesse augmentait le risque de survenue d'une pathologie schizophrénique (Cannon et al., 2003 ; Mednick et al., 1988 ; O'Callaghan et al., 1991). D'autres infections maternelles (e.g., la rubéole, la toxoplasmose...) durant cette période, ont également été associées à un risque accru de schizophrénie (Brown et al., 2001, 2005). Les mécanismes responsables de ce phénomène ne sont pas clairement identifiés. Cependant, les cytokines et une réponse immunitaire déficiente pourraient interférer avec le développement neurologique (Ashdown et al., 2006). Néanmoins, ces données ont suscité des controverses.

La **carence alimentaire** (Susser et al., 1996) et des **événements de vie stressants**, comme par exemple la mort d'un proche (Khashan et al., 2008), pendant la grossesse ont été présentés comme augmentant le risque d'exprimer une schizophrénie. Ces deux facteurs auraient aussi un retentissement sur le développement cérébral. Effectivement, des personnes souffrant de schizophrénie dont le développement a eu lieu pendant une période de famine (Pays-Bas, hiver 1944-1945) présentent des anomalies cérébrales plus marquées que celles des autres patients, en particulier au niveau de la substance blanche (Hulshoff et al., 2000).

De nombreuses études ont également souligné que les **complications obstétricales** étaient plus fréquentes chez les patients atteints de schizophrénie (Cannon et al., 2002 ; Geddes et Lawrie, 1995). Le mécanisme, le plus communément rapporté, est l'hypoxie fœtale qui pourrait endommager les régions cérébrales les plus sensibles au manque d'oxygène, telles que l'hippocampe et le néocortex (Geddes et al., 1999).

Ces facteurs de risque ne sont toutefois pas spécifiques à la schizophrénie. Ils peuvent prédisposer à d'autres troubles mentaux, comme les troubles affectifs (Cannon et al., 2003).

D'autres facteurs de risque environnementaux ont été évoqués, comme le degré d'**urbanisation** (Lewis et al., 1992) et la **migration** (McGrath et al., 2004). Pour finir, la consommation de **cannabis** augmenterait le risque chez les personnes prédisposées à la schizophrénie (Moore et al., 2007).

De très nombreux facteurs environnementaux paraissent être associés à une augmentation du risque de développer une schizophrénie, à terme. Cependant, aucun de ces facteurs n'apparaît suffisant ou nécessaire pour causer la maladie. Il semble en effet peu probable que les différents facteurs de risque interagissent simplement de manière additive.

5. L'hypothèse neuro-développementale

Les données épidémiologiques précitées étayent l'hypothèse neuro-développementale (Murray & Lewis, 1987 ; Weinberger, 1987), théorie qui apparaît être la plus pertinente pour rendre compte de la pathologie schizophrénique. Elle postule que des facteurs étiologiques interviennent précocement dans le développement de l'enfant, en altérant la structure et le fonctionnement cérébral. Le délai entre l'apparition de cette perturbation cérébrale périnatale et la survenue des troubles à la fin de

l'adolescence serait expliqué par le fait que la maturation du SNC n'est réellement achevée que vers la fin de l'adolescence. Les lésions neuro-anatomiques semblent assez peu évolutives dans la schizophrénie, et donc ne correspondent pas à un processus neuro-dégénératif. En effet, l'absence de gliose cérébrale (classiquement observée dans les pathologies neuro-dégénératives, comme la maladie d'Alzheimer) signifie qu'il n'y a pas de dégénérescence nerveuse et que les lésions sont fixes. Ces conclusions reflètent une perturbation neuro-développementale qui n'est pas incompatible avec une vulnérabilité génétique, et l'interaction de facteurs environnementaux. Ainsi, une très large majorité des études orientent leurs hypothèses vers des causes génétiques et développementales. Ces dernières provoqueraient des altérations biochimiques et structurelles, entraînant des anomalies du développement à la fois structurel et fonctionnel du cerveau, qui se manifesteront ensuite par des troubles du fonctionnement de celui-ci.

Cette hypothèse, selon laquelle la pathologie schizophrénique résulte d'un trouble du développement du système nerveux, conduit à penser que cette maladie doit s'accompagner d'un certain nombre de déficits des fonctions cognitives, qui sont elles aussi dépendantes du développement neuronal.

III. Cognition et schizophrénie

Les déficits cognitifs apparaissent comme un élément primordial de la maladie. Les études cliniques ont constaté qu'environ 85 % des personnes souffrant de

schizophrénie présentent des troubles cognitifs (Palmer et al., 1997). Ces derniers sont présents dès le premier épisode, certains avant même le début de la maladie (Saykin et al., 1994 ; Bilder et al., 2000), et persistent même après la rémission des symptômes positifs (Heaton et al., 2001). Les déficits cognitifs représentent donc un aspect fondamental de la schizophrénie, aussi important que la symptomatologie.

Les principales fonctions cognitives perturbées dans la schizophrénie sont l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives.

1. Les perturbations attentionnelles

Les ressources attentionnelles sont, communément, limitées dans la schizophrénie. La performance des patients souffrant de schizophrénie s'en trouve ainsi affectée dans une variété de tests.

Les déficits de l'attention sélective ont été les plus étudiés. L'attention sélective se définit par l'aptitude à focaliser de façon consciente son attention sur une information particulière (cible) tout en ignorant les informations non pertinentes (distracteurs) susceptibles d'interférer avec l'activité en cours. Ces déficits de l'attention sélective sont habituellement évalués à l'aide de tests qui nécessitent de repérer un stimulus précis en présence de distracteurs (e.g., test du *Stroop*¹⁵, écoute dichotique¹⁶, *span of apprehension test*¹⁷, *backward masking*¹⁸). Les performances des patients schizophrènes

¹⁵ Le *Stroop* (1935) est une épreuve qui évalue la sensibilité à l'interférence. La consigne est de nommer la couleur de l'encre de mots présentés par écrit. Par exemple, si le mot « rouge » est écrit en caractères verts, la réponse correcte est « vert ».

¹⁶ La tâche d'écoute dichotique (Cherry, 1953) consiste à présenter simultanément deux stimuli auditifs différents, et demander au participant de réagir à un seul des stimuli.

¹⁷ Le *span of apprehension test* ou SOA (Estes et Taylor, 1964) est une tâche de discrimination. Il s'agit de détecter le plus rapidement possible un stimulus cible parmi des distracteurs (par exemple, repérer une lettre particulière en ignorant les autres lettres).

sont nettement inférieures à celles des sujets contrôles, pour ces diverses tâches. Les tests d'évaluation mettent en effet, en évidence un allongement significatif du temps de réponse après l'apparition du stimulus. Ainsi, les patients atteints de schizophrénie présentent des difficultés à focaliser leur attention sur une cible particulière. Ces troubles attentionnels pourraient être dus à une altération du traitement de l'information contextuelle. L'attention sélective intervient dans l'organisation perceptive, mais également dans la préparation de la réponse, par la mise en jeu de stratégies prédictives. Deux types de processus se distinguent. Les opérations dites « **contrôlées** », dont le déroulement dépend d'un contrôle attentionnel conscient, sont lentes, coûteuses, souples et adaptatives. À l'inverse, les activités dites « **automatiques** » sont indépendantes de l'attention, et s'effectuent de manière rapide, rigide et sans coût. Elles sont non-adaptatives et habituellement non-conscientes. Les processus « contrôlés » impliquent donc un coût cognitif. Ce phénomène a été mis en évidence par les épreuves de double tâche exigeant une division de l'attention. Par exemple, dans le test de *Stroop*, pour répondre correctement, les sujets doivent inhiber la réponse automatique au profit d'une réponse contrôlée, plus coûteuse en attention. Les processus « contrôlés » apparaissent plus altérés chez les patients schizophrènes (Boucart, 1999 ; Fuentes et al., 1999, 2000 ; Giersch, 2002). Les opérations « automatiques » seraient davantage préservées dans la schizophrénie, car moins coûteuses en ressources attentionnelles. Ces troubles de l'attention sélective proviendraient d'un déficit de la réaction d'habituation. En effet, les patients schizophrènes développent difficilement une habituation en réponse à des signaux d'alerte répétés. L'attention sélective, chez les personnes souffrant de schizophrénie, reste par conséquent constamment mobilisée car tous les stimuli sont considérés comme nouveaux.

¹⁸ L'épreuve de masquage postérieur présente un stimulus cible suivi d'un « masque » (une série de croix) brouillant ainsi la cible, gênant ainsi la reconnaissance de cette dernière et augmentant le temps d'identification.

Les personnes atteintes de schizophrénie présentent également des perturbations de l'attention soutenue objectivées par le *Continuous Performance Task* (CPT)¹⁹. Les patients ont des difficultés à maintenir une performance stable sur une longue période de temps qui sollicite un traitement actif continu. Ces mauvaises performances sont associées à une hypoactivation au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral, temporal et pariétal inférieur (Riccio et al., 2002).

Les travaux de Ducato et al. (2008a, 2008b) ont aussi montré que les patients schizophrènes présentent des difficultés à inhiber la capture attentionnelle par des informations non pertinentes (des distracteurs) qui serait dû à un dysfonctionnement de la voie magnocellulaire.

Les troubles attentionnels sont observés tout au long de la maladie, et sont également retrouvés chez les apparentés sains des patients (Saoud et al., 2000) ainsi que chez des personnes manifestant des traits schizotypiques (Ducato et al., 2008a, 2008b). Ces déficits peuvent donc être considérés comme un marqueur de la maladie.

2. Les déficits mnésiques

Endel Tulving²⁰ a proposé (1995) un modèle structural de la mémoire, composé de cinq systèmes organisés de manière hiérarchique. Classiquement, on distingue la mémoire à court terme, ou mémoire de travail, et la mémoire à long terme. La mémoire de travail est un système permettant le maintien d'informations en vue d'une utilisation

¹⁹ Le terme CPT regroupe plusieurs tests ayant comme critères communs : une présentation randomisée des stimuli, un temps de présentation bref et une faible fréquence de survenue de la cible. Les performances sont calculées en fonction du temps moyen de réponse et du nombre d'erreurs (omission, commission).

²⁰ Chercheur canadien d'origine estonienne. Il est un des pionniers des recherches sur la mémoire. Ses travaux viennent ont été récompensés par le prix Pasteur-Weizmann-Servier.

immédiate (compréhension, résolution de problème...). La mémoire à long terme dispose, en revanche, de capacités de stockage illimitées et fonctionne sur des durées beaucoup plus longues. Cette dernière est constituée de quatre systèmes où les caractères explicite (avec rappel conscient) et implicite (sans souvenir conscient) sont également différenciés. Ainsi, la mémoire explicite regroupe la mémoire épisodique (permet de se rappeler des événements vécus avec leur contexte) et la mémoire sémantique (regroupe les connaissances générales). La mémoire implicite comprend quant à elle la mémoire procédurale (impliquée dans l'apprentissage) et le système de représentation perceptive (phénomènes d'amorçage).

Dans la schizophrénie, seules certaines de ces fonctions mnésiques sont perturbées. Les patients atteints de schizophrénie ont une mémoire de travail déficitaire. La tâche d'empan de chiffres ou *digit span*²¹ et l'épreuve de la Planche de Corsi ou *block-tapping test*²² sont, par exemple, très répandues pour évaluer le fonctionnement de la mémoire de travail. Les patients schizophrènes ont un empan mnésique^{15,16} réduit dans ce genre d'épreuves, qui est normalement de 7 ± 2 items. Les patients présentent des troubles de la mémoire de travail, les rendant incapables de conserver une information consciente afin d'être utilisée pour donner une réponse appropriée. L'oubli du but de l'action en cours de réalisation va ainsi provoquer un comportement désorganisé. Ces données peuvent être mises en relation avec les troubles attentionnels. En effet, le principal problème des patients manifestant à première vue une attention limitée, pourrait résulter, en réalité, d'un déficit de la mémoire de travail. Comme nous venons de le voir, l'information traitée peut être verbale ou spatiale. D'autres

²¹ L'examineur présente des séries croissantes de chiffres au patient qui a pour consigne de les rappeler immédiatement et dans l'ordre de présentation. Le nombre d'items que le sujet est capable de rappeler correctement constitue son empan mnésique verbal.

²² Ce test, développé par Corsi et décrit par Milner en 1971, consiste à pointer, dans un ordre déterminé, une succession de cubes disposés devant le patient et à demander un rappel immédiat de la séquence. Cela permet une évaluation de l'empan mnésique visuo-spatial.

caractéristiques de l'information sont à prendre en compte, comme par exemple, la source de l'information (générée par soi ou par autrui). La reconnaissance de cette source met en jeu le concept de *self-monitoring*. Le monitoring a été étudié à l'aide de diverses procédures. Une des plus simples consiste à demander aux sujets de générer des mots appartenant à une même catégorie et ensuite de lire à voix haute ou d'écouter l'expérimentateur lire des mots supplémentaires, toujours de la même catégorie. Les patients schizophrènes attribuent plus souvent les mots auto-générés à un agent externe (Brebion et al., 1997 ; Franck et al., 2000 ; Frith et al., 1991). Cette anomalie a été dénommée « déficit du self-monitoring » par C.D. Frith (1987), c'est-à-dire déficit de la reconnaissance de ses propres intentions d'actions. Ce déficit est corrélé avec les symptômes positifs (Johns et al., 2001).

Concernant la mémoire explicite, elle semble aussi altérée dans la schizophrénie. L'évaluation de la mémoire épisodique est habituellement effectuée à l'aide de tâches de rappel, le rappel libre²³, par exemple. La performance des patients dans ce type de test est amoindrie. Un déficit d'encodage semble être responsable de ce phénomène. Les personnes schizophrènes se servent difficilement de la structure sémantique de l'information, qui a pour but de faciliter l'encodage et par la suite le rappel (Brebion et al., 1997). Les troubles de la mémoire sémantique ont quant à eux été mis en évidence via les tâches de fluence verbale²⁴ (Goldberg et al., 1998), de catégorisation sémantique²⁵ (McKay et al., 1996) et d'amorçage sémantique²⁶ (Aloia et al., 1998).

²³ Ces tâches comportent deux phases : une phase d'encodage (ou d'apprentissage) et une phase de récupération. On présente au sujet une série d'items-cibles et ensuite, on lui demande simplement de les rappeler, dans un ordre quelconque.

²⁴ Dans les tâches de fluence verbale, le sujet doit donner des mots appartenant à une catégorie sémantique déterminée.

²⁵ Les épreuves de catégorisation consistent à classer des items par catégories sémantiques.

²⁶ Dans une tâche d'amorçage, des paires de mots reliées sémantiquement (e.g., table-chaise) sont présentées et le sujet doit, ensuite, dire le premier mot qui lui vient à l'esprit en réponse au premier de chaque paire. Il s'agit d'une tâche d'association libre.

En revanche, la mémoire implicite (capacité d'apprentissage) apparaît relativement préservée dans la schizophrénie (Danion et al., 2001).

Au niveau cérébral, les patients schizophrènes présentent des anomalies des régions frontales et temporales (Shenton et al., 2001), régions importantes dans les performances mnésiques. Les anomalies de connectivité fonctionnelle, observées dans ces deux structures, jouent un rôle central dans les dysfonctionnements mnésiques (Ragland et al., 2001). Le système hippocampique s'avère, également, extrêmement lié aux déficits mnésiques chez ces patients (Jessen et al., 2003 ; Weiss et al., 2004).

3. Les troubles des fonctions exécutives

Un déficit affectant les fonctions exécutives est fréquemment évoqué dans la schizophrénie. Le concept de « fonctionnement exécutif » renvoie à un ensemble de processus dont la principale fonction est de faciliter l'adaptation du sujet à des situations nouvelles, en d'autres termes, permettre un comportement flexible et adapté au contexte. Les fonctions exécutives interviennent dans les processus d'anticipation (générés à partir de la mémoire et des expériences antérieures), de planification, d'organisation et de résolution de problème. Le contrôle exécutif serait, par ailleurs, indispensable pour empêcher la production de réponses inappropriées pour l'exécution de l'action, pour coordonner la réalisation simultanée de plusieurs tâches, et pour détecter et corriger des erreurs (flexibilité mentale). Il participerait, également, au maintien de l'attention sur de longues périodes de temps afin de contrôler le déroulement de longues séquences de comportements. Cela nous permet en définitive de choisir la meilleure stratégie.

De très nombreux tests permettent l'évaluation des fonctions exécutives. Trois d'entre eux sont couramment utilisés dans la schizophrénie. Il s'agit du *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), le *trail making test*, et le test des tours.

Le WCST²⁷, permet d'évaluer les capacités de catégorisation. Les patients souffrant de schizophrénie obtiennent de mauvaises performances au WCST, et ne s'améliorent pas avec l'entraînement (Goldberg & Weinberger, 1994). Ils font notamment des erreurs persévératives. Ces résultats traduisent, de façon générale, une mauvaise capacité de résolution de problèmes, plutôt qu'un déficit cognitif spécifique. En effet, la réalisation du WCST fait intervenir plusieurs fonctions cognitives. Par exemple, la mémoire de travail est nécessaire, mais pas suffisante pour exécuter correctement ce test. Ces données illustrent également un dysfonctionnement frontal, car l'exécution du WCST sollicite préférentiellement le cortex frontal.

Le *trail making test*²⁸ évalue les capacités de flexibilité mentale, mais fait aussi intervenir des capacités visuomotrices (recherche visuelle). Les patients schizophrènes sont généralement plus lents que les contrôles sains dans ce type de test (Braff et al., 1991). Ils présentent des difficultés à déplacer le focus attentionnel d'une classe de stimuli à une autre.

Les capacités d'organisation et de planification sont essentiellement évaluées à l'aide du test des tours. Il se décline en plusieurs versions, dont les plus connues sont la

²⁷ Pour ce test, quatre cartes-stimuli (contenant respectivement un triangle rouge, deux étoiles vertes, trois croix jaunes et quatre cercles bleus) sont disposées devant le sujet. Le sujet dispose alors d'un jeu de cartes, et doit appairier ces cartes en fonction de l'un des trois critères : la couleur, la forme ou le nombre. Il propose une carte à l'examineur qui indique, en fonction d'une règle abstraite non formulée verbalement, si l'appariement est correct ou non. Après une série de bonnes réponses, l'expérimentateur change le critère de classement et le sujet doit découvrir la nouvelle règle d'appariement. La performance est reflétée, principalement, par le nombre de catégories accomplies et le nombre de réponses persévératives (classement s'effectuant selon la catégorie qui était précédemment correcte mais qui ne l'est plus actuellement).

²⁸ Le *trail making test*, partie A, consiste à relier des nombres (de 1 à 25). Cette partie permet d'évaluer l'attention. La partie B de ce test évalue les fonctions exécutives. Cette fois, le sujet doit relier alternativement et dans l'ordre croissant des nombres et des lettres (1-A-2-B-3-C...).

tour de Hanoï, de Londres et de Toronto.²⁹ Les personnes atteintes de schizophrénie montrent des déficits notables dans ces tests. Elles présentent un temps de réponse plus long et exécutent un plus grand nombre de déplacements pour résoudre le problème, par rapport aux contrôles, ou peuvent totalement échouer aux tests. Les patients présentent donc des difficultés de planification.

Les fonctions exécutives impliquent, principalement au niveau neuro-anatomique, le cortex préfrontal, mais elles sont également associées à d'autres régions cérébrales. Par exemple, le développement de stratégies afin de réaliser une tâche met en jeu le striatum (Stratta et al., 1997). Les résultats obtenus suggèrent donc une perturbation au niveau de ces régions, chez les patients schizophrènes.

Les déficits des fonctions exécutives peuvent avoir des répercussions importantes dans la vie quotidienne et dans les interactions sociales des patients. Il existe en effet une étroite relation entre l'attention sélective, la mémoire de travail et les fonctions exécutives.

D'autres troubles cognitifs ont également été décrits dans la schizophrénie. Les déficits perceptifs (hypothèse magnocellulaire, déficits des processus précoces du traitement visuel), et les perturbations des mouvements oculaires sont également considérées comme marqueur potentiel de la pathologie. Les mouvements oculaires font l'objet du chapitre suivant ; ces déficits y seront détaillés.

²⁹ Ces tests utilisent deux supports (un modèle et un manipulé par le sujet) comportant chacun trois tiges. Le but principal est de déplacer un ensemble d'objets (disque ou boule, 3 à 5 selon la version du test) se trouvant sur le support afin de reproduire la configuration modèle, en respectant des règles précises. Quelle que soit la version, le score est le nombre total de mouvements nécessaires pour résoudre la tâche.

CHAPITRE 2

Les mouvements oculaires

Le regard joue un rôle crucial dans nos interactions avec l'environnement. Les mouvements des yeux interviennent dans l'exploration du monde visuel, permettant ainsi l'identification des éléments significatifs et l'acquisition des informations indispensables pour interagir avec eux. L'oculométrie, technique d'enregistrement des mouvements oculaires, est une méthode déjà ancienne en psychologie (Huey, 1900, 1908), mais c'est surtout depuis ces dernières décennies qu'elle a largement été développée et employée pour rendre compte des comportements visuels humains. À l'heure actuelle, les recherches centrées sur l'analyse des mouvements des yeux ont deux principaux objectifs : soit elles étudient les mouvements oculaires en décrivant les paramètres de bas niveau (perceptif/moteur) qui déterminent le guidage oculaire ou la programmation saccadique ; soit elles utilisent l'oculométrie comme un outil fournissant des données comportementales afin de décrire des opérations mentales de haut niveau lors de situations relativement proches de la réalité (l'oculométrie cognitive). C'est ce second aspect qui sera mis en avant dans ce travail de thèse. Les champs d'application de cette technique sont très variés, concernant aussi bien le domaine médical (ophtalmologie, neurologie...) que celui de l'ergonomie ou de l'informatique (interface homme-machine³⁰). Cette technique a, par exemple, été

³⁰ L'interface homme-machine définit les moyens mis en œuvre pour qu'un humain puisse contrôler et communiquer avec une machine.

utilisée pour évaluer le comportement des conducteurs (Chapman et Underwood, 1998) et des pilotes d'avion (Svensson et al., 1997) ou dans le marketing publicitaire (Lohse, 1997).

I. Mobilité du regard

Les mouvements oculaires sont nécessaires pour placer les objets d'intérêt dans la partie centrale du champ visuel afin de pouvoir les analyser correctement. Les déplacements des yeux se font normalement toujours de manière conjuguée, c'est-à-dire que chaque œil se déplace de la même façon et dans la même direction. Différents mouvements peuvent se différencier en fonction de leur vitesse (lente ou rapide), de leur direction (latéralité, verticalité ou convergence/divergence), et de leur origine (réflexe ou volontaire). Au-delà de leur diversité, Dodge³¹ (1903) a mis en évidence cinq systèmes de mouvements oculaires. Ces systèmes peuvent se répartir en deux groupes qui répondent aux nécessités du système visuel : les mouvements d'orientation qui permettent de déplacer le regard vers une cible, et les mouvements de stabilisation qui assurent le maintien de la cible sur la fovéa³².

³¹ R. DODGE (1871-1942), psychologue américain, est l'auteur de nombreux travaux sur la psychologie du langage, la vision, le mouvement des yeux...

³² La fovéa, zone centrale de la macula (ou rétine centrale), est la zone de la rétine où la vision des détails est la plus précise. Elle est composée uniquement de cônes (photorécepteurs), les bâtonnets étant répartis sur la rétine périphérique. La fovéa correspond aux 2 degrés centraux du champ visuel.

1. Les mouvements d'orientation du regard

Les **saccades** oculaires correspondent au principal mouvement de l'œil pour examiner une scène. Elles permettent de passer d'une cible à une autre, ou de garder une même cible, qui se serait déplacée, dans le champ visuel central. Les saccades sont des mouvements très stéréotypés. Leur forme est effectivement standard, présentant une accélération oculaire progressive jusqu'à un pic de vitesse, suivie d'une décélération oculaire. Ces mouvements rapides peuvent atteindre 900 °/s. Il s'agit du mouvement le plus rapide qu'un être humain peut produire. Les saccades ont une latence comprise entre 100 et 300 ms, une durée de 20 à 120 ms, et une amplitude variable (0-135°). Elles sont très fréquentes compensant ainsi les limites de l'acuité visuelle³³. Elles peuvent être initiées volontairement ou réflexes (en réponse à un stimulus auditif ou visuel, apparaissant brusquement dans le champ visuel périphérique). Les saccades oculaires mettent fin à une fixation, et permettent une exploration du champ visuel à l'aide de fixations successives. La fixation n'est pas, à proprement parler, un mouvement oculaire puisqu'elle correspond à l'activité des yeux lorsque ceux-ci restent plus ou moins longtemps stationnaires sur la même cible. Un point particulier, qualifié d'intérêt, d'une scène visuelle est ainsi reflété sur la fovéa. C'est pendant cette période de non-mouvement que l'information visuelle est traitée. Une fixation dure entre 50 et 800 ms, durée qui varie selon la tâche effectuée. Cependant, même pendant une fixation, les yeux continuent de bouger selon trois types de mouvements – la dérive (*drift*), le tremblement (*tremor* ou nystagmus physiologique) et les micro-saccades – qui ont pour principal objectif d'assurer continuellement une légère variation de la stimulation

³³ L'acuité visuelle est maximale au niveau de la fovéa, mais se dégrade progressivement dans la région parafovéale (de 2 à 5°) et devient très faible en vision périphérique (au-delà de 5°).

lumineuse sur la rétine³⁴. Ceci permet le « rafraîchissement » de l'image sur les photorécepteurs. La dérive correspond à un déplacement lent, irrégulier et involontaire des axes optiques indépendamment l'un de l'autre. Le tremblement est un micro-déplacement réflexe de l'œil en deux temps : mouvement continu dans un sens et saccadé pour le retour. Il est autonome pour chaque œil, à la différence des saccades qui sont coordonnées. Ce mouvement est difficile à observer, de faible amplitude (± 1 minute d'arc) mais de haute fréquence (50 à 100 fois par seconde). Les micro-saccades sont, quant à elles, de minuscules mouvements, semblables pour les deux yeux et survenant de manière involontaire. Elles peuvent avoir une amplitude moyenne de 2 à 5 minutes d'arc, et surviennent environ 3 à 4 fois par seconde.

Les **mouvements de poursuite**, ou *smooth pursuit*, sont lents, continus, réguliers et volontaires. Ils permettent de suivre une cible visuelle mouvante en « verrouillant » l'image de celle-ci sur la fovéa. Leur vitesse est de l'ordre de 100 °/s, mais ce système n'est linéaire que jusqu'à 40 °/s, et leur latence est de 100 à 150 ms. L'œil effectue un mouvement de poursuite sinusoïdale identique à celui du stimulus (le gain est de 1). Il n'y a pas de déphasage. Si la vitesse de l'œil est insuffisante, une saccade est effectuée pour rattraper la cible. Le gain est considéré comme normal au-dessus de 80 %. Il s'altère après 80 ans.

³⁴ Un arrêt de la perception est observé lors de la projection continue de la même stimulation sur la rétine. En effet, les photorécepteurs étant toujours mis à contribution de la même manière (avec la même intensité), cela entraîne une habitude physiologique, et l'information n'est plus transmise au cortex visuel.

Les **mouvements de vergence** (convergence et divergence), accompagnés du phénomène d'accommodation cristalline³⁵, ont pour but d'ajuster l'orientation des yeux en fonction de la distance en profondeur de la cible. Ils sont hautement volontaires et sont des mouvements oculaires non-conjugués. En effet, les yeux bougent dans des directions opposées lorsque leurs axes optiques convergent³⁶ pour la vision de près, ou divergent pour la vision de loin. Ces mouvements de vergence sont donc supportés par des mouvements de torsion. La finalité de ce phénomène est de maintenir l'image de l'objet aligné avec chaque fovéa, même lorsque la distance entre l'objet et l'observateur évolue.

2. Les mouvements de stabilisation de l'image

Ces mouvements involontaires interviennent pour compenser les mouvements de la tête afin de maintenir les images stables sur la rétine.

³⁵ L'accommodation du cristallin est fortement liée à la convergence. Afin que l'image sur la rétine reste toujours nette, le cristallin change son épaisseur et sa densité de façon réflexe. Ce phénomène se réalise grâce au changement de courbures des deux faces du cristallin. L'accommodation permet ainsi une vision nette sur une certaine profondeur de champ, c'est-à-dire pour les distances plus grandes que le *Punctum Proximum d'Accommodation* (PPA, point le plus proche qu'un œil puisse voir nettement, en s'accommodant au maximum) et plus petites que le *Punctum Remotum* (PR, point le plus éloigné qu'un œil puisse voir nettement, sans s'accommoder). Si l'œil est jeune et emmétrope, on considère que le PR se situe à l'infini et le PPA à moins de 25 cm du cristallin. La capacité d'accommodation du cristallin diminue au cours de la vie.

³⁶ Le test de convergence évalue la capacité des yeux à converger (se déplacer vers l'intérieur). Il consiste à placer une cible (e.g., crayon...) en face du sujet, à hauteur des yeux dans la ligne médiane et à demander au sujet de regarder la cible pendant que celle-ci avance vers les yeux. Les yeux se déplaceront, d'abord tous les deux, vers l'intérieur de manière conjuguée, puis à une certaine distance, un des deux yeux cessera de fixer et effectuera un mouvement vers l'extérieur. C'est le *Punctum Proximum de Convergence* (PPC) ou « point de bris ». En dessous de ce PPC, les yeux ne sont plus capables de converger. Ce point se situe normalement, à environ 5 cm de la racine du nez (3 cm parfois chez des jeunes sujets).

Le **réflexe vestibulo-oculaire** consiste en une correction de la position de l'œil par rapport à la tête. Il fait intervenir des informations vestibulaires³⁷. En effet, pour maintenir la cible au niveau de la fovéa, les déplacements de la tête doivent être accompagnés d'un mouvement des yeux égal en amplitude mais dans le sens inverse. Ce réflexe intervient lors de mouvements brefs et rapides de la tête (accélération).

Le **réflexe optocinétique** est d'origine visuelle. Le point de départ de ce réflexe est la rétine périphérique, riche en capteurs de vitesse. Ce réflexe se déclenche en réponse aux petits mouvements visuels secondaires aux mouvements de la tête. Ce système interprète les mouvements de l'image comme des mouvements de la tête. C'est un phénomène rythmique, automatique et inépuisable. Ce réflexe est également lié au système vestibulaire dont il vient relayer l'action lorsque l'accélération cesse et que le déplacement se fait à vitesse constante. Chez l'homme, il est en partie masqué par le système de poursuite fovéale.

³⁷ L'oreille interne comprend à la fois l'organe de l'audition (cochlée ou limaçon) et l'organe de l'équilibre (appareil vestibulaire ou vestibule). Ce dernier joue un rôle important dans l'équilibre et la stabilisation du regard. Chaque vestibule comprend 3 canaux semi-circulaires (occupant les 3 plans de l'espace : supérieur, postérieur, horizontal) qui détectent les accélérations angulaires de la tête.

II. Structures cérébrales responsables de l'organisation fonctionnelle du regard

Le mouvement oculaire majeur qui permet d'orienter le regard vers une cible est la saccade. Ces dernières années, les modèles animaux (le macaque rhésus) et la technique d'imagerie fonctionnelle cérébrale ont permis de déterminer les principales structures à l'origine du contrôle des saccades (Figure 2.1).

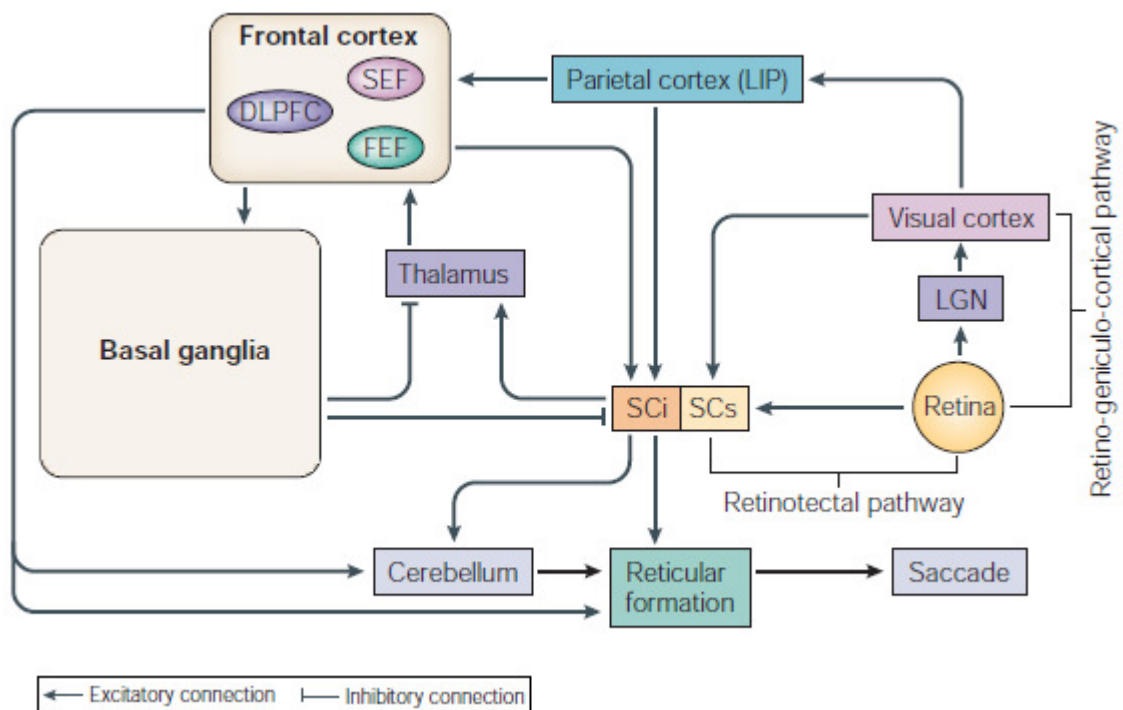


Figure 2.1 : Schéma des structures cérébrales impliquées dans la génération de saccades³⁸. *DLPFC* signifie *Dorsolateral Prefrontal cortex* ou cortex préfrontal dorsolatéral ; *SEF*, *Supplementary Eye Field* ou champ oculaire supplémentaire ; *FEF*, *Frontal Eye Field* ou champ oculaire frontal ; *LIP*, *Lateral Intraparietal area* ou aire intrapariétale latérale ; *Sci* et *SCs*, *intermediate and superficial layers of Superior Colliculus* ou couches intermédiaires et superficielles du colliculus supérieur ; *LGN*, *Lateral Geniculate* ou corps génouillés latéraux.

³⁸ Source : Munoz, D.P. & Everling, S. 2004.

De nombreuses régions cérébrales interviennent dans l'exécution et l'inhibition des saccades oculaires, et s'organisent en différentes boucles neuronales interactives (Leigh & Zee, 1999 ; Pierrot-Deseilligny et al., 2004). L'information visuelle est transmise via la voie rétino-géniculo-corticale qui se projette principalement dans le cortex visuel primaire, et la voie sous corticale rétino-tectale qui se projette au niveau des couches superficielles du colliculus supérieur. Ce dernier est le « chef d'orchestre » des mouvements oculaires, subissant à la fois des activations et des inhibitions de diverses régions cérébrales. En effet, il reçoit des afférences excitatrices du cortex visuel primaire, du cortex pariétal (l'aire intrapariétale latérale), du cortex frontal (champ oculaire frontal et champ oculaire supplémentaire), et du cortex préfrontal dorsolatéral. Les neurones de l'aire intrapariétale latérale possèdent des propriétés visuelles et saccadiques. Cette aire reçoit elle-même, des informations provenant de différentes aires du traitement visuel, et projette à son tour vers le champ oculaire frontal. Dans le cortex frontal, le champ oculaire frontal est constitué de cellules visuelles sensorielles répondant à l'apparition d'un stimulus visuel, de cellules de mouvement s'activant avant la réalisation d'une saccade, et de cellules visuomotrices possédant ces deux caractéristiques. Le cortex préfrontal dorsolatéral, quant à lui, serait impliqué dans la mémorisation spatiale des cibles vers lesquelles une saccade va être réalisée (Shall, 1991). Le colliculus supérieur reçoit également, des afférences inhibitrices provenant des ganglions de la base³⁹. Il est, de plus, connecté de manière efférente au thalamus, au cervelet et à la formation réticulée au niveau du tronc cérébral.

La saccade oculaire est déclenchée suite à la décharge de neurones moteurs (motoneurones) qui activent les fibres motrices des muscles des yeux. Ces

³⁹ Les ganglions de la base ou noyaux gris centraux comprennent le noyau caudé, le globus pallidus, le noyau sous-thalamique (ou corps de Luys), et la substance noire (compacte et réticulée).

motoneurones déchargent avec une modulation de fréquence particulière, constituée d'une bouffée d'activité phasique, déterminant la vitesse de la saccade, suivie d'une décharge tonique, codant l'amplitude de la saccade. Avant cela, la saccade ne peut être produite que si le colliculus supérieur est libéré de l'action inhibitrice de la substance noire (ganglions de la base). Cette levée d'inhibition est engendrée par les neurones du noyau caudé du striatum. Ensuite, les deux composantes de la décharge (phasique et tonique) sont contrôlées par des mécanismes séparés. La composante tonique est élaborée dans le tronc cérébral via un mécanisme encore mal connu. Concernant la composante phasique, le colliculus supérieur possède, au niveau des couches intermédiaires, les « neurones tecto-réticulo-spinaux » qui projettent sur les neurones excitateurs phasiques, alors qu'un autre groupe de neurones dits « de fixation », également localisé dans le colliculus supérieur, décharge pendant la fixation de l'œil (inhibition de la saccade). Le dernier neurone prémoteur excitateur produisant cette activité phasique est situé dans la formation réticulée pontique pour les mouvements horizontaux, et dans la formation réticulée mésencéphalique pour les mouvements verticaux. Il y a ainsi deux générateurs saccadiques. Il faut noter que ces générateurs de saccades sont sous le contrôle d'un système inhibiteur constitué des neurones « pauseurs » dont les corps cellulaires sont situés dans la partie médiane de la formation réticulée. Par conséquent, pour que la saccade soit autorisée, les neurones pauseurs doivent cesser leur activité. Ces neurones sont donc inhibés par d'autres neurones issus de structures cérébrales supérieures. Cette inhibition se fait probablement par deux voies parallèles : l'une provenant du cortex préfrontal et du champ oculaire frontal, l'autre descendant du colliculus supérieur. Enfin, de ces générateurs de saccades, la

commande du mouvement va aux noyaux oculomoteurs contenant les motoneurones des six muscles qui assurent les mouvements des yeux⁴⁰.

III. Attention visuelle et comportement du regard

L'environnement visuel dans lequel nous évoluons est très complexe. En effet, la quantité d'information qui parvient, à chaque instant, jusqu'à nos yeux est considérable. Le système visuel, intrinsèquement limité, n'a pas la capacité de traiter en totalité l'ensemble de ces informations. Par conséquent, nous focalisons notre attention seulement sur une partie de l'information visuelle présente. Cette focalisation attentionnelle entraîne un mouvement des yeux. L'attention visuelle peut, ainsi, être définie comme la capacité à sélectionner rapidement les informations les plus pertinentes de l'environnement. Cette sélection est influencée par deux types de processus – l'un dit *bottom-up* et l'autre dit *top-down* – qui guident les mouvements de l'œil pour placer la fovéa sur les parties saillantes⁴¹ de la scène explorée.

⁴⁰ La mobilité du globe oculaire est assurée par 6 muscles oculomoteurs, sous la dépendance de 3 nerfs oculomoteurs (le III ou nerf oculomoteur, le IV ou nerf trochléaire, et le VI ou nerf abducens). Les muscles droit médial, droit supérieur et droit inférieur, ainsi que le muscle oblique inférieur sont sous le contrôle des motoneurones du noyau oculomoteur. Le muscle oblique supérieur est commandé par les motoneurones du noyau trochléaire, et le muscle droit latéral par ceux du noyau abducens.

⁴¹ Un élément visuellement « saillant » fait référence à un élément qui ressort, de façon prioritaire, lors de l'exploration visuelle d'une scène. Il se distingue par certains attributs visuels.

1. Processus *bottom-up*

Les processus *bottom-up*, ou ascendants, sont des mécanismes de nature exogène, c'est-à-dire dérivant de facteurs extérieurs à l'observateur. Ces processus sont en effet, uniquement guidés par les propriétés physiques des stimuli présents dans le champ visuel. Ils sont liés à la notion de saillance visuelle. Autrement dit, lors de l'observation d'une scène, même en l'absence de tâche à effectuer, notre regard « se promène », et est attiré ou non par certains éléments de cette scène. La saillance se base exclusivement sur le contenu de l'image. Les régions saillantes sont, par conséquent, les mêmes quel que soit l'observateur. Les processus *bottom-up* font référence à l'attention visuelle involontaire, c'est-à-dire qu'il s'agit de traitements automatiques très rapides réalisés de façon inconsciente.

2. Processus *top-down*

Les processus *top-down*, ou descendants, sont des mécanismes endogènes, liés aux spécificités propres de chaque individu. Les perceptions peuvent effectivement être influencées par les connaissances, les intérêts, la motivation, etc. de l'observateur. Ces processus sont, cette fois, mis en jeu lors d'une tâche à accomplir. Cela implique un contrôle volontaire et cognitif des mouvements des yeux. En d'autres termes, les zones de fixations sont sélectionnées en fonction d'indications fournies par le système cognitif. Les mouvements oculaires sont donc principalement contrôlés par les buts de

la tâche. En effet, dans une étude référence de 1967, Yarbus⁴² a mis en évidence l'influence de la tâche sur les mouvements oculaires, en démontrant que les trajectoires suivies par le regard diffèrent selon la consigne ou autrement dit, en fonction de ce que recherche le sujet (Figure 2.2). Ainsi, l'attention est dirigée sur certaines régions de l'image en fonction du but poursuivi, et d'autres peuvent être ignorées. Yarbus a conclu que

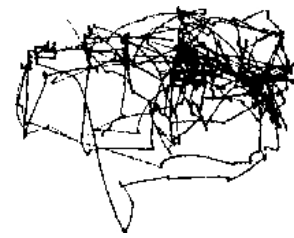
« [...] the distribution of the points of fixation on an object, the order in which the observer's attention moves from one point of fixation to another, the duration of the fixations, the distinctive cyclic pattern of examination, and so on are determined by the nature of the object and the problem facing the observer at the moment of perception »⁴³.

⁴² Le psychologue russe, A.L. YARBUS, a été un pionnier dans l'étude des mouvements oculaires lors de l'exploration d'objets naturels et de scènes.

⁴³ Source : Yarbus, A.L., 1967. Eye movements and vision. *New-York: Plenum Press*, p. 196.



1. Free examination of the picture



2. Estimate the material circumstances of the family



3. Give the ages of the people



4. Surmise what the family had been doing before the arrival of the visitor



5. Remember the clothes worn by the people



6. Remember the position of the people and objects in the room



7. Estimate how long the visitor had been away from the family

Figure 2.2 : Impact de la tâche sur les mouvements oculaires. Le même participant devait examiner la peinture « le visiteur inattendu » de Repin, et répondre à différentes questions. Les images 1 à 7 représentent l'enregistrement des trajets oculaires de l'observateur en fonction de la tâche qu'il devait effectuer. Chaque enregistrement dure 3 minutes.

L'attention visuelle correspond donc, à un mécanisme actif de sélection et de hiérarchisation de l'information, directement liée aux mouvements oculaires. Comme nous venons de le décrire, ces mouvements peuvent être dus à des mécanismes *bottom-up* ou *top-down*. Différentes études ont démontré que les processus *bottom-up* sont plus rapides et qu'ils précèdent les processus *top-down*. Ces derniers sont effectivement plus

longs à se mettre en place et durent dans le temps (Henderson & Hollingworth, 1999 ; Tatler et al., 2005).

IV. L'oculométrie cognitive

1. Définition

Le terme « oculométrie » définit la technique d'enregistrement des mouvements des yeux. Celle-ci consiste à repérer en temps réel la position du regard. Les mouvements oculaires reflètent les processus cognitifs engagés lors d'une activité. L'oculométrie a ainsi, le principal avantage de fournir un décours temporel et spatial des opérations cognitives qui s'enchaînent au cours de la réalisation d'une tâche cognitive. L'étude des mouvements oculaires est depuis longtemps considérée comme un moyen privilégié d'investigation des processus cognitifs impliqués dans la lecture (Huey, 1908). Les travaux sur la lecture ont mis en évidence toute l'étendue des indicateurs cognitifs. En effet, au début, la majorité des recherches concernait la nature des mécanismes et des représentations cognitives guidant le regard dans la lecture. Cette méthode a permis, en particulier, de distinguer les traitements cognitifs initiaux des opérations ultérieures de contrôle, de vérification ou d'intégration de l'information. Par exemple, au cours de l'activité de lecture, le lecteur s'engage dans l'interprétation du texte (premières fixations) et s'il découvre que celui-ci est ambigu, des retours en arrière du regard seront effectués (relectures), signalant l'apparition de procédures de vérification sémantique. Plus récemment, l'analyse des mouvements oculaires a servi à examiner d'autres tâches cognitives comme l'exploration de scènes visuelles

(Brockmole & Henderson, 2006). Cette technique permet de connaître les déplacements du regard pendant la projection de stimuli visuels complexes et fournit une mesure psychophysiological de l'attention (Phillips & David, 1994, 1997, 1998). Elle permet de tracer le déroulement temporel du traitement du signal visuel et de l'attention visuelle (Manor & Gordon, 2003).

L'oculométrie dans l'étude de la cognition permet ainsi de rendre compte, en temps réel, des déplacements attentionnels qui guident la prise d'information, et des stratégies cognitives mises en place par le sujet. En conclusion, cette technique oculométrique peut s'appliquer à des situations diverses mettant en jeu des stratégies de résolution de problèmes, d'apprentissage, de recherche d'information, mais également lors d'une activité de reconnaissance (visages, objets, scènes visuelles).

2. Les mesures oculométriques

Les travaux de Goldberg et al. (1999), portant sur l'évaluation de documents électroniques, ont permis d'identifier plusieurs indicateurs oculaires qui témoignent des traitements cognitifs mis en œuvre par un sujet engagé dans une tâche de lecture, de recherche visuelle ou de perception de scènes. Deux types d'indicateurs ont été distingués : ceux rendant compte des processus de **recherche de l'information**, et ceux reflétant le **traitement de l'information**. Il est également possible de répartir ces indicateurs selon deux dimensions : temporelle et spatiale. Les mesures temporelles concernent les durées de l'ensemble des fixations ou limitées à une information précise. Elles attestent des difficultés d'identification et d'intégration des informations ou des centres d'intérêt du sujet. Les mesures spatiales, quant à elles, correspondent à des

distances saccadiques, ou des localisations de régions inspectées par le regard. Elles traduisent davantage des difficultés attentionnelles ou visuelles rencontrées par le sujet. Les fixations et les saccades représentent les composants fondamentaux de l'analyse oculométrique. C'est à partir de ces éléments que sont calculées de multiples mesures du déplacement du regard, qui sont choisies selon l'hypothèse que l'on souhaite vérifier. Seules les principales mesures oculaires analysées au cours de nos expériences seront ici définies.

a) Recherche de l'information

➤ ***Amplitude des saccades***

Une saccade peut être décrite selon plusieurs caractéristiques, comme sa durée, sa vitesse, et essentiellement son amplitude. L'amplitude d'une saccade correspond à la distance couverte par une saccade en degré ou en pixel. L'amplitude moyenne des saccades, pendant l'exploration d'un stimulus, est calculée en additionnant les distances entre toutes les fixations consécutives, divisée par le nombre de saccades (le nombre de saccades étant égal au nombre de fixation moins 1).

➤ ***Longueur du scanpath (ou scanpath length)***

La notion essentielle de *scanpath* (ou chemin oculaire) fait référence à une séquence ordonnée de fixations et de saccades nécessaires à la récupération de l'information recherchée. Le *scanpath* est primordial pour déterminer la chronologie des opérations mentales et renseigne sur l'ordre des éléments observés.

La longueur du *scanpath* est déterminée en effectuant la somme des distances d'une séquence saccadique. Elle fournit une mesure globale de l'étendue et de l'efficacité de la recherche. Il est également possible de mesurer la durée du *scanpath*.

b) Traitement de l'information

➤ ***Durée de fixation***

Une fixation se caractérise essentiellement par sa durée qui dépend de la difficulté relative du traitement de l'information. En effet, plus cette information est difficile à traiter, plus le temps de fixation sur cette partie de la scène visuelle sera long. La durée moyenne de fixation et le nombre total de fixations sont corrélés, et permettent de quantifier la prise d'information du sujet. Ces données renseignent sur les durées de traitement, et les difficultés rencontrées.

➤ ***Nombre de fixations sur une zone d'intérêt***

Les yeux fixent naturellement les régions de la scène visuelle qui sont surprenantes, saillantes ou pertinentes du point de vue de l'observateur, c'est-à-dire qui attirent l'attention. Ces régions particulières sont communément appelées « zones d'intérêt » ou *Areas of Interest (AOIs)*. Le nombre et la durée des fixations sur ces zones d'intérêt peuvent être calculés, et permettent ainsi de repérer les parties de la scène les plus fréquemment explorées. Le « rang moyen de fixation » peut également être déterminé. Cet indice indique si la zone est traitée rapidement ou plutôt de manière tardive. Plus une zone obtient un score élevé, plus la probabilité que cette zone soit explorée tôt, est élevée.

➤ *Gaze duration*

Cette mesure est définie comme étant la somme de toutes les durées de fixations au sein d'une même AOI ou sur un élément particulier. Par conséquent, cette variable additionne des fixations consécutives, ainsi que des fixations non-consécutives. Elle reflète l'importance d'un élément visuel pour l'observateur, et permet de comparer la distribution de l'attention entre les différentes cibles présentées.

Ainsi, le recueil de l'ensemble des fixations et saccades permet de reconstruire en temps réel le parcours oculaire, et fournit un ensemble de mesures objectives. Toutes ces mesures oculométriques sont corrélées entre elles, et renseignent sur les opérations mentales sous-jacentes qui se déroulent de façon automatique ou contrôlée.

L'oculométrie cognitive a donc été utilisée, dans de nombreuses études, afin d'essayer de mieux cerner certaines pathologies psychiatriques, notamment la schizophrénie.

V. Les déficits de l'exploration visuelle dans la schizophrénie

Ce paragraphe est consacré aux études enregistrant les mouvements des yeux lors de l'observation d'images, et ayant mis en évidence des anomalies de l'exploration visuelle dans la schizophrénie.

Notons simplement que différents travaux ont également démontré, chez les patients schizophrènes, des perturbations de certains mouvements oculaires tels que la

poursuite oculaire et les anti-saccades. Les troubles de la poursuite oculaire sont observés chez 60 à 80% des personnes atteintes de schizophrénie, et chez 25 à 40% de leurs apparentés (Holzman et al., 1984 ; Ross et al., 1996). Une tâche d'anti-saccade consiste à inhiber la saccade réflexe et à programmer une nouvelle saccade dans la direction opposée d'une cible. Les patients schizophrènes présentent des difficultés dans ce genre de test. Ils font notamment plus d'erreurs, et la latence de leur saccade est augmentée par rapport aux participants sains (Maruff et al., 1998 ; Nkam et al., 2001). Ces résultats sont de nouveau retrouvés chez leurs apparentés (Calkins et al., 2004). Un déficit de l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral semble être responsable de ce phénomène (McDowell et al., 2002).

Concernant l'exploration visuelle à proprement parler, les individus sains présentent une exploration très stéréotypée lorsqu'ils observent un visage. En effet, les visages suscitent un profil d'exploration triangulaire (Figure 2.9), où la majorité des fixations est localisée au niveau des yeux, du nez et de la bouche (Phillips & David, 1997 ; Yarbus, 1967). Ce pattern d'exploration est sévèrement perturbé dans la schizophrénie. De fait, les personnes souffrant de schizophrénie présentent généralement une exploration visuelle réduite lors de la projection de visages neutres (Loughland et al., 2002b ; Manor et al., 1999 ; Phillips & David, 1997, 1998 ; Williams et al., 1999) et de visages émotifs (Green et al., 2003 ; Loughland et al., 2002b ; Streit et al., 1997). Ces perturbations se caractérisent par un allongement des durées de fixation sur certaines parties, pas nécessairement pertinentes, de l'image, une réduction du nombre de fixations sur les informations pertinentes, c'est-à-dire sur les caractéristiques faciales (les yeux, le nez et la bouche) (Loughland et al., 2002b ; Green et al., 2003), et une distance plus courte entre les fixations donc des trajectoires d'exploration réduites

(Figure 2.9). Les études menées chez les patients schizophrènes font ainsi état d'un manque d'attention focale sur les caractéristiques saillantes du visage (les yeux et la bouche).

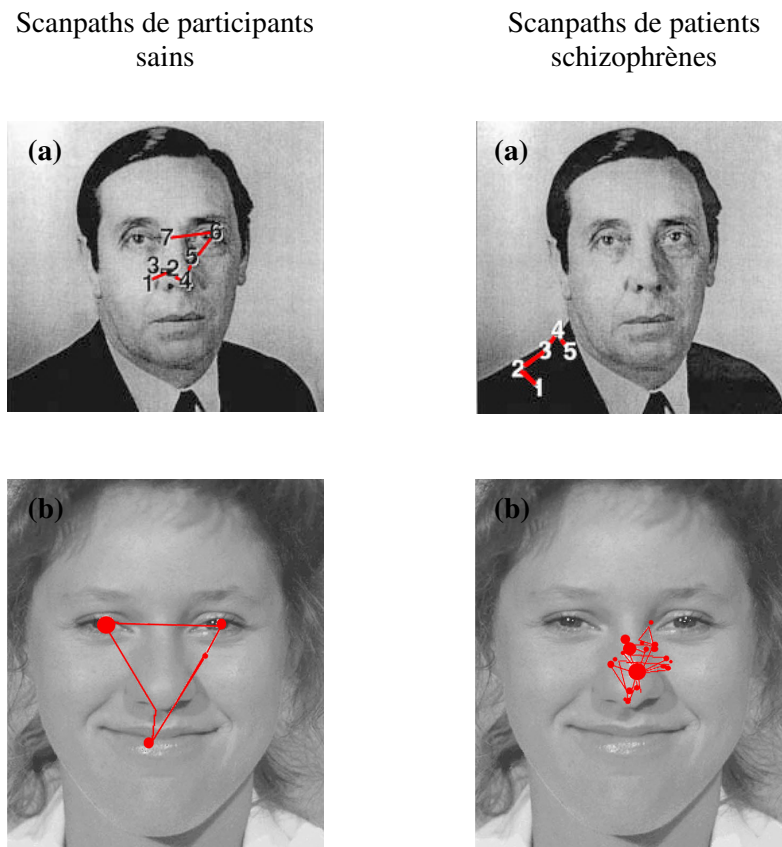


Figure 2.9 : (a) Profil d'exploration d'un visage neutre chez un participant sain et un patient schizophrène, en observation passive⁴⁴. (b) Profil d'exploration d'un visage joyeux chez un participant sain et un patient schizophrène, lors de la reconnaissance de l'expression faciale⁴⁵. Les lignes représentent les saccades, et les cercles ou les chiffres correspondent aux fixations.

⁴⁴ Source : Phillips & David, 1997.

⁴⁵ Source : Loughland et al., 2002b.

Cette exploration visuelle restreinte est préférentiellement associée aux symptômes négatifs de la maladie (Gaebel et al., 1987). En revanche, une exploration visuelle plus étendue, c'est-à-dire comprenant toujours moins de fixations mais cette fois de durée plus courte et une distance plus longue entre les fixations, est corrélée aux symptômes positifs (Gaebel et al., 1987).

Des études ont également montré que la distribution des fixations sur les caractéristiques faciales pouvait varier selon le stade d'évolution de la schizophrénie (Green et al., 2003 ; Loughland et al., 2002b). En effet, Loughland et al. (2002b) ont observé, toujours dans le contexte d'une exploration diminuée, une amélioration de la répartition des fixations sur les caractéristiques saillantes des visages tristes chez les patients chroniques. Ces patients ne se différenciaient pas des participants contrôles au niveau de la précision de la reconnaissance uniquement pour les expressions faciales tristes. Au contraire, Green et al., (2003b) ont démontré l'existence d'un déficit attentionnel pour les expressions négatives (tristesse et colère) chez les individus schizophrènes souffrant d'hallucinations. Ce déficit était attribué au fait que leur échantillon de patients se trouvait dans une phase aiguë de la maladie (versus chronique pour Loughland et al. 2002b).

De plus, une exploration visuelle atténuée et une tendance à « éviter » les caractéristiques faciales ont aussi été observées chez des sujets apparentés au premier degré à des patients schizophrènes. Ces observations étayent l'hypothèse que ces défaillances pourraient représenter une vulnérabilité ou un « trait » de la schizophrénie (Loughland et al., 2004a ; Streit et al., 1997).

Les anomalies de l'exploration visuelle concernent, en réalité, de nombreux stimuli. L'utilisation de stimuli variés, comme par exemple des planches de Rorschach

ou des formes géométriques (Figure 2.10), a effectivement permis de démontrer que les personnes atteintes de schizophrénie présentaient, de façon générale, une exploration visuelle perturbée en comparaison avec des individus sains. De plus, Gaebel et al. (1987) avaient déjà mis en évidence que les patients schizophrènes montraient des troubles dans l'exploration de scènes complexes. Plus récemment, Bestelmeyer et al. (2006) ont observé le même profil d'exploration réduit avec des photographies de paysage ou de surfaces non significatives en condition d'observation passive (Figure 2.11).

Scanpaths de participants sains

Scanpaths de patients schizophrènes

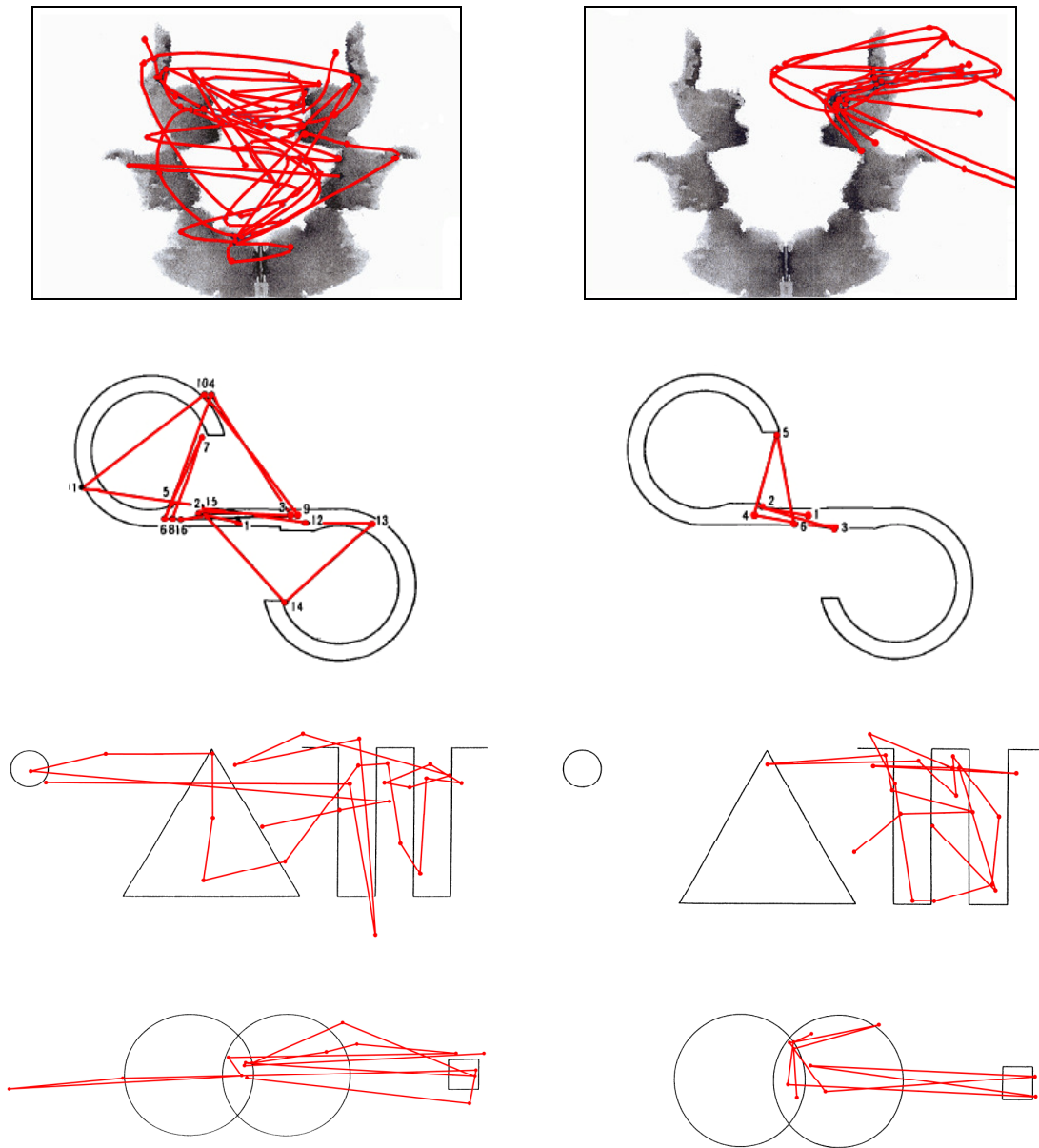
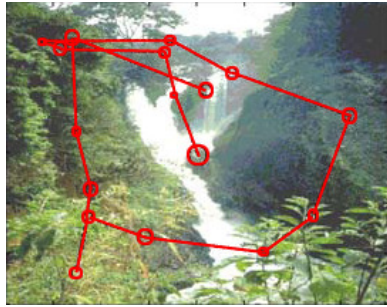


Figure 2.10 : Profil d'exploration d'une planche de Rorschach⁴⁶, et de formes géométriques⁴⁷ chez des participants sains et des patients schizophrènes.

⁴⁶ Source : Minassian et al., 2005.

⁴⁷ Source : Kojima et al., 1992 ; Obayashi et al., 2003, respectivement.

Scanpaths d'un participant sain



Scanpaths d'un patient schizophrène

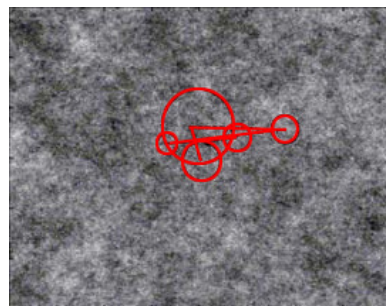
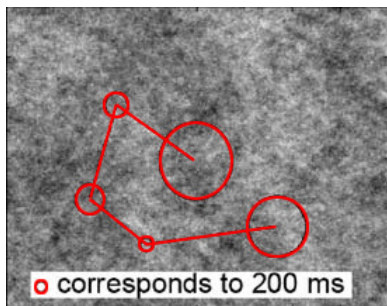
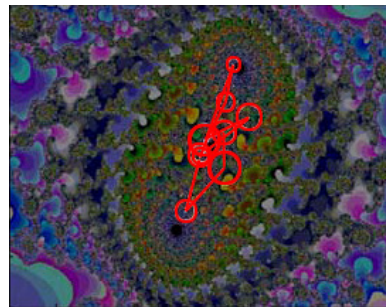
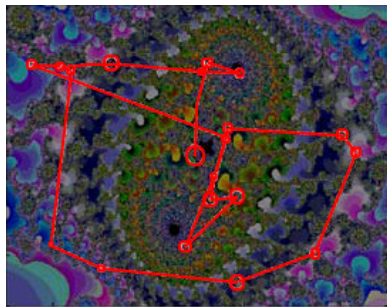
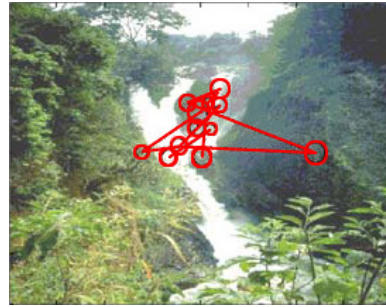


Figure 2.11 : Profil d'exploration de différents stimuli visuels (paysage, fractal, image non significative) chez un participant sain et un patient schizophrène. Le diamètre des cercles est proportionnel au temps de fixation (ms) sur la région de l'image⁴⁸.

⁴⁸ Source : Bestelmeyer et al., 2006.

L'ensemble de ces résultats suggère ainsi, un déficit global de l'exploration visuelle dans la schizophrénie, puisque des anomalies sont retrouvées avec des stimuli sociaux (des visages) et non sociaux (des surfaces non significatives). Le traitement des patients ne permet pas de rendre compte de ces dysfonctionnements (Loughland et al., 2002b ; Streit et al., 1997). Néanmoins, une étude suggère que les antipsychotiques atypiques, comme par exemple la risperidone, améliorent certains aspects de l'exploration visuelle dans la schizophrénie (Williams et al., 2003).

CHAPITRE 3

Problématique

L'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer l'influence de la tâche sur l'exploration visuelle de patients souffrant de schizophrénie.

Les personnes atteintes de schizophrénie présentent une sensibilité exacerbée aux distracteurs, connue depuis le 19^{ème} siècle, et des anomalies dans la planification de séquences d'actions (Delevoye-Turrell et al., 2003, 2007 ; Grootens et al., 2009 ; Jogems-Kosterman et al., 2001 ; Zalla et al., 2001, 2006).

De nombreuses explications ont été proposées pour rendre compte de cette vulnérabilité à la distraction. Elles incluent, une réduction de l'attention sélective, une incapacité à maintenir l'attention sur les informations pertinentes ou une incapacité à inhiber les déplacements automatiques de l'attention (Henik & Salo, 2004 ; Yücel et al., 2002). Les études qui ont été conduites sur le filtrage attentionnel et la résistance à l'interférence dans la schizophrénie peuvent se diviser en deux groupes : celles qui ont mis en évidence une augmentation de l'influence des informations non pertinentes, et celles qui ont observé une réduction de l'interférence. Le premier groupe d'études a conclu que tout distracteur apparaissant dans l'environnement d'une cible affectera la performance des patients. Un déficit des processus d'inhibition a été proposé comme cause majeure de cette vulnérabilité excessive aux distracteurs (Fuentes 1999, 2000). Le second groupe a, quant à lui, montré que les distracteurs n'ont pas toujours une

influence négative selon le contrôle attentionnel requis par la tâche à exécuter (Boucart et al., 1999, 2000 ; Giersch et al., 2002).

Paradoxalement à cette diffusion de l'attention dans tout l'environnement spatial, les études sur l'exploration visuelle avec enregistrement des mouvements oculaires font état d'un profil d'exploration réduit des visages chez les patients schizophrènes, que ce soit en exploration libre ou lors de la reconnaissance de l'expression faciale. A la différence des participants sains, le profil d'exploration des patients montre une réduction générale de l'exploration, des durées de fixation plus longues, et peu de fixations sur les caractéristiques faciales, c'est-à-dire sur les yeux, le nez et la bouche (Loughland et al., 2002b; Green et al., 2003). Williams et al. (1999) ont suggéré que, chez les patients schizophrènes, les régions qui contiennent des informations utiles pour la reconnaissance d'un visage seraient traitées avec le même statut que les caractéristiques non pertinentes. La majorité des études réalisées chez ces patients ont porté sur des photographies de visages, et plus récemment Bestelmeyer et al. (2006) ont observé le même profil d'exploration réduit avec des photographies de paysages, et des images non significatives (e.g., des fractals) en condition d'exploration passive.

Chez les sujets sains, deux principaux facteurs affectent l'orientation de l'attention : (1) les caractéristiques saillantes (stimulus-driven) de l'image, comme par exemple un changement abrupt de contraste ou de couleur, ou l'apparition d'un élément (Itti & Koch, 2001), et (2) les objectifs de l'individu (goal-driven) qui incluent la nouveauté, la familiarité et les attentes (De Graef, 2005). En effet, les études menées chez les individus sains ont démontré que la capture automatique de l'attention par un distracteur survenant dans l'environnement (e.g., une fenêtre qui s'ouvre inopinément) peut être contrôlée lorsque l'attention est focalisée sur une tâche (Yantis, 2000). Ducato

et al. (2008b) ont observé que les personnes souffrant de schizophrénie peuvent, dans certaines circonstances, contrôler l'interférence d'un distracteur quand une tâche à réaliser requiert une charge attentionnelle importante (comparer des nombres composés de plusieurs chiffres).

De plus, des anomalies dans la coordination de séquences d'actions ayant été rapportées dans la schizophrénie, nous nous sommes intéressées à l'exploration visuelle des patients schizophrènes lors de la réalisation d'actions dans des situations naturelles.

Hayhoe et al. (2003 ; Triesch et al., 2003 ; Droll et al., 2005 ; Jovancevic et al., 2006) ont enregistré les mouvements des yeux de sujets sains pendant la réalisation d'une action (préparer un sandwich) dans des situations naturelles où des objets réels (nécessaires pour l'action) étaient mélangés à des objets distracteurs disposés sur une table. Ces études ont montré que (1) la chronologie des mouvements oculaires suit la chronologie des actions nécessaires pour réaliser la tâche, et (2) que dans ce cas, l'exploration visuelle est insensible aux objets non pertinents de la scène quelle que soit leur saillance perceptive.

Notre objectif est d'examiner si les personnes souffrant de schizophrénie sont capables de contrôler l'orientation spatiale de l'attention au cours de situations impliquant différents degrés de complexité : (1) exploration passive (sans instructions, l'exploration est libre), et (2) exploration active (l'exploration est contrainte par la réalisation d'une tâche).

Notre première étude a comparé l'exploration visuelle en condition passive (free viewing) et active (avec une tâche à réaliser) sur des visages. Nous avons ensuite examiné le profil d'exploration dans des situations d'intention ou d'identification

d'action sur des objets ou des personnages exécutant une action. Enfin, les patients et les sujets sains ont été placés dans une situation naturelle avec réalisation d'une tâche à l'aide d'objets familiers ou non.

La majorité des études d'oculométrie, menées chez les patients schizophrènes, ont essentiellement été réalisées en condition d'observation passive. L'intérêt majeur de ce travail de thèse est de tester si les déficits attentionnels et les dysfonctionnements de la planification d'actions rencontrés chez les personnes atteintes de schizophrénie se reflètent dans leur profil d'exploration visuelle. Ainsi, un profil d'exploration visuelle normal lorsque l'attention des patients est focalisée sur l'exécution d'une tâche offrirait des perspectives de *rééducation cognitive visuellement assistée*.

General Objectives

The aim of this thesis is to estimate the influence of the task in visual scanning in patients with schizophrenia.

Patients with schizophrenia present a high susceptibility to distraction, known since the 19th century, in spatial environment, and an action planning disorganization (Delevoye-Turrell et al., 2003 ; Delevoye Turrell et al., 2007 ; Jogems-Kosterman et al., 2001 ; Grootens et al., 2009 ; Zalla et al., 2001; Zalla et al., 2006).

Many explanations have been proposed for this oversensitivity to distraction including reduced selective attention, failure to sustain attention on relevant information, or inability to inhibit automatic attentional shifts (Henik & Salo, 2004; Yücel et al., 2002). The studies on the attentional filtering and the resistance to interference in schizophrenia can be divided into two groups: those that have demonstrated an increase of influence of irrelevant information, and those that have observed a reduction of interference. The first group of studies has concluded that any distractor in the environment of a target will affect the patients' performance. A deficiency of the processes of inhibition was proposed as major cause of this excessive vulnerability in distractors (Fuentes on 1999, 2000). The second group has shown that distractors do not always have a negative influence according to the attentional control required by the task to accomplish (Boucart et al., 1999, 2000; Giersch et al., 2002).

Paradoxically to this oversensitivity to distraction in spatial environment, studies monitoring eye movements show reduced visual scan paths on photographs of faces in patients with schizophrenia, in free viewing condition or facial expression recognition. Unlike healthy participants, the exploration pattern of patients shows a reduced visual

scanning, longer fixation durations, and fewer fixations on facial features, i.e. eyes, nose and mouth (Loughland et al., 2002; Green et al., 2003). Williams et al. (1999) have suggested that irrelevant (non-feature) facial areas are treated as equally significant as feature regions in patients with schizophrenia. Most of previous studies about schizophrenia have used photographs of faces, and more recently Bestelmeyer et al. (2006) observed the same reduced scanning pattern with photographs of landscapes, and meaningless images (e.g., fractals) in free viewing condition.

In healthy participants, two main factors affect the orientation of attention: (1) the stimulus-driven, such as an abrupt color change (Itti, 2005; Itti & Koch, 2001), and (2) the goal-driven (De Graef, 2005). Indeed, studies in healthy participants have demonstrated that automatic attentional capture on a distractor can be controlled when attention is focused on a task (Yantis, 2000). Ducato et al. (2008b) have observed that patients with schizophrenia are able to resist interference from a distractor when their attention is engaged in a demanding task.

Moreover, as patients with schizophrenia present an action planning disorganization, we have studied visual scan paths in these patients during natural tasks.

Hayhoe et al. (2003; Triesch et al., 2003; Droll et al., 2005; Jovancevic et al., 2006) have recorded healthy participants' eye movements during the making of a natural action (e.g., making a sandwich) where necessary objects and irrelevant objects to the task were laid out on a table. These studies have shown that the chronology of eye movements follows the chronology of necessary actions to realize the task (Hayhoe & Ballard, 2005), and that visual scanning is independent of irrelevant objects in the scene.

This thesis was designed to examine whether patients with schizophrenia are able to control the spatial orientation of their attention during situations implying various degrees of complexity: (1) free viewing, and (2) active viewing (with a task to accomplish). First of all, visual scan paths in a free viewing condition were compared with active viewing conditions on face images. Secondly, we have compared visual scanning in action intention or action identification situations on object images or pictures presenting a character accomplishing an action. Finally, patients with schizophrenia and healthy participants were asked to make a natural task with familiar or unfamiliar objects.

In most of previous studies monitoring eye movements in schizophrenia, visual scanning has been examined under passive viewing condition. The major interest of this thesis is to examine whether attentional disturbances and abnormalities in action sequencing in patients with schizophrenia are represented in their visual scanning pattern. Thus, a normal visual scanning pattern when patients' attention is focused on the task would offer perspectives of visual cognitive rehabilitation.

CHAPITRE 4

Méthodologie générale

I. Populations étudiées

Quatre-vingt-quatorze personnes atteintes de schizophrénie et 94 volontaires sains, appariés en âge aux patients, ont été inclus, au total, au cours de ce travail.

Tous les participants ont signé un formulaire de consentement impliquant leur parfaite information et collaboration aux différentes études. Le comité d'éthique local a approuvé les protocoles expérimentaux.

1. Les patients souffrant de schizophrénie

Les patients, âgés de 20 à 57 ans, ont été recrutés au sein des services hospitaliers et ambulatoires de psychiatrie du CHRU de Lille, d'Arras, de Bailleul et de Béthune, ceci grâce à l'aide des psychiatres de ces services.

Les patients schizophrènes étaient stabilisés, sous traitements médicamenteux, au moment des différents tests.

Les patients répondaient aux critères diagnostiques du DSM-IV de schizophrénie. La symptomatologie des personnes schizophrènes était évaluée à l'aide

d'une échelle, la *Positive and Negative Syndrome Scale* (P.A.N.S.S., Kay et al., 1986)⁴⁹.

Les patients manifestant des troubles neurologiques, une pathologie oculaire affectant gravement l'acuité visuelle, un traumatisme crânien avec perte de connaissance, ou une incompréhension de la consigne étaient exclus des études.

Tous les patients présentaient une acuité visuelle normale avec ou sans correction optique (évaluée via l'échelle de Snellen).

2. Les participants sains

Les témoins, âgés de 20 à 56 ans, ont préalablement à la session expérimentale passé un entretien diagnostique, le Mini International Neuropsychiatric Interview (le M.I.N.I., Sheehan, 1998)⁵⁰, afin d'évaluer leur inclusion (ou non inclusion) dans les différentes études.

Les critères d'exclusion étaient identiques à ceux des patients, comprenant en plus la présence de pathologies psychiatriques et d'antécédents familiaux de schizophrénie.

Toutes les personnes participant aux études présentaient, également, une acuité visuelle normale avec ou sans correction optique (évaluée via l'échelle de Snellen).

⁴⁹ La P.A.N.S.S. est une échelle à trente items, cotés de 1 (absent) à 7 (extrême), qui évalue les symptômes psychopathologiques observés chez des patients présentant des états psychotiques, particulièrement la schizophrénie. Elle permet de calculer les scores de trois dimensions : symptômes positifs (7 items), symptômes négatifs (7 items) et psychopathologie générale (16 items). Le score global varie de 30 (pas de schizophrénie) à 210 (schizophrénie sévère).

⁵⁰ Le M.I.N.I explore de façon standardisée les principaux troubles psychiatriques de l'axe I du DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994).

II. Les différents stimuli

Les stimuli utilisés dans nos différentes études sont soit des photographies en couleur représentant des visages, des personnages, des objets ou des scènes, soit des objets réels que le sujet devait manipuler.

➤ Visages (Étude 1)

Ces photographies représentent des visages d'hommes et de femmes, de différents âges, connus ou non, affichant cinq expressions faciales (joie, tristesse, colère, peur ou neutre). Les cheveux, les oreilles et le cou sont occultés par un cadre noir. Un exemple est présenté en Figure 4.1. Les visages présentant les différentes expressions faciales sont issus d'une banque de données standardisée (*The NimStim set*, Tottenham et al., 2009). Les autres ont été recherchés via *Internet*, notamment ceux représentant des personnalités connues, et ceux illustrant différentes catégories d'âge.



Figure 4.1 : Exemple d'un visage d'expression neutre utilisé dans une notre première étude.

➤ Personnages (Étude 2)

Ces images représentent un homme ou une femme exécutant une action à l'aide d'un objet, sans arrière-plan. Le personnage peut se trouver de face ou de profil (Figure 4.2). Ces stimuli proviennent du logiciel *Hemera Photo Object CD-ROM Library*.



Figure 4.2 : Exemple d'un homme jouant au football, image utilisée dans notre seconde étude.

➤ **Objets (Étude 3)**

Ces photographies présentent un objet, de nouveau sans arrière-plan. Les objets ont été sélectionnés selon trois critères. Ils sont (1) usuels (facilement identifiables), (2) utilisables en les saisissant avec les mains, et (3) comportent au moins deux parties. Ce dernier critère de sélection a été nécessaire afin de pouvoir délimiter au préalable deux zones précises d'observation. Comme précédemment, ces images proviennent du logiciel *Hemera Photo Object CD-ROM Library*.



Figure 4.3 : Exemple d'un objet utilisé au cours de notre troisième étude.

➤ Scènes (Étude 4)

Nous avons élaboré plusieurs scènes (combinaisons de divers objets) que nous avons ensuite photographié. Ces photographies de scènes sont utilisées dans notre quatrième étude, permettant ainsi de tester l'exploration visuelle des participants en « condition 2D » (photographie présentée sur un écran d'ordinateur). Dans la mesure où nous avons également pour objectif d'enregistrer l'exploration visuelle en situation réelle (« condition 3D » ou réalisation d'action naturelle), les scènes sont reproduites à l'identique dans la réalité. Les objets sont, dans ce cas, placés sur une table. Les mouvements des yeux sont enregistrés pendant l'exécution d'une action (e.g., préparer un sandwich). Quatre scènes ont ainsi été construites afin de pouvoir randomiser plusieurs conditions expérimentales (Figure 4.4).

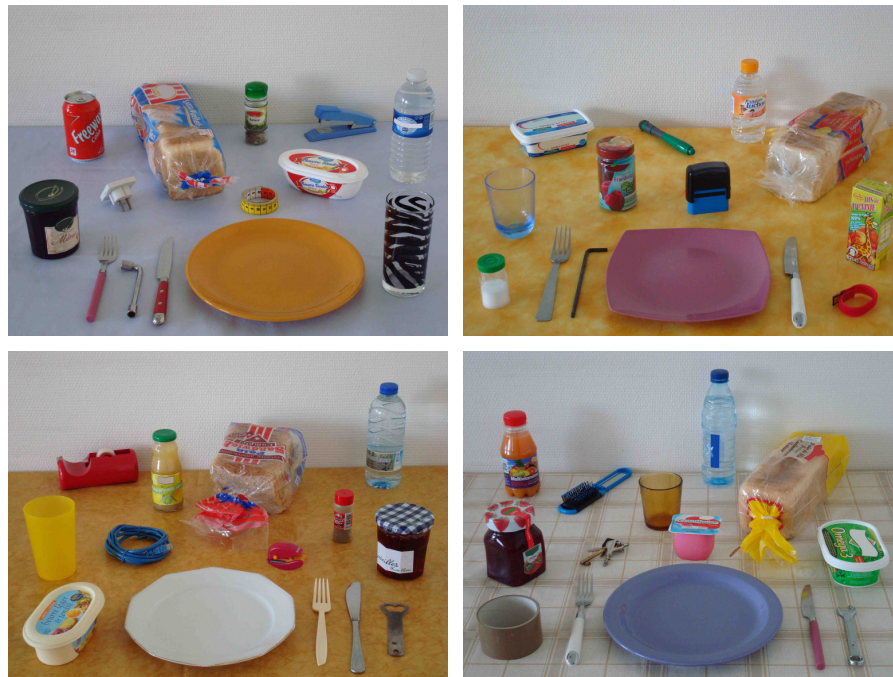


Figure 4.4 : Les 4 scènes présentées aux participants dans l'étude 4.

Toutes les scènes comportaient 7 objets nécessaires à la réalisation d'une tâche (préparer un sandwich et remplir un verre d'eau : *pain, beurre, confiture, assiette, couteau, eau et verre*), et 7 objets non pertinents.

➤ **Pièces issues d'un jeu de construction (Étude 4)**

Dans la dernière étude, les participants doivent reproduire à l'identique un modèle composé de diverses pièces en bois, vis et boulons. Ces différents éléments faisaient, à l'origine, partir d'un jeu de construction. Figure 4.5 présente tous les objets mis à la disposition des volontaires. Il s'agit d'une étude contrôle de la situation d'action naturelle. Elle a été réalisée afin de comparer la performance (en termes d'exploration visuelle) des patients lorsqu'ils exécutent une action naturelle avec des objets familiers (la préparation du sandwich) versus l'exécution d'une action avec des objets non familiers.

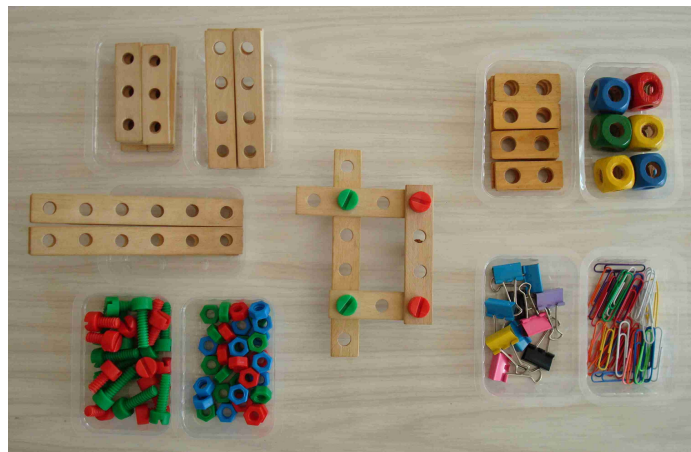


Figure 4.5 : L'ensemble des éléments présentés aux participants.

Parmi ces divers objets, 5 étaient nécessaires à la reproduction du modèle, et 4 non pertinents (2 autres pièces issues du jeu de construction mais inutiles, et 2 n'ayant aucun intérêt dans ce contexte).

III. La technique d'enregistrement des mouvements oculaires

L'objectif de cette technologie est de calculer la **position de l'œil** et le **point où l'œil regarde** (point d'intérêt dans la scène visuelle). A l'heure actuelle, plusieurs grands types de techniques sont utilisés pour mesurer les mouvements oculaires. Nous ne détaillerons ici que le système utilisé au cours de nos expériences.

La méthode d'enregistrement appelée *Corneal Reflection and Pupil Centre* consiste à envoyer sur l'œil une lumière infrarouge (longueur d'onde à laquelle notre système visuel est insensible, environ 900 nm) émise par une diode ou un ensemble de diodes. Lorsqu'un rayon lumineux est dirigé vers l'œil, il est réfléchi. La réflexion peut s'effectuer au niveau de quatre surfaces oculaires : l'extérieur et l'intérieur de la cornée, ainsi que l'extérieur et l'intérieur du cristallin. Ces quatre reflets sont appelés « Images de Purkinje-Sanson⁵¹ » (Figure 4.6).

⁵¹ Ce phénomène optique a été mis en évidence d'abord en 1832, à Breslau, par le Dr Purkinje, et confirmé, à Paris, par le Dr Sanson dans un ouvrage publié en 1838. De nombreux systèmes, fondés sur ce principe, existent utilisant l'une ou l'autre de ces images. Certaines exploitent même deux images de Purkinje (*Dual-Purkinje Image*), généralement il s'agit de la 1^{ère} et de la 4^{ème}. La position de l'œil est alors extraite de la différence entre ces deux images.

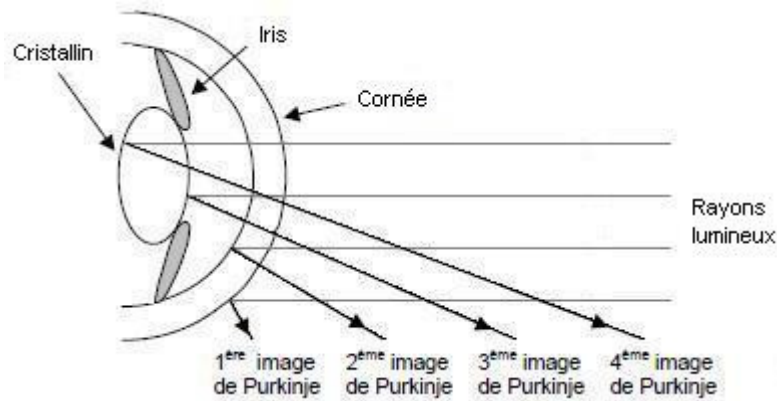


Figure 4.6 : Illustration des quatre images de Purkinje-Sanson⁵². Pour les observer, un faisceau très étroit de lumière intense et à courte distance doit être dirigé vers l'œil. Ces images se distinguent plus facilement si on induit au faisceau lumineux de petits mouvements. Les quatre images correspondent à des tailles différentes bien précises.

La 1^{ère} image de Purkinje (P1) correspond à la réflexion de la surface externe de la cornée. P2 est la réflexion de la surface interne de la cornée. P3 est la réflexion de la surface externe (antérieure) du cristallin, et P4 est celle de la surface interne (postérieure) du cristallin. À la différence des autres, P4 est une image inversée.

L'illumination infrarouge fait apparaître la pupille très brillante (« *bright pupil* » effect), et génère un reflet de la cornée (ou 1^{ère} image de Purkinje). Le reflet infrarouge est alors détecté à l'aide d'une caméra sensible à la lumière infrarouge qui permet d'obtenir des images en une multitude de gris (Figure 4.7).

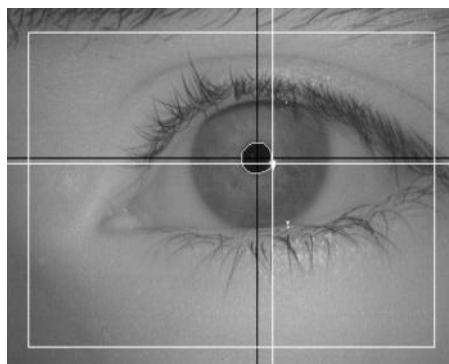


Figure 4.7 : Image de l'œil retranscrite par le système d'analyse, avec deux croix, une (noire) pour le centre de la pupille et une (blanche) pour le reflet de la cornée.

⁵² Source: Glenstrup, A.J. & Engell-Nielsen, T. 1995.

L'avantage majeur de l'infrarouge est d'augmenter la profondeur de champ et la résolution⁵³. Le contraste d'une image infrarouge est donc supérieur à celui d'une image traditionnelle (représentation numérique d'une image dont les couleurs sont visibles par l'œil humain, spectre de lumière visible). L'intérêt de ce type de méthode est que le reflet est petit et brillant, donc facilement détectable. Ce dispositif (caméra et illumination infrarouge) est couplé à un système informatique (algorithmes de traitement d'image vidéo). Les variations d'intensité et les changements de position de ce reflet, ainsi que la mesure du centre de la pupille permettent, après calcul, de connaître la position de l'œil (Figure 4.8). Les oculomètres équipés d'une caméra infrarouge fonctionnent en temps réel et permettent d'enregistrer des données extrêmement précises autant au niveau spatial que temporel.

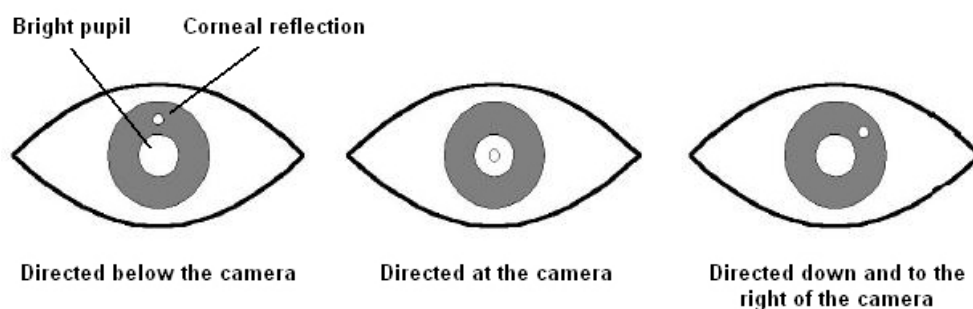


Figure 4.8 : Représentation du reflet cornéen selon la position de l'œil⁵⁴.

Les caméras peuvent être fixes face au sujet, placées sur un système de maintien de la tête (Figure 4.9), ou fixées sur la tête du sujet à l'aide d'un casque (Figure 4.10). Les figures 4.9 et 4.10 illustrent les oculomètres utilisés lors nos expériences.

⁵³ La profondeur de champ augmente linéairement avec la fréquence de la source infrarouge alors que la résolution diminue linéairement avec l'inverse de la fréquence de la source lumineuse.

⁵⁴ Source : Redline & Lankford, 2001.



Figure 4.9 : (1) oculomètre, (2) écran de présentation des images, (3) ordinateur contrôlant la projection des stimuli via le logiciel *Presentation*, et (4) ordinateur relié à l'oculomètre, permettant le recueil des enregistrements binoculaires via le logiciel *iViewX Hi-Speed* de SMI qui décompose le signal de position des yeux en événements (saccades, fixations, clignements).

Cet oculomètre effectue un enregistrement binoculaire des mouvements des yeux avec une fréquence d'échantillonnage de 350 Hz et une précision de $0,1^\circ$ sur une surface plane couvrant 40 degrés d'angle visuel. La caméra et l'illumination infrarouge sont localisées à l'intérieur d'une colonne ergonomique comportant une mentonnière et un support pour le front. Ces deux supports permettent de stabiliser la tête du sujet.



Figure 4.10 : Cet oculomètre portable monoculaire (*iViewX HED* de SMI) est constitué d'une casquette sur laquelle sont placés un petit miroir en dessous de l'œil, et deux caméras, l'une mesurant le reflet infrarouge et l'autre filmant la scène devant le sujet. La fréquence d'échantillonnage est de 200 Hz et la résolution spatiale de $0,5^\circ$ à 1° .

Ce dispositif a pour avantage de ne présenter aucune contrainte physiologique pour le sujet (tête libre), et donc de s'intégrer dans une activité écologique.

Ces systèmes oculométriques sont ainsi capables de repérer la position de l'œil, mais ils doivent également déterminer le point où l'œil regarde. Ce point de regard se calcule, à partir de la position de l'œil, par interpolation après une phase de calibrage. Cette procédure permet au système d'établir la correspondance entre la position de l'œil et un point fixe dans l'espace, et d'instaurer le plan dans l'espace où les mouvements des yeux seront réalisés. Le calibrage consiste à demander au sujet de fixer un certain nombre de cibles (5 ou 9 points) situées à des positions connues pendant que le système enregistre la position de la pupille au niveau de ces points. En utilisant ces points de référence, le système développe ensuite la configuration nécessaire pour traduire la position de la pupille dans le secteur défini par le calibrage. Une fois le calibrage validé, l'enregistrement des mouvements oculaires peut débuter. La quantité considérable de données enregistrées est ensuite réduite pour ne retenir que les mesures oculaires pertinentes.

IV. Analyses des données

Les variables temporelles d'exploration visuelle analysées, suivant l'étude, sont le nombre de fixations, la durée des fixations, la durée des saccades, l'amplitude des saccades, la vitesse maximale des saccades, et la longueur du chemin oculaire (*scan path length*).

Afin d'analyser les propriétés spatiales de l'exploration visuelle, la distribution spatiale des fixations est étudiée. Différentes zones d'intérêt ont, au préalable, été délimitées. Le nombre de fixations à l'intérieur de ces régions peut ensuite être calculé.

Pour chacune des expériences, des analyses de variance (ANOVA, STATISTICA 7.1) sont conduites après vérification de la normalité des échantillons.

ÉTUDE 1

Gaze control during face exploration in schizophrenia

Published in Neurosciences Letters:

Delerue, C., Laprévote, V., Verfaillie, K., & Boucart, M. (2010). Gaze control during face exploration in schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 482(3), 245-249.

ÉTUDE 2

Visual scan paths of patients with schizophrenia in picture viewing tasks

Submitted in December, 2010

**Visual scan paths of patients with schizophrenia in picture viewing
tasks**

Céline Delerue & Muriel Boucart

Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies, Université Lille Nord de
France, CNRS, France.

Corresponding author: Dr. Muriel Boucart, CHU Lille, Hôpital Roger Salengro, Lab.
Neurosciences et Pathologies Fonctionnelles, 59037 Lille, France.

Tel.: (+33) 3 20 44 62 81

Fax: (+33) 3 20 44 67 32

E-mail: m-boucart@chru-lille.fr

Keywords: schizophrenia, eye movements, visual exploration, attention

Abstract

Introduction: Visual scanning is widely reported to be abnormal in schizophrenia. The majority of studies monitoring eye movements in patients with schizophrenia have used pictures of a face in isolation in free viewing conditions. The present study was designed to examine whether attentional control, through instructions, modulates the visuomotor behaviour in schizophrenia with pictures presenting a face accompanied by its body, and to investigate the ability of patients with schizophrenia in recognizing others' actions.

Methods: Visual scan paths were monitored in twenty-six patients with schizophrenia and twenty-six healthy controls. Participants performed three tasks in which they were asked either to look at the picture in any way they liked ("free viewing" task), to determine the character's gender, or to identify the action that the character was making with an object. Temporal and spatial characteristics of scan paths were compared for each group and task.

Results: Patients with schizophrenia explored less the pictures than healthy controls in the free viewing condition. Their scan paths did not differ from that of controls in the active viewing conditions (action and gender) though patients tended to "avoid" looking at the face in the action recognition task.

Conclusion: These results are consistent with the literature on impaired visual scanning in schizophrenia when a free viewing task is used. They show that patients with schizophrenia are able to normalize their pattern of exploration as a function of task demands. The results are interpreted in terms of attentional control and cognitive flexibility.

1. Introduction

Several eye movement disturbances have been reported in schizophrenia, such as deficits in anti-saccade tasks (Harris et al., 2009), in smooth pursuit (Clementz & Sweeney, 1990; Sweeney et al., 1998), and in visual exploration. Visual scan path abnormalities have been proposed to serve as a trait marker for schizophrenia (Loughland et al., 2002a, 2004). Indeed, restricted scan paths have been demonstrated in different subtypes of schizophrenia, including negative (Streit et al., 1997) and deluded (Green et al., 2003; Phillips and David, 1997, 1998) subtypes, and a proportion of their first-degree relatives, thus showing the pervasive nature of this impairment.

Most studies measuring visual scan paths have been conducted with isolated human faces. Patients with schizophrenia usually make fewer fixations than healthy controls on salient facial features (eyes, nose and mouth) and their exploration duration is reduced. Patients also exhibit impaired scan paths to various non-face stimuli, such as complex scenes (Gaebel et al., 1987), geometric shapes (Kojima et al., 1992; Obayashi et al., 2003), Rorschach stimuli (Minassian et al., 2005), and photographs of landscapes, fractals, and meaningless patterns (Bestelmeyer et al., 2006). In most of these studies, visual scanning has been examined under free viewing conditions (Bestelmeyer et al., 2006; Green et al., 2003) and for some of them (Streit et al., 1997; Loughland et al., 2002a, 2002b), participants were asked to determine the facial expression.

The majority of laboratory studies measuring visual scan paths in healthy controls and in patients with schizophrenia have used photographs of a face in isolation, and showed that healthy participants tend to look at the eyes of faces (Hsiao & Cottrell, 2008). The interpretation of these studies is that, in real life, people care about the eyes of others and where those eyes are looking (Itier & Batty, 2009, for a review).

The ability to attribute an action to its proper agent and to understand its meaning when it is produced by someone else is also an elementary function of human social communication. Several psychiatric pathologies, such as schizophrenia, seem to lead to a dysfunction of the awareness of one's own action as well as of the recognition of actions performed by others. This disturbance of action attribution has been investigated in several studies. For instance, Daprati et al. (1997) asked patients with schizophrenia and healthy controls to perform simple manual gestures with their right hand, which they monitored with a video camera. The image of the observer's hand was sometimes replaced by the image of an experimenter's hand performing the same or a different movement. At the end of each trial, participants gave a verbal judgement about whether the hand they had seen was their own hand or not. Similar results have been reported by Franck et al. (2001) with a realistic virtual hand superimposed on the patient's hand.

Our study was designed (1) to examine the ability of patients with schizophrenia to recognize others' actions and (2) to assess whether abnormalities in visual exploration in schizophrenia generalize to active viewing tasks other than the recognition of facial expression. We compared visual exploration in a free viewing condition and in two active viewing conditions involving gender identification and the recognition of an action. Based on previous findings, especially the reduced visual exploration (Loughland et al., 2002a, 2002b; Minassian et al., 2005; Bestelmeyer et al 2006) and the fact that behavioral studies involving faces show that gender recognition is not impaired to the same degree as the recognition of facial expression in schizophrenia (Bediou, 2005a, 2005b), we expected that patients would explore less, and exhibit less fixations to the relevant part of the image than controls, and the gender recognition task would be better accomplished than the action recognition task.

2. Methods

2.1. Participants

Twenty-six in- and out-patients diagnosed as schizophrenics according to the DSM–IV criteria (American Psychiatric Association, 1994) and twenty-six healthy control participants without a family history of mental illness took part in the experiments. Patients were recruited from the Department of General Psychiatry in Lille University Hospital (France), the Department of General Psychiatry in Arras (France), and the psychological centre in Béthune (France). All patients were under antipsychotic medication and were clinically stable during the period of the study. Control participants were age-matched students and members of the medical staff. Inclusion criteria for all groups were normal or corrected-to-normal vision (assessed by the Snellen chart). Exclusion criteria were recent history of substance abuse, ocular disease, epilepsy and other neurological disorders, and failure to understand the instructions. Patients underwent clinical assessment with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay et al., 1986). The study was approved by the local Ethics Committee. All participants provided informed consent for participation in the experiments. Group characteristics are summarized in Table 1.

Table 1: Means and standard deviations (S.D.) of participant demographics.

	Patients N=26	Controls N=26
	Mean (S.D.)	Mean (S.D.)
Age (years)	33.7 (9.8)	30.5 (9.8)
Gender (Male/Female)	22 M / 4 F	15 M / 11 F
Antipsychotic medication (mg chlorpromazine Eq)	486.4 (284.0)	-
Benzodiazepine medication (mg diazepam Eq)	51.4 (28.4)	-
Illness duration (years)	12.5 (9.1)	-
PANSS positive symptoms	20.0	-
PANSS negative symptoms	22.9	-
PANSS general psychopathology	40.3	-

2.2. Stimuli

Forty-two coloured photographs of male and female posers performing a whole body action with an object (e.g., to play football) were selected from Hemera Photo-Objects Image software. Each picture contains only one character using one object without background. The character was either in frontal or side view. Each stimulus was 462 pixels in height and 295 pixels in width, and subtended a vertical visual angle of 13° and a horizontal angle of 8° at a viewing distance of 60 cm.

2.3. Equipment

Visual scan paths were recorded using an eye tracker (Senso-Motoric Instruments) based on a pupil eye tracking system that uses infrared illumination and computer-based image processing. The iViewX system records eye position at a sampling rate of 350 Hz and compensates for minor head movements. Images of the eye are analysed in real-time by detecting the pupil, calculating the centre, and eliminating artefacts. Eye movement data were collected binocularly. A target display of 9 dots covering the whole screen was used for calibration of eye position. The same display was used to validate the calibration. Once the calibration was performed, the pupil location was translated into gaze data. Analysis of the recorded eye movement data was conducted with the software BeGaze (Senso-Motoric Instruments).

2.4. Procedure

Following calibration, participants performed 3 tasks, in a random order, in which they were asked to (1) look at each picture in any way they liked (“free viewing” task), (2) determine the gender (gender recognition task), and (3) say what action the character was making with the object (action recognition task). Participants were advised to ask for breaks during the experiment whenever necessary.

Each trial started with a central black fixation cross on a grey background displayed for 1 sec and followed by a picture displayed for 2 sec, and then, followed by a blank grey screen for each of the 2 tasks that required an answer. The grey screen remained present until oral response. Responses were recorded by the experimenter to

check that instructions were understood. Each task was made up of a sequence of 14 pictures. Participants saw each picture only once. This sequence was randomized within participants for each task. The order of tasks was also randomized. Two practice trials with pictures not used in the experimental set preceded each task.

In order to assess whether medication might affect oculomotricity, a “baseline” measure of saccades was conducted prior to the experiment. In this task, participants were asked to focus on a central fixation cross, then to move their gaze on a target that was a red dot. This target appeared randomly 20 times 7° on the right and 20 times 7° on the left of fixation. The entire session lasted approximately 30 min.

2.5. Data analysis

Scan paths in which there was a loss of tracking signal were discarded. A minimum fixation duration of 100 ms was employed (Manor & Gordon, 2003). Temporal and spatial characteristics of scan paths were extracted for each group of participants and each task. Temporal scan path variables were the number of fixations, fixation durations (measured in ms) and the scan path length. The length of the scan path (expressed in degrees) is the distance between all the successive fixations. In order to examine the spatial properties of visual exploration, three areas of interest were selected for each picture: an area was selected for gender identification (the character’s face), an area was selected for action (the object used by the character), and a third area was the character’s body. The number of fixations in each area of interest was computed. The first fixation of each trial was excluded because it always appeared at the location of the fixation cross. Eye movement variables were submitted to analyses

of variance. ANOVAs (using the software STATISTICA 7.1) were carried out on different dependent variables (temporal scan path variables and spatial distribution of fixations).

3. Results

3.1. Baseline measure of saccades

The analysis of the “baseline” measure of saccades did not show any significant difference on saccade peak velocity between the two groups of participants (patients = 285 °/s, and controls = 286 °/s; $F(1, 43) = 0.01$, $p = 0.9$, ns) indicating that the pathology and/or medication did not affect saccade velocity.

3.2. Temporal scan path variables

Neither patients with schizophrenia nor healthy controls did make any mistake in the gender identification task and in the action recognition task.

Differences in scanning behaviour between patients and controls were examined in a series of 2×3 repeated measures multivariate ANOVA conducted for each scan path parameter, with group (Patients, Controls) as the between-subjects factor, and task (free viewing, gender and action tasks) as the within-subjects variable.

3.2.1. Number of fixations

The analysis showed a significant main effect of group [$F(1, 50) = 8.0, p < 0.01$], and of task [$F(2, 100) = 38.4, p < 0.0001$] on the number of fixations. There was also a significant interaction between group and task [$F(2, 100) = 11.7, p < 0.0001$]. Patients with schizophrenia made fewer fixations in the free viewing condition, but did not differ from controls in the two active viewing conditions (see Table 2). A separate analysis for patients and controls showed that the two groups exhibited the largest number of fixations in the action task (Table 3).

3.2.2. Fixation durations

The analysis showed a significant main effect of group [$F(1, 50) = 4.6, p < 0.04$], and of task [$F(2, 100) = 19.2, p < 0.0001$] on the fixation durations. Group interacted significantly with task [$F(2, 100) = 6.6, p < 0.003$]. Patients with schizophrenia exhibited longer fixation durations in the free viewing condition, but did not differ from controls in the two active viewing conditions (Table 2). A separate analysis for patients and controls showed that the two groups exhibited shorter fixation durations in the action task (Table 3).

3.2.3. Scan path length

The analysis showed a significant main effect of group [$F(1, 50) = 9.0$, $p < 0.005$], and of task [$F(2, 100) = 24.0$, $p < 0.0001$] on the scan path length. There was a significant interaction between group and task [$F(2, 100) = 7.7$, $p < 0.001$]. Patients with schizophrenia exhibited a shorter scan path length in the free viewing condition, but did not differ from controls in the two active viewing conditions (Table 2). A separate analysis for patients and controls showed that the two groups exhibited a longer scan path length in the action task (Table 3).

Table 2: Means and standard deviations (S.D.) for scan path variables as a function of the two groups and tasks, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$.

Task	Scan path variables	Patients	Controls	ANOVA $F(1,50)$ Patients vs. Controls
Free viewing task	Number of fixations	3.1 (1.3)	4.8 (0.9)	27.9 ****
	Fixation duration (ms)	520.5 (33.3)	378.9 (29.2)	9.0 **
	Scan path length (°)	10.6 (2.2)	19.8 (1.0)	41.0 ****
gender task	Number of fixations	4.2 (0.9)	4.3 (1.3)	0.1 ns
	Fixation duration (ms)	390.8 (22.8)	412.7 (20.7)	0.5 ns
	Scan path length (°)	15.5 (2.6)	17.5 (1.5)	0.9 ns
Action task	Number of fixations	5.4 (0.8)	5.4 (0.9)	0.01 ns
	Fixation duration (ms)	304.5 (10.2)	300.7 (9.1)	0.1 ns
	Scan path length (°)	22.2 (2.5)	23.1 (1.4)	0.2 ns

Table 3: Comparisons of scan path variables as a function of the two groups and tasks, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$.

Task	Scan path variables	ANOVA $F(1,50)$	
		Patients	Controls
Free viewing	Number of fixations	20.2 ****	3.9 ns
vs.	Fixation duration (ms)	10.5 **	0.7 ns
gender	Scan path length (°)	8.7 **	1.9 ns
Free viewing	Number of fixations	68.4 ****	4.4 *
vs.	Fixation duration (ms)	34.2 ****	4.5 *
Action	Scan path length (°)	51.3 ****	4.1 *
gender	Number of fixations	35.5 ****	29.9 ****
vs.	Fixation duration (ms)	13.5 ***	22.8 ****
Action	Scan path length (°)	17.5 ***	12.1 **

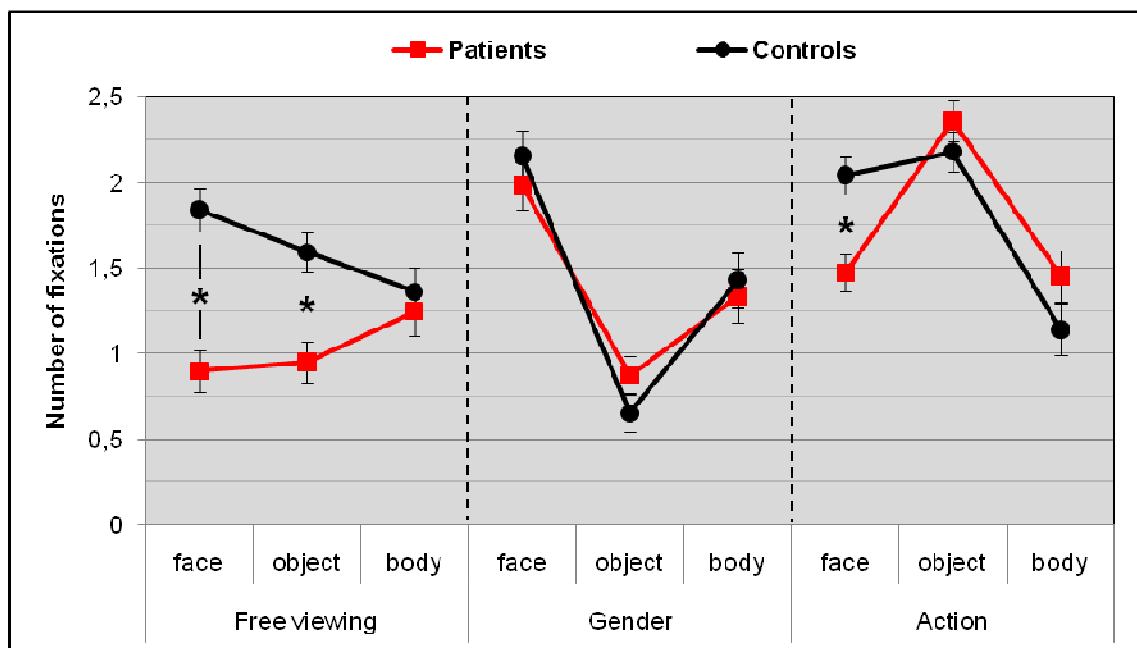
3.2. Spatial scan path variables

Analysis of the spatial distribution of fixations as a function of the three areas of interest (face, object and body) was conducted using ANOVA. A 2 (groups) \times 3 (tasks) \times 3 (areas of interest) ANOVA showed a significant main effect of group [$F(1, 50) = 8.0, p < 0.007$], of task [$F(2, 100) = 34.0, p < 0.0001$], and of area of interest [$F(2, 100) = 9.9, p < 0.0002$] on the number of fixations. There was also a significant interaction between group, task and area of interest [$F(4, 200) = 2.6, p < 0.04$].

Between-Group Differences: Figure 1 shows that patients with schizophrenia exhibited fewer fixations than controls on the character's face [$F(1, 50) = 28.6, p < 0.0001$] and on the object used by the character [$F(1, 50) = 14.7, p < 0.0004$] in the free viewing task. Patients also made fewer fixations than controls on the character's face [$F(1, 50) = 13.9,$

$p < 0.0005$] in the action recognition task, but they did not differ from controls in the gender recognition task [face, $F(1,50) = 0.6$, $p = 0.4$, ns; object, $F(1,50) = 2.9$, $p = 0.1$, ns; body, $F(1,50) = 0.2$, $p = 0.7$, ns].

Figure 1: Number of fixations on the two areas of interest for patients and controls as a function of the task and the spatial location of the object, * $p < 0.0005$.

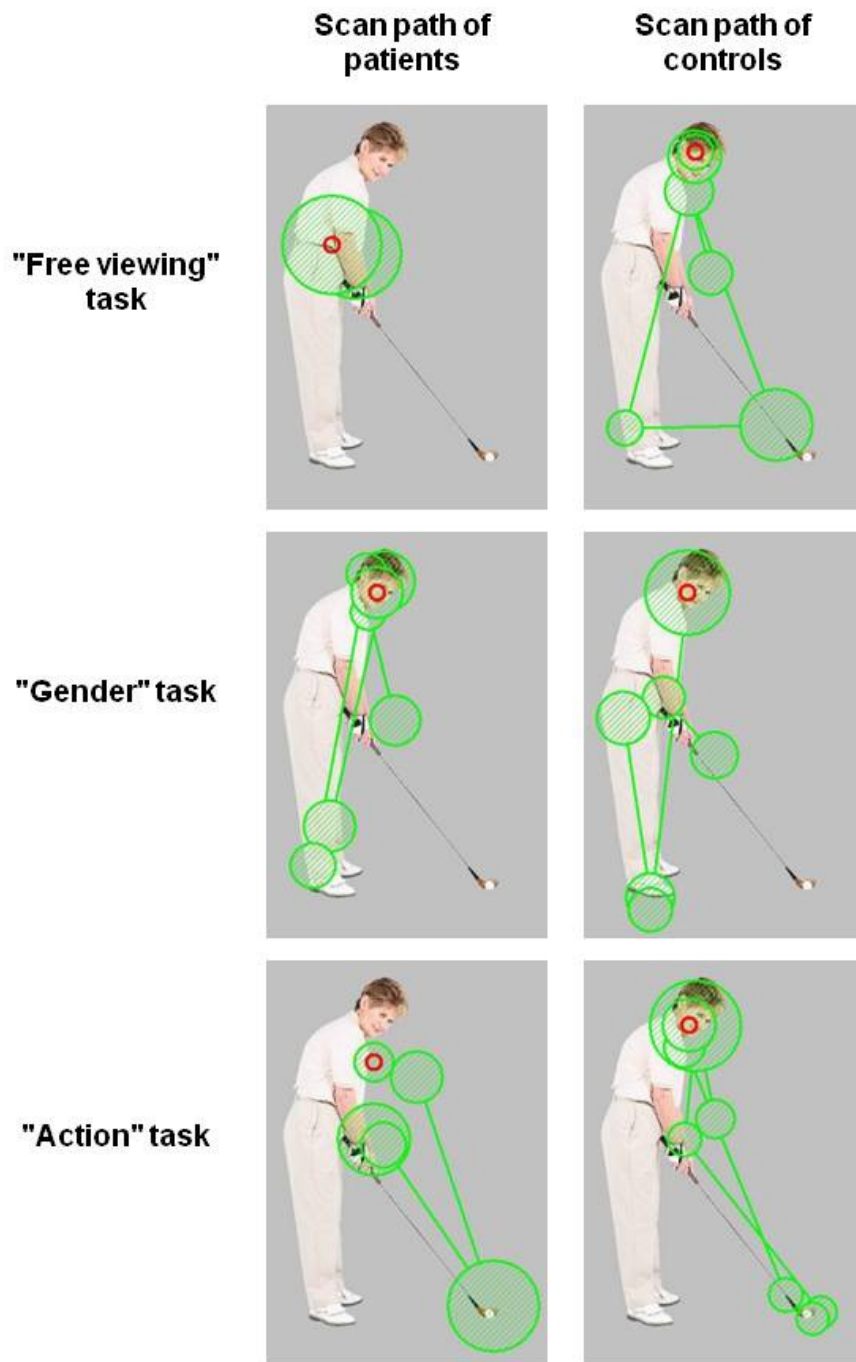


Between-Area of interest Differences: In the gender recognition task, both patients and controls looked more at the face [Patients, face vs. object, $F(1, 50) = 37.9$, $p < 0.0001$; face vs. body, $F(1, 50) = 7.6$, $p < 0.01$ – Controls, face vs. object, $F(1, 50) = 69.1$, $p < 0.0001$; face vs. body, $F(1, 50) = 9.5$, $p < 0.004$]. In the action recognition task, patients looked more at the object [face vs. object, $F(1, 50) = 32.8$, $p < 0.0001$; object vs. body, $F(1, 50) = 18.0$, $p < 0.0001$], whereas controls looked both at the object and at the face [face vs. object, $F(1, 50) = 0.8$, $p = 0.4$, ns].

Between-Task Differences: For all tasks controls gave priority to the face [free viewing vs. gender, $F(1, 50) = 3.8, p = 0.1, ns$; free viewing vs. action, $F(1, 50) = 1.9, p = 0.2, ns$; gender vs. action, $F(1, 50) = 0.8, p = 0.4, ns$], whilst patients looked more at the face only in the gender recognition task [free viewing vs. gender, $F(1, 50) = 45.5, p < 0.0001$; free viewing vs. action, $F(1, 50) = 15.5, p < 0.0003$; gender vs. action, $F(1, 50) = 16.6, p < 0.0002$]. The two groups looked significantly more at the object in the action task [Patients, free viewing vs. gender, $F(1, 50) = 0.3, p = 0.6, ns$; free viewing vs. action, $F(1, 50) = 70.8, p < 0.0001$; gender vs. action, $F(1, 50) = 113.7, p < 0.0001$ – Controls, free viewing vs. gender, $F(1, 50) = 42.9, p < 0.0001$; free viewing vs. action, $F(1, 50) = 12.3, p < 0.001$; gender vs. action, $F(1, 50) = 120.2, p < 0.0001$].

Figure 2 illustrates representative visual scan paths of participants from each group and each task.

Figure 2: Representative visual scan paths in the three tasks for patients with schizophrenia and controls. The diameter of the circles is proportional to the fixation duration (ms). The red circle is the centre of the last fixation.



3.4. Clinical data

Possible confounding effects of medication, illness duration, positive and negative symptom categories (indexed by PANSS), and patient categories (in- and out-patients) were examined. No significant correlation was found between any scan path variable and medication, illness duration, or symptom categories.

The scanning behaviour between in (n=17) and out (n=9) patients with schizophrenia was examined in a series of 2 (In, Out-patients) \times 3 (tasks) repeated measures multivariate ANOVA conducted for each scan path parameter. The analysis showed no significant difference between the in and out patient groups for any scan path variable, all $F_s < 1$, $p = ns$.

3.5. Stimuli

In order to assess whether the face's orientation on the picture (i.e., front view n=22 versus side view n=20) might affect eye movements, ANOVAs were conducted for each scan path parameter. No significant effect of face's orientation was observed for any scan path variable, all $F_s < 1$, $p = ns$. Among the front view faces, the character's gaze could be either direct (n=9) or averted eyes (n=13). No significant effect of gaze's direction was observed for any scan path variable, all $F_s < 1$, $p = ns$.

4. Discussion

Eye movements of patients with schizophrenia and healthy control participants were recorded both under a free viewing condition and under two active viewing conditions with pictures of characters as stimuli. The two main results are the following: (1) Abnormalities in patients with schizophrenia were found in the free viewing condition for temporal scan path variables. Patients showed fewer eye fixations, longer fixation durations, and shorter total length of scan path than healthy controls in the free viewing condition, but they did not differ from controls in each active viewing condition (to determine the gender, or to recognize the action). (2) For spatial scan path variables, patients did not differ from controls in the gender recognition task in which both groups looked more at the face to determine the gender. In the action recognition task, the two groups looked more at the object to recognize the action but controls looked both at the object and at the character's face whilst patients focused on the object in this task. The lack of interest for the character in patients was also reflected in their answer. Indeed, when asked to determine what action the character was performing with the controls attributed the action to the character (e.g., in Figure 2: "she is playing golf") whilst patients referred only to the object (e.g., in Figure 2: "to play golf").

The deficit in exploration in the free viewing condition is consistent with previous studies showing reduced scan paths in patients with schizophrenia, also in free viewing tasks with various stimuli (Bestelmeyer et al., 2006; Green et al., 2003). However, our study shows that patients with schizophrenia are able to normalize their pattern of exploration when they are actively involved in a more demanding task. It is well established that eye scanning and fixation strategies are strongly influenced by the task. Indeed, previous studies with healthy participants have shown that scanning

patterns of exploration differ depending on the nature of the task (Yarbus, 1967; Nguyen et al., 2009). Our results can be related to studies on attentional control and cognitive flexibility in schizophrenia. Indeed, it has been reported that patients with schizophrenia are able to modulate their attention as a function of task demands and attentional load. Delerue et al. (2010) examined scanning eye movements in several face recognition tasks (facial expression, gender, familiarity and age estimation) in patients with schizophrenia. Patients showed the same pattern of exploration than controls in all tasks, except in a free viewing task in which they did not explore the face. Kurachi et al. (1994) recorded eye movements in patients with schizophrenia during the Picture Completion test of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (Wechsler, 1958). Patients were asked to look at a picture of a man with his finger missing, and to respond when they noticed the missing part. The results showed that patients who answered correctly found the missing part with a similar number of fixations and a similar total length of scan path as those of controls. Other behavioural studies have shown that instructions affect the performance of patients with schizophrenia. For instance, Tonoya et al. (2002) showed that direct instructions to scrutinize a S-shape figure, slightly different from an original one, improved visual performance in patients with schizophrenia as compared to performance in free viewing. Granholm et al. (1999) compared performance for patients with schizophrenia and controls in a study involving compound stimuli (large letters constructed of smaller letters). Patients showed an ability to allocate attention either to the global or to the local level when specific instructions were provided. In an attentional capture task where attentional load to a central task was manipulated (compare 1, 2 or 3 digit numbers) patients with schizophrenia were not impaired by a moving peripheral distractor when the attentional

load was high but were impaired by the distractor when the attentional load was low, exactly like healthy controls (Ducato et al., 2008).

In contrast to previous studies showing deficits in recognition of actions in schizophrenia, our results show that the action recognition task was unimpaired in patients with schizophrenia despite a different viewing strategy from that of controls. Indeed, patients did not look at the face in the action recognition task, using only the object to perform this task. This suggests that patients with schizophrenia adopt a “jumping to conclusions” style of interpretation of information and reasoning. Originally, Garety et al. (1991) demonstrated that deluded people have a “jump to conclusions” reasoning style in a probabilistic reasoning task (the “beads” task). In this paradigm, the participant was typically presented two containers containing two different coloured beads in different proportions (e.g., container A: 85:15 % green and red beads; container B: 85:15 % red and green beads). These containers were then removed from the participant’s view, and beads were shown to the participant, one at a time, from one container only. Depending on the version employed, either the participant was free to choose the amount of beads that he wanted to see before making his decision as to the source of the beads, or after each bead presentation, the participant was asked to estimate the likelihood that beads were come from container A or B. In this reasoning task, patients with schizophrenia decide extremely hastily compared to healthy controls. Indeed, 40-70 % of patients gathered after the first bead. This finding has been termed “jump to conclusions” (JTC). Studies conducted with this beads task have suggested that the JTC bias is also demonstrated by currently non-delusional schizophrenic patients (Moritz & Woodward, 2005; Mortiner et al., 1996). Longitudinal data have also confirmed that JTC was a trait rather than a state marker of this disorder

(Peters & Garety, 2006). Moritz & Woodward (2004) have tested a novel version of the JCT in schizophrenia. Patients were presented with pictures evoking different interpretations, and were asked to judge the plausibility of these interpretations. In this study, a “liberal acceptance” account has been proposed to explain the performance pattern exhibited by patients with schizophrenia. According to this account, patients with schizophrenia require less information before reaching a conclusion. Cognitive biases such as JTC may become more problematic in combination with problems in social reasoning, in particular considering the tendency to misinterpret facial expressions and actions of others. Indeed, impairments in social cognition, including for instance impaired theory of mind and facial emotion processing, are a pervasive feature of schizophrenia (Couture et al., 2006). The term “theory of mind” refers to both the capability to understand that others have mental states different from one’s own and the ability to make correct conclusion about the content of those mental states. Impaired theory of mind has been described in schizophrenia (Brüne, 2005). Hence, in our study, the present pattern of avoiding information from the face could indicate an increased likelihood of misinterpreting facial displays in real-world situations. The reduced accuracy of mental state attributions in patients with schizophrenia could be attributable to this visual scanning aberration. Sasson et al. (2007) have measured visual scan paths on social scene images. They have shown that patients with schizophrenia fixate faces less than controls, suggesting that patients may not utilize facial information to the same extent as controls when assessing the emotional context of a social scene. Another explanation, which is compatible with the “jump to conclusion” account is a deficit in processing of the contextual information (Uhlhaas et al., 2006). Patients look at the relevant information (the object) to perform the task and do not pay attention to the context (the character).

Our patients with schizophrenia were under antipsychotic medication at the time of testing. The scan path parameters were not significantly affected by medication in our study. Kojima et al. (1990) have reported that neither the number of fixations nor scan path length were correlated with the chlorpromazine-equivalent dosage in 50 chronic schizophrenic patients, and this was confirmed by Matsushima et al. (1992). Streit et al. (1997) and Loughland et al. (2002b) also found no relation between dysfunctional scan paths in schizophrenia and medication, whilst Williams et al. (2003) reported that patients treated with risperidone showed greater attention to salient features. In our study, no significant correlation was also found between any scan path variable and symptom categories, and no difference was found between in- and out-patients. Phillips et al. (2000) have investigated visual scan paths in patients with persecutory delusions and in patients with non-persecutory delusions. Their stimuli were social scenes depicting either neutral, ambiguous or overtly threatening activity. Their results showed that patients with persecutory delusions directed gaze to less threatening areas for the ambiguous scene only, and all patients presented similar viewing strategies for the overtly threatening and neutral scenes.

The analysis of visual exploration can provide important information about how patients gather information from their surrounding that is subsequently used for visual information processing and behaviour. Our data show that patients with schizophrenia are able to normalize their oculomotor behaviour in task driven attentional control. This shows the importance of neuropsychological training programs and suggests that oculomotricity might provide a useful tool in cognitive rehabilitation programs.

References

American Psychiatric Association, DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., American Psychiatric Press, Washington, DC, 1994.

Bediou, B., Franck, N., Saoud, M., Baudouin, J. Y., Tiberghien, G., Dalery, J., & D'Amato, T. (2005a). Effects of emotion and identity on facial affect processing in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 133(2-3), 149-157.

Bediou, B., Krolak-Salmon, P., Saoud, M., Henaff, M. A., Burt, M., Dalery, J., & D'Amato, T. (2005b). Facial expression and sex recognition in schizophrenia and depression. *Canadian Journal of Psychiatry*, 50(9), 525-533.

Bestelmeyer, P. E., Tatler, B. W., Phillips, L. H., Fraser, G., Benson, P. J., & St.Clair, D. (2006). Global visual scanning abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 87(1-3), 212-222.

Brüne, M. (2005). "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophrenia Bulletin*, 31(1), 21-42.

Clementz, B. A., & Sweeney, J. A. (1990). Is eye movement dysfunction a biological marker for schizophrenia? A methodological review. *Psychological Bulletin*, 108(1), 77-92.

Couture, S.M., Penn, D.L., & Roberts, D.L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin*, 32(1), 44-63.

Daprati, E., Franck, N., Georgieff, N., Proust, J., Pacherie, E., Dalery, J., & Jeannerod, M. (1997). Looking for the agent: an investigation into consciousness of action and self-consciousness in schizophrenic patients. *Cognition*, 65(1), 71-86.

Delerue, C., Lapr evote, V., Verfaillie, K., & Boucart, M. (2010). Gaze control during face exploration in schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 482(3), 245-249.

Ducato, M. G., Thomas, P., Monestes, J. L., Despretz, P., & Boucart, M. (2008). Attentional capture in schizophrenia and schizotypy: effect of attentional load. *Cognitive Neuropsychiatry*, 13(2), 89-111.

Franck, N., Farrer, C., Georgieff, N., Marie-Cardine, M., Dalery, J., D'Amato, T., & Jeannerod, M. (2001). Defective recognition of one's own actions in schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 158(3), 454-459.

Gaebel, W., Ulrich, G., & Frick, K. (1987). Visuomotor performance of schizophrenic patients and normal controls in a picture viewing task. *Biological Psychiatry*, 22(10), 1227-1237.

Garety, P. A., Hemsley, D. R., & Wessely, S. (1991). Reasoning in deluded schizophrenic and paranoid patients. Biases in performance on a probabilistic inference task. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 179, 194-201.

Granholm, E., Perry, W., Filoteo, J.V., & Braff, D. (1999). Hemispheric and attentional contributions to perceptual organization deficits on the global-local task in schizophrenia. *Neuropsychology*, 13(2), 271-281.

Green, M. J., Williams, L. M., & Davidson, D. (2003). Visual scanpaths to threat-related faces in deluded schizophrenia. *Psychiatry Research*, 119(3), 271-285.

Harris, M. S., Reilly, J. L., Thase, M. E., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2009). Response suppression deficits in treatment-naïve first-episode patients with schizophrenia, psychotic bipolar disorder and psychotic major depression. *Psychiatry Research*, 170(2-3), 150-156.

Hsiao, J.H., & Cottrell, G. (2008). Two fixations suffice in face recognition. *Psychological Science*, 19(10), 998-1006.

Itier, R.J., & Batty, M. (2009). Neural bases of eye and gaze processing: the core of social cognition. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 33(6), 843-863.

Kay, S. R., Opler, L. A., & Fiszbein, A. (1986). *Positive and negative syndrome scale (PANSS)*. Multi-Health Systems Inc, North Tonawanda, New-York.

Kojima, T., Matsushima, E., Nakajima, K., Shiraishi, H., Ando, K., Ando, H., & Shimazono, Y. (1990). Eye movements in acute, chronic, and remitted schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 27(9), 975-989.

Kojima, T., Matsushima, E., Ando, K., Ando, H., Sakurada, M., Ohta, K., Moriya, H., & Shimazono, Y. (1992). Exploratory eye movements and neuropsychological tests in schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin*, 18(1), 85-94.

Kurachi, M., Matsui, M., Kiyoko, K., Suzuki, M., Tsunoda, M., & Yamaguchi, N. (1994). Limited visual search on the WAIS picture completion test in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 12(1), 75-80.

Loughland, C. M., Williams, L. M., & Gordon, E. (2002a). Schizophrenia and affective disorder show different visual scanning behaviour for faces: a trait versus state-based distinction? *Biological Psychiatry*, 52(4), 338-348.

Loughland, C. M., Williams, L. M., & Gordon, E. (2002b). Visual scanpaths to positive and negative facial emotions in an outpatient schizophrenia sample. *Schizophrenia Research*, 55(1-2), 159-170.

Loughland, C. M., Williams, L. M., & Harris, A. W. (2004). Visual scanpath dysfunction in first-degree relatives of schizophrenia probands: evidence for a vulnerability marker? *Schizophrenia Research*, 67(1), 11-21.

Manor, B.R., & Gordon, E. (2003). Defining the temporal threshold for ocular fixation in free-viewing visucognitive tasks. *Journal of Neuroscience Methods*, 128(1-2), 85-93.

Matsushima, E., Kojima, T., Ohbayashi, S., Ando, H., Ando, K., & Shimazono, Y. (1992). Exploratory eye movements in schizophrenic patients and patients with frontal lobe lesions. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 241(4), 210-214.

Minassian, A., Granholm, E., Verney, S., & Perry, W. (2005). Visual scanning deficits in schizophrenia and their relationship to executive functioning impairment. *Schizophrenia Research*, 74(1), 69-79.

Moritz, S., & Woodward, T.S. (2004). Plausibility judgment in schizophrenic patients: evidence for a liberal acceptance bias. *German Journal of Psychiatry*, 7, 66-74.

Moritz, S., & Woodward, T.S. (2005). Jumping to conclusions in delusional and non-delusional schizophrenic patients. *British Journal of Clinical Psychology*, 44(2), 193-207.

Mortimer, A.M., Bentham, P., McKay, A.P., Quemada, I., Clare, L., Eastwood, N., et al. (1996). Delusions in schizophrenia: A phenomenological and psychological exploration. *Cognitive Neuropsychiatry*, 1, 289-303.

Nguyen, H.T., Isaacowitz, D.M., & Rubin, P.A. (2009). Age- and fatigue-related markers of human faces: an eye-tracking study. *Ophthalmology*, 116(9), 355-360.

Obayashi, S., Msatsushima, E., Ando, H., Ando, K., & Kojima, T. (2003). Exploratory eye movements during the benton visual retention test: characteristics of visual behavior in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 57(4), 409-415.

Peters, E.R., & Garety, P.A. (2006). Cognitive functioning in delusions: A longitudinal analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 44(4), 481-514.

Phillips, M.L., & David, A.S., (1997). Visual scan paths are abnormal in deluded schizophrenics. *Neuropsychologia*, 35(1), 99–105.

Phillips, M. L., & David, A. S. (1998). Abnormal visual scan paths: a psychophysiological marker of delusion in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 29(3), 235-245.

Phillips, M. L., Senior, C., & David, A. S. (2000). Perception of threat in schizophrenics with persecutory delusions: an investigation using visual scan paths. *Psychological Medicine*, 30(1), 157-167.

Sasson, N., Tsuchiya, N., Hurley, R., Couture, S.M., Penn, D.L., Adolphs, R., & Piven, J. (2007). Orienting to social stimuli differentiates social cognitive impairment in autism and schizophrenia. *Neuropsychologia*, 45(11), 2580-2588.

Streit, M., Wölwer, W., & Gaebel, W. (1997). Facial-affect recognition and visual scanning behaviour in the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 24(3), 311-317.

Sweeney, J. A., Luna, B., Srinivasagam, N. M., Keshavan, M. S., Schooler, N. R., Haas, G. L., & Carl, J. R. (1998). Eye tracking abnormalities in schizophrenia: evidence for dysfunction in the frontal eye fields. *Biological Psychiatry*, 44(8), 698-708.

Tonoya, Y., Matsui, M., Kurachi, M., Kurokawa, K., & Sumiyoshi, T. (2002). Exploratory eye movements in schizophrenia. Effects of figure size and the instruction on visual search. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252(6), 255–261.

Uhlhaas, P.J., Phillips, W.A., Schenkel, L.S., & Silverstein, S.M. (2006) Theory of mind and perceptual context-processing in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 11(4), 416-436.

Wechsler, D. (1958). The measurement and appraisal of adult intelligence. 4th Edn. Williams & Wilkins, Baltimore, M.D.

Williams, L.M., Loughland, C.M., Green, M.J., Harris, A.W., & Gordon, E. (2003). Emotion perception in schizophrenia: an eye movement study comparing the effectiveness of risperidone vs. haloperidol. *Psychiatry Research*, 120(1), 13-27.

Yarbus, A.L. (1967). Eye movements and vision. New-York: Plenum Press.

ÉTUDE 3

Relations between visual exploration and potential actions in schizophrenia

Accepted with revision in Cognitive Neuropsychiatry, 10 November 2010

**Relations between visual exploration and potential actions in
schizophrenia**

Céline Delerue & Muriel Boucart

Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies, Université Lille - Nord de
France, CNRS, France.

Corresponding author: Dr. Muriel Boucart, CHU Lille, Hôpital Roger Salengro, Lab.
Neurosciences et Pathologies Fonctionnelles, 59037 Lille, France.

Tel.: (+33) 3 20 44 62 81

Fax: (+33) 3 20 44 67 32

E-mail: m-boucart@chru-lille.fr

Keywords: action intention, schizophrenia, eye movements, visual exploration,
attention

Abstract

Introduction: Abnormalities in visual exploration and in the planning of actions are widely reported in schizophrenia. The present study was aimed at investigating whether the intention of an action modulates the visuomotor behaviour in patients with schizophrenia and in healthy controls.

Methods: Visual scan paths were monitored in thirty-six patients with schizophrenia and thirty-six healthy controls. Participants performed two tasks in which they were asked either to name the object (“identification” task) or to picture themselves interacting with the object and then say what action they were thinking about (“action” task). Temporal and spatial characteristics of scan paths were compared for each group and task.

Results: Patients with schizophrenia explored less the objects than controls. Controls explored the relevant part for accessing identity of the object in the identification task and the whole object in the action recognition task. Patients remained on the relevant part for identification in both tasks.

Conclusion: This result is consistent with the literature on impaired action processing in schizophrenia and it extends the impairment to visual exploration of objects in an action intention task. We suggest that this result reflects impaired perception of affordance in schizophrenia.

1. Introduction

Studies in healthy observers have provided evidence in favor of the “automatic” activation of action representations by the observation of objects (Castiello, 1999; Craighero et al., 1996, 2002; Creem & Proffitt, 2001). Both behavioural (Ellis & Tucker, 2000; Tucker & Ellis, 2001, 2004) and brain imaging (Chao & Martin, 2000; Gerlach et al., 2002; Grèzes & Decety 2002; Grèzes et al., 2003) studies have shown that objects, or photographs of objects, potentiate the appropriate action and that this process involves activation of motor representations and depends on the intention of the observer. Even in the absence of explicit intentions to act, attending to an object, or searching for an object, may activate motor representations appropriate to reaching, grasping and manipulating the object (Bekkering & Negger, 2002; Grèzes et al., 2003; Tucker & Ellis, 1998).

In a series of experiments, Ellis and Tucker (2000; Tucker & Ellis, 2004) have presented evidence that features of objects such as their shape and orientation lead to activation of specific components of reaching and grasping actions. For instance, Ellis and Tucker (2000, Experiment 1) showed that, even though the explicit task was not to use the object displayed, a significant interaction between response and grip compatibility of the object was observed. Response times were shorter when the action potentiated by the object was congruent with the object (e.g., a precision grip for a nail), than when it was incongruent (e.g., a power grip for a nail). Similarly, responses executed in the presence of objects compatible with a clockwise wrist rotation produced faster response times than those incompatible with a clockwise rotation. These results

demonstrate an interaction between the action afforded by the object and goal directed behaviour.

The aim of the present study was to investigate whether the intention of an action modulates the visuomotor behaviour in patients with schizophrenia and in healthy controls. Orientation of attention and eye movements have been shown to depend both on the characteristics of the stimulus (attentional capture by salient features: stimulus driven) and on the goals and intentions of the observer (goal driven; see Henderson 2003 for a review). We assessed if the pattern of eye movements varies as a function of whether the observer plans to use an object or not. Visual exploration of photographs of objects was compared in two conditions: one in which participants were required to picture themselves interacting with an object and name the action and one in which they were asked to identify the object and name it. If we perceive objects in terms of the way in which they can be used (Gibson, 1977) then it can be expected that healthy observers will fixate the part of the object that they would grasp (e.g., the handle of a hammer) in the action intention task. In the identification task, we expected the participants to look at the relevant part for identification of a specific object (e.g., the head of the hammer).

Several laboratory studies document abnormalities of oculomotor control in schizophrenia, both in medicated and in non medicated first episode patients (Keedy et al., 2006). Examples include deficits in antisaccade tasks (Harris et al., 2009), in smooth pursuit (Clementz & Sweeney, 1990; Sweeney et al., 1998), and in visual exploration. Scan path abnormalities have been reported in several studies, and even proposed to serve as a trait marker for schizophrenia (Loughland et al., 2002a, 2004). Most studies

have been conducted with faces as stimuli. Patients were consistently found to make fewer fixations than controls on salient and relevant features (e.g., focusing on the cheek or chin rather than the eyes or the mouth). Restricted visual scan path have also been reported with other, less socially relevant stimuli, like geometrical shapes (Obayashi et al., 2003); Rorschach stimuli (Minassian et al., 2005), and photographs of landscapes, meaningless textures and fractals (Bestelmeyer et al., 2006).

Based on these findings and on other works reporting abnormalities in the planning and organization of actions in patients with schizophrenia, whether explicitly performed (Delevoye-Turrell et al., 2006, 2007; Jogems-Kosterman et al., 2001; Pantelis et al., 1997), or implicitly in terms of memory encoding of action phrase or observation of one's own or other's actions (Buccino et al., 2008; Daprati et al., 2003; Enticott et al., 2008; Franck et al., 2001; Zalla et al., 2001), we expected patients to explore less than controls and to exhibit fewer saccades and fixations to the relevant part of the object in the action intention task.

2. Methods

2.1. Participants

Thirty-six in and out patients who fulfilled DSM-IV diagnostic criteria for schizophrenia (American Psychiatric Association, 1994) and thirty-six healthy control participants without a family history of mental illness took part in the experiments. Patients were recruited from the Department of General Psychiatry in Lille University

Hospital, the Department of General Psychiatry in Arras, and the psychological centre in Béthune. Control participants were age-matched students and members of the medical staff. Inclusion criteria for all groups were normal or corrected-to-normal vision (assessed by the Snellen chart). Exclusion criteria were recent history of substance abuse, ocular disease, epilepsy and other neurological disorders, and failure to understand the instructions. After interview, schizophrenic symptoms were rated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay et al., 1986). The study was approved by the local Ethics Committee. Informed consent was obtained from all participants. Group characteristics are summarized in Table 1.

Table 1: Means and standard deviations (S.D.) of participant demographics.

	Central presentation		Lateral presentation	
	Patients N=18 Mean (S.D.)	Controls N=18 Mean (S.D.)	Patients N=18 Mean (S.D.)	Controls N=18 Mean (S.D.)
Age (years)	34.9 (6.6)	31.1 (11.9)	32.7 (10.0)	31.4 (7.3)
Gender (Male/Female)	16 M / 2 F	8 M / 10 F	16 M / 2 F	12 M / 6 F
Antipsychotic medication (mg chlorpromazine Eq)	514.8 (137.6)	-	529.2 (137.6)	-
Benzodiazepine medication (mg diazepam Eq)	43.3 (12.1)	-	36.4 (12.1)	-
Illness duration (years)	10.2 (7.2)	-	11.4 (9.2)	-
PANSS positive symptoms	21.2	-	21.0	-
PANSS negative symptoms	24.8	-	23.2	-
PANSS general psychopathology	44.3	-	42.8	-

2.2. Stimuli

Thirty-six coloured photographs of objects were selected from Hemera Photo-Objects Image software. These stimuli were selected under three criteria: they had to be (1) usual objects, (2) usable with hands and (3) composed of two parts. Their visual angle was $7^{\circ} \times 11^{\circ}$ at a viewing distance of 60 cm.

2.3. Equipment

Visual scan paths were recorded using an eye tracker (Senso-Motoric Instruments) based on a pupil eye tracking system that uses infrared illumination and computer-based image processing. The iViewX system records eye position at a sampling rate of 350 Hz and compensates for minor head movements. Images of the eye are analysed in real-time by detecting the pupil, calculating the centre, and eliminating artefacts. Eye movement data were collected binocularly. A target display of 9 dots covering the whole screen was used for calibration of eye position. The same display was used to validate the calibration. Once the calibration was performed, the pupil location was translated into gaze data. Analysis of the recorded eye movement data was conducted with the software BeGaze (Senso-Motoric Instruments).

2.4. Procedure

Following calibration, participants performed 2 tasks, in a random order, in which they were asked either to name the object or to picture themselves interacting with the object and then say what action they were thinking about. Participants were advised to ask for breaks during the experiment whenever necessary.

Each trial started with a central black fixation cross on a grey background displayed for 1 sec and followed by a central object for 18 participants of each group, or a lateral object, randomly displayed in one of the four quadrants around fixation for the other 18 participants of each group. The lateral condition was used as a control. Indeed, for centrally displayed objects, we expected a bias towards the centre of the object for the first fixations as it was located at fixation. In the lateral condition, the spatial location of the object was unpredictable. As the action intention task and the identification task were tested separately, we expected saccades and fixations to land on the relevant part of the object in the action intention task. Each object was displayed for 2 sec, and then, followed by a blank grey screen for each of the 2 tasks that required an answer. The grey screen remained on the screen until oral response. Responses were recorded by the experimenter to check that instructions were understood. Each task was made up of a sequence of 12 objects. Participants saw each object only once. This sequence was randomized within participants for each task. The order of tasks was also randomized. Two practice trials with objects not used in the experimental set preceded each task.

In order to assess whether medication might affect oculomotricity, a “baseline” measure of saccades was conducted prior to the experiment. In this task, participants were asked to focus on a central fixation cross, then to move their gaze on a target that

was a red dot. This target appeared randomly 20 times 7° on the right and 20 times 7° on the left of fixation. The entire session lasted approximately 30 min.

2.5. Data analysis

Scan paths in which there was a loss of tracking signal were discarded. A minimum fixation duration of 100 ms was employed (Manor & Gordon, 2003). Temporal and spatial characteristics of scan paths were extracted for each group of participants and each task. Temporal scan path variables were the fixation durations and the scan path length. In order to examine the spatial properties of visual exploration, two areas of interest were selected for each object in a pilot study with 10 participants, not involved in the experiment: area 1 was selected for identification and area 2 was selected for action by the 10 participants. The number of fixations in the area of interest and the number of inter-area moving were computed. The first fixation of each trial was excluded because it always appeared at the same location, at the location of the fixation cross. Eye movement variables were submitted to analyses of variance (ANOVA). ANOVAs (using the software STATISTICA 7.1) were carried out on different dependent variables (spatial scan path variables and temporal scan path variables).

3. Results

3.1. *Baseline measure of saccades*

The analysis of the “baseline” measure of saccades did not show any significant difference on saccade peak velocity between the two groups of participants (patients = 289 °/s, and controls = 290 °/s; $F(1, 57) = 0.01, p = 0.93$, ns) indicating that the pathology and/or medication did not affect saccade velocity.

3.2. *Spatial scan path variables*

Neither patients with schizophrenia nor healthy controls made mistakes in the object identification task and in the action recognition task.

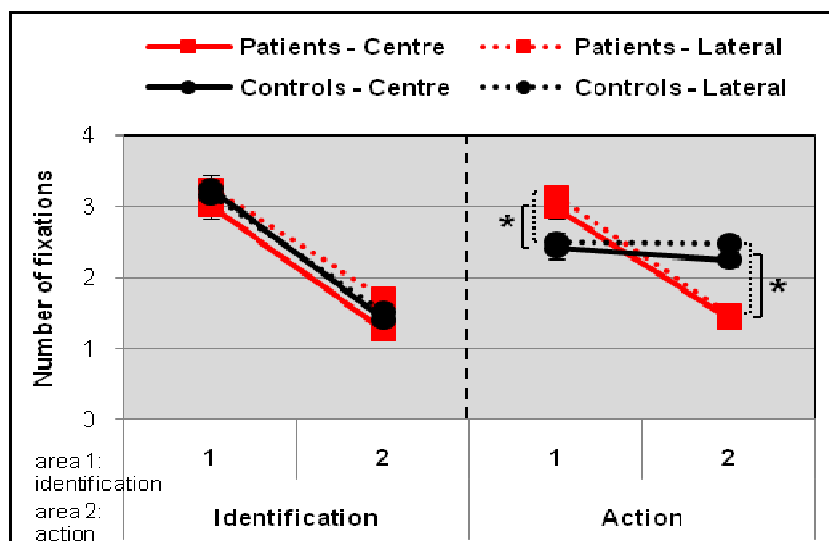
3.2.1. Spatial distribution of fixations (areas of interest)

A 2 (groups) \times 2 (spatial locations: centre/lateral) \times 2 (tasks) \times 2 (areas of interest) ANOVA showed no significant main effect of group, $F(1, 68) = 0.8, p = 0.4$, ns, of task, $F(1, 68) = 0.02, p = 0.9$, ns, and of spatial location, $F(1, 68) = 2.6, p = 0.1$, ns. There was a main effect of area of interest, $F(1, 68) = 480.4, p < .00001$, on the spatial distribution of fixations and a significant interaction between group, task and area of interest, $F(1,68) = 54.9, p < .00001$. Patients with schizophrenia exhibited more fixations than controls in area 1 (selected for identification) of the action task, $F(1,68) = 16.9, p < .0002$, and fewer fixations than controls in area 2 (selected for

action) of the action task, $F(1,68) = 65.1$, $p < .00001$, but they did not differ from controls in the identification task (area 1, $F(1,68) = 0.2$, $p = 0.7$, ns, and area 2, $F(1,68) = 0.03$, $p = 0.9$, ns) (Figure 1).

In the identification task, both patients and controls looked more at area 1, $F(1,68) = 184.9$, $p < .00001$; $F(1,68) = 205.9$, $p < .00001$, respectively. In the action task, patients also looked more at area 1, $F(1,68) = 243.8$, $p < .00001$, whereas there was no significant difference between the two areas for controls, $F(1,68) = 0.8$, $p = 0.4$, ns, (Figure 1).

Figure 1: Number of fixations on the two areas of interest for patients and controls as a function of the task and the spatial location of the object. * $p < .001$.



3.2.2. Number of inter-area moving

A 2 (groups) \times 2 (spatial locations) \times 2 (tasks) ANOVA revealed a significant effect of group, $F(1, 68) = 18.4$, $p < .0001$, and of task, $F(1, 68) = 28.3$, $p < .00001$, but

there was no effect of spatial location, $F(1, 68) = 1.4, p = 0.2, ns$, on the number of inter-area moving. There was a significant interaction between group and task, $F(1,68) = 17.1, p < .0001$. Patients made fewer inter-area moving than controls in the action task, $F(1, 68) = 41.1, p < .00001$, but did not differ from controls in the identification task, $F(1, 68) = 0.1, p = 0.7, ns$, (Figure 2).

A separate analysis for patients and controls showed that, for patients, the number of inter-area moving did not differ between the two tasks, $F(1, 68) = 0.7, p = 0.4, ns$. Controls made more inter-area moving in the action task than in the identification task, $F(1, 68) = 44.7, p < .00001$, (Figure 2).

Figure 3 illustrates representative visual scan paths of participants from each group and each task.

Figure 2: Number of inter-area moving as a function of the task and the spatial location of the object for patients and controls. * $p < .00001$.

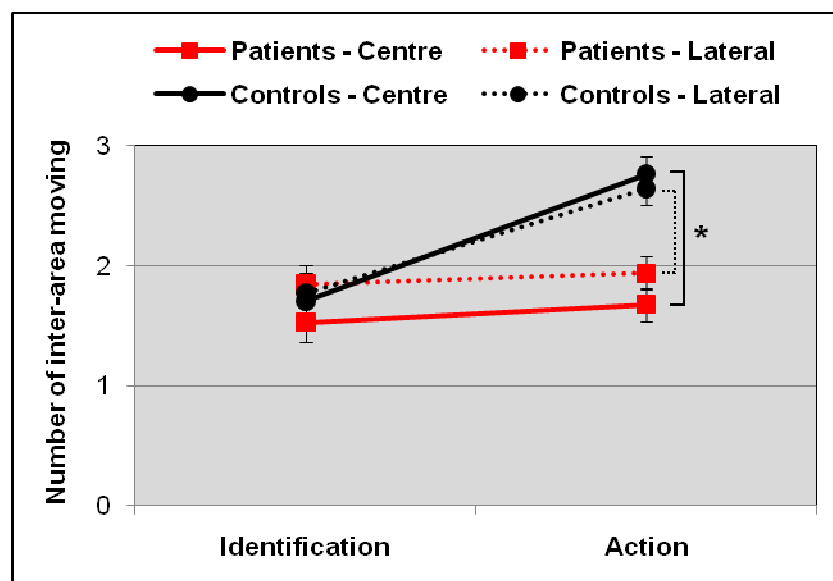
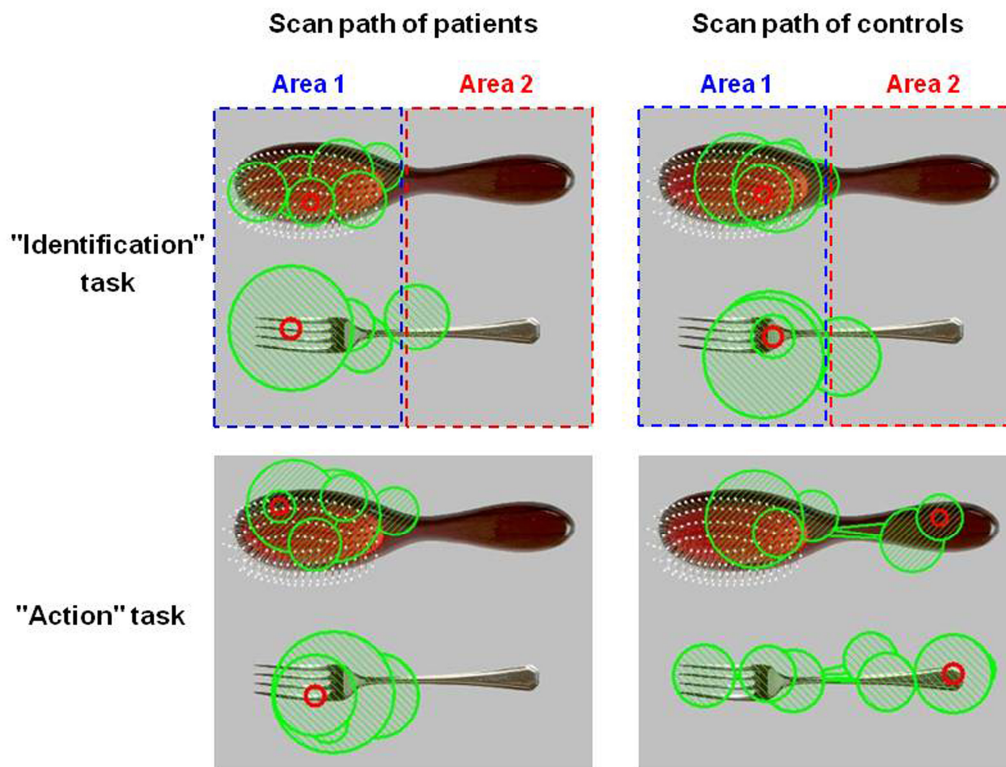


Figure 3: Representative visual scan paths in the two tasks for patients with schizophrenia and controls. The diameter of the circles is proportional to the fixation duration (ms). The red circle is the centre of the last fixation.

Area 1: Identification Area 2: action



3.3. Temporal scan path variables

Differences in scanning behaviour between patients and controls were examined in a series of $2 \times 2 \times 2$ repeated measures multivariate ANOVA conducted for each scan path parameter, with group (Patients, Controls) as the between-subjects factor, and spatial location (Centre, Lateral) and task (Identification, Action) as the within-subjects variables. The data are presented in Table 2.

3.3.1. Fixation durations

The analysis showed no significant main effect of group, $F(1, 68) = 0.04$, $p = 0.8$, ns, of task, $F(1, 68) = 0.2$, $p = 0.7$, ns, and of spatial location, $F(1, 68) = 1.5$, $p = 0.2$, ns, on the fixation durations. Patients did not differ from controls in the two tasks: identification, $F(1, 68) = 0.1$, $p = 0.8$, ns, and action, $F(1, 68) = 0.01$, $p = 0.9$, ns.

3.3.2. Scan path length

In order to compare the scan path length on the object in the central and the lateral presentation conditions, the first saccade of each trial was excluded in the lateral presentation as it was always long due to eccentricity.

The analysis showed no significant main effect of group, $F(1, 68) = 0.5$, $p = 0.5$, ns, of task, $F(1, 68) = 0.01$, $p = 0.9$, ns, and of spatial location, $F(1, 68) = 0.2$, $p = 0.7$, ns, on the scan path length. Patients with schizophrenia did not differ from controls in the two tasks: identification, $F(1, 68) = 0.3$, $p = 0.6$, ns, and action, $F(1, 68) = 0.7$, $p = 0.4$, ns.

Table 2: Means and standard deviations (S.D.) for scan path variables as a function of the group, the task, and the spatial location of the object.

Task	Scan path variables	Central presentation		Lateral presentation	
		Patients	Controls	Patients	Controls
Identification task	Fixation duration (ms)	317.5 (89)	313.9 (48)	293.6 (52)	306.9 (73)
	Scan path length (°)	20.3 (12)	24.0 (11)	23.7 (14)	22.8 (7.8)
Action task	Fixation duration (ms)	317.7 (87)	311.6 (47)	291.9 (51)	299.3 (66)
	Scan path length (°)	19.6 (9.9)	25.1 (8.7)	24.1(12)	22.5 (7.7)

3.4. Clinical data

Possible confounding effects of medication, illness duration, positive and negative symptom categories (indexed by PANSS Positive and Negative subscales), and patient categories (in- and out-patients) were examined.

3.4.1. Medication

A 2 (Centre, Lateral) \times 2 (Antipsychotic, Benzodiazepine medication) ANOVA showed no effect of medication: Antipsychotic, $F(1, 34) = 0.01, p = 0.9$, ns, vs. Benzodiazepine, $F(1, 34) = 0.2, p = 0.7$, ns.

There was no significant correlation between medication and any scan path variable.

3.4.2. Illness duration

A 2 (Centre, Lateral) \times 1 (Illness duration) ANOVA showed no effect of group, $F(1, 34) = 0.2, p = 0.7$, ns.

There was no significant correlation between illness duration and any scan path variable.

3.4.3. Positive and negative symptom categories

A 2 (Centre, Lateral) \times 2 (Positive, Negative symptom categories) ANOVA showed no effect of group: Positive symptom, $F(1, 15) = 0.01, p = 0.9, ns$, Negative symptom, $F(1, 15) = 0.4, p = 0.6, ns$.

There was no significant correlation between symptom categories and any scan path variable.

3.4.4. Patient categories

The scanning behaviour between in (n=24) and out (n=12) patients with schizophrenia was examined in a series of 2 (Centre, Lateral) \times 2 (In, Out-patients) \times 2 (tasks) repeated measures multivariate ANOVA conducted for each scan path parameter. The analysis showed no significant difference between the in and out patient groups for any scan path variable, all $F_s < 1, p = ns$.

3.5. Stimuli

In order to assess whether the objects with a salient feature (e.g., a change in colour: 6 objects in this study) might affect eye movements, ANOVAs were conducted for each scan path parameter. No significant effect of salient feature was observed for any scan path variable, all $F_s < 1, p = ns$, (Figure 3).

4. Discussion

There is a growing body of evidence that the observation of an object, merely to categorize it, is sufficient to activate motor representations (Craighero et al., 1996, 2002; Grèzes & Decety, 2002; Grèzes et al., 2003, Iacoboni et al., 2005). Visual search has also been found to be modulated by action intentions in healthy participants (Bekkering & Neggers, 2002; Hannus et al., 2005). Tucker & Ellis (2001) suggested that the automatic and dedicated nature of the visuomotor networks would make this a good candidate for generating affordance-based representations within the motor and the visuomotor areas.

Abnormalities in action have been observed in various forms in patients with schizophrenia. Clinically, they appear as poverty of action, disorganized behaviour, stereotyped and incoherent actions. Behavioural experimental studies have reported defective mechanisms in various functions, whether an action has to be explicitly performed, like figure copying tasks (Grootens et al., 2009; Jogems-Kosterman et al., 2001) or planning of motor sequences (Delevoeye-Turrell et al., 2007) or not, like intention of action, observation of action, or manipulation of action knowledge. For instance, Zalla et al. (2001) found that patients with schizophrenia performed significantly worse than controls, and frontal lobe patients, in an action verbal generation task in which they were asked to verbally generate in the appropriate order a list of component actions that one usually performs to accomplish a familiar activity. Enticott et al. (2008) observed reduced motor evoked potentials facilitation during the observation of actions in patients with schizophrenia, as compared to controls, indicating reduced mirror neuron activity in the premotor cortex. Daprati et al. (2003) tested the enactment effect in schizophrenia. The enactment effect is reflected in the

proportion of correctly remembered items for simple action phrases (e.g., close the door) when encoding is obtained by enactment (motor action) of the verbal material compared to when the same action phrases are encoded by an auditory or a visual presentation. They found that the proportion of correctly recalled items was significantly larger for the enacted items within the control group but not among patients; see also Franck et al. (2001) who showed that patients were worse than controls at recognizing that movements that were delayed or deviated from their own movements were distinct from their own movements.

All of these data indicate impaired action recognition or action planning in schizophrenia. Based on these findings, we explored the possibility that visual objects potentiate actions even in the absence of explicit intentions to act. To this aim, we recorded eye movements in an action task, compared to an identification task, in patients with schizophrenia and healthy controls.

The main results can be summarized as follows: (1) though patients did not significantly differ from controls in the global scan path length, they explored the objects less than controls as (2) they focused more than controls on the part of the object selected (by independent observers) as the identification area in the two tasks (action and identification), whether the spatial location of the object was predictable (only central) or not (appearing randomly in one of the four quadrants around fixation). (3) The pattern of exploration varied as a function of the task for healthy participants. They focused on the part selected as the identification area in the identification task and explored the two parts of the objects in the action task. (4) No difference was found in the pattern of results between in and out patients.

Consistent with the literature on eye movements in schizophrenia (Bestelmeyer et al., 2006; Green et al., 2003; Loughland et al., 2002b, 2004; Phillips and David, 1998; Streit et al., 1997), we found that the patients' visual exploration was reduced as compared to healthy controls, as the patients' gaze remained on the identification area in both the action and the identification tasks whilst controls explored the whole object in the action naming task (see Figures 1 and 3). This result is consistent with the literature on impaired action processing in schizophrenia and it extends the impairment to visual exploration of objects in an action intention task. The notion of affordance, originally introduced by Gibson (1977) refers to the quality of an object, or an environment, that allows an individual to perform an action. Gibson defined affordances as all action possibilities, objectively measurable and independent of the individual's ability to recognize them, but always in relation to the actor and therefore dependent on their capabilities. The lack of exploration of objects in the action task, as compared to controls, suggest impaired perception of affordance in schizophrenia but this suggestion will have to be supported by other studies. Indeed, alternative explanations for the reduced exploration in patients with schizophrenia could be a lack of interest or a deficit in attention.

An explanation in terms of lack of interest is weakened by the fact that we observed the same pattern of results in in-patients and in out-patients. As out-patients are more stabilized in their pathology and they are less medicated than in-patients, and some of them have a working activity or participate to programs of cognitive rehabilitation, it can be expected that out-patients would perform more like healthy participants. It was not the case. We also found no correlation between the scan path variables and the antipsychotic medication.

It is known that patients with schizophrenia exhibit a higher sensitivity to distraction than healthy observers. For instance, in a series of experiments investigating attentional capture in schizophrenia, Ducato et al. (2008a, 2008b) reported that interference from a distractor occurring left or right of fixation was stronger in patients than in controls. Healthy participants were able to resist interference from a distractor when it always occurred at the same spatial location whilst patients exhibited the same magnitude of interference whether the distractor appeared randomly left or right of fixation or always left of fixation. In the present experiment, it might be that a salient feature in the object (e.g., a change in colour or in shape) captured automatically the patients' attention and that they found it difficult to disengage their attention from that salient feature. Impaired spatial attention, appearing in longer duration of attentional disengagement (reflected in the difference in response times between valid and invalid trials), has been reported in patients with schizophrenia with the Posner's paradigm (Posner et al., 1988; Wigal et al., 1997). However, this deficit in attentional disengagement has been found to be lateralized in patients with schizophrenia (occurring in one hemifield), it has not been observed in other studies (Liotti et al., 1993), and its duration is shorter than the presentation time used in our study.

Consistent with the literature on impaired explicit and implicit action processing in schizophrenia, we observed that patients did not move their gaze to the part used for an action on the different objects, as did controls, even though the instructions emphasized action recognition. We suggest that this result reflects impaired perception of affordance in schizophrenia.

Acknowledgements

The authors are grateful to all of the patients who accepted to take part in the study and the psychiatrists who gave access to their patients and their staff.

The study was funded by a PhD grant to the first author by the region Nord-Pas de Calais and the Lille University hospital.

References

- American Psychiatric Association. (1994). *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). American Psychiatric Press, Washington, DC.
- Bekkering, H., & Neggers, S. F. (2002). Visual search is modulated by action intentions. *Psychological Science*, 13(4), 370-374.
- Bestelmeyer, P. E., Tatler, B. W., Phillips, L. H., Fraser, G., Benson, P. J., & St.Clair, D. (2006). Global visual scanning abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 87(1-3), 212-222.
- Buccino, G., & Amore, M. (2008). Mirror neurons and the understanding of behavioural symptoms in psychiatric disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 21(3), 281-285.
- Castiello, U. (1999). Mechanisms of selection for the control of hand action. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(7), 264-271.
- Chao, L. L., & Martin, A. (2000). Representation of manipulable man-made objects in the dorsal stream. *Neuroimage*, 12(4), 478-484.
- Clementz, B. A., & Sweeney, J. A. (1990). Is eye movement dysfunction a biological marker for schizophrenia? A methodological review. *Psychological Bulletin*, 108(1), 77-92.

Craighero, L., Fadiga, L., Umiltà, C. A., & Rizzolatti, G. (1996). Evidence for visuomotor priming effect. *Neuroreport*, 8(1), 347-349.

Craighero, L., Bello, A., Fadiga, L., & Rizzolatti, G. (2002). Hand action preparation influences the responses to hand pictures. *Neuropsychologia*, 40(5), 492-502.

Creem, S. H., & Proffitt, D. R. (2001). Grasping objects by their handles: a necessary interaction between cognition and action. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 27(1), 218-228.

Daprati, E., Nico, D., Franck, N., & Sirigu, A. (2003). Being the agent: memory for action events. *Consciousness and Cognition*, 12(4), 670-683.

Delevoeye-Turrell, Y., Thomas, P., & Giersch, A. (2006). Attention for movement production: Abnormal profiles in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 84(2-3), 430-432.

Delevoeye-Turrell, Y., Giersch, A., Wing, A. M., & Danion, J. M. (2007). Motor fluency deficits in the sequencing of actions in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 116(1), 56-64.

Ducato, M. G., Thomas, P., Monestes, J. L., Desprez, P., & Boucart, M. (2008a). Attentional capture in schizophrenia and schizotypy: effect of attentional load. *Cognitive Neuropsychiatry*, 13(2), 89-111.

Ducato, M. G., Michael, G. A., Thomas, P., Desprez, P., Monestes, J. L., Loas, G., & Boucart, M. (2008b). Attentional capture in schizophrenia: failure to resist interference from motion signals. *Cognitive Neuropsychiatry*, 13(3), 185-209.

Ellis, R., & Tucker, M. (2000). Micro-affordance: the potentiation of components of action by seen objects. *British Journal of Psychology*, 91(4), 451-471.

Enticott, P. G., Hoy, K. E., Herring, S. E., Johnston, P. J., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2008). Reduced motor facilitation during action observation in schizophrenia: a mirror neuron deficit? *Schizophrenia Research*, 102(1-3), 116-121.

Franck, N., Farrer, C., Georgieff, N., Marie-Cardine, M., Daléry, J., D'Amato, T., & Jeannerod, M. (2001). Defective recognition of one's own actions in patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 158(3), 454-459.

Gerlach, C., Law, I., Gade, A., & Paulson, O. B. (2002). The role of action knowledge in the comprehension of artefacts-a PET study. *Neuroimage*, 15(1), 143-152.

Gibson, J. J. (1977). *The Theory of Affordances*. In *Perceiving, Acting, and Knowing*, (Eds.), Robert Shaw and John Bransford.

Green, M. J., Williams, L. M., & Davidson, D. (2003). Visual scanpaths to threat-related faces in deluded schizophrenia. *Psychiatry Research*, 119(3), 271-285.

Grèzes, J., & Decety, J. (2002). Does visual perception of object afford action? Evidence from a neuroimaging study. *Neuropsychologia*, 40(2), 212-222.

Grèzes, J., Tucker, M., Armony, J., Ellis, R., & Passingham, R. E. (2003). Objects automatically potentiate action: an fMRI study of implicit processing. *The European Journal of Neuroscience*, 17(12), 2735-2740.

Grootens, K. P., Vermeeren, L., Verkes, R. J., Buitelaar, J. K., Sabbe, B. G., Van Veelen, N., Kahn, R. S., & Hulstijn, W. (2009). Psychomotor planning is deficient in recent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 107(2-3), 294-302.

Hannus, A., Cornelissen, F. W., Lindemann, O., & Bekkering, H. (2005). Selection-for-action in visual search. *Acta Psychologica*, 118(1-2), 171-191.

Harris, M. S., Reilly, J. L., Thase, M. E., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2009). Response suppression deficits in treatment-naïve first-episode patients with schizophrenia, psychotic bipolar disorder and psychotic major depression. *Psychiatry Research*, 170(2-3), 150-156.

Henderson, J. M. (2003). Human gaze control during real-world scene perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(11), 498-504.

Iacoboni, M., Molnar-Szakacs, I., Gallese, V., Buccino, G., Mazziotta, J. C., & Rizzolatti, G. (2005). Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biology*, 3(3), e79.

Jogems-Kosterman, B. J., Zitman, F. G., Van Hoof, J. J., & Hulstijn, W. (2001). Psychomotor slowing and planning deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48(2-3), 317-333.

Kay, S. R., Opler, L. A., & Fiszbein, A. (1986). *Positive and negative syndrome scale (PANSS)*. Multi-Health Systems Inc, North Tonawanda, New-York.

Keedy, S. K., Ebens, C. L., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2006). Functional magnetic resonance imaging studies of eye movements in first episode schizophrenia: smooth pursuit, visually guided saccades and the oculomotor delayed response task. *Psychiatry Research*, 146(3), 199-211.

Liotti, M., Dazzi, S., & Umiltà, C. (1993). Deficits of the automatic orienting of attention in schizophrenic patients. *Journal of Psychiatric Research*, 27(1), 119-130.

Loughland, C. M., Williams, L. M., & Gordon, E. (2002a). Schizophrenia and affective disorder show different visual scanning behaviour for faces: a trait versus state-based distinction? *Biological Psychiatry*, 52(4), 338-348.

Loughland, C. M., Williams, L. M., & Gordon, E. (2002b). Visual scanpaths to positive and negative facial emotions in an outpatient schizophrenia sample. *Schizophrenia Research*, 55(1-2), 159-170.

Loughland, C. M., Williams, L. M., & Harris, A. W. (2004). Visual scanpath dysfunction in first-degree relatives of schizophrenia probands: evidence for a vulnerability marker? *Schizophrenia Research*, 67(1), 11-21.

Manor, B. R., & Gordon, E. (2003). Defining the temporal threshold for ocular fixation in free-viewing visuocognitive tasks. *Journal of Neuroscience Methods*, 128(1-2), 85-93.

Minassian, A., Granholm, E., Verney, S., & Perry, W. (2005). Visual scanning deficits in schizophrenia and their relationship to executive functioning impairment. *Schizophrenia Research*, 74(1), 69-79.

Obayashi, S., Msatsushima, E., Ando, H., Ando, K., & Kojima, T. (2003). Exploratory eye movements during the benton visual retention test: characteristics of visual behavior in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 57(4), 409-415.

Pantelis, C., Barnes, T. R., Nelson, H. E., Tanner, S., Weatherley, L., Owen, A. M., & Robbins, T. W. (1997). Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain*, 120(10), 1823-1843.

Phillips, M. L., & David, A. S. (1998). Abnormal visual scan paths: a psychophysiological marker of delusion in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 29(3), 235-245.

Posner, M., Early, T. S., Reiman, E., Pardo, P. J., & Dhawan, M. (1988). Asymmetries in hemispheric control of attention in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 45(9), 814-821.

Streit, M., Wölwer, W., & Gaebel, W. (1997). Facial-affect recognition and visual scanning behaviour in the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 24(3), 311-317.

Sweeney, J. A., Luna, B., Srinivasagam, N. M., Keshavan, M. S., Schooler, N. R., Haas, G. L., & Carl, J. R. (1998). Eye tracking abnormalities in schizophrenia: evidence for dysfunction in the frontal eye fields. *Biological Psychiatry*, 44(8), 698-708.

Tucker, M., & Ellis, R. (1998). On the relations between seen objects and components of potential actions. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 24(3), 830-846.

Tucker, M., & Ellis, R. (2001). The potentiation of grasp types during visual object categorization. *Visual Cognition*, 8(6), 769-800.

Tucker, M., & Ellis, R. (2004). Action priming by briefly presented objects. *Acta Psychologica*, 116(2), 185-203.

Wigal, S. B., Swanson, J. M., & Potkin, S. G. (1997). Lateralized attentional deficits in drug-free and medicated schizophrenic patients. *Neuropsychologia*, 35(12), 1519-1525.

Zalla, T., Posada, A., Franck, N., Georgieff, N., & Sirigu, A. (2001). A component analysis of action planning processes in schizophrenia: A comparison with patients with frontal lobe damage. *Cognitive Neuropsychiatry*, 6(4), 271-296.

ÉTUDE 4

Eye movements during picture exploration and natural action in schizophrenia

In preparation

**Eye movements during picture exploration and natural action in
schizophrenia**

In preparation

Keywords: schizophrenia, eye movements, visual exploration, attention, action
planning

Abstract

Introduction: Visual scanning and planning of actions are widely reported to be abnormal in schizophrenia. In most of previous studies monitoring eye movements in patients with schizophrenia, visual scan paths have been examined under free viewing condition. The present study was designed (1) to assess whether abnormalities in visual exploration in schizophrenia generalize to active viewing tasks, and (2) to examine whether disturbances in action sequencing in patients with schizophrenia are reflected in their visual scanning pattern while executing natural tasks.

Methods: Visual scan paths were monitored in twenty-one patients with schizophrenia and twenty-one healthy controls. Participants performed several tasks in which they were asked either to (1) look at a scene on a computer screen (2D free exploration) and (2) look at a real scene on a table (3D free exploration). Then, participants performed other “active viewing” tasks: (1) picturing themselves making a sandwich in front of a computer screen (2D active exploration) and (2) making a sandwich or accomplishing a task with unfamiliar objects (3D active exploration). Temporal and spatial characteristics of scan paths were compared for each group and task.

Results: Our results indicate that patients with schizophrenia exhibited abnormalities in the 2D and 3D free viewing conditions. Patients with schizophrenia showed also difficulties in unfamiliar task.

Conclusion: Patients with schizophrenia seem to present a deficient planning but intact motor action in the more complex unfamiliar task.

1. Introduction

Many everyday activities depend on the capacity to organize and execute motor sequences. Disturbances of action production in patients with schizophrenia have been observed in various forms, such as poverty of action, disorganization behavior, stereotyped and incoherent actions. Psychomotor slowing is also considered as an important clinical characteristic of schizophrenia, but its exact nature remains unclear as it involves multiple aspects such as goal selection, inhibition, planning, sequencing and execution.

Several studies have provided evidence of psychomotor slowing and planning deficits in schizophrenia. Jogems-Kosterman et al. (2001) have analyzed performance on a simple line-copying task and a more complex figure-copying task. They reported that patients with schizophrenia were clearly slower in both copying tasks compared with healthy participants. This slowing was found in both initiation time, i.e. before starting an action, and movement time, i.e. during the execution period. Moreover, increased figure complexity or decreased familiarity prolonged the initiation time. Grootens et al. (2009) have demonstrated that psychomotor planning deficits were already present in the early stages of schizophrenia and involved deficient planning but intact motor action. Indeed, in figure-copying tasks, patients with recent-onset schizophrenia were significantly slower than controls in the initiation of motor actions as soon as they encountered a minor increase in complexity, such as unfamiliar figures or the planning of a motor sequence. Zalla et al. (2001, 2006) investigated the ability of patients with schizophrenia to organize action knowledge and elaborate a plan of action. Participants had to arrange in the appropriate order cards on which component actions belonging to different familiar sequences were written (action-sequencing task, Zalla et

al., 2001) or pictures representing actions and events to create a story (picture-sequencing task, Zalla et al., 2006). Their findings suggested that patients with schizophrenia are impaired in the sequential organization of action events. Using a sequential pointing task, Delevoeye-Turrell et al. (2007) have shown that patients with schizophrenia executed the sequences less fluently than controls particularly when action sequences were required, and the patients' fluency deficit increased with sequence complexity. Specific planning deficits in schizophrenia have also been found using explicit tasks for planning ability, such as the Tower of London. It is a task in which a set of balls have to be re-ordered so that their positions match a certain goal arrangement. Furthermore, in a computerized version of the Tower of London, Pantelis et al. (1997) have found that increased task complexity prolonged the duration of the execution period more strongly in patients with schizophrenia than in healthy participants. This result suggests that patients needed more time during the task for further planning and monitoring of their movements. To our knowledge, despite many works on action planning deficits in schizophrenia, the ability of these patients to plan and to accomplish a sequence of actions has not yet been studied using the eye movement recording.

In healthy participants, the patterns of eye movement have been studied in several active tasks, such as walking (Patla & Vickers, 1997), driving (Land & Lee, 1994), playing ball games (Land & McLeod, 2000), and ordinary everyday activities like hand-washing (Pelz & Canosa, 2001), making tea (Land et al., 1999) or making sandwiches (Hayhoe et al., 2000, 2003), see also Land, 2006 for a review. Each task has a characteristic and flexible pattern of eye movements that accompanies it, and this pattern is similar between individuals. Participants make regular and stereotyped

fixation sequences as they accomplish the task. The eyes rarely visit objects that are irrelevant to the action. The most important finding of these task-oriented studies is that the fixations are precisely linked, in time, to the actions, such placing or grasping an object. Indeed, gaze moves to locations where information critical for manipulation is obtained, and fixation precedes action by a short interval, usually less than a second (Hayhoe et al., 2003; Johansson et al., 2001; Land et al., 1999). Observers appear to use gaze to select the specific information required for a point in the task. This aspect of natural behavior has been called a “just-in-time” strategy (Ballard et al., 1995).

We have chosen to examine the pattern of eye movements in schizophrenia in the sandwich-making task (Hayhoe et al., 2003) as its pattern is well known in healthy observers. Two levels of organization can be considered in this kind of task. There are the individuals actions themselves (e.g., pick up the knife), and there is the sequence of actions, the “script” of the entire task. The specific roles of fixations can be classified into four categories, designed as “locating”, “directing”, “guiding” and “checking” (Land et al., 1999). *Locating* fixations are concerned with establishing the locations of objects for future use, though there is no associated motor activity at the time of the fixation. *Directing* fixations accompany either the movement of hand to contact an object or the movement of hand and object to a particular position. Only a fixation is involved, and the eye usually moves away from the object or set-down point just before the hand reaches it. The main function of the directing fixation seems be to provide fovea-centered goal-position information to guide the arm. *Guiding* fixations supervise the relative movements of two or three objects. Indeed, some guided actions can involve several objects, for example bread, knife and butter. The objects have to be guided relative to each other so that they make contact in an appropriate way. It usually involves a number of fixations that alternate between the different objects, and the

action is completed under visual control. *Checking* fixations determine whether some particular condition is met, prior to the termination of the action. These checking operations require either a long fixation or a series of repeated fixations on an appropriate region of an object.

Moreover, in these two studies on food preparation, there were periods of search, in particular before the task proper began. During these time periods, objects were located and at least some of their positions were memorized, but without any manipulative action. Then, more commonly, both hands were engaged with the same object, and in a few cases, the two hands had separate roles. Very few irrelevant objects are fixated during the execution of the task in healthy participants. Indeed, gaze moved from one task-relevant object to the next, ignoring all other objects not involved in the task, even when they were salient objects in the environment. The proportion of task-irrelevant objects viewed has been found to be under 5 %. In a sandwich-making experiment (Hayhoe et al., 2003), half of the objects on the table were task-irrelevant (e.g., forks, pliers, scotch tape...). Before the beginning of the task, the eyes were scanning the table, and 48 % of subjects' fixations went to the irrelevant objects. Then, during task performance, this proportion went down to 16 %. This represented a shift from a salience-driven to a task-driven basis for selecting fixation targets. The authors have concluded that, in real tasks, the eyes are driven much more by top-down information from the script of the activity, and very little by the "intrinsic salience" of objects in the scene. They have also observed that the eyes deal with one object at a time. This corresponds to the duration of the manipulation of that object, and can involve a number of fixations on different parts of the object. These findings emphasize the point that gaze and actions are temporarily bound to single objects, or sometimes

object combinations, for example jar and lid, and that the “script” of the overall action consists of a list of objects to be located and the acts to be performed on them.

Another observation, in the study of Pelz & Canosa (2001), has suggested that individuals might be planning movements several seconds ahead in natural behavior. In this study of gaze during a hand-washing task, as participants approached to wash basin, they fixated the tap, soap, and paper towels in sequence, before returning to fixate the tap to guide contact with the hand. These fixations on objects that were not being manipulated, but would be grasped a few seconds later, were called “look-ahead” fixations. Participants did not look back at objects once they had finished with them, even if these objects remained in full view. Mennie et al. (2007) have shown that these look-ahead fixations prior to 20 % of the reaching and grasping movements, occurred on average 3 s before the reach, and that their frequency was influenced by task sequence, suggesting that they are purposeful and have a role in task planning. Similar look-ahead fixations have also been observed in tea-making (Land et al. 1999), in sandwich-making (Hayhoe et al., 2003), and in model-building task (Mennie et al., 2007).

It seems thus clear that in natural behavior, individuals plan actions ahead of time, and information acquired at an earlier point in time is used in this planning. Fixating the location of a future reach target seems to provide an accurate spatial memory representation that may facilitate the programming of the next saccade, the next reach, or both.

As regards the schizophrenia, eye movement abnormalities have been reported in this disease in visual exploration. Visual scan path abnormalities have even been proposed to serve as a trait marker for schizophrenia (Loughland et al., 2002a, 2004).

Studies monitoring eye movements have shown reduced visual scan paths on photographs of faces (Green et al., 2003; Loughland et al., 2002a, 2002b; Manor et al., 1999; Phillips & David, 1997, 1998 ; Streit et al., 1997; Williams et al., 1999), and various non-face stimuli such as complex scenes (Gaebel et al., 1987), geometric shapes (Kojima et al., 1992; Obayashi et al., 2003), Rorschach stimuli (Minassian et al., 2005), Rey figure stimulus (Manor et al., 1999), and photographs of landscapes, fractals, and meaningless patterns (Bestelmeyer et al., 2006). In most of these studies, visual scanning has been examined under free viewing conditions (Bestelmeyer et al., 2006; Green et al., 2003) and for some of them (Streit et al., 1997; Loughland et al., 2002a, 2002b), participants were asked to determine the facial expression.

Our study was designed (1) to assess whether abnormalities in visual exploration in schizophrenia generalize to active viewing tasks, and (2) to examine whether disturbances in action sequencing in patients with schizophrenia are reflected in their visual scanning pattern while executing natural tasks.

First, we have compared visual scan paths in two free viewing conditions and in two active viewing conditions on scene images (experiment 1, free vs. active conditions). Secondly, participants had to make natural tasks with familiar or unfamiliar objects, thus the planning demand is manipulated by varying the familiarity and the complexity of the tasks (experiment 2, familiar vs. unfamiliar tasks). We have so compared the performance durations of participants in both tasks and their visual scan paths to test the hypothesis of a basic psychomotor slowing and a deficit in planning and organization of action in the patient group.

Based on previous findings, especially the reduced visual exploration, the fact that patients with schizophrenia appear to exhibit significant problems with the planning

and organization of action, and that these patients show an exaggerated susceptibility to distraction known for several decades (Ludwig et al., 1963, 1962; authors found that patients were less adept than controls at discriminating signals from irrelevant noise, see also Ducato et al., 2008a, 2008b, in attentional capture paradigms), we expected that patients would explore less, and exhibit less fixations to the relevant objects than controls, and the familiar task would be better accomplished than the unfamiliar task.

2. Experiment 1: Free vs. Active viewing and 2D vs. 3D viewing

2. 1. Method

2.1.1. Participants

Twelve out-patients who fulfilled DSM–IV diagnostic criteria for schizophrenia (American Psychiatric Association, 1994) and twelve healthy control participants without a family history of mental illness took part in the experiment. Patients were recruited from the psychological centre in Béthune (France). Control participants were age and sex-matched students and members of the medical staff. Inclusion criteria for all groups were normal or corrected-to-normal vision (assessed by the Snellen chart). Exclusion criteria were recent history of substance abuse, ocular disease, epilepsy and other neurological disorders, and failure to understand the instructions. After interview, schizophrenic symptoms were rated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay et al., 1986). The study was approved by the local Ethics Committee.

Informed consent was obtained from all participants. Group characteristics are summarized in Table 2.1.

Table 2.1: Means and standard deviations (S.D.) of participant demographics.

	Patients N=12	Controls N=12
	Mean (S.D.)	Mean (S.D.)
Age (years)	35.1 (7.9)	34.0 (9.6)
Gender (Male/Female)	10 M / 2 F	10 M / 2 F
Antipsychotic medication (mg chlorpromazine Eq)	823.9 (377.3)	-
Benzodiazepine medication (mg diazepam Eq)	263.7 (112.8)	-
Illness duration (years)	11.7 (8.2)	-
PANSS positive symptoms	14.6	-
PANSS negative symptoms	14.9	-
PANSS general psychopathology	23.4	-

2.1.2. Stimuli

Four different scene layouts have been built containing task-relevant objects (n=7) required to make a butter and jelly sandwich and to pour a glass of water and task-irrelevant objects (n=7). All objects were laid out on the table. When the participant was seated at the table, with all objects within reach, the plate close to the observer subtended about 20° of visual angle, and the butter and jelly subtended about 7°. All objects were located within region covering 90°.

These scenes were also photographed. The scene pictures were 768 pixels in height and 1024 pixels in width, and subtended a vertical angle of 21° and a horizontal visual angle of 29° at a viewing distance of 60 cm (Figure 2.1).



Figure 2.1: Example of scene layout used in this experiment.

The scene contained both task-relevant (*bread, butter, jelly, knife, plate, glass, water bottle*) and irrelevant (*fork, tool, plug, tape measure, stapler, soda, spice jar*) objects.

2.1.3. Equipment

Visual scan paths were collected monocularly. Monocular (right) eye position was monitored using a Senso-Motoric Instruments (iViewX HED) eye tracker with a scene camera. The video based eye tracker is head-mounted, using infrared reflection to provide an eye-in-head signal at a sampling rate of 200 Hz and accuracy about 1° . The scene camera mounted on the head was positioned so that its field of view was coincident with the observer's line of sight. Calibration was performed using a five-point grid. Following calibration, the eye tracker creates a cursor, indicating eye-in-head position, that is merged with the video from the scene camera. The scene camera moves with the head, so the eye-in-head signal indicates the gaze point with respect to the world. The eye tracker provides thus a video record of eye position from the

participant's perspective on the scene. The video records were analyzed on a frame-by-frame basis, recording the time of initiation and termination of each eye and hand movement, the location of the fixations, and the nature of the hand actions.

2.1.4 Procedure

Participants wore an eye tracker mounted on the head, and were seated in front of a computer screen or a table with the objects required for accomplishing the task. Participants started with two “free viewing” tasks in which they were asked to (1) look at a scene on a computer screen for 10 sec (2D passive exploration) and (2) look at a real scene on a table for 10 sec (3D passive exploration). Then, participants performed two other “active viewing” tasks: (1) picturing themselves making a butter and jelly sandwich and to pour a glass of water in front of a computer screen (2D active exploration) and (2) making a butter and jelly sandwich and to pour a glass of water (3D active exploration). For imagined movement task (2D active exploration), timing began when the experimenter said “go”, and stopped when the participant said “stop” upon completing imagined action. The order of tasks was randomized.

Before the experiments, the layout was occluded by a black screen (for the two 2D conditions) or a white board (for the two 3D conditions) showing the five calibration points, enabling the participants to be calibrated on the plane of the working surface. Once the calibration was completed, these were removed, and participants immediately started the task. A re-calibration procedure was performed after each task. The entire session lasted approximately 30 minutes.

2.1.5. Data analysis

Temporal and spatial characteristics of scan paths were extracted for each group of participants and each task. The temporal scan path variable was the fixation duration. In order to examine the spatial properties of visual exploration, the gaze duration on relevant and irrelevant objects was determined. Eye movement variables were submitted to analyses of variance (ANOVA). Possible confounding effects of age, illness duration, and medication were examined. ANOVAs (using the software STATISTICA 7.1) were carried out on different dependent variables (fixation durations and gaze durations on relevant and irrelevant objects).

2.2. Results

The recruitment of patients is not completed. The first preliminary results are presented.

2.2.1. Fixation durations

Differences in scanning behaviour between patients and controls were examined in a $2 \times 2 \times 2$ repeated measures multivariate ANOVA conducted for average fixation durations, with group (Patients, Controls) as the between-subjects factor, and task (free viewing, active viewing tasks) and viewing type (2D, 3D) as the within-subjects variables (Figure 2.1).

The analysis showed a significant main effect of group [$F(1, 22) = 25.0$, $p < 0.0001$], of task [$F(1, 22) = 36.0$, $p < 0.0001$], and of viewing type [$F(1, 22) = 15.4$, $p < 0.001$] on the fixation durations. There was also a significant interaction between group and task [$F(1, 22) = 17.8$, $p < 0.001$]. Patients with schizophrenia exhibited longer fixation durations in the two free viewing conditions [2D, $F(1, 22) = 35.9$, $p < 0.0001$ and 3D, $F(1, 22) = 23.2$, $p < 0.0001$], but did not differ from controls in the two active viewing conditions [2D, $F(1, 22) = 0.7$, $p = 0.4$, ns, and 3D, $F(1, 22) = 2.3$, $p = 0.1$, ns].

A separate analysis for patients and controls showed that, for patients, the fixation durations did not differ in all experimental conditions, whilst controls made longer fixation durations in active viewing conditions and particularly in the 2D active viewing (Table 2.2).

Figure 2.1: Fixation durations for patients and controls as a function of the task and the viewing type, * $p < 0.0001$.

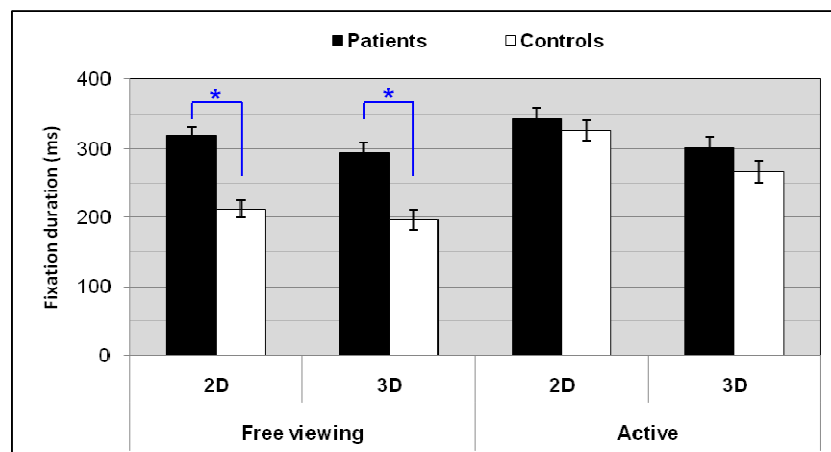


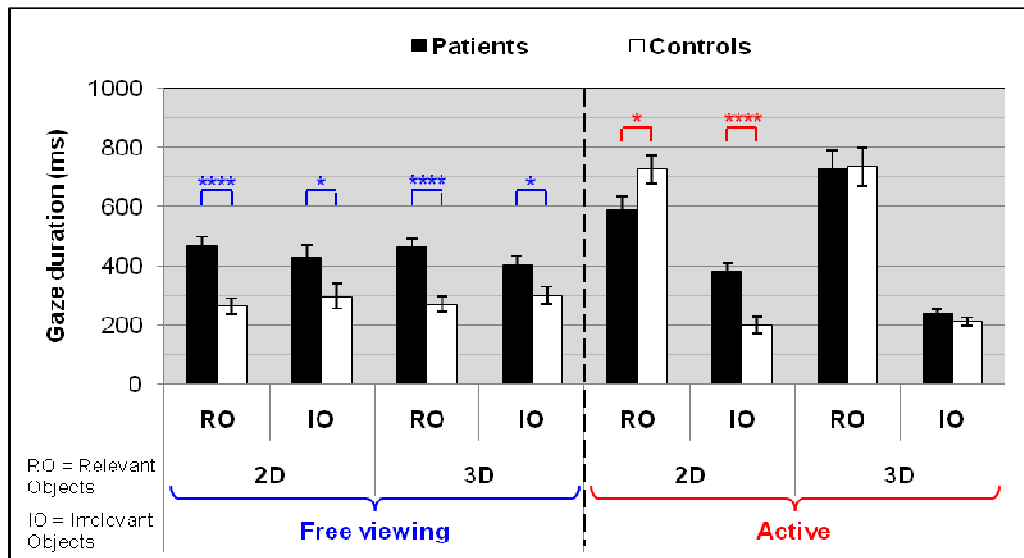
Table 2.2: Comparisons of fixation durations as a function of the two groups and experimental condition, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$.

Experimental condition	ANOVA $F(1, 22)$	
	Patients	Controls
2D, Free vs. Active	2.3 ns	47.1 ****
3D, Free vs. Active	0.1 ns	11.9**
Free viewing, 2D vs. 3D	2.5 ns	1.0 ns
Active, 2D vs. 3D	4.0 ns	7.9 **

2.2.2. Gaze durations on relevant and irrelevant objects

A 2 (groups: Patients, Controls) \times 2 (tasks: Free, Active) \times 2 (viewing type: 2D, 3D) \times 2 (objects: Relevant, Irrelevant) ANOVA, conducted for average gaze durations, showed a significant main effect of group [$F(1, 22) = 23.1, p < 0.0001$], of task [$F(1, 22) = 56.2, p < 0.0001$], and of objects [$F(1, 22) = 128.1, p < 0.0001$] on the gaze durations. There was no significant main effect of viewing type (2D, 3D) [$F(1, 22) = 0.1, p = 0.9$]. Moreover, there was a significant interaction between group, task and objects [$F(1, 22) = 9.2, p < 0.007$] (Figure 2.2).

Figure 2.2: Gaze durations for patients and controls as a function of the task and the viewing type, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$.



Free viewing conditions

Patients with schizophrenia exhibited longer gaze durations than controls on objects in general, in two free viewing conditions [2D, relevant objects, $F(1, 22) = 30.7$, $p < 0.0001$; 2D, irrelevant objects, $F(1, 22) = 4.8$, $p < 0.05$ – 3D, relevant objects, $F(1, 22) = 25.2$, $p < 0.0001$; 3D, irrelevant objects, $F(1, 22) = 6.6$, $p < 0.02$].

Patients and controls looked equally at relevant and irrelevant objects in two free viewing conditions [**Patients**, 2D, relevant vs. irrelevant objects, $F(1, 22) = 0.6$, $p = 0.4$, ns; 3D, relevant vs. irrelevant objects, $F(1, 22) = 2.4$, $p = 0.1$, ns – **Controls**, 2D, relevant vs. irrelevant objects, $F(1, 22) = 0.4$, $p = 0.6$, ns; 3D, relevant vs. irrelevant objects, $F(1, 22) = 0.6$, $p = 0.5$, ns].

Active viewing conditions

There is only one difference between the two groups. Patients with schizophrenia exhibited longer gaze durations than controls on irrelevant objects in 2D

active viewing condition [2D, irrelevant objects, $F(1, 22) = 18.9, p < 0.001$], whereas controls made longer gaze durations on relevant objects in the same viewing condition [2D, relevant objects, $F(1, 22) = 4.3, p < 0.05$]. Patients did not differ from controls in the real 3D task [relevant objects, $F(1, 22) = 0.01, p = 0.9, ns$; 3D, irrelevant objects, $F(1, 22) = 1.8, p = 0.2$].

Patients and controls looked more at relevant objects in two active viewing conditions [**Patients**, 2D, relevant vs. irrelevant objects, $F(1, 22) = 11.9, p < 0.01$; 3D, relevant vs. irrelevant objects, $F(1, 22) = 51.1, p < 0.0001$ – **Controls**, 2D, relevant vs. irrelevant objects, $F(1, 22) = 77.1, p < 0.0001$; 3D, relevant vs. irrelevant objects, $F(1, 22) = 58.4, p < 0.0001$].

Free vs. Active viewing conditions

As controls, patients looked more at relevant objects in two active viewing conditions, and looked fewer at irrelevant objects in the real task (Table 2.3).

Table 2.3: Comparisons of gaze durations as a function of the two groups and experimental condition, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$.

Free vs. Active Viewing condition, ANOVA $F(1, 22)$				
	2D		3D	
	Relevant Objects	Irrelevant Objects	Relevant Objects	Irrelevant Objects
Patients	6.0 *	0.8 ns	17.6 ***	24.0 ****
Controls	93.8 ****	4.4 *	54.6 ****	6.4 *

2.2.3. Clinical data

Possible confounding effects of medication, illness duration, and positive and negative symptom categories (indexed by PANSS) were examined. No significant correlation was found between any scan path variable and medication, illness duration, or symptom categories.

3. Experiment 2: Familiar task vs. unfamiliar task

3.1. Method

3.1.1. Participants

Nine out-patients who fulfilled DSM–IV diagnostic criteria for schizophrenia (American Psychiatric Association, 1994) and nine healthy control participants without a family history of mental illness took part in this experiment. Patients were recruited from the psychological centre in Béthune (France). Control participants were age and sex-matched students and members of the medical staff. Inclusion and exclusion criteria for all groups were the same than previously. Patients underwent clinical assessment with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay et al., 1986). The study was approved by the local Ethics Committee. Informed consent was obtained from all participants. Group characteristics are summarized in Table 3.1.

Table 3.1: Means and standard deviations (S.D.) of participant demographics.

	Patients N=9	Controls N=9
	Mean (S.D.)	Mean (S.D.)
Age (years)	34.6 (5.5)	33.2 (3.2)
Gender (Male/Female)	9 M / 0 F	9 M / 0 F
Antipsychotic medication (mg chlorpromazine Eq)	437.5 (242.8)	-
Benzodiazepine medication (mg diazepam Eq)	219.6 (155.4)	-
Illness duration (years)	11.8 (3.2)	-
PANSS positive symptoms	13.6	-
PANSS negative symptoms	15.3	-
PANSS general psychopathology	24.7	-

3.1.2. Stimuli

The scene layouts were the same as those used in Experiment1 with objects required (n=7) to make a butter and jelly sandwich and to pour a glass of water, and objects irrelevant to the task (n=7). The objects were laid out on the table. The arrangement of the objects is shown in Figure 2.1.

A display model and several pieces from a child's construction set were located in containers situated on another table. A total of nine plastic containers were put on the table in front of the participant. Three containers held the model pieces that had to be manipulated, two contained screws and nuts respectively, and four contained distractor pieces. All the containers were within reach of the participants. Figure 3.1 illustrates the layout of all pieces on the table.



Figure 3.1: Arrangement of all pieces from a child's construction set used in this experiment.

The scene contained both task-relevant (*model pieces, screws, nuts*) and irrelevant (*2 other pieces from construction set no necessary, 2 different kind of paperclip*) objects.

3.1.3. Equipment

The same eye tracker head-mounted was used in this experiment. Calibration was still performed using a five-point grid. As in the experiment 1, the video records were analyzed on a frame-by-frame basis, recording the time of initiation and termination of each eye and hand movement, the location of the fixations, and the nature of the hand actions.

3.1.4. Procedure

Participants wore an eye tracker mounted on the head, and were seated at a table with the objects required for accomplishing the task. They were thus free to make natural movements. Participants performed two “active viewing” tasks: (1) making a butter and jelly sandwich and to pour a glass of water (familiar task), and (2) taking four wooden slats from a child's construction set and then join them together using screws

and nuts according to a display model (unfamiliar task). The order of tasks was randomized.

Before the experiments, the layout was occluded by a white board showing the five calibration points, enabling the participants to be calibrated on the plane of the working surface. Once the calibration was completed, this was removed, and participants immediately began the task. A re-calibration procedure was performed after each task. The entire session lasted approximately 20 minutes.

3.1.5. Data analysis

Temporal and spatial characteristics of scan paths were extracted for each group of participants and each task. Temporal scan path variable was the fixation duration. In order to examine the spatial properties of visual exploration, the gaze duration on relevant and irrelevant objects was determined. Eye movement variables were submitted to analyses of variance (ANOVA). Possible confounding effects of age, illness duration, and medication were examined. ANOVAs (using the software STATISTICA 7.1) were carried out on different dependent variables (task duration, fixation durations, and gaze durations on relevant and irrelevant objects).

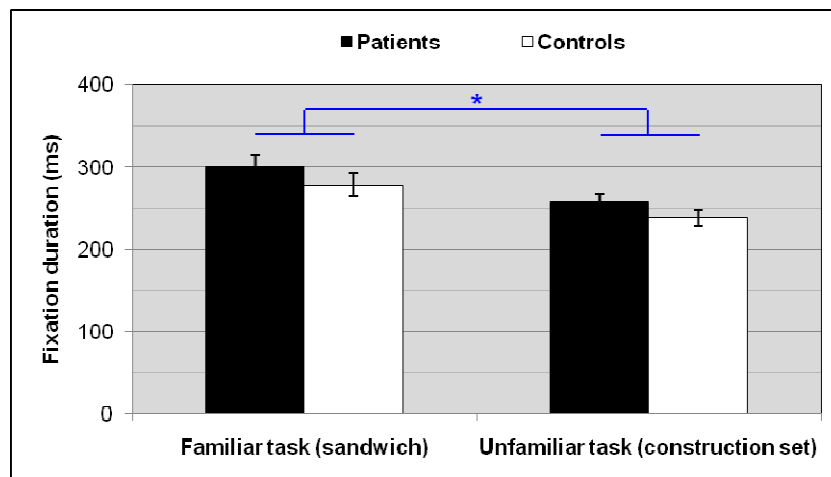
3.2. Results

The recruitment of patients is also not completed. The first preliminary results are so presented.

3.2.1. Fixation durations

Differences in scanning behaviour between patients and controls were examined in a 2×2 repeated measures multivariate ANOVA conducted for average fixation durations, with group (Patients, Controls) as the between-subjects factor, and task (familiar, unfamiliar tasks) as the within-subjects variables (Figure 3.2).

The analysis revealed no significant main effect of group [$F(1, 16) = 3.9, p = 0.1, ns$], but there was a significant main effect of task [$F(1, 16) = 9.2, p < 0.01$] on the fixation durations. Patients did not differ from controls in the two tasks [Familiar task, $F(1, 16) = 1.1, p = 0.3, ns$, and Unfamiliar task, $F(1, 16) = 2.2, p = 0.2, ns$]. Indeed, the two groups exhibited longer fixation durations in the familiar task [Patients, $F(1, 16) = 4.9, p < 0.05$, and Controls, $F(1, 16) = 4.4, p < 0.05$].

Figure 3.2: Fixation durations for patients and controls as a function of the task, * $p < 0.05$.

3.2.2. Performance task durations

Total task duration: A 2 (groups) \times 2 (tasks) ANOVA showed a significant main effect of group [$F(1, 16) = 14.9, p < 0.01$], and of task [$F(1, 16) = 21.0, p < 0.001$] on the task durations. There was a significant interaction between group and task [$F(1, 16) = 6.3, p < 0.05$]. For accomplishing the familiar task, patients needed on average 1.52 min against 1.19 min in the control group [$F(1, 16) = 9.7, p < 0.01$]. In the unfamiliar task, these values were 3.18 min for patients and 2.07 min for controls [$F(1, 16) = 10.7, p < 0.01$]. Thus, patients were slower than controls in both tasks.

A separate analysis for patients and controls showed that patients were longer in the unfamiliar task [familiar vs. unfamiliar task, $F(1, 16) = 25.2, p < 0.001$] whilst there was no significant difference between the two tasks for controls [$F(1, 16) = 2.1, p = 0.2, ns$].

Pre-task duration: We have also examined the visual scanning after the scene was initially exposed by removing the calibration display, and before the first reaching movements, which indicated that participants had begun the task. This time period was

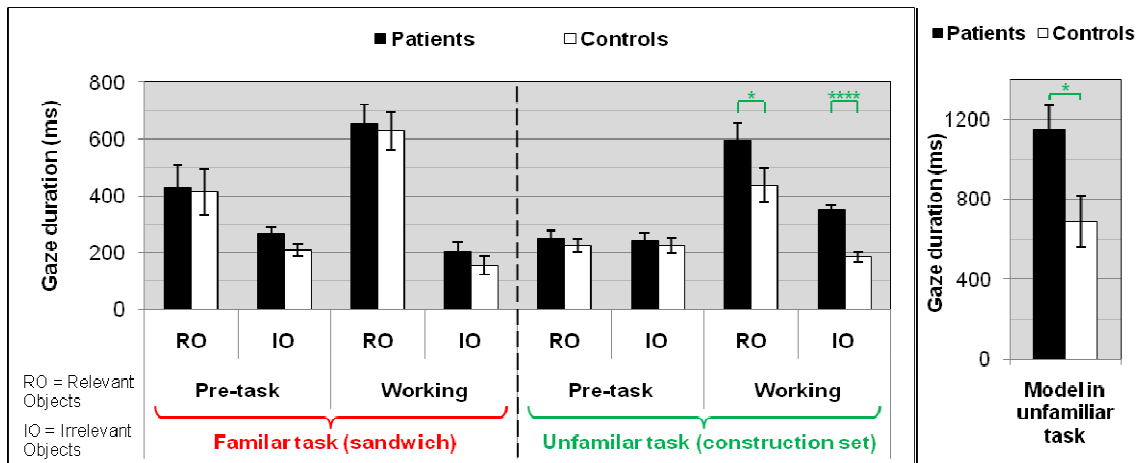
called “pre-task”. A 2 (groups) × 2 (tasks) ANOVA showed a significant main effect of group [$F(1, 16) = 74.0, p < 0.0001$], and of task [$F(1, 16) = 14.7, p < 0.01$] on the pre-task durations. Relative to controls, the pre-task was significantly longer in patients with schizophrenia both in the familiar task [$F(1, 16) = 15.0, p < 0.01$] and in the unfamiliar task [$F(1, 16) = 18.3, p < 0.001$], and the pre-task duration was even longer in the more complex unfamiliar task [Patients, Familiar vs. Unfamiliar task, $F(1, 16) = 11.4, p < 0.01$]. Indeed, patients needed on average 5.4 sec against 3.0 sec in the control group for making the first move in the familiar task. In the unfamiliar task, these values were 7.6 sec for patients and 4.2 sec for controls. Thus, patients were slower than controls in the pre-task.

3.2.3. Gaze durations on relevant and irrelevant objects

In order to examine the visual exploration on the objects, two time periods were determined for the two tasks: (1) the *pre-task*, i.e. period before the first reaching movement, and (2) the “*working*” period, i.e. when participants accomplished the task.

A 2 (groups: Patients, Controls) × 2 (tasks: Free, Active) × 2 (periods: Pre-task, Working) × 2 (objects: Relevant, Irrelevant) ANOVA, conducted for average gaze durations, showed a significant main effect of group [$F(1, 16) = 6.3, p < 0.05$], of task [$F(1, 16) = 4.5, p < 0.05$], of period [$F(1, 16) = 42.3, p < 0.0001$], and of objects [$F(1, 16) = 87.0, p < 0.0001$] on the gaze durations (Figure 3.3).

Figure 3.3: Gaze durations for patients and controls as a function of the task and on the display model in the unfamiliar task, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$.



Familiar task (sandwich)

Patients with schizophrenia did not differ from controls in the familiar task, all $F_s < 1$, $p = ns$. In the two time periods, the two groups made longer gaze durations on relevant objects [**Patients**, *pre-task*, relevant vs. irrelevant objects, $F(1, 16) = 3.7$, $p < 0.05$; *working*, relevant vs. irrelevant objects, $F(1, 16) = 39.3$, $p < 0.0001$ – **Controls**, *pre-task*, relevant vs. irrelevant objects, $F(1, 16) = 6.0$, $p < 0.05$; *working*, relevant vs. irrelevant objects, $F(1, 16) = 43.5$, $p < 0.0001$].

Moreover, patients and controls looked more at relevant objects when they accomplished the task [**Patients**, *relevant objects*, *pre-task* vs. *working*, $F(1, 16) = 4.7$, $p < 0.05$ – **Controls**, *relevant objects*, *pre-task* vs. *working*, $F(1, 16) = 4.2$, $p < 0.05$].

Unfamiliar task (construction set)

Patients with schizophrenia presented the same scanning pattern than controls in the *pre-task* in the unfamiliar task. The two groups looked at relevant and irrelevant

objects equally in this time period. Indeed, there is no significant difference between the two groups in the pre-task, all $F_s < 1$, $p = ns$.

In the working period, patients made longer gaze durations on relevant objects but also on irrelevant objects than controls [relevant objects, $F(1, 16) = 3.5$, $p < 0.05$; irrelevant objects, $F(1, 16) = 40.7$, $p < 0.0001$].

Moreover, patients looked more at relevant and irrelevant objects when they accomplished the task [*relevant objects*, pre-task vs. working, $F(1, 16) = 35.7$, $p < 0.0001$; *irrelevant objects*, pre-task vs. working, $F(1, 16) = 16.5$, $p < 0.001$], whereas controls looked only at relevant objects when they accomplished task [*relevant objects*, pre-task vs. working, $F(1, 16) = 13.4$, $p < 0.01$; *irrelevant objects*, pre-task vs. working, $F(1, 16) = 2.3$, $p = 0.1$, ns].

A separate ANOVA revealed that patients had to look more at display model than controls to accomplish correctly the task [$F(1, 16) = 6.5$, $p < 0.05$] (Figure 3.3).

3.2.4. Number of errors

If the participant used an irrelevant object, i.e. to grasp an irrelevant object, an error was recorded. The two groups did not make any mistake in the familiar task, but patients made significantly more mistakes than controls in the unfamiliar task [**Patients**, mean = 3.3 errors; **Controls**, mean = 0.4 errors; $F(1, 16) = 13.6$, $p < 0.01$].

3.2.5. “Look-ahead” fixations

The results are not significant yet, but patients seemed to make fewer look-ahead fixations than controls in the unfamiliar task.

3.2.6. Clinical data

Possible confounding effects of medication, illness duration, and positive and negative symptom categories (indexed by PANSS) were examined. No significant correlation was found between any scan path variable and medication, illness duration, or symptom categories.

4. Discussion

Much of the work on fixation patterns in scenes has been performed with 2D images. However, 2D images differ from the natural world (3D) in several ways, including the nature of the task demands and the dimensionality of the display. In natural behavior, fixation patterns are highly task dependent. To investigate the role of these factors in gaze patterns, we have monitored eye movements in both patients with schizophrenia and healthy participants under two free viewing conditions (2D and 3D) and under two active viewing conditions (2D and 3D) with scene images and real scenes as stimuli, in the experiment 1.

Consistent with previous eye movement studies using images as stimuli (e.g., Bestelmeyer et al., 2006), our results indicate that patients with schizophrenia exhibited abnormalities in the 2D and 3D free viewing conditions. Patients with schizophrenia showed longer fixation durations so fewer eye fixations than healthy controls in free viewing conditions, but they did not differ from controls in each active viewing condition (2D or 3D). Patients did not differ from controls in the real task (3D active condition) in which both groups looked more at relevant objects to accomplish the action, ignoring the distractors. This result can be related to studies on attentional control and cognitive flexibility in schizophrenia (Ducato et al., 2008b; Granholm et al., 1999). Indeed, patients with schizophrenia are able to normalize their pattern of exploration when they are actively involved in more demanding tasks (Delerue et al., 2010; Kurachi et al., 1994; Tonoya et al., 2002). Our first preliminary results showed also that the patients' visual pattern improved in the 2D active condition. However, patients looked less at task-relevant objects and looked more at distractors than controls in this task, in which participants were asked to picture themselves making a sandwich in moving eyes to task-relevant objects on an image. Other studies (Danckert et al., 2002; Maruff et al., 2003) have assessed the ability of patients with schizophrenia to perform a motor imagery task. Patients had to imagine making movements to target circles of varying sizes. These two studies have reported deficits in motor imagery in these patients. The degree of impairment in imagined movements was not correlated with symptom profile (Danckert et al., 2002). However, in a separate study, patients with and without passivity delusions were tested using a similar motor imagery task, and only the patients with passivity delusions showed a specific impairment in the execution of imagined motor sequences (Maruff et al., 2003). These authors have found an impairment in the ability to generate or make use of internal models of intended

actions. This impairment is likely to reflect dysfunction in parietal association cortices that have been shown to be crucial for making use of internal models of goal-directed movements.

As we have shown that patients with schizophrenia are able to normalize their pattern of exploration as a function of task demands and attentional load, our experiment 2 was designed to study the planning deficits in schizophrenia in eye movement patterns. Thus, we have monitored eye movements in both patients with schizophrenia and healthy participants under two active viewing conditions in which participants had to accomplish a familiar task (sandwich-making task) and a unfamiliar task (model-building task). These preliminary results show that patients were slower than controls in both tasks. Patients were also significantly slower than controls in the initiation of motor actions (or pre-task) both in the familiar task and in the unfamiliar task, and the pre-task duration was even longer in the more complex unfamiliar task. These results are consistent with the previous studies showing a general psychomotor slowing in schizophrenia (Jogems-Kosterman et al., 2001). Longer initiation times, when the task became more complex, suggest increased difficulties in preplanning the entire sequence before its initiation. Thus, a variable that influences the time to plan an action sequence is the familiarity. However, when the task was more difficult, the patients did not seem to use more initiation time to memorize and plan the required actions. Indeed, patients performed relatively worse in the unfamiliar task, that is, patients made more mistakes than controls to copy the display model. Problems in the planning of movements in schizophrenia could result from the effects of the complexity and unfamiliarity that are greater in patients with schizophrenia. These observations are consistent with the works demonstrating that complexity increased planning deficits

(Jogems-Kosterman et al., 2001; Grootens et al., 2009; Pantelis et al., 1997). A study using the Tower of London task (Pantelis et al., 1997) has mentioned the possibility that patients with schizophrenia may not plan the required sequence of actions fully in advance, which was supported by their finding that these patients needed more moves to complete the trials and produced fewer perfect solutions. In our study, patients presented an exploration pattern quite similar to controls in the familiar task, but showed scanning differences in the unfamiliar task. Indeed, in the unfamiliar task, patients looked more at distractors, but they also needed to look more at task-relevant objects than controls in the execution period. One explication could be that the sandwich-task is a well-learned task, a familiar daily activity involving a lower demanding task. Furthermore, patients with schizophrenia seem to make fewer “look-ahead” fixations in the unfamiliar task. This suggests that patients tend to plan their actions less in advance in the case of the more complex and unfamiliar task. Hayhoe et al. (2003) and Land et al. (1999) have observed that about a third of the reaching and grasping movements were preceded by a fixation on the object a few seconds earlier. Thus, patients seem to establish a less efficient planning strategy. It has recently been reported that a patient with action disorganization syndrome, resulting from lesions in the frontal cortex, produced fewer anticipatory fixations in a tea-making task (Forde et al., 2010), and failure to complete behavioral routines is attributed to degradation of stored action schema (Humphreys & Forde, 1998). For example, if patients have degraded stored action schema, their eye movements may be less constrained by the task and more likely to be driven by salient objects in the environment. Land et al. (1999) have challenged the idea that everyday tasks are automatic in the sense that they normally require no on-line monitoring or feedback from “higher-level” control systems, such as the Supervisory Attentional System (SAS) of the Norman and Shallice

(1986) control of action model. The SAS is a “higher-level” executive system that normally guides behavior in non-routine situations. According to this model, willed and automatic actions are controlled at different levels depending on the degree of task difficulty and complexity. When the action involves a well-learned, rehearsed or automatic response, the control operates at a lower level and an appropriate action is selected. When the action is novel or complex, the SAS is required for selection of a desired response sequence. It is thus involved particularly in tasks demanding initiation, planning, mental set-shifting, strategy allocation, monitoring and inhibition. Consequently, impairment in this system would be expected to result in the inability to formulate a goal, to plan and to choose between alternative sequences of behavior in order to reach a particular goal. The results obtained with the Tower of London task strongly suggest that the SAS planning function is impaired in schizophrenia (Marczewski et al., 2001). Our results in patients, in the unfamiliar task, could be plausibly understood as a failure at the level of the SAS.

Our results are also in line with a study showing a motor-planning deficit (i.e. pointing to a target) when the planning involved an internal representation of a stimulus sequence (Delevoeye-Turrell et al., 2007). Hayhoe et al. (2005) provided evidence of the existence of sophisticated internal models of the structure of the environment. Observers must learn the structure of tasks, where to look to get the necessary information, the properties of the world and how these properties change, and how to allocate attention and fixations in an efficient way. Cohen & Servan-Schreiber (1992) have suggested that a disturbance in the internal representation of contextual information might provide a common explanation for schizophrenic deficits in several attention-related tasks. In our study, this is suggested by the fact that patients needed to look more at the display model than controls to accomplish the unfamiliar task. Patients

present difficulties to maintain a mental representation of to the task to perform. Furthermore, these authors suggest that this behavioral deficit may be explained by a specific biological disturbance, that is, a reduction in the effects of dopamine in prefrontal cortex. Indeed, evidence implicate dopamine dysregulation in schizophrenia related to prefrontal dysfunction. Several studies have provided extensive evidence on abnormal prefrontal neuronal circuits in patients with schizophrenia (Bunney et al., 2000; Callicott et al., 2000; Weinberger et al., 2001).

Overall, patients with schizophrenia seem to present a deficient planning but intact motor action in the more complex unfamiliar task, which could make higher demands on cognitive processing than the well-learned task. There is some evidence in favor of abnormal connectivity between brain areas in schizophrenia. A future research could be to explore whether abnormal connectivity between frontal and parietal regions is associated to problems in the sequencing of planned motor actions.

References

American Psychiatric Association. (1994). DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.). American Psychiatric Press, Washington, DC.

Ballard, D.H., Hayhoe, M.M., & Pelz, J.B. (1995). Memory representations in natural tasks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7(1), 66-80.

Bestelmeyer, P. E., Tatler, B. W., Phillips, L. H., Fraser, G., Benson, P. J., & St.Clair, D. (2006). Global visual scanning abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 87(1-3), 212-222.

Bunney, B.G. (2000). Evidence for a compromised dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 31(2-3), 138-146.

Callicott, J.H., Bertolino, A., Mattay, V.S., et al. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral Cortex*, 10(11), 1078-1092.

Cohen, J.D., & Servan-Schreiber, D. (1992). Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychological Review*, 99(1), 45-77.

Danckert, J., Rossetti, Y., d'Amato, T., Dalery, J., & Saoud, M. (2002). Exploring imagined movements in patients with schizophrenia. *Neuroreport*, 13(5), 605-609.

Delerue, C., Lapr evote, V., Verfaillie, K., & Boucart, M. (2010). Gaze control during face exploration in schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 482(3), 245-249.

Delevoye-Turrell, Y., Giersch, A., Wing, A. M., & Danion, J. M. (2007). Motor fluency deficits in the sequencing of actions in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 116(1), 56-64.

Ducato, M.G., Thomas, P., Monestes, J.L., Desprez, P., & Boucart, M. (2008a). Attentional capture in schizophrenia and schizotypy: effect of attentional load. *Cognitive Neuropsychiatry*, 13(2), 89-111.

Ducato, M.G., Michael, G.A., Thomas, P., Desprez, P., Monestes, J.L., Loas, G., & Boucart, M. (2008b). Attentional capture in schizophrenia: failure to resist interference from motion signals. *Cognitive Neuropsychiatry*, 13(3), 185-209.

Forde, E.M., Rusted, J., Mennie, N., Land, M., & Humphreys, G.W. The eyes have it: an exploration of eye movements in action disorganisation syndrome. *Neuropsychologia*, 48(7), 1895-1900.

Gaebel, W., Ulrich, G., & Frick, K. (1987). Visuomotor performance of schizophrenic patients and normal controls in a picture viewing task. *Biological Psychiatry*, 22(10), 1227-1237.

Green, M. J., Williams, L. M., & Davidson, D. (2003). Visual scanpaths to threat-related faces in deluded schizophrenia. *Psychiatry Research*, 119(3), 271-285.

Granholm, E., Perry, W., Filoteo, J.V., & Braff, D. (1999). Hemispheric and attentional contributions to perceptual organization deficits on the global-local task in schizophrenia. *Neuropsychology*, 13(2), 271-281.

Grootens, K. P., Vermeeren, L., Verkes, R. J., Buitelaar, J. K., Sabbe, B. G., Van Veelen, N., Kahn, R. S., & Hulstijn, W. (2009). Psychomotor planning is deficient in recent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 107(2-3), 294-302.

Hayhoe, M. (2000). Vision using routines: a functional account of vision. *Visual Cognition*, 7(1-3), 43-64.

Hayhoe, M.M., Shrivastava, A., Mruczek, R., & Pelz, J.B. (2003). Visual memory and motor planning in a natural task. *Journal of Vision*, 3(1), 49-63.

Hayhoe, M., Mennie, N., Sullivan, B. & Gorgos, K. (2005). The role of internal models and prediction in catching balls. *Proceedings of AAAI Fall Symposium Series*.

Humphreys, G.W., & Forde, E.M.E. (1998). Disordered action schema and action disorganisation syndrome. *Cognitive Neuropsychology*, 15(6-8), 771-811.

Johansson, R., Westling, G., Bäckström, A., & Flanagan, J.R. (2001). Eye-hand coordination in object manipulation. *Journal of Neuroscience*, 21(17), 6917-6932.

Jogems-Kosterman, B. J., Zitman, F. G., Van Hoof, J. J., & Hulstijn, W. (2001). Psychomotor slowing and planning deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48(2-3), 317-333.

Kay, S. R., Opler, L. A., & Fiszbein, A. (1986). Positive and negative syndrome scale (PANSS). Multi-Health Systems Inc, North Tonawanda, New-York.

Kojima, T., Matsushima, E., Ando, K., Ando, H., Sakurada, M., Ohta, K., Moriya, H., & Shimazono, Y. (1992). Exploratory eye movements and neuropsychological tests in schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin*, 18(1), 85-94.

Kurachi, M., Matsui, M., Kiyoko, K., Suzuki, M., Tsunoda, M., & Yamaguchi, N. (1994). Limited visual search on the WAIS picture completion test in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 12(1), 75-80.

Land, M.F., & Lee, D.N. (1994). Where we look when we steer. *Nature*, 369(6483), 742-744.

Land, M., Mennie, N., & Rusted, J. (1999). The roles of vision and eye movements in the control of activities of daily living. *Perception*, 28(11), 1311-1328.

Land, M.F., & McLeod, P. (2000). From eye movements to actions: how batsmen hit the ball. *Nature Neuroscience*, 3(12), 1340-1345.

Land, M.F. (2006). Eye movements and the control of actions in everyday life. *Progress in Retinal and Eye Research*, 25(3), 296-324.

Loughland, C. M., Williams, L. M., & Gordon, E. (2002a). Schizophrenia and affective disorder show different visual scanning behaviour for faces: a trait versus state-based distinction? *Biological Psychiatry*, 52(4), 338-348.

Loughland, C. M., Williams, L. M., & Gordon, E. (2002b). Visual scanpaths to positive and negative facial emotions in an outpatient schizophrenia sample. *Schizophrenia Research*, 55(1-2), 159-170.

Loughland, C. M., Williams, L. M., & Harris, A. W. (2004). Visual scanpath dysfunction in first-degree relatives of schizophrenia probands: evidence for a vulnerability marker? *Schizophrenia Research*, 67(1), 11-21.

Ludwig, A.M., Wood, B.S., Jr., & Downs, M.P. (1962). Auditory studies in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 119, 122-127.

Ludwig, A.M., Stilson, D.W., Wood, B.S., Jr., & Downs, M.P. (1963). Further studies in audition in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 120, 70-71.

Manor, B.R., Gordon, E., Williams, L.M., Rennie, C.J., Bahramali, H., Latimer, C.R., Barry, R.J., & Russell, A.M. (1999). Eye movements reflect impaired face processing in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46(7), 963-969.

Marczewski, P., Van der Linden, M. & Laroi, F. (2001). Further investigation of the Supervisory Attentional System in schizophrenia: Planning, inhibition, and rule abstraction. *Cognitive Neuropsychiatry*, 6(3), 175-192.

Maruff, P., Wilson, P., & Currie, J. (2003). Abnormalities of motor imagery associated with somatic passivity phenomena in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 60(2-3), 229-238.

Mennie, N., Hayhoe, M., & Sullivan, B. (2007). Look-ahead fixations: anticipatory eye movements in natural tasks. *Experimental Brain Research*, 179(3), 427-442.

Minassian, A., Granholm, E., Verney, S., & Perry, W. (2005). Visual scanning deficits in schizophrenia and their relationship to executive functioning impairment. *Schizophrenia Research*, 74(1), 69-79.

Norman, D.A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In R.J. Davidson, G.E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self regulation*. New York: Plenum Press.

Obayashi, S., Msatsushima, E., Ando, H., Ando, K., & Kojima, T. (2003). Exploratory eye movements during the benton visual retention test: characteristics of visual behavior in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 57(4), 409-415.

Pantelis, C., Barnes, T. R., Nelson, H. E., Tanner, S., Weatherley, L., Owen, A. M., & Robbins, T. W. (1997). Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain*, 120(10), 1823-1843.

Patla, A.E., & Vickers, J.N. (1997). Where and when do we look as we approach and step over an obstacle in the travel path? *Neuroreport*, 8(17), 3661-3665.

Phillips, M.L., & David, A.S. (1997). Visual scan paths are abnormal in deluded schizophrenics. *Neuropsychologia*, 35(1), 99-105.

Phillips, M. L., & David, A. S. (1998). Abnormal visual scan paths: a psychophysiological marker of delusion in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 29(3), 235-245.

Streit, M., Wölwer, W., & Gaebel, W. (1997). Facial-affect recognition and visual scanning behaviour in the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 24(3), 311-317.

Tonoya, Y., Matsui, M., Kurachi, M., Kurokawa, K., & Sumiyoshi, T. (2002). Exploratory eye movements in schizophrenia. Effects of figure size and the instruction on visual search. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252(6), 255-261.

Weinberger, D.R., Egan, M.F., Bertolino, A., Callicott, J.H., Mattay, V.S., Lipska, B.K., Berman, K.F., & Goldberg, T.E. (2001). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50(11), 825-844.

Williams, L.M., Loughland, C.M., Gordon, E., & Davidson, D. (1999). Visual scanpaths in schizophrenia: is there a deficit in face recognition? *Schizophrenia Research*, 40(3), 189-199.

Zalla, T., Posada, A., Franck, N., Georgieff, N., & Sirigu, A. (2001). A component analysis of action planning processes in schizophrenia: A comparison with patients with frontal lobe damage. *Cognitive Neuropsychiatry*, 6(4), 271-296.

Zalla, T., Bouchilloux, N., Labruyere, N., Georgieff, N., Bougerol, T., & Franck, N. (2006). Impairment in event sequencing in disorganised and non-disorganised patients with schizophrenia. *Brain Research Bulletin*, 68(4), 195-202.

CHAPITRE 5

General conclusion

We have examined the influence of the task on visual exploration strategies in patients with schizophrenia. To this aim we have monitored eye movements in patients with schizophrenia and in control healthy participants in situations implying various degrees of complexity: (1) free viewing (no instruction), (2) active viewing (with a task on image) and (3) with an action to accomplish with real objects.

Most of previous studies measuring visual scan paths in patients with schizophrenia have been realized under free viewing conditions. In our first study, we have compared a free viewing condition with several active viewing conditions, involving recognition of facial expression, gender, familiarity, and age estimation, on faces. Consistent with the literature (e.g., Green et al., 2003, Loughland et al., 2002a, 2002b), patients with schizophrenia exhibited reduced attention to salient facial features in the free viewing, but the new result is that the patients' visual pattern did not differ from that of controls in each active viewing condition. We have also noticed that the majority of previous eye movement studies in schizophrenia have used classic photographs of a face in isolation, or more recently photographs of landscapes, and meaningless images (e.g., fractals) in free viewing condition (Bestelmeyer et al., 2006). Thus, in our second study, we have used pictures presenting a character accomplishing an action. This study was so designed to assess whether abnormalities in visual exploration in schizophrenia generalized to active viewing tasks, and also to examine

the ability of patients with schizophrenia to recognize others' actions as it is known that the patients with schizophrenia present difficulties in this field (Daprati et al., 1997; Franck et al., 2001). Participants performed two active tasks in which they were asked either to determine the character's gender, or to identify the action that the character was making with an object. The results have shown that patients with schizophrenia explored less the pictures than healthy controls in the free viewing condition but, again, their scan paths did not differ from that of controls in the active viewing conditions (gender and action), though patients tended to "avoid" looking at the face in the action recognition task. In a third study we have used photographs of isolated and usual objects to assess patients' intention of action. Thus, the aim of the third study was to investigate whether the intention of an action modulated the visuomotor behaviour in patients with schizophrenia. Participants performed two tasks in which they were asked either to name the object ("identification" task) or to picture themselves interacting with the object and then say what action they were thinking about ("action" task). Our findings have shown that patients explored less the objects than controls. They focused more than controls on the part of the object selected as the identification area in the two tasks (action and identification). Given that abnormalities in the planning of actions are widely reported in schizophrenia (Delevoye-Turrell et al., 2007; Grootens et al., 2009; Jogems-Kosterman et al., 2001; Pantelis et al., 1997; Zalla et al., 2001, 2006) we have increased the complexity of tasks, and used complex scenes as stimuli in a fourth study. Moreover, we have compared performance for 2D visual scenes and for the execution of natural actions in a 3D environment. We have monitored eye movements in patients with schizophrenia under two active viewing conditions in which participants were asked to accomplish a familiar task (sandwich-making task) and an unfamiliar task (a model-building task). The first preliminary results of this study show that patients were

slower than controls in both tasks as a whole. Moreover, patients performed relatively worse in the unfamiliar task, and looked more at distractors than controls in this task. This study provides support for the hypothesis that patients with schizophrenia present planning deficits in response to a novel and complex problem-solving environment. To our knowledge, this is the first study using eye movement recording to examine the ability of patients with schizophrenia to plan and to accomplish a sequence of actions. This work demonstrated the utility of eye movement recording for exploring the cognitive deficits in schizophrenia.

In summary, our findings suggest that restricted visual scanning in schizophrenia is associated with poor cognitive strategy rather than impaired oculomotor functions, because our results indicate that patients were not slower to move their gaze and that instructions have the ability to improve visual exploration that is impaired in free viewing condition in patients with schizophrenia, indicating a normal top-down attentional control. Indeed, they exhibit a deficit in the visual behavior in non-controlled situations (free viewing), but they explore normally when they accomplished a task.

Several explanations can account for the deficit of exploration in patients with schizophrenia in a free viewing condition is a bias toward global perception. For instance, Lapr evote et al. (2010, see annexe) have shown that patients with schizophrenia exhibit a strong bias towards low spatial frequencies, compared to healthy controls, in a facial expression categorization task on stimuli composed of a large bandwidth of spatial frequencies (hybrid stimuli). However, a control experiment with either low or high spatial frequency filtered images show that patients, like controls, shift to a preferential use of high spatial frequencies to categorize the facial expression. This result suggests that patients with schizophrenia might spontaneously

use coarse visual information (in free viewing) and shift to the exploration of details, conveyed by higher spatial frequencies, when a task requires the exploration of details.

The fact that patients with schizophrenia exhibit a visual exploration deficit when there is no task requirement could also be related to a dysfunction in dopamine regulation. Although the nature of the contribution of dopamine to schizophrenia is still a matter of debate, evidence implicates dopamine dysregulation in schizophrenia related to prefrontal dysfunction (Bunney et al., 2000; Callicott et al., 2000; Weinberger et al., 2001). It is also well known that Parkinson's disease is associated with a progressive dysfunction of the dopaminergic neurotransmission in the basal ganglia (Evans & Lees, 2004). Deficits in executive functions have been documented in this disease (Dubois, 1997). These patients are impaired in the Wisconsin Card Sorting Test (Lees & Smith, 1983), the Tower of London test (Owen et al., 1992) and Stroop test (Dubois et al., 1994), thus suggesting planning deficits. They also exhibit visual scanning deficits, such as longer fixation times on faces (Clark et al., 2010). Therefore, dopamine level in the prefrontal cortex might play a critical role in cognitive processes in schizophrenia.

A limitation in this work should be noted. Although in our studies, antipsychotic dosage equivalents did not appear to be correlated to various eye movement variables, we cannot exclude an affect of medication. Indeed, in their review, Reilly et al. (2008) showed that pharmacological treatment might have an effect on eye movement control. For example, investigations of antipsychotic medication effects on eye movements of healthy individuals have most frequently used saccadic eye movement tasks, and the most consistent finding of acute dose administration has been decreased saccadic peak velocity. Therefore, the potential impact of medication would be best addressed in a

study designed specifically for this purpose, for example, in which patients treated with antipsychotic medications are compared to first episode non-medicated patients. Additional studies might also seek to extend this work to other psychiatric populations, because Trillenberget al. (2004) have demonstrated that scan paths were also atypical in several other psychiatric illnesses.

Bibliographie

A

- Aloia, M.S., Gourovitch, M.L., Missar, D., Pickar, D., Weinberger, D.R., & Goldberg, T.E. (1998). Cognitive substrates of thought disorder, II: specifying a candidate cognitive mechanism. *American Journal of Psychiatry*, 155(12), 1677-1684.
- Andreasen, N.C., Flashman, L., Flaum, M., Arndt, S., Swayze, V., O'Leary, D.S., Ehrhardt, J.C., & Yuh, W.T. (1994). Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *Journal of the American Medical Association*, 272(22), 1763-1769.
- American Psychiatric Association. (1994). *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). American Psychiatric Press, Washington, DC.
- Arnold, S.E., Hyman, B.T., Van Hoesen, G.W., & Damasio, A.R. (1991). Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 48(7), 625-632.
- Ashdown, H., Dumont, Y., Ng, M., Poole, S., Boksa, P., & Luheshi, G.N. (2006). The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 11(1), 47-55.

B

- Bagary, M.S., Symms, M.R., Barker, G.J., Mutsatsa, S.H., Joyce, E.M., & Ron, M.A. (2003). Gray and white matter brain abnormalities in first-episode schizophrenia inferred from magnetization transfer imaging. *Archives of General Psychiatry*, 60(8), 779-788.
- Ballard, D.H., Hayhoe, M.M., & Pelz, J.B. (1995). Memory representations in natural tasks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7(1), 66-80.
- Bediou, B., Franck, N., Saoud, M., Baudouin, J. Y., Tiberghien, G., Dalery, J., & D'Amato, T. (2005a). Effects of emotion and identity on facial affect processing in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 133(2-3), 149-157.
- Bediou, B., Krolak-Salmon, P., Saoud, M., Henaff, M. A., Burt, M., Dalery, J., & D'Amato, T. (2005b). Facial expression and sex recognition in schizophrenia and depression. *Canadian Journal of Psychiatry*, 50(9), 525-533.

- Bekkering, H., & Neggers, S. F. (2002). Visual search is modulated by action intentions. *Psychological Science*, 13(4), 370-374.
- Benes, F.M., McSparren, J., Bird, E.D., San Giovanni, J.P., & Vincent, S.L. (1991). Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Archives of General Psychiatry*, 48(11), 996-1001.
- Bestelmeyer, P. E., Tatler, B. W., Phillips, L. H., Fraser, G., Benson, P. J., & St.Clair, D. (2006). Global visual scanning abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 87(1-3), 212-222.
- Bilder, R.M., Goldman, R.S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J.A., Pappadopulos, E., Willson, D.F., Alvir, J.M., Woerner, M.G., Geisler, S., Kane, J.M., & Lieberman, J.A. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry*, 157(4), 549-559.
- Blackwood, D.H., Fordyce, A., Walker, M.T., St Clair, D.M., Porteous, D.J., & Muir, W.J. (2001). Schizophrenia and affective disorders cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *American Journal of Human Genetics*, 69(2), 428-433.
- Boucart, M., Mobarek, N., Cuervo, C. & Danion, J.M. (1999). What is the nature of the increased Stroop interference in schizophrenia. *Acta Psychologica*, 101(1), 3-25.
- Boucart, M., Rasclé, C., Lang, J.P., & Thomas, P. (2000). Dissociation between spatial and temporal disengagement of attention in schizophrenia. *Advances in Psychology Research. NovaScience Elsevier*, pp.161-184.
- Brébion, G., Amador, X., Smith, M.J., & Gorman, J.M. (1997). Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 27(2), 383-393.
- Braff, D.L., Heaton, R., Kuck, J., Cullum, M., Moranville, J., Grant, I., & Zisook, S. (1991). The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Archives of General Psychiatry*, 48(10), 891-898.
- Brockmole, J.R., & Henderson, J.M. (2006). Recognition and attention guidance during contextual cueing in real-world scenes: evidence from eye movements. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 59(7), 1177-1187.
- Brown, A.S., Cohen, P., Harkavy-Friedman, J., Babulas, V., Malaspina, D., Gorman, J.M., & Susser, E.S. (2001). A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49(6), 473-486.

- Brown, A.S., Schaefer, C.A., Quesenberry, C.P. Liu, L., Babulas, V.P., & Susser, E.S. (2005). Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry*, 162(4), 767-773.
- Brüne M. (2005). "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophrenia Bulletin*, 31(1), 21-42.
- Buccino, G., & Amore, M. (2008). Mirror neurons and the understanding of behavioural symptoms in psychiatric disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 21(3), 281-285.
- Bunney, B.G. (2000). Evidence for a compromised dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 31(2-3), 138-146.
- Byrne, M., Agerbo, E., Ewald, H., Eaton, W.W., & Mortensen, P.B. (2003). Parental age and risk of schizophrenia: a case-control study. *Archives of General Psychiatry*, 60(7), 673-678.

C

- Calkins, M.E., Curtis, C.E., Iacono, W.G., & Grove, W.M. (2004). Antisaccade performance is impaired in medically and psychiatrically healthy biological relatives of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 71(1), 167-178.
- Callicott, J.H., Bertolino, A., Mattay, V.S., et al. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral Cortex*, 10(11), 1078-1092.
- Cannon, M., Jones, P.B., & Murray, R.M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080-1092.
- Cannon, T.D., van Erp, T.G., Bearden, C.E., Loewy, R., Thompson, P., Toga, A.W., Huttunen, M.O., Keshavan, M.S., Seidman, L.J., & Tsuang, M.T. (2003). Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: contributions of genes, environment, and their interactions. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 653-669.
- Carlsson, A., & Lindqvist, M. (1963). Effect of chlorpromazine and haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine on mouse brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 20, 140-144.
- Castiello, U. (1999). Mechanisms of selection for the control of hand action. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(7), 264-271.
- Chapman, P.R., & Underwood, G. (1998). Visual search of driving situations: danger and experience. *Perception*, 27(8), 951-964.

- Chao, L. L., & Martin, A. (2000). Representation of manipulable man-made objects in the dorsal stream. *Neuroimage*, 12(4), 478-484.
- Clark, U.S., Nearing, S., & Cronin-Golomb, A. (2010). Visual exploration of emotional expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 48(7), 1901-1913.
- Clementz, B. A., & Sweeney, J. A. (1990). Is eye movement dysfunction a biological marker for schizophrenia? A methodological review. *Psychological Bulletin*, 108(1), 77-92.
- Clinton, S.M., & Meador-Woodruff, J.H. (2004). Abnormalities of the NMDA Receptor and Associated Intracellular Molecules in the Thalamus in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 29(7), 1353-1362.
- Cohen, J.D., & Servan-Schreiber, D. (1992). Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychological Review*, 99(1), 45-77.
- Couture, S.M., Penn, D.L., & Roberts, D.L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin*, 32(1), 44-63.
- Craighero, L., Bello, A., Fadiga, L., & Rizzolatti, G. (2002). Hand action preparation influences the responses to hand pictures. *Neuropsychologia*, 40(5), 492-502.
- Craighero, L., Fadiga, L., Umiltà, C.A., & Rizzolatti, G. (1996). Evidence for visuomotor priming effect. *Neuroreport*, 8(1), 347-349.
- Creem, S.H., & Proffitt, D.R. (2001). Grasping objects by their handles: a necessary interaction between cognition and action. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 27(1), 218-228.

D

- Danckert, J., Rossetti, Y., d'Amato, T., Dalery, J., & Saoud, M. (2002). Exploring imagined movements in patients with schizophrenia. *Neuroreport*, 13(5), 605-609.
- Danion, J.M., Gokalsing, E., Robert, P., Massin-Krauss, M., & Bacon, E. (2001). Defective relationship between subjective experience and behavior in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158(12), 2064-2066.
- Daprati, E., Franck, N., Georgieff, N., Proust, J., Pacherie, E., Dalery, J., & Jeannerod, M. (1997). Looking for the agent: an investigation into consciousness of action and self-consciousness in schizophrenic patients. *Cognition*, 65(1), 71-86.
- Daprati, E., Nico, D., Franck, N., & Sirigu, A. (2003). Being the agent: memory for action events. *Consciousness and Cognition*, 12(4), 670-683.

- Dauphinais, I.D., DeLisi, L.E., Crow, T.J., Alexandropoulos, K., Colter, N., Tuma, I., & Gershon, E.S. (1990). Reduction in temporal lobe size in siblings with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research*, 35(2), 137-147.
- Davies, G., Welham, J., Chant, D., Torrey, E.F., & McGrath, J. (2003). A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 29(3), 587-593.
- De Graef, P. (2005). Cognitive processes in eye guidance (pp.189-212). Oxford: Oxford University Press.
- Delay, J., & Deniker, P. (1952) Le traitement de psychoses par une méthode neurolytique dérivée de l'hibernothérapie; le 4560 RP utilisée seul en cure prolongée et continue. *CR Congr Méd Alién Neurol (France)*, 50, 497-502.
- Delerue, C., Laprévote, V., Verfaillie, K., & Boucart, M. (2010). Gaze control during face exploration in schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 482(3), 245-249.
- Delevoeye-Turrell, Y., Giersch, A., & Danion, J.M. (2003). Abnormal sequencing of motor actions in patients with schizophrenia: evidence from grip force adjustments during object manipulation. *American Journal of Psychiatry*, 160(1), 134-141.
- Delevoeye-Turrell, Y., Thomas, P., & Giersch, A. (2006). Attention for movement production: Abnormal profiles in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 84(2-3), 430-432.
- Delevoeye-Turrell, Y., Giersch, A., Wing, A. M., & Danion, J. M. (2007). Motor fluency deficits in the sequencing of actions in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 116(1), 56-64.
- Droll, J.A., Hayhoe, M.H., Triesch, J., & Sullivan, B.T. (2005). Task demands control acquisition and storage of visual information. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 31(6), 1416-1438.
- Dubois, B., Pillon, B., Malapani, C., Deweer, B., Vérin, M., Partiaud, A., Defontaines, B., Sirigu, A., Texeira, C., & Agid, Y. (1994). Subcortical dementia and Parkinson's disease: what are the cognitive functions of the basal ganglia? In: Wolters, E.C., Scheltens, P. (Eds.), *Mental Dysfunction In Parkinson's Disease. Current Issues in Neurodegenerative Disease. ICG Publications, The Netherlands*, pp. 194-210.
- Dubois, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 244(1), 2-8.
- Ducato, M.G., Thomas, P., Monestes, J.L., Desprez, P., & Boucart, M. (2008a). Attentional capture in schizophrenia and schizotypy: effect of attentional load. *Cognitive Neuropsychiatry*, 13(2), 89-111.

Ducato, M. G., Michael, G. A., Thomas, P., Desprez, P., Monestes, J. L., Loas, G., & Boucart, M. (2008b). Attentional capture in schizophrenia: failure to resist interference from motion signals. *Cognitive Neuropsychiatry*, 13(3), 185-209.

E

East, S.Z., Burnet, P.W., Kerwin, R.W., & Harrison, P.J. (2002). An RT-PCR study of 5-HT(6) and 5-HT(7) receptor mRNAs in the hippocampal formation and prefrontal cortex in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 57(1), 15-26.

Ellis, R., & Tucker, M. (2000). Micro-affordance: the potentiation of components of action by seen objects. *British Journal of Psychology*, 91(4), 451-471.

Enticott, P. G., Hoy, K. E., Herring, S. E., Johnston, P. J., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2008). Reduced motor facilitation during action observation in schizophrenia: a mirror neuron deficit? *Schizophrenia Research*, 102(1-3), 116-121.

Evans, A.H. & Lees, A.J. (2004). Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, 17(4), 393-398.

F

Forde, E.M., Rusted, J., Mennie, N., Land, M., & Humphreys, G.W. The eyes have it: an exploration of eye movements in action disorganisation syndrome. *Neuropsychologia*, 48(7), 1895-1900.

Franck, N., Rouby, P., Daprati, E., Daléry, J., Marie-Cardine, M., & Georgieff, N. (2000). Confusion between silent and overt reading in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 41(2), 357-364.

Franck, N., Farrer, C., Georgieff, N., Marie-Cardine, M., Dalery, J., D'Amato, T., & Jeannerod, M. (2001). Defective recognition of one's own actions in schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 158(3), 454-459.

Frith, C.D., Leary, J., Cahill, C., & Johnstone, E.C. (1991). Performance on psychological tests. Demographic and clinical correlates of the results of these tests. *British Journal of Psychiatry*, 13, 26-29.

Fuentes, L.J., Boucart, M., Vivas, A.B., Alvarez, R. & Zimmerman, M.A (1999). Inhibitory Processing in Visuospatial Attention in Healthy Adults, Medicated Schizophrenics and One Non-Medicated Schizophrenic Patient. *Schizophrenia Research*, 40, 75-80.

Fuentes, L.J., Boucart, M., Vivas, A.B., Alvarez, R. & Zimmerman, M.A. (2000). Inhibitory Tagging in Inhibition of Return is Affected in Schizophrenia: Evidence from the Stroop Task. *Neuropsychology*, 14(1), 134-140.

G

- Gaebel, W., Ulrich, G., & Frick, K. (1987). Visuomotor performance of schizophrenic patients and normal controls in a picture viewing task. *Biological Psychiatry*, 22(10), 1227-1237.
- Garety, P. A., Hemsley, D. R., & Wessely, S. (1991). Reasoning in deluded schizophrenic and paranoid patients. Biases in performance on a probabilistic inference task. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 179(4), 194-201.
- Gaser, C., Nenadic, I., Volz, H.P., Büchel, C., & Sauer, H. (2004). Neuroanatomy of "hearing voices": a frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 14(1), 91-96.
- Geddes, J.R., & Lawrie, S.M. (1995). Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 167(6), 786-793.
- Geddes, J.R., Verdoux, H., Takei, N., Lawrie, S.M., Bovet, P., Eagles, J.M., Heun, R., McCreadie, R.G., McNeil, T.F., O'Callaghan, E., Stöber, G., Willinger, U., & Murray, R.M. (1999). Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 25(3), 413-423.
- Gerlach, C., Law, I., Gade, A., & Paulson, O.B. (2002). The role of action knowledge in the comprehension of artefacts-a PET study. *Neuroimage*, 15(1), 143-152.
- Gibson, J.J. (1977). *The Theory of Affordances*. In *Perceiving, Acting, and Knowing*, (Eds.), Robert Shaw and John Bransford.
- Giersch, A., Danion, J.M., Boucart, M., Roeser, C., & Abenham, K. (2002). Reduced or decreased influence of non-pertinent information in patients with schizophrenia. *Acta Psychologica*, 111(2), 171-190.
- Glantz, L.A., & Lewis, D.A. (2000). Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57(1), 65-73.
- Glenstrup, A.J., & Engell-Nielsen, T. (1995). *Eye Controlled Media: Present and Future State*, University of Copenhagen.
- Goff, D.C., & Coyle, J.T. (2001). The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158(9), 1367-1377.
- Goldberg, T.E., & Weinberger, D.R. (1994). Schizophrenia, training paradigms, and the Wisconsin Card Sorting Test redux. *Schizophrenia Research*, 11(3), 291-296.
- Goldberg, T.E., Aloia, M.S., Gourovitch, M.L., Missar, D., Pickar, D., & Weinberger, D.R. (1998). Cognitive substrates of thought disorder, I: the semantic system. *American Journal of Psychiatry*, 155(12), 1671-1676.

- Goldberg, J.H., & Kotval, X.P. (1999). Computer interface evaluation using eye movements: methods and constructs. *International Journal of Industrial Ergonomics*, 24, 631-645.
- Gottesman, I., & Shields, J. Schizophrenia: The epigenetic puzzle. Cambridge University Press, Cambridge, 1982.
- Gottesman, I.I., McGuffin, P., & Farmer, A.E. (1987). Clinical genetics as clues to the "real" genetics of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(1), 23-47.
- Grace, A.A. (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, 41(1), 1-24.
- Granholm, E., Perry, W., Filoteo, J.V., & Braff, D. (1999). Hemispheric and attentional contributions to perceptual organization deficits on the global-local task in schizophrenia. *Neuropsychology*, 13(2), 271-281.
- Green, M. J., Williams, L. M., & Davidson, D. (2003). Visual scanpaths to threat-related faces in deluded schizophrenia. *Psychiatry Research*, 119(3), 271-285.
- Grèzes, J., & Decety, J. (2002). Does visual perception of object afford action? Evidence from a neuroimaging study. *Neuropsychologia*, 40(2), 212-222.
- Grèzes, J., Tucker, M., Armony, J., Ellis, R., & Passingham, R. E. (2003). Objects automatically potentiate action: an fMRI study of implicit processing. *European Journal of Neuroscience*, 17(12), 2735-2740.
- Grootens, K. P., Vermeeren, L., Verkes, R. J., Buitelaar, J. K., Sabbe, B. G., Van Veelen, N., Kahn, R. S., & Hulstijn, W. (2009). Psychomotor planning is deficient in recent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 107(2-3), 294-302.
- Gurevich, E.V., & Joyce, J.N. (1997). Alterations in the cortical serotonergic system in schizophrenia: a postmortem study. *Biological Psychiatry*, 42(7), 529-545.

H

- Hannus, A., Cornelissen, F. W., Lindemann, O., & Bekkering, H. (2005). Selection-for-action in visual search. *Acta Psychologica*, 118(1-2), 171-191.
- Harris, M.S., Reilly, J.L., Thase, M.E., Keshavan, M.S., & Sweeney, J.A. (2009). Response suppression deficits in treatment-naïve first-episode patients with schizophrenia, psychotic bipolar disorder and psychotic major depression. *Psychiatry Research*, 170(2-3), 150-156.
- Harrison, P.J. (1999). The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122(4), 593-624.

- Harrison, P.J., & Owen, M.J. (2003). Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*, 361(9355), 417-419.
- Hayhoe, M. (2000). Vision using routines: a functional account of vision. *Visual Cognition*, 7(1-3), 43-64.
- Hayhoe, M., Shrivastava, A., Mruczek, R., & Pelz, J.B. (2003). Visual memory and motor planning in a natural task. *Journal of Vision*, 3(1), 49-63.
- Hayhoe, M., Mennie, N., Sullivan, B. & Gorgos, K. (2005). The role of internal models and prediction in catching balls. *Proceedings of AAAI Fall Symposium Series*.
- Heaton, R.K., Gladsjo, J.A., Palmer, B.W., Kuck, J., Marcotte, T.D., & Jeste, D.V. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58(1), 24-32.
- Henderson, J.M., & Hollingworth, A. (1999). High-level scene perception. *Annual Review of Psychology*, 50, 243-271.
- Henderson, J.M. (2003). Human gaze control during real-world scene perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(11), 498-504.
- Henik, A., & Salo, R. (2004). Schizophrenia and the stroop effect. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 3(1), 42-59.
- Heston, L.L. (1966). Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *British Journal of Psychiatry*, 112(489), 819-825.
- Highley, J.R., McDonald, B., Walker, M.A., Esiri, M.M., & Crow, T.J. (1999). Schizophrenia and temporal lobe asymmetry. A post-mortem stereological study of tissue volume. *British Journal of Psychiatry*, 175, 127-134.
- Holzman, P.S., Solomon, C.M., Levin, S., & Waternaux, C.S. (1984). Pursuit eye movement dysfunctions in schizophrenia. Family evidence for specificity. *Archives of General Psychiatry*, 41, 136-139.
- Hsiao, J.H., & Cottrell, G. (2008). Two fixations suffice in face recognition. *Psychological Science*, 19(10), 998-1006.
- Huey, E.B. On the psychology and physiology of reading. (1900). *The American Journal of Psychology*, XI[3], 283-302.
- Huey, E.B. The psychology and pedagogy of reading. New-York: MacMillan, 1908.
- Hulshoff Pol, H.E., Hoek, H.W., Susser, E., Brown, A.S., Dingemans, A., Schnack, H.G., van Haren, N.E., Pereira Ramos, L.M., Gispen-de Wied, C.C., & Kahn, R.S. (2000). Prenatal exposure to famine and brain morphology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(7), 1170-1172.

- Hulshoff Pol, H.E., Schnack, H.G., Mandl, R.C.W., van Haren, N.E.M., Koning, H., Collins, D.L., Evans, A.C., & Kahn, R.S. (2001). Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58(12), 1118-1125
- Hulshoff Pol, H.E., Schnack, H.G., Bertens, M.G., van Haren, N.E., van der Tweel, I., Staal, W.G., Baaré, W.F., & Kahn, R.S. (2002). Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159(2), 244-50.
- Humphreys, G.W., & Forde, E.M.E. (1998). Disordered action schema and action disorganisation syndrome. *Cognitive Neuropsychology*, 15(6-8), 771-811.

I

- Iacoboni, M., Molnar-Szakacs, I., Gallese, V., Buccino, G., Mazziotta, J.C., & Rizzolatti, G. (2005). Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biology*, 3(3), e79.
- Ingvar, D.H., & Franzén, G. (1974). Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 50(4), 425-462.
- Itier, R.J., & Batty, M. (2009). Neural bases of eye and gaze processing: the core of social cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(6), 843-863.
- Itti, L., & Koch, C. (2001). Computational modelling of visual attention. *Nature Neuroscience Reviews*, 2(3), 194-203.

J

- Jacobi, W., & Winkler, H. (1927). Encephalographische studien an chronische schizophrener. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 81, 299-332.
- Javitt, D.C., & Zukin, S.R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 148(10), 1301-1308.
- Jessen, F., Scheef, L., Germeshausen, L., Tawo, Y., Kockler, M., Kuhn, K.U., Maier, W., Schild, H.H., & Heun, R. (2003). Reduced hippocampal activation during encoding and recognition of words in schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry*, 160(7), 1305-1312.
- Jogems-Kosterman, B.J., Zitman, F.G., Van Hoof, J.J., & Hulstijn, W. (2001). Psychomotor slowing and planning deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48(2-3), 317-333.

- Johansson, R., Westling, G., Bäckström, A., & Flanagan, J.R. (2001). Eye-hand coordination in object manipulation. *Journal of Neuroscience*, 21(17), 6917-6932.
- Johns, L.C., Rossell, S., Frith, C., Ahmad, F., Hemsley, D., Kuipers, E., & McGuire, P.K. (2001). Verbal self-monitoring and auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 31(4), 705-715.
- Jovancevic, J., Sullivan, B., & Hayhoe, M. (2006). Control of attention and gaze in complex environments. *Journal of Vision*, 6(12), 1431-1450.

K

- Karayiorgou, M., Morris, M.A., Morrow, B., Shprintzen, R.J., Goldberg, R., Borrow, J. et al. (1995). Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92(7), 7612-7616.
- Kay, S.R., Opler, L.A., & Fiszbein, A. (1986). *Positive and negative syndrome scale (PANSS)*. Multi-Health Systems Inc, North Tonawanda, New-York.
- Keedy, S.K., Ebens, C.L., Keshavan, M.S., & Sweeney, J.A. (2006). Functional magnetic resonance imaging studies of eye movements in first episode schizophrenia: smooth pursuit, visually guided saccades and the oculomotor delayed response task. *Psychiatry Research*, 146(3), 199-211.
- Kendler, K.S., McGuire, M., Gruenberg, A.M., O'Hare, A., Spellman, M., & Walsh, D. (1993). The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Archives of General Psychiatry*, 50(7), 527-540.
- Kety, S.S., Rosenthal, D., Wender, P.H., & Schulsinger, F. (1968). The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted people with schizophrenia. *Journal of Psychiatry Research*, 6, 345-362.
- Khashan, A.S., Abel, K.M., McNamee, R., Pedersen, M.G., Webb, R.T., Baker, P.N., Kenny, L.C., & Mortensen, P.B. (2008). Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Archives of General Psychiatry*, 65(2), 146-152.
- Kojima, T., Matsushima, E., Nakajima, K., Shiraishi, H., Ando, K., Ando, H., & Shimazono, Y. (1990). Eye movements in acute, chronic, and remitted schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 27(9), 975-989.
- Kojima, T., Matsushima, E., Ando, K., Ando, H., Sakurada, M., Ohta, K., Moriya, H., & Shimazono, Y. (1992). Exploratory eye movements and neuropsychological tests in schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin*, 18(1), 85-94.
- Konick, L.C., & Friedman, L. (2001). Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49(1), 28-38.

Krystal, J.H., Karper, L.P., Seibyl, J.P., Freeman, G.K., Delaney, R., Bremner, J.D., Heninger, G.R., Bowers, M.B., & Charney, D.S. (1994). Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of General Psychiatry*, 51(3), 199-214.

Kurachi, M., Matsui, M., Kiyoko, K., Suzuki, M., Tsunoda, M., & Yamaguchi, N. (1994). Limited visual search on the WAIS picture completion test in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 12(1), 75-80.

L

Land, M.F., & Lee, D.N. (1994). Where we look when we steer. *Nature*, 369(6483), 742-744.

Land, M., Mennie, N., & Rusted, J. (1999). The roles of vision and eye movements in the control of activities of daily living. *Perception*, 28(11), 1311-1328.

Land, M.F., & McLeod, P. (2000). From eye movements to actions: how batsmen hit the ball. *Nature Neuroscience*, 3(12), 1340-1345.

Land, M.F. (2006). Eye movements and the control of actions in everyday life. *Progress in Retinal and Eye Research*, 25(3), 296-324.

Laprévôte, V., Oliva, A., Delerue, C., Thomas, P., & Boucart, M. (2010). Patients with schizophrenia are biased toward low spatial frequency to decode facial expression at a glance. *Neuropsychologia*, in press.

Lawrie, S.M., Whalley, H., Kestelman, J.N., Abukmeil, S.S., Byrne, M., Hodges, A., Rimmington, J.E., Best, J.J., Owens, D.G., & Johnstone, E.C. (1999). Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet*, 353, 30-33.

Leigh, R., & Zee, D. *The Neurology of Eye Movements*. Oxford Univ. Press, Oxford, 1999.

Lees, A.J., & Smith, E. (1983). Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain*, 106, 257-270.

Lewis, G., David, A., Andréasson, S., & Allebeck, P. (1992). Schizophrenia and city life. *Lancet*, 340(8812), 137-140.

Lewis, D.A., Pierri, J.N., Volk, D.W., Melchitzky, D.S., & Woo, T.U. (1999). Altered GABA neurotransmission and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46(5), 616-626.

Liotti, M., Dazzi, S., & Umiltà, C. (1993). Deficits of the automatic orienting of attention in schizophrenic patients. *Journal of Psychiatric Research*, 27(1), 119-130.

- Lohse, G.L. (1997). Consumer eye movement patterns on yellow pages advertising. *Journal of Advertising*, 26(1), 61-73.
- Loughland, C.M., Williams, L.M., & Gordon, E. (2002a). Schizophrenia and affective disorder show different visual scanning behaviour for faces: a trait versus state-based distinction? *Biological Psychiatry*, 52(4), 338-348.
- Loughland, C.M., Williams, L.M., & Gordon, E. (2002b). Visual scanpaths to positive and negative facial emotions in an outpatient schizophrenia sample. *Schizophrenia Research*, 55(1-2), 159-170.
- Loughland, C.M., Williams, L.M., & Harris, A.W. (2004). Visual scanpath dysfunction in first-degree relatives of schizophrenia probands: evidence for a vulnerability marker? *Schizophrenia Research*, 67(1), 11-21.
- Ludwig, A.M., Wood, B.S., Jr., & Downs, M.P. (1962). Auditory studies in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 119, 122-127.
- Ludwig, A.M., Stilson, D.W., Wood, B.S., Jr., & Downs, M.P. (1963). Further studies in audition in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 120, 70-71.
- Luts, A., Jönsson, S.A., Guldberg-Kjaer, N., & Brun, A. (1998). Uniform abnormalities in the hippocampus of five chronic schizophrenic men compared with age-matched controls. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 98(1), 60-64.

M

- MacIntyre, D.J., Blackwood, D.H., Porteous, D.J., Pickard, B.S., & Muir, W.J. (2003). Chromosomal abnormalities and mental illness. *Molecular Psychiatry*, 8(3), 275-287.
- Mäki, P., Veijola, J., Jones, P.B., Murray, G.K., Koponen, H., Tienari, P., Miettunen, J., Tanskanen, P., Wahlberg, K.E., Koskinen, J., Lauronen, E., & Isohanni, M. (2005). Predictors of schizophrenia--a review. *British Medical Bulletin*, 73-74, 1-15.
- Malhotra, A.K., Pinals, D.A., Weingartner, H., Sirocco, K., Missar, C.D., Pickar, D., & Breier, A. (1996). NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 14(5), 301-307.
- Malhotra, A.K., Pinals, D.A., Adler, C.M., Elman, I., Clifton, A., Pickar, D., & Breier, A. (1997). Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*, 17(3), 141-150.
- Malaspina, D. (2001). Paternal factors and schizophrenia risk: de novo mutations and imprinting. *Schizophrenia Bulletin*, 27(3), 379-393.

- Manor, B.R., & Gordon, E. (2003). Defining the temporal threshold for ocular fixation in free-viewing visuocognitive tasks. *Journal of Neuroscience Methods*, 128(1-2), 85-93.
- Manor, B.R., Gordon, E., Williams, L.M., Rennie, C.J., Bahramali, H., Latimer, C.R., Barry, R.J., & Russell, A.M. (1999). Eye movements reflect impaired face processing in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46(7), 963-969.
- Marczewski, P., Van der Linden, M. & Laroi, F. (2001). Further investigation of the Supervisory Attentional System in schizophrenia: Planning, inhibition, and rule abstraction. *Cognitive Neuropsychiatry*, 6(3), 175-192.
- Maruff, P., Danckert, J., Pantelis, C., & Currie, J. (1998). Saccadic and attentional abnormalities in patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 28(5), 1091-1100.
- Maruff, P., Wilson, P., & Currie, J. (2003). Abnormalities of motor imagery associated with somatic passivity phenomena in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 60(2-3), 229-238.
- Matsushima, E., Kojima, T., Ohbayashi, S., Ando, H., Ando, K., & Shimazono, Y. (1992). Exploratory eye movements in schizophrenic patients and patients with frontal lobe lesions. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 241(4), 210-214.
- McDowell, J.E., Brown, G.G., Paulus, M., Martinez, A., Stewart, S.E., Dubowitz, D.J., & Braff, D.L. (2002). Neural correlates of refixation saccades and antisaccades in normal and schizophrenia subjects. *Biological Psychiatry*, 51(3), 216-223.
- McGlashan, T.H., & Johannessen, J.O. (1996). Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 201-222.
- McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., & Chant, D. (2004) A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine*, 2(13), 1-22.
- McGuffin, P., Owen, M.J., & Farmer, A.E. (1995). Genetic basis of schizophrenia. *Lancet*, 346(8976), 678-682.
- McKay, A.P., McKenna, P.J., Bentham, P., Mortimer, A.M., Holbery, A., & Hodges, J.R. (1996). Semantic memory is impaired in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 39(11), 929-937.
- Meador-Woodruff, J.H., & Healy, D.J. (2000). Glutamate receptor expression in schizophrenic brain. *Brain Research Review*, 31(2-3), 288-294.

- Meador-Woodruff, J.H., Clinton, S.M., Beneyto, M., & McCullumsmith, R.E. (2003). Molecular abnormalities of the glutamate synapse in the thalamus in schizophrenia. *Annals of New York Academy Sciences*, 1003, 75-93.
- Mednick, S.A., Machon, R.A., Huttunen, M.O., & Bonett, D. (1988). Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of General Psychiatry*, 45(2), 189-192.
- Mennie, N., Hayhoe, M., & Sullivan, B. (2007). Look-ahead fixations: anticipatory eye movements in natural tasks. *Experimental Brain Research*, 179(3), 427-442.
- Minassian, A., Granholm, E., Verney, S., & Perry, W. (2005). Visual scanning deficits in schizophrenia and their relationship to executive functioning impairment. *Schizophrenia Research*, 74(1), 69-79.
- Moore, T.H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T.R., Jones, P.B., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 370(9584), 319-328.
- Moritz, S., & Woodward, T.S. (2004). Plausibility judgment in schizophrenic patients: evidence for a liberal acceptance bias. *German Journal of Psychiatry*, 7, 66-74.
- Moritz, S., & Woodward, T.S. (2005). Jumping to conclusions in delusional and non-delusional schizophrenic patients. *British Journal of Clinical Psychology*, 44(2), 193-207.
- Mortimer, A.M., Bentham, P., McKay, A.P., Quemada, I., Clare, L., Eastwood, N., Mckenna, P.J. (1996). Delusions in schizophrenia: A phenomenological and psychological exploration. *Cognitive Neuropsychiatry*, 1, 289-303.
- Munoz, D.P. & Everling, S. (2004). Look away: The anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 218-228.
- Murray, R.M., & Lewis, S.W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal (Clinical Research Ed)*, 295(6600), 681-682.

N

- Nguyen, H.T., Isaacowitz, D.M., & Rubin, P.A. (2009). Age- and fatigue-related markers of human faces: an eye-tracking study. *Ophthalmology*, 116(9), 355-360.
- Nkam, I., Thibault, F., Denise, P., Van Der Elst, A., Segard, L., Brazo, P., Menard, J., et al. (2001). Saccadic and smooth-pursuit eye movements in deficit and non-deficit schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48(1), 145-153.
- Norman, D.A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In R.J. Davidson, G.E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self regulation*. New York: Plenum Press.

O

- Obayashi, S., Msatsushima, E., Ando, H., Ando, K., & Kojima, T. (2003). Exploratory eye movements during the benton visual retention test: characteristics of visual behavior in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 57(4), 409-415.
- O'Callaghan, E., Sham, P., Takei, N., Glover, G., Murray, R.M. (1991). Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet*, 337(8752), 1248-1250.
- Okugawa, G., Sedvall, G.C., & Agartz, I. (2002). Reduced grey and white matter volumes in the temporal lobe of male patients with chronic schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252(3), 120-123.
- Owen, A.M., James, M., Leigh, P.N., Summers, B.A., Marsden, C.D., Quinn, N.P., Lange, K.W., & Robbins, T.W. (1992). Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*, 115(6), 1727-1751.

P

- Palmer, B.W., Heaton, R.K., Paulsen, J.S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M.J., Zisook, S., & Jeste, D.V. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11(3), 437-446.
- Pantelis, C., Barnes, T.R., Nelson, H.E., Tanner, S., Weatherley, L., Owen, A.M., & Robbins, T.W. (1997). Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain*, 120(10), 1823-1843.
- Patla, A.E., & Vickers, J.N. (1997). Where and when do we look as we approach and step over an obstacle in the travel path? *Neuroreport*, 8(17), 3661-3665.
- Perrin, M.C., Brown, A.S., & Malaspina, D. (2007). Aberrant epigenetic regulation could explain the relationship of paternal age to schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33(6), 1270-1273.
- Peters, E.R., & Garety, P.A. (2006). Cognitive functioning in delusions: A longitudinal analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 44(4), 481-514.
- Phillips, M.L., & David, A.S., (1997). Visual scan paths are abnormal in deluded schizophrenics. *Neuropsychologia* 35(1), 99-105.
- Phillips, M.L., & David, A.S. (1998). Abnormal visual scan paths: a psychophysiological marker of delusion in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 29(3), 235-245.

- Phillips, M.L., Senior, C., & David, A.S. (2000). Perception of threat in schizophrenics with persecutory delusions: an investigation using visual scan paths. *Psychological Medicine*, 30(1), 157-167.
- Pierrot-Deseilligny, C., Milea, D., & Müri, R.M. (2004). Eye movement control by the cerebral cortex. *Current Opinion in Neurology*, 17(1), 17-25.
- Posner, M., Early, T.S., Reiman, E., Pardo, P.J., & Dhawan, M. (1988). Asymmetries in hemispheric control of attention in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 45(9), 814-821.

R

- Ragland, J.D., Gur, R.C., Raz, J., Schroeder, L., Kohler, C.G., Smith, R.J., Alavi, A., & Gur, R.E. (2001). Effect of schizophrenia on frontotemporal activity during word encoding and recognition: a PET cerebral blood flow study. *American Journal of Psychiatry*, 158(7), 1114-1125.
- Redline, C., & Lankford, C. (2001). Eye-Movement Analysis: A new tool for evaluating the design of visually administered instruments. *Proceedings of the section on survey methods research*. American Statistical Association.
- Reilly, J.L., Lencer, R., Bishop, J.R., Keedy, S., & Sweeney, J.A. (2008). Pharmacological treatment effects on eye movement control. *Brain and Cognition*, 68(3), 415-435.
- Riccio, C.A., Reynolds, C.R., Lowe, P., Moore, J.J. (2002). The continuous performance test: a window on the neural substrates for attention? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17(3), 235-272.
- Ross, R.G., Hommer, D., Radant, A., Roath, M., & Freedman, R. (1996). Early expression of smooth-pursuit eye movement abnormalities in children of schizophrenic parents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(7), 941-949.
- Rotarska-Jagiela, A., Schonmeyer, R., Oertel, V., Haenschel, C., Vogeley, K., & Linden, D.E. (2008). The corpus callosum in schizophrenia-volume and connectivity changes affect specific regions. *Neuroimage*, 39(4), 1522-1532.

S

- Saoud, M., d'Amato, T., Gutknecht, C., Triboulet, P., Bertaud, J.P., Marie-Cardine, M., Daléry, J., & Rochet, T. (2000). Neuropsychological deficit in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 26(4), 893-902.

- Sasson, N., Tsuchiya, N., Hurley, R., Couture, S.M., Penn, D.L., Adolphs, R., & Piven, J. (2007). Orienting to social stimuli differentiates social cognitive impairment in autism and schizophrenia. *Neuropsychologia*, 45(11), 2580-2588.
- Saykin, A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E., Kester, D.B., Mozley, L.H., Stafiniak, P., & Gur, R.C. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51(2), 124-131.
- Seeman, P., Chau-Wong, M., Tedesco, J., & Wong, K. (1976). Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 72, 4376-4380.
- Selemon, L.D., Rajkowska, G., & Goldman-Rakic, P.S. (1995). Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Archives of General Psychiatry*, 52(10), 805-818.
- Shall, J.D. (1991). Neuronal activity related to visually guided saccades in the frontal eye fields of rhesus monkeys: comparison with supplementary eye fields. *Journal of Neurophysiology*, 66(2), 559-579.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G.C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33, quiz 34-57.
- Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., & McCarley, R.W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49(1-2), 1-52.
- Shergill, S.S., Brammer, M.J., Williams, S.C., Murray, R.M., & McGuire, P.K. (2000). Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, 57(11), 1033-1038.
- Steen, R.G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R.M., & Lieberman, J.A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry*, 188, 510-8.
- Stratta, P., Mancini, F., Mattei, P., Daneluzzo, E., Casacchia, M., & Rossi, A. (1997). Association between striatal reduction and poor Wisconsin card sorting test performance in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 42(9), 816-820.
- Streit, M., Wölwer, W., & Gaebel, W. (1997). Facial-affect recognition and visual scanning behaviour in the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 24(3), 311-317.
- Sullivan, P.F., Kendler, K.S., & Neale, M.C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1187-1192.

Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H.W., Brown, A.S, Lin, S., Labovitz, D., & Gorman, J.M. (1996). Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Archives of General Psychiatry*, 53(1), 25-31.

Svensson, E., Angelborg-Thanderz, M., Sjoeborg, L., & Olsson, S. 1997. Information complexity: Mental workload and performance in combat aircraft. *Ergonomics*, 40(3), 362-380.

Sweeney, J.A., Luna, B., Srinivasagam, N.M., Keshavan, M.S., Schooler, N.R., Haas, G.L., & Carl, J.R. (1998). Eye tracking abnormalities in schizophrenia: evidence for dysfunction in the frontal eye fields. *Biological Psychiatry*, 44(8), 698-708.

T

Tatler, B.W., Baddeley, R.J., & Gilchrist, I.D. (2005). Visual correlates of fixation selection: effects of scale and time. *Vision research*, 45(5), 643-659.

Tauscher, J., Kapur, S., Verhoeff, N.P., Hussey, D.F., Daskalakis, Z.J., Tauscher-Wisniewski, S., Wilson, A.A., Houle, S., Kasper, S., & Zipursky, R.B. (2002). Brain serotonin 5-HT(1A) receptor binding in schizophrenia measured by positron emission tomography and [11C]WAY-100635. *Archives of General Psychiatry*, 59(6), 514-520.

Thaker, G.K., & Carpenter, W.T. (2001). Advances in schizophrenia. *Nature Medicine*, 7(6), 667-671.

Tienari, P., Wynne, L.C., Moring, J., Läksy, K., Nieminen, P., Sorri, A., Lahti, I., Wahlberg, K.E., Naarala, M., Kurki-Suonio, K., Saarento, O., Koistinen, P., Tarvainen, T., Hakko, H., & Miettunen, J. (2000). Finnish adoptive family study: sample selection and adoptee DSM-III-R diagnoses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(6), 433-443.

Tonoya, Y., Matsui, M., Kurachi, M., Kurokawa, K., & Sumiyoshi, T. (2002). Exploratory eye movements in schizophrenia. Effects of figure size and the instruction on visual search. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252(6), 255-261.

Tottenham, N., Tanaka, J.W., Leon, A.C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T.A., Marcus, D.J., Westerlund, A., Casey, B.J., & Nelson, C. (2009). The NimStim set of facial expressions: judgments from untrained research participants. *Psychiatry Research*, 168(3), 242-249.

Triesch, J., Ballard, D., Hayhoe, M., & Sullivan, B. (2003). What you see is what you need. *Journal of Vision*, 3(1), 86-94.

Trillenberg P, Lencer R, Heide W. (2004). Eye movements and psychiatric disease. *Current Opinion in Neurology*, 17(1), 43-47.

- Tucker, M., & Ellis, R. (1998). On the relations between seen objects and components of potential actions. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 24(3), 830-846.
- Tucker, M., & Ellis, R. (2001). The potentiation of grasp types during visual object categorization. *Visual Cognition*, 8(6), 769-800.
- Tucker, M., & Ellis, R. (2004). Action priming by briefly presented objects. *Acta Psychologica*, 116(2), 185-203.

U

- Uhlhaas, P.J., Phillips, W.A., Schenkel, L.S., & Silverstein, S.M. (2006) Theory of mind and perceptual context-processing in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 11(4), 416-436.

V

- Volk, D.W., Austin, M.C., Pierri, J.N., Sampson, A.R., & Lewis, D.A. (2000). Decreased glutamic acid decarboxylase67 messenger RNA expression in a subset of prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid neurons in subjects with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57(3), 237-245.
- Volk, D., Austin, M., Pierri, J., Sampson, A., & Lewis, D. (2001). GABA transporter-1 mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia: decreased expression in a subset of neurons. *American Journal of Psychiatry*, 158(2), 256-265.

W

- Ward, K.E., Friedman, L., Wise, A., & Schulz, S.C. (1996). Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 22(3), 197-213.
- Waterwort, D.M., Bassett, A.S., & Brzustowicz, L.M. (2002). Recent advances in the genetics of schizophrenia. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 59(2), 331-348.
- Wechsler, D. (1958). The measurement and appraisal of adult intelligence. 4th Edn. Williams & Wilkins, Baltimore, M.D.
- Weinberger, D.R., Berman, K.F., & Zec, R.F. (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, I: regional cerebral blood flow evidence. *Archives of General Psychiatry*, 43(2), 114-124.
- Weinberger, D.R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44(7), 660-669.

- Weinberger, D.R., & Berman, K.F. (1996). Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351(1346), 1495–1503.
- Weinberger, D.R., Egan, M.F., Bertolino, A., Callicott, J.H., Mattay, V.S., Lipska, B.K., Berman, K.F., & Goldberg, T.E. (2001). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50(11), 825-844.
- Weiss, A.P., Zalesak, M., DeWitt, I., Goff, D., Kunkel, L., & Heckers, S. (2004). Impaired hippocampal function during the detection of novel words in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 55(7), 668-675.
- Wigal, S.B., Swanson, J.M., & Potkin, S.G. (1997). Lateralized attentional deficits in drug-free and medicated schizophrenic patients. *Neuropsychologia*, 35(12), 1519-1525.
- Williams, L.M., Loughland, C.M., Gordon, E., & Davidson, D. (1999). Visual scanpaths in schizophrenia: is there a deficit in face recognition? *Schizophrenia Research*, 40(3), 189-199.
- Williams, L.M., Loughland, C.M., Green, M.J., Harris, A.W., & Gordon, E. (2003). Emotion perception in schizophrenia: an eye movement study comparing the effectiveness of risperidone vs. haloperidol. *Psychiatry Research*, 120(1), 13-27.
- Wohl, M., & Gorwood, P. (2007). Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *European Psychiatry*, 22(1), 22-26.
- Wright, I.C., Ellison, Z.R., Sharma, T.I., Friston, K.J., Murray, R.M., & McGuire, P.K. (1999). Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 35(1), 1-14.
- Wright, I.C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P.W.R., David, A.S., Murray, R.M., & Bullmore, E.T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 16-25.

Y

- Yantis, S. (2000). Goal-directed and stimulus-driven determinants of attentional control. In S. Monsell & J. Driver (Eds.), *Attention and Performance* (Vol. 18, pp. 73-103). Cambridge, MA: MIT Press.
- Yarbus, A.L. (1967). *Eye movements and vision*. New-York: Plenum Press.
- Yücel, M., Volker, C., Collie, A., Maruff, P., Danckert, J., Velakoulis, D., et al. (2002). Impairments of response conflict monitoring and resolution in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 32(7), 1251-1260.

Z

- Zalla, T., Posada, A., Franck, N., Georgieff, N., & Sirigu, A. (2001). A component analysis of action planning processes in schizophrenia: A comparison with patients with frontal lobe damage. *Cognitive Neuropsychiatry*, 6(4), 271-296.
- Zalla, T., Bouchilloux, N., Labryere, N., Georgieff, N., Bougerol, T., & Franck, N. (2006). Impairment in event sequencing in disorganised and non-disorganised patients with schizophrenia. *Brain Research Bulletin*, 68(4), 195-202.

Annexe

RÉSUMÉ

Influence de la tâche sur l'élaboration de stratégies visuelles dans la schizophrénie

Les études sur l'exploration visuelle, menées dans la schizophrénie, font état d'un profil d'exploration réduit des visages, des paysages, et des images non significatives chez ces patients. La majorité de ces études a été réalisée en condition d'exploration passive (sans instruction). De plus, des anomalies dans la coordination de séquences d'actions ont été rapportées dans cette pathologie.

Notre objectif est d'examiner si les patients schizophrènes sont capables de contrôler l'orientation spatiale de l'attention au cours de situations impliquant différents degrés de complexité : exploration passive, et exploration active (avec une tâche à réaliser). Notre première étude a comparé l'exploration visuelle en condition passive et active sur des visages. Nous avons ensuite examiné le profil d'exploration dans des situations d'intention ou d'identification d'action sur des objets ou des personnages exécutant une action. Enfin, les patients et les sujets sains ont été placés dans une situation naturelle avec réalisation d'une tâche à l'aide d'objets 3D familiers ou non.

Nos études ont montré une exploration visuelle réduite chez les patients schizophrènes en condition d'exploration passive, et une amélioration de ce profil lorsque les patients sont focalisés sur une tâche. Cependant, les patients présentaient certaines différences dans leurs stratégies d'exploration par rapport aux témoins.

ABSTRACT

Influence of the task on visual strategy development in schizophrenia

Previous studies monitoring eye movements in schizophrenia have shown reduced visual scan paths on photographs of faces, landscapes, and meaningless images. In most of these studies, visual scanning has been examined under passive free viewing condition. Moreover, patients with schizophrenia are known to exhibit disorganization in action planning.

This thesis was designed to examine whether patients with schizophrenia are able to control the spatial orientation of their attention in situations implying various degrees of complexity: free viewing, and active viewing (with a task to accomplish). First, visual scan paths in a free viewing condition were compared with active viewing conditions on faces. Secondly, we have compared visual scanning in action intention or action identification situations on objects or pictures presenting a character accomplishing an action. Finally, patients with schizophrenia and healthy participants were asked to make a natural task with familiar or unfamiliar 3D objects.

Our studies have shown a restricted visual scan path in patients with schizophrenia in free viewing condition, and an improvement of this pattern when patients have to realize a task. However, patients with schizophrenia presented different visual strategies compared to healthy participants.

Spécialité : Neurosciences

Mots-clés : Schizophrénie, oculométrie, exploration visuelle, attention, intention d'action, planification d'action.